



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

# FORMULACIÓN DE LÁGRIMAS ARTIFICIALES PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OJO SECO



Ana Gloria Velasco Ruiz



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

DOBLE GRADO EN FARMACIA Y ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

**FORMULACIÓN DE LÁGRIMAS ARTIFICIALES PARA**

**EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OJO SECO**

**ANA GLORIA VELASCO RUIZ**

Lugar de presentación: Sala de Juntas, Facultad de Farmacia.

Fecha de presentación: 06/07/2017

**DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

TUTORES: JUAN MANUEL GINÉS DORADO Y JOSE IGNACIO PÉREZ MARTÍNEZ

TIPOLOGÍA DEL PROYECTO: BIBLIOGRÁFICO

## RESUMEN:

La sequedad ocular es un problema muy frecuente, cada vez son más personas las que sufren la sintomatología característica del síndrome de ojo seco provocando molestias e inestabilidad en la visión que pueden limitar la actividad personal y profesional del paciente. El principal tratamiento para combatir esos síntomas son las lágrimas artificiales, intentan suplir la lágrima humana formando una película fluida que recubre toda la superficie ocular. Para la formulación de las lágrimas artificiales como productos oftálmicos que son deben cumplirse una serie de requisitos en cuanto a su esterilidad, osmolaridad, pH, tensión superficial y viscosidad. En este trabajo nos hemos centrado en estudiar los componentes requeridos para la elaboración de una lágrima artificial cumpliendo con los requisitos que exige esta vía de administración tomando como referencia las lágrimas artificiales comercializadas en España. Dado que el objetivo principal de la lágrima artificial es humectar y lubricar la superficie ocular, el componente primordial de estos productos es el agente humectante, las diferentes propiedades de cada uno de ellos va a determinar las características de la lágrima artificial obtenida. Aunque existen una gran variedad de sustancias que se pueden emplear para lograr el efecto humectante, destacan por su uso sobre todo las de naturaleza polisacáridica. Un aspecto muy importante es mantener la esterilidad de estos productos durante su utilización, por ello las formulaciones multidosis requieren el empleo de conservantes, aunque debido a la toxicidad que provocan y que la mayoría no son aptos para los usuarios de lentes de contacto (habituales pacientes de sequedad ocular) la tendencia actual como se ha concluido en esta investigación es evitarlos mediante formas monodosis o sistemas filtrantes.

**Palabras clave:** Ojo seco, lágrima artificial, humectante, conservante, vía oftálmica.

**ABREVIATURAS:**

<b>BAK</b>	Cloruro de benzalconio
<b>BUT</b>	Break-up time
<b>EDTA</b>	Edetato sódico
<b>LC</b>	Lentes de contacto
<b>P.S.</b>	Producto Sanitario
<b>PVA</b>	Polivinil alcohol
<b>PVP</b>	Polivinilpirrolidona
<b>SS</b>	Síndrome de Sjögren
<b>UFL</b>	Unidad funcional lagrimal

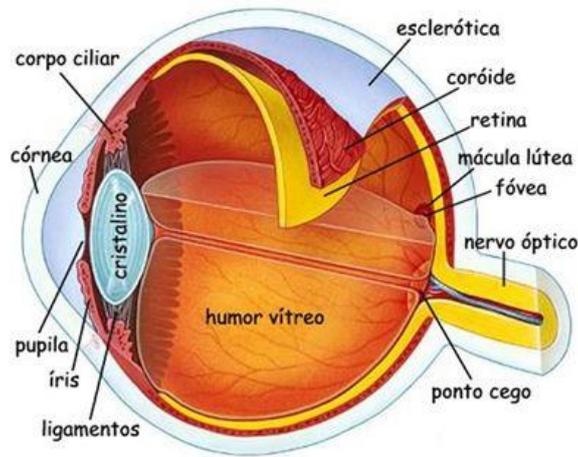
## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>1.1. FISIOLÓGÍA OCULAR</b>	<b>5</b>
<b>1.2. LÁGRIMA NATURAL</b>	<b>7</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>9</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>10</b>
<b>4.1. SÍNDROME DE OJO SECO</b>	<b>10</b>
<b>4.1.1. CONCEPTO</b>	<b>10</b>
<b>4.1.2. FACTORES DE RIESGO</b>	<b>11</b>
<b>4.1.3. CLASIFICACIONES DE OJO SECO</b>	<b>13</b>
<b>4.1.3.1. Clasificación etiológica</b>	<b>13</b>
<b>4.1.3.2. Clasificación en cuanto a su gravedad</b>	<b>16</b>
<b>4.1.4. DIAGNÓSTICO</b>	<b>16</b>
<b>4.2. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OJO SECO</b>	<b>18</b>
<b>4.2.1. LÁGRIMAS ARTIFICIALES</b>	<b>19</b>
<b>4.2.2. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE UNA LÁGRIMA ARTIFICIAL</b>	<b>19</b>
<b>4.2.2.1. pH</b>	<b>19</b>
<b>4.2.2.2. Tensión superficial</b>	<b>19</b>
<b>4.2.2.3. Osmolaridad</b>	<b>20</b>
<b>4.2.2.4. Viscosidad</b>	<b>20</b>
<b>4.2.3. DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN PARA SU APLICACIÓN COMO LÁGRIMA ARTIFICIAL</b>	<b>20</b>
<b>4.2.3.1. Vehículo</b>	<b>20</b>
<b>4.2.3.2. Isotonizantes</b>	<b>21</b>
<b>4.2.3.3. Reguladores de pH</b>	<b>21</b>
<b>4.2.3.4. Lubricantes y Humectantes</b>	<b>22</b>
<b>4.2.3.5. Conservantes</b>	<b>25</b>
<b>4.2.4. PRINCIPALES LÁGRIMAS ARTIFICIALES COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA</b>	<b>28</b>
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>36</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>37</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. FISIOLÓGÍA OCULAR

El ojo es un órgano que constituye una unidad compleja y coordinada en la que cada elemento que la forma participa en la función visual o la protege, sus particularidades van a determinar la formulación idónea para el tratamiento de sus patologías, por lo que es fundamental comprenderlas para el tratamiento de la sequedad ocular.



**Figura 1.- Fisiología ocular.**

(<http://medicinageneralonline.blogspot.com.es/2013/02/anatomia-ocular-anatomia.html>). [Consultado en Mayo 2017]

El ojo es un órgano que tiene forma esférica y está formado por tres capas concéntricas:

#### **Túnica externa**

La túnica externa del globo ocular está formada por la esclera y la córnea, la zona de fusión entre ambas se conoce como limbo.

La función de la túnica externa consiste ofrecer protección y mantener la forma del globo ocular, además proporciona una superficie para la inserción de los músculos extraoculares.

- Esclera: es una estructura blanquecina y opaca que constituye la mayor parte de la túnica externa.

- Córnea: es transparente, avascular, muy inervada y resistente. Su cara anterior está bañada por la película lagrimal y la posterior por el humor acuoso. Está organizada en tres estratos celulares: superficial, intermedio y profundo.

### **Túnica media**

También llamada capa vascular, de ella depende el metabolismo de las otras dos capas. Se pueden reconocer en ella tres regiones: coroides cuya función es nutrir las otras capas y recoger los productos de desecho, cuerpo ciliar muy vascularizado y pigmentado se encarga de producir el humor acuoso y el iris con una abertura central se encarga de regular la entrada de luz en el ojo, la presencia de melanocitos le aporta un color característico.

### **Túnica interna: retina**

La retina es una membrana delgada, transparente y vascularizada. Presenta 10 capas que son: epitelio pigmentario, capa de fotorreceptores, membrana limitante externa, capa nuclear o granular externa, capa plexiforme externa, capa nuclear o granular interna, capa plexiforme interna, capa de las células ganglionares, capa de las fibras del nervio y membrana limitante interna.

En la retina central está situada la mácula lútea, que presenta una depresión llamada fovea central. También se halla el disco óptico, que se denomina punto ciego, por la ausencia de fotorreceptores. En las diferentes capas de la retina podemos encontrar los siguientes tipos de células: fotorreceptores, células horizontales y amacrinas, células bipolares y células ganglionares. La retina genera impulsos nerviosos en respuesta a estímulos luminosos que recibe, los cuales son transmitidos al cerebro para su interpretación (García-Feijoó y Pablo-Júlvez., 2012).

En el ojo se diferencian dos cámaras. La cámara anterior que es una pequeña cavidad situada por detrás de la córnea y por delante del iris, está llena de humor acuoso. Su cara anterior está formada por el endotelio corneal, y en su cara posterior por la cara anterior del iris, y en su parte central con la parte anterior del cristalino. En el margen periférico se sitúa la red trabecular con sus canales para drenar el humor acuoso. La cámara posterior una pequeña cavidad, llena también de humor acuoso. Rodeada por

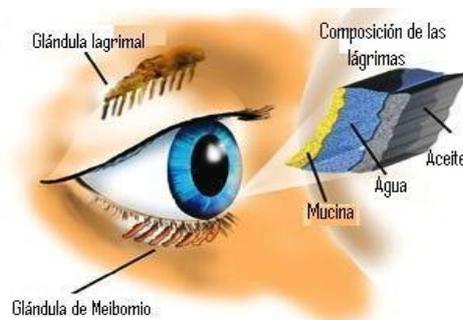
la cara posterior del iris, por el cuerpo ciliar y por el cristalino. Se comunica con la con la cámara anterior a través de la pupila.

Otras estructuras fundamentales en el ojo son:

- Cuerpo vítreo: es un gel transparente que llena el interior del globo ocular. Está formado principalmente de agua y, además, de fibras colágenas, proteoglicanos y ácido hialurónico.
- Cristalino: es una lente biconvexa, transparente y elástica, es avascular y carece de inervación. Forma, junto con la córnea, el humor acuoso y el cuerpo vítreo, el sistema dióptrico del ojo.
- Conjuntiva: es una delgada membrana, mucosa y transparente, que recubre la parte interna de los párpados.

## 1.2. LÁGRIMA NATURAL

La lágrima es una película fluida que recubre la córnea y conjuntiva cuyas funciones son evitar la desecación corneal, mantener el poder de refracción (una ruptura de la película lagrimal afecta a la agudeza visual), intervenir en la nutrición de la superficie ocular facilitando la entrada de oxígeno y tiene un papel importante en la defensa contra infecciones (debido a la presencia de inmunoglobulina A, lactoferrina y lisozimas). La película lagrimal está compuesta por tres capas, la más externa lipídica, una intermedia acuosa (que constituye el 90 % de la lágrima) y una capa de mucina que está en contacto con la córnea (Figura 2).



**Figura 2.-** Capas que constituyen la película lagrimal.

(<http://blog.ciencias-medicas.com/wp-content/uploads/2010/07/Las-l%C3%A1grimas1.jpg>). [Consultado en Marzo 2017]

El sistema lagrimal está formado por la glándula lagrimal principal la cual es la productora fundamental de lágrima refleja; por las glándulas lagrimales accesorias (glándulas de Wolfring, Manz y Krause) productoras de la secreción basal de lágrima; la conjuntiva bulbar y la córnea en las que se encuentran las células calciformes encargadas de secretar el mucus responsable de dar estructura a la película lagrimal. En este sistema también están incluidos la conjuntiva tarsal, el epitelio corneal y las glándulas de Meibomio las cuales son glándulas sebáceas encargadas de secretar el componente lipídico de la película lagrimal que influye en su grado de evaporación.

La lágrima natural tiene una compleja composición siendo el agua el principal componente (98.3%), seguido de sales (1%), proteínas y glicoproteínas (0.7%). A su vez la lágrima se divide en dos fracciones, la estructural y la activa. La fracción estructural es la más abundante y su función es mantener la estructura laminar de la película lagrimal mientras que la activa es cuantitativamente más escasa y consta de enzimas, nutrientes y bacteriostáticos (Benjamin et al., 1983). Contiene un gradiente de mucinas en la que disminuye su concentración desde la superficie ocular hasta la capa más externa de la lágrima y su función es crear la tensión superficial necesaria para que la distribución de la película lagrimal y su adherencia a la superficie ocular sean adecuadas. La osmolaridad de la lágrima en condiciones normales es  $302 \pm 9.7$  mOsm/L (Kantor, 2010).

El tratamiento principal en la sequedad ocular es el uso de lágrimas artificiales, en su formulación se busca obtener un producto farmacológico similar a la lágrima, pero ninguna lágrima artificial puede reproducir exactamente a la lágrima natural ya que no todos sus componentes son perfectamente conocidos y además la producción de lágrima natural es constante mientras que las artificiales se administran puntualmente. Estas condiciones llevan a formular lágrimas artificiales de tal forma que no sólo reproduzcan las características de las lágrimas naturales, sino que incorporen otras nuevas, como durar más tiempo en la cuenca lacrimal que la lágrima natural. En esta revisión bibliográfica se trata de identificar los componentes requeridos a la hora de formular una lágrima artificial que cumpla los requisitos de esta vía de administración y el objetivo lubricante buscado.

## 2. OBJETIVOS

En primer lugar el objetivo del presente trabajo de investigación fue identificar los factores de riesgo que pueden favorecer la presencia de sequedad ocular en la población y establecer sus posibles causas.

En segundo lugar nos planteamos establecer los requisitos y los posibles componentes de una formulación oftálmica de lágrimas artificiales en base a la información bibliográfica al respecto.

Por último, realizamos un estudio de las formulaciones de lágrimas artificiales existentes en el mercado español, con el fin de discernir entre las distintas opciones teóricas cuales son las más utilizadas a nivel industrial.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

El proceso de documentación de este trabajo se ha realizado empleando PubMed, ScienceDirect, artículos de revistas, libros y páginas web a partir del 10 de febrero de 2017. Podemos enumerar tres etapas claramente diferenciadas:

Una búsqueda inicial, que se centró en la búsqueda de información sobre la patología de la sequedad ocular en general y el empleo de lágrimas artificiales para su tratamiento que nos permitió una aproximación al volumen de información publicado sobre el tema, así como definir las palabras clave para una segunda búsqueda, más específica. Como palabras clave se eligieron “ojo seco, lágrima artificial, humectante, conservante, vía oftálmica” para la búsqueda en español y “dry eye, eye drops, preservative, ophtalmic” para la búsqueda en inglés.

Por último, se realizó una tercera búsqueda más exhaustiva, para localizar o intentar localizar la bibliografía citada en los artículos seleccionados considerados de mayor interés. Una vez finalizada la búsqueda bibliográfica e identificados los artículos más relevantes para el tema de la revisión, se procedió a una selección de los mismos para incluirlos en la bibliografía de este trabajo fin de grado.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. SÍNDROME DE OJO SECO

#### 4.1.1. CONCEPTO

El ojo seco según recoge el Informe del Subcomité de definición y clasificación del Taller internacional sobre ojo seco (DEWS, 2007) es una enfermedad multifactorial de la lágrima y de la superficie ocular que se manifiesta con molestias, alteraciones de la visión e inestabilidad de la película lagrimal que puede provocar daño en la superficie ocular. Normalmente afecta de forma bilateral y crónica. Se acompaña de aumento de osmolaridad de película lagrimal e inflamación de la superficie ocular (Tomlinson et al., 2006).

Se considera que el ojo seco es una alteración la Unidad Funcional Lagrimal (UFL), sistema que incluye las glándulas lagrimales, la superficie ocular (córnea, conjuntiva y glándulas de Meibomio), los párpados y los nervios sensitivos y motores que los conectan.

La UFL regula los diferentes elementos de la película lagrimal y está condicionada por factores ambientales, endocrinos y corticales. Su función es preservar la integridad de la película lagrimal, la transparencia corneal y la calidad de las imágenes proyectadas a la retina (Stern et al., 2004).

Las enfermedades o daño de cualquiera de los componentes de la UFL, pueden desestabilizar la película lagrimal y manifestarse como sequedad ocular (Kantor, 2010). Al desestabilizarse la película lagrimal se produce la desecación del epitelio corneal y la mucina no se fija, por lo tanto el agua es repelida por la superficie corneal afectada.

La manifestación de los síntomas implica la activación de los nervios sensoriales de nocicepción en la superficie ocular. Estos síntomas son: ardor ocular, sensación de cuerpo extraño, prurito, visión borrosa, disminución de la visión, sequedad, fotofobia, fatiga ocular y ojo rojo.

#### 4.1.2. FACTORES DE RIESGO

Tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica, hemos podido comprobar que existen numerosos factores de riesgo que pueden favorecer la presencia de sequedad ocular en la población:

- El envejecimiento provoca la atrofia de las glándulas lacrimales, a partir de los 40 años, la producción de lágrima se reduce un 40%. Debido al envejecimiento de la población la prevalencia de esta enfermedad cada vez es mayor, una de cada tres personas mayores de 65 años puede padecer sequedad ocular (Óptica Alomar, 2015).

- Las condiciones ambientales como el calor, sequedad, viento y uso de aire acondicionado aumentan la evaporación de la lágrima, también supone un agravante la exposición a ambientes con alta contaminación (Óptica Alomar, 2015).

- La menopausia es una de las causas más frecuentes de ojo seco. La disminución de las hormonas sexuales estrógeno y progesterona provocan alteraciones en la superficie del epitelio ocular y alteraciones en la secreciones de la glándula lagrimal y glándulas de Meibomio. Como consecuencia estas pacientes refieren con frecuencia una sensación de “arenilla” molesta en el ojo, la sintomatología suele acompañarse de un cuadro depresivo. Es fundamental en estos casos abordar el problema de forma conjunta entre oftalmólogo y ginecólogo, pues solo el tratamiento ocular no resolverá el problema. El tratamiento oftalmológico va dirigido a las zonas sensibles a los cambios hormonales mediante colirios y antiinflamatorios para la mejora de la glándula lagrimal. Por otro lado el tratamiento sistémico va encaminado a regular los síntomas asociados a los cambios hormonales. En estos tratamientos a pesar de que han sido principalmente los niveles bajos de estrógenos los que se han asociado con síntomas de sequedad ocular, los niveles bajos de andrógenos son un factor importante en su etiología. El tratamiento con andrógeno sistémico o local ha mostrado resultados prometedores en la mejora de los síntomas (Sriprasert et al., 2016).

- La administración de algunos fármacos puede agravar o provocar un ojo seco (Óptica Alomar, 2015). La hiposecreción lagrimal desaparece al poco tiempo de abandonar la

medicación. Los fármacos que pueden provocar problemas de sequedad ocular son: ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos, antiparkinsonianos, antihipertensivos, diuréticos, antiestrogénicos, anticonceptivos y toxina botulínica.

- Déficit de grasas esenciales (omega 3), altera la secreción de las glándulas de Meibomio. Por consiguiente, un aporte de omega 3 complementario supone un beneficio para pacientes de con sequedad ocular. En un estudio realizado (Kangari et al., 2013) con 64 pacientes con síntomas de sequedad ocular los resultados demostraron que el consumo oral de ácido grasos omega 3 se asocia con una disminución de la tasa de evaporación lagrimal, una mejora en los síntomas y un aumento de secreción lagrimal.

- Enfermedades sistémicas normalmente autoinmunes: artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, síndrome de Steven-Johnson y enfermedades del colágeno (Óptica Alomar, 2015).

- Uso de pantallas de visualización: disminuye la frecuencia de parpadeo debido al grado de fijación y concentración, de tal forma que no se distribuye la lágrima adecuadamente. Se recomienda parpadear de forma consciente cada cierto tiempo de forma lenta y haciendo un barrido completo (Vicente-Herrero et al., 2014).

- Lentes de contacto: el uso de las lentes de contacto rompe la armonía fisiológica de la superficie ocular. La película lagrimal se separa en porciones, una porción prelental, otra postlental y otra en forma un menisco alrededor de la lente de contacto. En el caso de las lentes de contacto blandas también se forma una porción intralental. La integridad de la película lagrimal es importante para el correcto movimiento y anclaje de la lente, por lo que es previsible que los usuarios de lentes de contacto puedan tener diversos problemas en el movimiento y en el centrado de las lentes de contacto, así como en el confort. El uso de lentes de contacto disminuye el estímulo de parpadeo por lo que la evaporación de la lágrima aumenta, también se ve disminuida la producción refleja de lágrima generando un déficit cuantitativo de lágrima. El déficit también es cualitativo debido a la deficiencia de las glándulas de Meibomio lo cual añade inestabilidad a la película lagrimal. A todo esto, hay que añadir que la evaporación de la lágrima está más favorecida ya que la película lagrimal prelental es

más fina y tiene un tiempo de rotura menor al habitual. En este sentido, el uso de lágrimas artificiales puede mejorar la sintomatología del ojo seco asociado al uso de lentes de contacto, mejorando el confort y calidad visual (Torrás y Moreno, 2006).

- Cirugía ocular: refractiva y de cataratas. En la cirugía de cataratas la irritación y la exposición prolongada durante la intervención puede causar degeneración epitelial, disminuyendo la sensibilidad corneal. Tiene como consecuencia una disminución en el parpadeo que es lo que provoca la sequedad ocular tras la cirugía (DEWS, 2007). El principal factor que determina que el paciente que se somete a cirugía refractiva desarrolle ojo seco es la disfunción lagrimal preexistente, en un estudio realizado (Tanbakouee et al., 2016) con pacientes sometidos a cirugía refractiva, los pacientes con ojo seco preoperatorio presentaron un aumento de los síntomas de sequedad ocular a los 3, 6 y 12 meses tras la operación en comparación a los pacientes sin ojo seco preoperatorio.

#### **4.1.3. CLASIFICACIONES DEL OJO SECO**

##### **4.1.3.1. Clasificación etiológica**

Según su etiopatogenia el ojo seco puede dividirse en dos grandes categorías que pueden darse de forma aislada o combinada. Éstas son el ojo seco por déficit de secreción lagrimal o hipolacrimea y el ojo seco evaporativo, a su vez estas dos grandes categorías se subdividen en diferentes tipos (DEWS, 2007) (Figura 3).

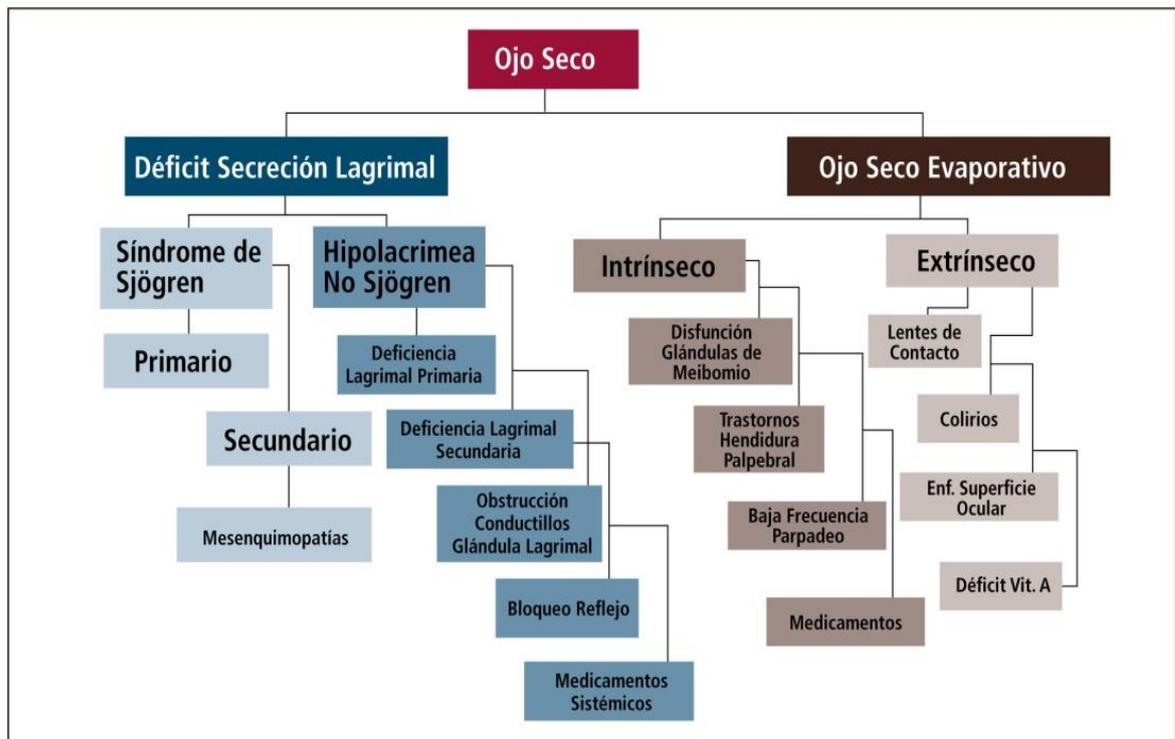
##### **Déficit de secreción lagrimal o Hipolacrimea**

Consiste en la disminución de la secreción y volumen lagrimal, esto repercute en un aumento de la osmolaridad lagrimal. Su causa reside en la destrucción o disfunción de los acinos glandulares. El aumento de la osmolaridad lagrimal supone también un aumento en la osmolaridad de las células de la superficie ocular que desencadena una cascada de eventos inflamatorios (DEWS, 2007).

1. Hipolacrimea por Síndrome de Sjögren(SS): el SS es una exocrinopatía en la que las glándulas lagrimales y salivales son atacadas por un proceso autoinmune. Células T activadas (CD4) se infiltran en las glándulas causando daño acinar, lo

que produce una hiposecreción lagrimal y salival. La inflamación glandular lleva a la expresión de autoantígenos en la superficie de las células epiteliales. El SS se considera primario cuando la hipolacrimia se asocia a síntomas de boca seca denominado xerostomía, en presencia de autoanticuerpos, evidencia de reducción en la secreción salival y biopsia de glándulas salivales menores con infiltración linfocítica (Vitali et al., 1993).

El SS es secundario cuando se suman a las características descritas para el SS primario la presencia de una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, como la artritis reumatoide (principal causa de SS secundario).



**Figura 3.- Clasificación Ojo Seco (Kantor, 2010).**

2. Hipolacrimia no Sjögren: la hipolacrimia no relacionada al SS se da cuando se ha excluido el componente sistémico autoinmune subyacente en el SS. Estas se pueden dividir en deficiencias primarias de la glándula lagrimal, deficiencias secundarias de la glándula lagrimal, obstrucción de los ductos de las glándulas y la hiposecreción refleja.

- Deficiencias primarias de la glándula lagrimal: la causa más frecuente de hipolacrimia no relacionada al SS es la hipolacrimia asociada a la edad y se caracteriza histológicamente por fibrosis periductal e interacinar, pérdida en la vascularización paraductal y atrofia acinar. Otras causas de hipolacrimia no relacionada al SS son la alacrimia congénita, asociada al Síndrome de Allgrove, el Síndrome de Riley Day, que es una enfermedad autosómica recesiva en que además del ojo seco los pacientes se caracterizan por una insensibilidad al dolor y una marcada falta de lagrimeo reflejo y emocional. Hay una anomalía en la inervación simpática cervical y parasimpática de la glándula lagrimal y una inervación sensitiva defectuosa de la superficie ocular.
- Deficiencias secundarias de la glándula lagrimal: la falta de secreción lagrimal se debe a la infiltración inflamatoria de la glándula lagrimal, como ocurre en la Sarcoidosis, Linfomas, SIDA en que a diferencia del SS la infiltración lagrimal es con un predominio de linfocitos CD8.
- Obstrucción de los conductos de las glándulas: la obstrucción de los conductos tanto de la glándula lagrimal principal como de las accesorias, va a provocar una hiposecreción lagrimal y puede ser causada por cualquier forma de conjuntivitis cicatrizante.
- Hiposecreción refleja: puede producirse por un bloqueo sensitivo o por un bloqueo motor. En el bloqueo sensitivo disminuye la producción de lágrima, así como la frecuencia de parpadeo con el consiguiente aumento de evaporación (Battat et al., 2001). Por otro lado, las glándulas lagrimales tienen inervación parasimpática (vía eferente), daños en esta vía como los que producen algunos fármacos bloqueando la inervación parasimpática provocan la hipolacrimia.

### **Ojo seco evaporativo**

Se debe a la pérdida de agua desde la superficie ocular expuesta, en presencia de secreción lagrimal normal. Las causas pueden separarse en intrínsecas y extrínsecas. Las causas intrínsecas son las que afectan estructuras palpebrales o la dinámica del

parpadeo mientras que las extrínsecas se deben al uso de lentes de contacto o conjuntivitis que afectan a la superficie ocular.

#### 4.1.3.2. Clasificación en cuanto a su gravedad

En el ojo seco existe 4 niveles de gravedad, que van a depender de los signos y síntomas que refiera el paciente. Estos niveles se recogen en la clasificación Delphi (Tabla 1).

**Tabla 1.-** Clasificación Delphi de gravedad de Ojo Seco (Merayo-Lloves y Murube del Castillo, 2007)

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

#### 4.1.4. DIAGNÓSTICO

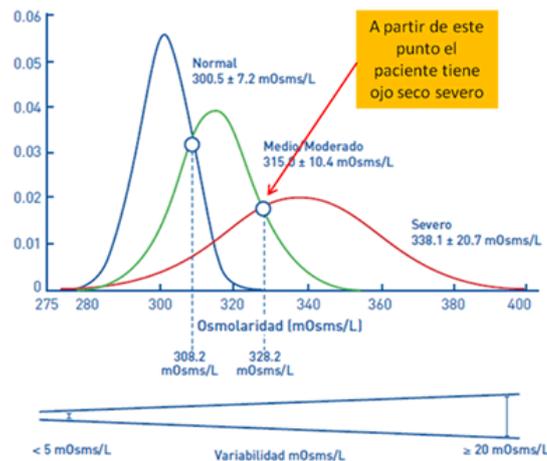
Para evaluar la producción de lágrima y la película lagrimal en el diagnóstico de ojo seco las principales pruebas empleadas son la prueba de Schirmer, pruebas de tinción y medida de la osmolaridad.

En el test de Schirmer se le coloca al paciente la punta de una tira especial de papel dentro del párpado inferior de ambos ojos pues se examinan al mismo tiempo. Antes

del examen se aplicaran gotas oftálmicas anestésicas para evitar el lagrimeo reflejo debido a la irritación provocada por la tira. Valores inferiores a 10 mm/5 min de lágrima en la tira indican cierto grado de sequedad ocular en el paciente.

En las pruebas de tinción, el colorante de primera elección para el diagnóstico de ojo seco es la fluoresceína, es un colorante hidrosoluble que tiñe los espacios intercelulares y permite detectar defectos epiteliales. La tinción se realiza instilando la fluoresceína al 1-2% v/v utilizando unas tiras impregnadas que se aplican sobre la conjuntiva bulbar. La exploración debe realizarse 2 minutos después de la instilación empleando la lámpara de hendidura y el filtro azul cobalto. La ausencia de tinción indica integridad de epitelio corneal. Existen otros colorantes como son el rosa de bengala que es un derivado de la fluoresceína el cual tiñe los filamentos mucosos y las células muertas de la conjuntiva y cornea, otro colorante es el verde de lisamina que tiñe la mucina y las células epiteliales degeneradas, los patrones de estos dos últimos son similares pero la ventaja del verde de lisamina frente al rosa de bengala es que no produce molestias ni irritación tras su instilación, permitiendo mayor contraste para la observación de vasos sanguíneos y hemorragias (Pinto et al., 2012).

La medida de la osmolaridad, entendiendo la osmolaridad como la cantidad de soluto disuelto en un volumen de muestra, es un indicador indirecto de la dinámica lagrimal.



**Figura 4.-** Valores de la osmolaridad de la lágrima según el grado de sequedad ocular.

(<http://www.clinicarementeria.es/pruebas-diagnosticas/diagnostico-osmolaridad-lagrimal-tearlab>). [Consultado en Marzo 2017]

Unos valores de osmolaridad elevados ponen de manifiesto una elevada evaporación de la lágrima o una baja secreción de esta. Valores superiores a 310 mOsm/L se relacionan con la sequedad ocular (Tomlinson et al., 2005).

Existe una gran variedad de test para el diagnóstico del ojo seco, sin embargo el uso de la mayoría no está generalizado por su baja especificidad y sensibilidad o por la dificultad de realización en la práctica clínica diaria. Los más empleados son los anteriormente descritos y suelen emplearse en combinación ya que no tienen capacidad diagnóstica suficiente por sí solos. Como complemento en el diagnóstico resulta de utilidad el cuestionario de McMonnies (McMonnies et al., 1998) en el que se valoran los síntomas referidos por el paciente: picor, sensación de arenilla, molestia, sequedad y quemazón. La frecuencia con la que se padecen estos síntomas es un indicador de ojo seco (García et al., 2004).

#### **4.2. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OJO SECO**

El principal tratamiento de la sequedad ocular son las lágrimas artificiales, pero existen otros que pueden emplearse como complemento o alternativa a las lágrimas artificiales ya que el tratamiento ideal para abordar esta patología es multifactorial. Algunos de estos tratamientos son:

- Secretagogos: parasimpaticomiméticos como la pilocarpina oral que aumenta la producción lagrimal mejorando la sintomatología de sequedad ocular. Es útil en el síndrome de Sjögren.
- Antiinflamatorios: se emplea principalmente ciclosporina tópica debido al origen parcialmente inflamatorio del ojo seco.
- Vitamina A: por vía tópica la vitamina A es un buen complemento ya que es esencial para el crecimiento epitelial normal y su déficit puede provocar sequedad en la superficie ocular y queratinización en los casos graves.
- Ácidos grasos poliinsaturados: van a influir en la composición fosfolipídica de la secreción glandular y van a suponer un aumento en la cantidad y grosor del film lipídico (Bhargava et al., 2013). Se ha demostrado una mejoría en un 71% del BUT alargando la retención de la película lagrimal y un aumento en el volumen lagrimal valorado con el Test de Schirmer.

- Terapias no farmacológicas: la más empleada es la oclusión del sistema de drenaje de la lágrima; su objetivo es mejorar la calidad y la cantidad del componente acuoso. Está reservada para los casos severos.

#### **4.2.1. LÁGRIMAS ARTIFICIALES**

Las lágrimas artificiales son un producto farmacéutico/sanitario administrado por vía tópica con el fin de aliviar la sintomatología del paciente con ojo seco, intenta suplir la lágrima humana emulando su alto contenido hídrico y sus características físico-químicas: osmolaridad, pH, viscosidad y tensión superficial (Torras y Moreno, 2006). Son preparados oftálmicos por lo que su definición adaptada según la Real Farmacopea Española 5ª ed. las lágrimas artificiales serían preparaciones estériles líquidas o semisólidas destinadas a ser administradas en el globo ocular con el fin de conseguir lubricación ocular.

#### **4.2.2. CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS DE UNA LÁGRIMA ARTIFICIAL**

Las lágrimas artificiales intentan emular las características físico-químicas de la lágrima natural y como preparado oftálmico que son, deben cumplir una serie de requisitos que comentamos a continuación:

##### **4.2.2.1. pH**

El pH de las lágrimas artificiales debe ser neutro o ligeramente alcalino para alterar lo menos posible el epitelio corneal (Torras y Moreno, 2006).

##### **4.2.2.2. Tensión superficial**

La tensión superficial que tiene la lágrima es lo que hace que se extienda por la superficie del ojo y determina su humectabilidad. La tensión superficial que tiene el agua es mucho mayor, por tanto se forman gotas en contacto con el epitelio. La presencia de factores surfactantes en la lágrima hace que la tensión superficial disminuya, para que un líquido recubra adecuadamente un sólido su tensión superficial debe ser menor a la de este. La tensión superficial crítica del epitelio corneal es de 28 dinas/cm, por otra parte la superficie corneal se cubre de mucinas aumentando su tensión superficial crítica a 38 dinas/cm (Torras y Moreno, 2006).

#### **4.2.2.3. Osmolaridad**

La osmolaridad la determina la presencia de electrolitos, los más utilizados en las lágrimas artificiales son el cloruro de sodio, cloruro potásico, cloruro cálcico y cloruro magnésico. La mayoría de las lágrimas artificiales son hipoosmolares con el objetivo de disminuir la hiperosmolaridad lagrimal del paciente con sequedad ocular y así restablecer la osmolaridad normal fisiológica. La osmolaridad fisiológica de la lágrima oscila alrededor de los 300 mOsm/L. Hemos de tener en cuenta que una osmolaridad menor de 100 mOsm/L irrita el ojo y produce edema corneal (Torras y Moreno, 2006).

#### **4.2.2.4. Viscosidad**

La viscosidad es la resistencia a la fricción entre las moléculas que constituyen un fluido. La lágrima natural es ligeramente más viscosa que el agua, las lágrimas artificiales deben ser isoviscosas o hiperviscosas para proporcionar una buena lubricación. La viscosidad de la lágrima natural es 1.05–5.97 cP (Aldrich et al., 2013), los colirios con una viscosidad superior a esta son considerados hiperviscosos. Lo ideal es conseguir un buen equilibrio en cuanto a la viscosidad porque si llega a ser excesiva la lágrima artificial presenta dificultad a la hora de ser extendida por medio del parpadeo produciendo molestia y visión borrosa (Torras y Moreno, 2006).

### **4.2.3. DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN PARA SU APLICACIÓN COMO LÁGRIMA ARTIFICIAL**

#### **4.2.3.1. Vehículo**

La elección del vehículo para la formulación va a depender del sistema fisicoquímico elegido para nuestro producto, que puede ser un preparado líquido o semisólido. Para un preparado líquido el vehículo de elección será agua purificada o agua para inyectables. La Real Farmacopea Española 5ª ed. recoge que el agua purificada es el agua destinada a la preparación de medicamentos que no deben ser necesariamente estériles y exentos de pirógenos, salvo excepción justificada y autorizada. Se prepara por destilación o intercambio iónico a partir de agua destinada al consumo humano.

Por otro lado, el agua para inyectables es el agua destinada a la preparación de medicamentos de administración parenteral cuyo vehículo es acuoso, es un líquido transparente, incoloro, insípido y exento de pirógenos obtenida a partir de la destilación de agua purificada.

Mientras que, si el preparado es semisólido en forma de gel, el vehículo empleado dependerá si es un oleogel para el cual se emplea parafina, o si es un hidrogel que se emplea agua purificada, glicerol o propielinglicol. En el caso de ser un preparado semisólido en forma de pomada lipófila se emplean vaselina, parafina y aceites vegetales. Si es una pomada que absorbe agua los vehículos empleados son los mismos que para las pomadas lipófilas solo que se incorporan emulgentes acuo-oleosos como la lanolina según establece la Real Farmacopea Española 5ª ed.

#### **4.2.3.2. Isotonizantes**

Las lágrimas son isotónicas (0.9% NaCl), la isotonía varía en función de los iones disueltos. Para el ajuste de isotonía en la formulación de las lágrimas artificiales se emplea principalmente NaCl, aunque también están presentes otros isotonizantes como son el sulfato sódico, el cloruro potásico, el nitrato potásico y cloruro magnésico entre otros.

#### **4.2.3.3. Reguladores de pH**

Como ya se ha comentado anteriormente el pH que se busca en la formulación de las lágrimas artificiales es neutro o ligeramente alcalino, para conseguir este objetivo se emplean reguladores de pH como hidróxido sódico o ácido clorhídrico y tampones, el más empleado en estas formulaciones es el tampón fosfato (fosfato sódico monobásico/ fosfato sódico dibásico) aunque también podemos encontrar el tampón bórico/borato.

#### 4.2.3.4. Lubricantes y Humectantes

Son un componente transcendental en la formulación y se pueden clasificar atendiendo a su naturaleza en:

##### A. Polisacáridos

##### **A.1. Mucílagos**

Los mucílagos tienen propiedades viscosizantes y adhesivas, son soluciones hechas a partir de gomas vegetales o celulosas. Contienen polisacáridos generalmente unidos a ácidos urónicos. Los mucilagos se emplean generalmente para dar viscosidad a la lágrima, tienen poco efecto a nivel de la tensión superficial y de la presión osmótica.

Existen dos tipos, los derivados celulósicos tradicionalmente más utilizados (Hidropropilmetilcelulosa y Carboximetilcelulosa), y los derivados de las gomas (Hidroxipropil-guar) (Gegúndez, 2013).

- Hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa): la hipromelosa es un éter metílico de celulosa, originalmente es un compuesto químico en forma de gránulos de color blanco, es inodoro, insípido y soluble en agua. La solución de hipromelosa al 1% p/v empleada en la formulación de las lágrimas artificiales da lugar a una acción lubricante y protectora al extenderse sobre la conjuntiva ocular, además prolonga el tiempo de contacto con la superficie ocular ya que reduce la tensión superficial e incrementa la viscosidad. Su índice de refracción a la concentración empleada (1% p/v) es muy similar al de la lágrima natural (1.333).

- Carboximetilcelulosa (Carmelosa): es un polisacárido de alto peso molecular derivado de la celulosa formado por grupos carboximetil enlazado a grupos hidroxilo, a menudo se emplea en forma de sal como carboximetilcelulosa de sodio. Una de sus principales ventajas al emplearlo en la formulación de lágrimas artificiales es el prolongado tiempo de permanencia en la superficie ocular debido a que en solución acuosa reduce la tensión superficial y aumenta la viscosidad de la lágrima. La carmelosa se adhiere bien a la córnea y a la conjuntiva proporcionando una adecuada humectación, debido a su elevado peso molecular es poco probable que penetre en la córnea.

Su eficacia se ha demostrado que es dependiente de la dosis empleada en la formulación, observando una mayor eficacia al 1% p/v que al 0,5% p/v (Garrett y et al., 2007) aunque se comercializa en ambas concentraciones. Las responsables de la eficacia son sus propiedades físicas mucoadhesivas y viscosas que contribuyen al tiempo de retención en la superficie ocular y es muy superior a la de otros mucílagos empleados (Greene et al., 1992).

- Hidroxipropil-guar (HP-guar): es un derivado de la goma guar, polímero de manosa y galactosa. Es de los más recientemente incluidos en el mercado y ha supuesto una innovación debido a su peculiar comportamiento (Christensen et al., 2004). A pH neutro es totalmente líquido mientras que cuando el pH se vuelve alcalino y en presencia del ion borato se produce una reacción de gelificación. La ventaja que presenta este sistema es que la reacción química que da lugar a la gelificación in situ en el ojo del paciente es directamente proporcional a la concentración y al pH, consiguiendo por tanto el grado de viscosidad idóneo para cada paciente.

### **A.2. Dextranos**

El dextrano o poli-D-glucosa es un polímero ramificado de glucosa, ligeramente ácido. El empleado en los colirios de lágrima artificial es el dextrano 70.

### **A.3. Mucopolisacáridos**

Los mucopolisacáridos son sustancias viscoelásticas, su viscosidad varía según estén situadas estas sustancias entre dos zonas, la viscosidad será elevada, o si están sometidas a un movimiento como por ejemplo el del parpadeo la viscosidad será baja. Esta propiedad de los mucopolisacáridos es la responsable de que produzcan menor visión borrosa que los polímeros de celulosa, además tienen una tensión superficial que se asemeja más a la humana. El principal mucopolisacárido empleado es el ácido hialurónico. El ácido hialurónico se comercializa a concentraciones de 0.1%, 0.15% y 0.18% p/v, a mayor concentración menor tensión superficial y el contacto con la superficie ocular será mayor. Dando mejor resultados las formulaciones hipotónicas que las isotónicas (Aragona et al., 2002).

## B. Polímeros sintéticos:

Se emplean derivados del vinilo a los que se unen grupos funcionales diversos que le confieren las características deseadas, es decir, alta hidrosolubilidad, buena tensión superficial y buenas propiedades estabilizadoras de la película lagrimal.

### **B.1. Alcohol polivinílico (PVA)**

El alcohol polivinílico es un polímero sintético de alcohol vinílico que se obtiene por hidrólisis del acetato de polivinilo. Se emplea en los colirios a una concentración del 1,4% p/v tiene baja viscosidad pero permanece en la cuenca lagrimal durante 30 minutos por su buena absorción al epitelio.

### **B.2. Povidona (PVP)**

La povidona o polivinilpirrolidona es un polímero lineal de 1-vinil-2-pirrolidona. Es soluble en agua y alcohol. Actúa como un surfactante no iónico, reduce la tensión superficial de la solución salina en la que está disuelta facilitando así su extensión sobre la superficie ocular y la humectación del epitelio. Es poco viscoso y se encuentra en el mercado a diferentes concentraciones (0,6%, 2%, 5% p/v), cuando la concentración es superior al 3,5 % p/v es necesario aumentar la viscosidad de la solución (Torras y Moreno, 2006).

### **B.3. Carbómero**

Es un polímero del ácido acrílico, una cadena de alto peso molecular lo cual le confiere mayor viscosidad respecto a los otros derivados del vinilo manteniendo la baja tensión superficial y la alta hidrofilia de este grupo. Tiene en su estructura molecular un gran número de grupos carboxilos que son los responsables de de la propiedad más característica de esta molécula, estos grupos hidroxilos le permiten al entrar en contacto con el agua aumentar el volumen y la viscosidad del líquido formando un gel. Los más usados en clínica son el carbómero 934P, carbómero 940 y carbómero 974P a una concentración de 0,3%, 0,2% y 0,25% p/v respectivamente. Se caracterizan por tener un alto tiempo de permanencia y producen visión borrosa transitoria por lo que su aplicación debe ser nocturna.

#### **B.4. Polietilenglicol**

Es un polímero del óxido de etileno, su viscosidad aumenta con el peso molecular, tiene buenas propiedades surfactantes por lo que disminuyen la tensión superficial y posee una buena adhesión a las mucosas.

#### **C. Lípidos**

Los lípidos son sustancias orgánicas formadas por ésteres de ácidos grasos con glicerol, colesterol, etc., son insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos. Las ceras son ésteres de ácidos grasos con alcoholes de cadena larga, en la cuenca lagrimal actúan como lubricantes y viscosizantes a la vez que contribuyen a formar la capa lipídica de la película lagrimal. Las más empleadas son la parafina, vaselina y lanolina, y en el caso de formular una pomada constituyen el vehículo de la formulación (Torras y Moreno, 2006).

Hemos de señalar que en este caso es frecuente la presencia de agentes emulgentes en la formulación y la ausencia de agua, es decir el vehículo desde el punto de vista tecno farmacéutico sería una base de absorción, pero tras su aplicación la captación de agua de la lágrima natural por parte del preparado convierte al producto en una emulsión, con las consiguientes ventajas de miscibilidad con la lágrima.

#### **4.2.3.5. Conservantes**

Todo preparado oftálmico debe ser estéril, por lo que ha de prepararse en condiciones de asepsia y mantenerlas durante su uso. Existen tres posibles presentaciones a la hora de comercializar una lágrima artificial, que va a condicionar la necesidad o no de emplear un agente conservante en la formulación. Así, podemos elegir entre un envase monodosis, envase multidosis convencional o bien envase multidosis con sistema ABAK.

Los envases monodosis tal y como se recoge en la Real Farmacopea Española 5ª ed. no requieren conservantes, ya que presentan muy poco volumen de líquido (0.3-0.5 mL) y están pensados para un solo uso.

En los envases multidosis convencionales son necesarias sustancias conservantes para garantizar la esterilidad durante su uso, es decir sustancias capaces de destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos. El inconveniente que presentan los conservantes son efectos secundarios de tipo alérgico y tóxico. Se conoce que la toxicidad que provocan los conservantes es dosis dependiente (Ta et al., 2015). A pesar de que se emplean a muy bajas concentraciones, pueden romper las uniones intercelulares y desencadenar apoptosis y si se emplean a altas dosis pueden llegar a provocar necrosis celular.

Entre los conservantes más empleados en la formulación de las lágrimas artificiales destacan:

- Derivados mercuriales: un ejemplo de este tipo es el timerosal, actualmente está en desuso ya que tiende a producir reacciones alérgicas tras un uso crónico, provoca reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan en forma de conjuntivitis papilar gigante. Sin embargo su toxicidad epitelial es menor respecto a otros conservantes.
- Alcoholes: el clorbutanol, es un disolvente lipídico por lo que actúa a nivel de la pared microbiana.
- Compuestos de amonio cuaternario: son compuestos bipolares muy hidrosolubles con actividad tensoactiva que disminuye la tensión superficial. Su actividad detergente de disolución de las membranas celulares de los microorganismos determina su actividad antimicrobiana más o menos potente.

El conservante más utilizado actualmente es el BAK a concentraciones entre 0.004-0.02%. Es un bactericida y fungicida excelente, especialmente asociado a EDTA 0.1%. El cloruro de benzalconio tiene una buena actividad bactericida frente a Gram positivas pero escasa frente a Gram negativas, particularmente frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Para incrementar la acción bactericida frente a este microorganismo se asocia al EDTA, esta actividad potenciadora se relaciona con su acción quelante sobre cationes divalentes (Molier et al., 2007).

- Amidinas: la polihexamida tiene actividad frente a las amebas, permite un periodo de conservación de hasta 3 meses.

- Polyquad® (polyquaternium-1): es un conservante tipo detergente derivado del BAK pero que posee propiedades únicas que lo diferencian de este ya que se desarrolló para evitar el problema de almacenamiento que se daba con otros conservantes debido al uso de lentes de contacto. Las células bacterianas son atraídas por el polyquad® sin embargo las células del epitelio corneal tienden a repeler el compuesto (Freeman et al., 2009).

- Complejos de oxiclоро: son moléculas derivadas del clorito que penetran fácilmente en el interior de las membranas e inhiben la síntesis de proteínas de los microorganismos por medio de la oxidación del glutati6n (Freeman et al., 2009). Es conservante de colirios multidosis de carmelosa.

- Perborato s6dico: su mecanismo de acci6n consiste en alterar la síntesis de proteínas en las células bacterianas al oxidar las membranas celulares y alterar las enzimas ligadas a la membrana provocando así una inhibici6n enzimática (Freeman et al, 2009). Este compuesto tras exponerse a un medio acuoso se cataliza en per6xido de hidrógeno, agua y oxígeno por lo que produce menos toxicidad que otros conservantes a nivel epitelial.

- OXYD®: su formulaci6n est1 protegida por patente. Se transforma tras el contacto con las enzimas de la superficie ocular en cloruro s6dico, agua y oxígeno (Torras y Moreno, 2006).

Por todo lo comentado anteriormente se han desarrollado recientemente los envases multidosis con sistema ABAK. Se trata de un sistema multidosis alternativo que evita el uso de conservantes. Consiste en un sistema filtrante formado por una membrana multicapa de nylon con un poro de 0,2 µm que impide su contaminaci6n bacteriana. Adem1s, al ir acoplada al envase, de tal forma que la salida del producto líquido debe realizarse atravesando dicha membrana garantiza su esterilidad durante 3 meses.

#### 4.2.4. PRINCIPALES LÁGRIMAS ARTIFICIALES COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

Como hemos comentado anteriormente, un objetivo del presente trabajo de investigación consiste en realizar un estudio de las formulaciones de las lágrimas artificiales comercializadas en España, que nos permita extraer información práctica a la hora de plantear una posible formulación para este tipo de preparado.

A continuación, recogemos en forma de tablas la información más relevante obtenida, que hemos agrupado inicialmente en función de su naturaleza líquida o semisólida (pomada o gel), tipo de principio activo, sistema monodosis o multidosis, tipo de conservante utilizado en su caso, compatibilidad o no con lentes de contacto (LC) y tipo de catalogación (medicamento o producto sanitario).

##### Lágrimas artificiales en forma líquida

**Tabla 2.-** Lágrimas artificiales en forma líquida. (BAK: Cloruro de benzalconio; P.S.: Producto Sanitario)

<b>F. LIQUIDA</b>				
<b>Principio activo</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Conservante</b>	<b>LC</b>	<b>Catalogado</b>
<b>HIPROMELOSA</b>				
MULTIDOSIS	<b>Artific</b>	Cetrimida	NO	Medicamento
	<b>Coliricusí Humectante</b>	BAK+ EDTA	NO	Medicamento
	<b>Dacrolux (+Dextrano 70)</b>	BAK+ EDTA	NO	Medicamento
	<b>Tears humectante (+Dextrano 70)</b>	BAK+ EDTA	NO	Medicamento
MONODOSIS	<b>Acuolens</b>	-	SI	Medicamento
	<b>Artific monodosis</b>	-	SI	Medicamento
<b>ALCOHOLPOLIVINILICO</b>				
MULTIDOSIS	<b>Liquifilm Lágrimas</b>	BAK+ EDTA	NO	Medicamento
MONODOSIS	<b>Liquifresh (+Povidona)</b>	-	SI	Medicamento
<b>POVIDONA</b>				
MULTIDOSIS	<b>Oculotec</b>	BAK	NO	Medicamento
	<b>Visine Ojos Secos (+Carbómero)</b>	BAK	NO	P.S.
MONODOSIS	<b>Oculotec monodosis</b>	-	SI	Medicamento
	<b>Relive Hypo</b>	-	SI	P.S.
	<b>Relive Iso</b>	-	SI	P.S.
	<b>Relive Visco</b>	-	SI	P.S.

<b>CARMELOSA</b>				
MULTIDOSIS	<b>Optava</b>	Complejo de oxiclora estabilizado	NO	Medicamento
	<b>Inoclear</b>	OXYD®	SI	P.S.
MONODOSIS	<b>Viscofresh</b>	-	SI	Medicamento
	<b>Cellufresh</b>	-	SI	Medicamento
	<b>Carmelosa</b>	-	SI	Medicamento
	<b>Optava monodosis</b>	-	SI	P.S.
<b>ÁCIDO HIALURONICO</b>				
MULTIDOSIS	<b>Artelac Rebalance</b>	-	SI	P.S.
	<b>Artelac Splash</b>	-	SI	P.S.
	<b>Genteal Ha</b>	Perborato de sodio estabilizado	SI	P.S.
	<b>Hyabak</b>	Sistema ABAK	SI	P.S.
	<b>Hylo Comod</b>	Sisitema COMOD	SI	P.S.
	<b>Optiben</b>	BAK	NO	P.S.
	<b>Oxyal</b>	OXYD®	SI	P.S.
	<b>Farline</b>	-	SI	P.S.
	<b>Vitadrop</b>	OXYD®	SI	P.S.
MONODOSIS	<b>Acuaiss</b>	-	SI	P.S.
	<b>Artelac Rebalance</b>	-	SI	P.S.
	<b>Artelac Splash</b>	-	SI	P.S.
	<b>Aquamax</b>	-	SI	P.S.
	<b>Aquoral</b>	-	SI	P.S.
	<b>Ferinit</b>	-	SI	P.S.
	<b>Farline monodosis</b>	-	SI	P.S.
	<b>Hyaline</b>	-	SI	P.S.
	<b>Lubristil</b>	-	SI	P.S.
	<b>Vismed</b>	-	SI	P.S.
	<b>Visus humectante</b>	-	SI	P.S.
<b>POLIETILINGLICOL + HIDROXIPROPILGUAR</b>				
MULTIDOSIS	<b>Systane Balance</b>	Polyquad®	SI	P.S.
	<b>Systane Ultra</b>	Polyquad®	SI	P.S.
<b>TREHALOSA</b>				
MULTIDOSIS	<b>Thealoz-Duo (+ Acido hialuronico)</b>	Sistema ABAK	SI	P.S.
	<b>Thealoz</b>	Sistema ABAK	SI	P.S.

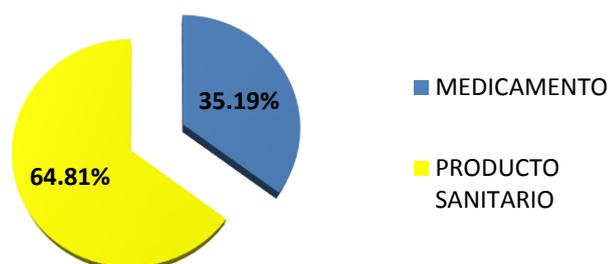
### Lágrimas artificiales en forma semisólida

**Tabla 3.-** Lágrimas artificiales en forma semisólida. (BAK: Cloruro de benzalconio; P.S.: Producto Sanitario)

<b>F. SEMISÓLIDA</b>				
<i>Principio activo</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Conservante</i>	<i>LC</i>	<i>Catalogado</i>
<b>CARBÓMERO</b>				
MULTIDOSIS	<b>Lacryvisc</b>	BAK	NO	Medicamento
	<b>Lipolac</b>	Cetrimida	NO	Medicamento
	<b>Vistotears</b>	Cetrimida	NO	P.S.
	<b>Siccafluid</b>	BAK	NO	Medicamento
	<b>Ofarsin</b>		NO	Medicamento
	<b>Recugel Oftalmico</b>	Cetrimida	NO	P.S.
MONODOSIS	<b>Siccafluidunidosis</b>	-	NO	Medicamento
<b>ÁCIDO HIALURONICO</b>				
MULTIDOSIS	<b>Hylo Gel</b>	-	NO	P.S.
<b>HIDROXIETILCELULOSA</b>				
MONODOSIS	<b>Gonioftal gel</b>	-	SI	P.S.
<b>POLIETILINGLICOL + HIDROXIPROPILGUAR</b>				
MULTIDOSIS	<b>Systane gel</b>	Polyquad®	NO	P.S.
<b>VASELINA</b>				
MULTIDOSIS	<b>Lubrifiilm</b> (+ parafina + lanolina)	Clorbutanol	NO	P.S.
	<b>Lacrilube</b>	Clorbutanol	NO	P.S.

### Medicamento vs producto sanitario

En primer lugar, podemos señalar que las lágrimas artificiales pueden comercializarse como medicamentos o como productos sanitarios. Las lágrimas artificiales medicamentosas necesitan receta médica para su dispensación, el precio debe ser igual en todo el territorio nacional y su composición se basa normalmente en soluciones salinas isotónicas o hipotónicas con cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato sódico o borato sódico. Por el contrario, las lágrimas artificiales catalogadas como productos sanitarios no necesitaran receta médica y su precio puede variar de unas oficinas de farmacia a otras. Suelen presentar una composición más compleja, incorporando excipientes que prolongan su permanencia en el ojo (González et al., 2014).

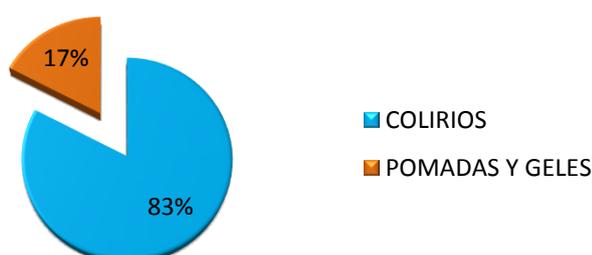


**Figura 5.-** Distribución de las lágrimas artificiales en producto sanitario y medicamento.

Por último, debemos señalar que es elección del fabricante el modo de catalogación de su preparado, con las consiguientes ventajas e inconvenientes en cada caso. Así los productos sanitarios presentan la posibilidad de un precio de venta libre pero carece de la subvención del sistema sanitario.

#### **Colirio vs pomada o gel**

Si tenemos en cuenta su consistencia, se observa un claro predominio de los colirios frente a las pomadas y geles al contrario de lo que se esperaría teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas y características fisicoquímicas de estos preparados.



**Figura 6.-** Distribución de las formas farmacéuticas líquidas tipo colirio frente a las semisólidas (tipo gel y pomada).

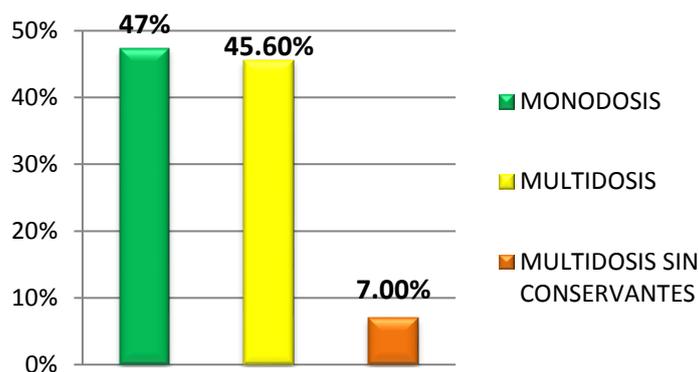
Aunque presentan una capacidad humectante similar, las formas semisólidas cuentan con una mayor viscosidad y adherencia a la superficie ocular por lo que presentan un

mayor tiempo de contacto y por tanto la humectación y lubricación que las formas líquidas. Pero tanto las pomadas como los geles son a menudo rechazados por los pacientes debido a la incomodidad que provoca su administración, entre las que podemos citar una mayor dificultad de aplicación y visión borrosa tras su administración. Por estos motivos se ha impuesto claramente el uso de las formas farmacéuticas líquidas frente a las sólidas.

### **Envase multidosis vs envase unidosis**

Al comparar el sistema de envasado se observa un ligero predominio de la forma de envase clásica multidosis en frasco, pero cada vez hay un mayor uso de colirios monodosis debido a su comodidad, fácil transporte y fundamentalmente por la ausencia de conservantes lo que confiere una mayor estabilidad y menor toxicidad.

Hay muchos casos de formulaciones multidosis de las cuales se han creado sus versiones monodosis sin conservantes, las cuales son aptas para los usuarios de lentes de contacto. Sin embargo las formas monodosis presentan algunas limitaciones frente a la formulación clásica en envases multidosis, así podemos citar su precio más elevado y sobre todo complicaciones debidas al mal uso de los pacientes que utilizan cada monodosis para más de una aplicación, y dado que el preparado una vez abierto no conserva su esterilidad, esta situación supone un claro riesgo para el paciente.



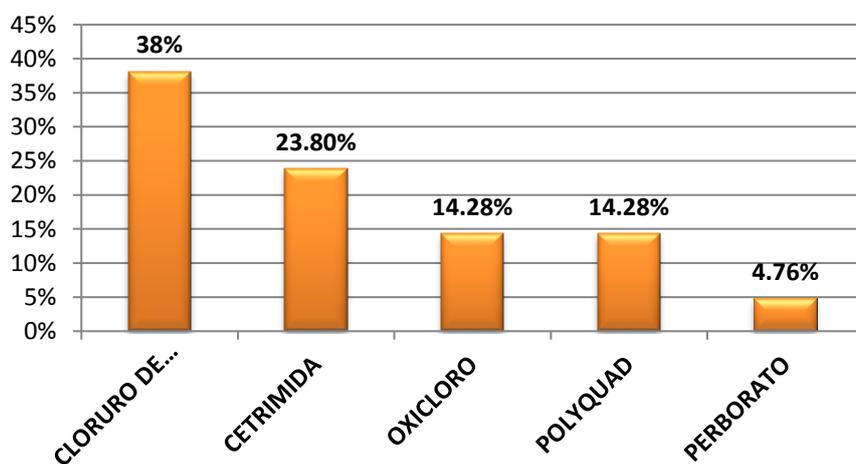
**Figura 7.- Distribución de formas monodosis frente a multidosis.**

Como ya hemos comentado, una buena alternativa al problema de los conservantes en los envases multidosis es el sistema ABAK que lleva el colirio Hyabak que permite mantener en condiciones de esterilidad una vez abierto el frasco multidosis sin

necesidad de conservantes. Desgraciadamente este sistema encarece notablemente el producto y su incorporación a las formas oftálmicas está muy restringido.

### Elección del conservante

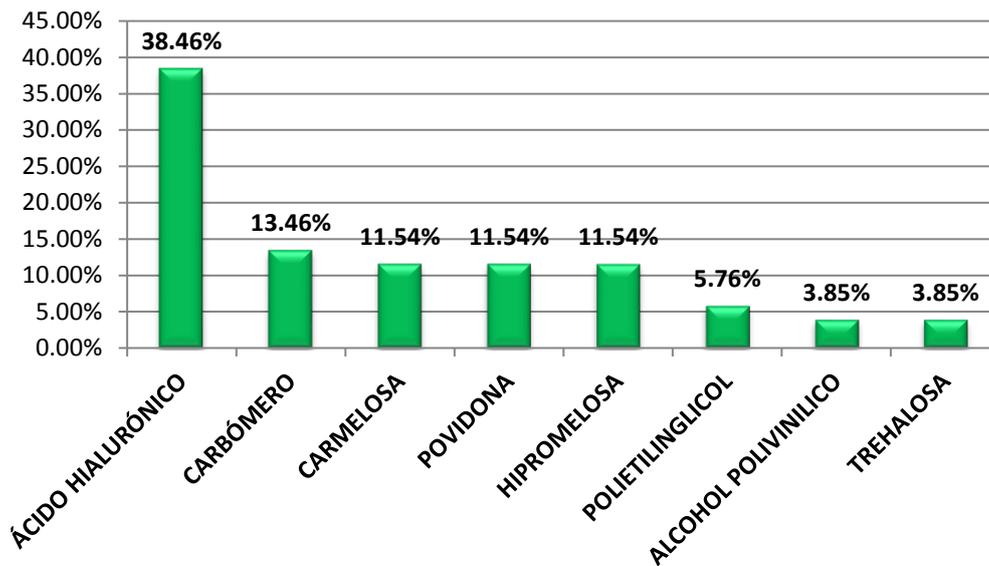
Los resultados recogidos en las tablas 2 y 3 muestran claramente que el BAK es el conservante más empleado en los colirios multidosis, en la mayoría de los casos en combinación con EDTA, debido como ya hemos comentado a que dicha asociación presenta un efecto sinérgico frente a *Pseudomonas aeruginosa* (Molier et al., 2007). En la figura 8 se recoge un diagrama de barras comparativo con el resto de conservantes.



**Figura 8.- Conservantes más empleados en las lágrimas artificiales.**

### Elección del principio activo

En la figura 9 se recogen los resultados referentes a la incidencia de los principios activos empleados en las principales lágrimas artificiales comercializadas en España:

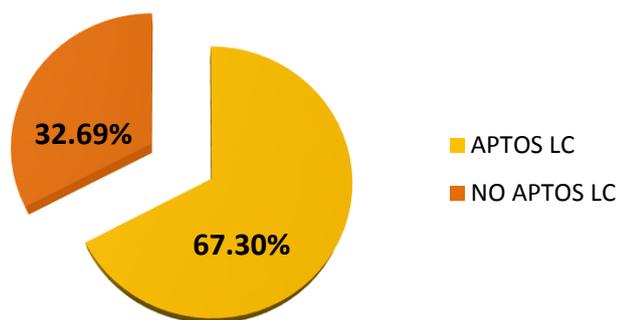


*Figura 9.- Principios activos más empleados en las lágrimas artificiales.*

Los resultados muestran que los principios activos más empleados son mucílagos y en concreto el ácido hialurónico, que llega casi al 40 % del total. Las características de este mucopolisacárido permiten que al ser incorporados a la formulación ésta adquiera una viscosidad óptima, de forma que al aplicar el colirio no sea molesta para el paciente y tenga una buena distribución con el parpadeo.

### **Compatibilidad con lentes de contacto vs incompatibilidad**

Resulta evidente la necesidad de que estos preparados puedan ser administrados a pacientes usuarios de lentes de contacto, ya que su uso es uno de sus factores de riesgo de la sequedad ocular. Aunque son mayoritarias las lágrimas artificiales aptas para los usuarios de lentes de contacto, hemos encontrado que más de un 30 % no lo son (Figura 10). En efecto, aunque las formulaciones han ido encaminadas a evitar los conservantes que son la principal limitación para que las lágrimas artificiales puedan usarse con lentes de contacto, existe un elevado número de productos que no cumplen este requisito, por lo que es muy importante conocer esta limitación a la hora de una correcta elección por parte del paciente.



**Figura 10.-** Distribución de lágrimas artificiales APTAS y NO APTAS con LC.

A la hora de la elección de lágrimas artificiales por parte de los usuarios de lentes de contacto hay que tener en cuenta que las formulaciones más viscosas pueden quedar parcialmente atrapadas en la porción postlental, modificando las características refractivas de la lente de contacto, por lo que las lágrimas compuestas por carbómeros y sustancias oleosas no serían las más adecuadas para los usuarios de lentes de contacto. Serían preferibles lágrimas poco viscosas como las que emplean povidona como agente lubricante. También es muy importante tener en cuenta los excipientes de la formulación, por ejemplo el cloruro de benzalconio empleado como conservante en algunas formulaciones de colirios tiene afinidad química por el material de las lentes de contacto hidrofílicas especialmente al HEMA (hidroxietilmetacrilato) quedando unido a él, ampliando así su efecto tóxico sobre la superficie ocular (Torras y Moreno, 2006).

## 5. CONCLUSIONES

1.- El principal componente de una lágrima artificial son los humectantes. Aunque pueden emplearse una gran variedad, destacan sobre todo las sustancias mucopolisacáridicas y más en concreto el ácido hialurónico.

2.- En cuanto a la elección del sistema monodosis o multidosis, ambas opciones presentan resultados muy similares, siendo la opción monodosis la más recomendable para los usuarios de lentes de contacto al no llevar conservantes.

3.- Por sus efectos tóxicos, la tendencia actual es evitar el uso de conservantes utilizando sistemas monodosis o tipo ABAK. En el caso de ser necesarios, el más utilizado es el cloruro de benzalconio.

4.- Las formas semisólidas, pomadas y geles, a pesar de tener una duración del efecto humectante mayor, son menos abundantes que las formas líquidas, ya que son peor aceptadas por los usuarios.

## 6. BIBLIOGRAFIA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en mayo 2017]. Disponible:

<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Aldrich DS, Bach CM, Brown W, et al. Ophthalmic preparations [en línea]. Stimuli Rev Proc. 2013; 39: 1-21. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: [http://www.usp.org/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/meetings/workshops/ophthalmicpreparations.pdf](http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/meetings/workshops/ophthalmicpreparations.pdf)

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(8): 879-884.

Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder S. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. Ophthalmology. 2001; 108(7): 1230-1235.

Benjamin WJ, Hill RM. Human tears: osmotic characteristics. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983; 24: 1624–1626.

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(10): 1274-1280.

Christensen M, Cohen S, Rinehart J, Akers F, Pemberton B, Bloomenstein M et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. Current Eye Research. 2004; 28(1): 55-62.

Dry Eye WorkShop (DEWS). 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(2): 75-92.

Freeman P, Kahook M. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Review of Ophthalmology*. 2009; 4(1): 59-64.

García-Feijó J, Pablo-Júlvez LE. *Manual de Oftalmología*. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.

García C, Gonzalez J, Yebra-Pimental E. Test de Mcmonnies: una herramienta de apoyo en la detección de la sequedad ocular. *RevEsp Contact*. 2004; 11: 63-70.

Garrett Q, Simmons P, Xu S, Vehige J, Zhao Z, Ehrmann K et al. Carboxymethylcellulose Binds to Human Corneal Epithelial Cells and Is a Modulator of Corneal Epithelial Wound Healing. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007; 48(4): 1559.

Gegúndez J. Lágrimas artificiales clásicas frente a las nuevas lágrimas artificiales. *Boletín de la Soc. Oftalmologica de Madrid*. 2013; 53.

González M, Fernández A, Lamas MJ, Otero F. Lubricantes oculares en el tratamiento del ojo seco. *Panorama Actual del Medicamento*. 2014; 38(372): 350-356.

Greene R, Lankston P, Mordaunt J, Harrold M, Gwon A, Jones R. Unpreserved Carboxymethylcellulose Artificial Tears Evaluated in Patients with Keratoconjunctivitis Sicca. *Córnea*. 1992; 11(4): 294-301.

Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi-Broumand M, Khabazkhoob M. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology*. 2013; 120(11): 2191-6.

Kantor A. Clinical update on dry eye disease for non ophthalmologist physicians. *CONDES*. 2010. 21(6): 883-890.

McMonnies C, Ho A, Wakefield D. Optimum dry eye classification using questionnaire responses. *AdvExp Med Biol* 1998; 438: 835-838.

Merayo-Lloves J y Murube del Castillo J. Triple clasificación del ojo seco [en línea]. *Boletín de la Soc. Oftalmo. de Madrid*. 2007; 47. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/som/images/revistas/revista-2007/m2007-04.htm>

Ministerio de Sanidad y Consumo. 2015. Real Farmacopea Española (5ª ed.). [Consultado en junio 2017]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/index.php?referer=/farmacopea/index.php>

Molier T, Rojas N. Evaluación de la actividad antibacteriana de preservos industriales. CENIC. 2007; 38(1): 45-48.

Óptica Alomar. Protocolo síndrome del ojo seco III. 2015 [en línea]. [Consultado en Marzo 2017]. Disponible en: <https://opticaalomar.wordpress.com/2015/12/16/protocolo-para-el-sindrome-del-ojo-seco-2/>

Pinto FJ, Garrote JI, Abengózar A, Calongue M, González MJ. Técnicas diagnósticas para el síndrome de ojo seco II. Gaceta de optometría y óptica oftálmica. 2012; 446.

Sriprasert I, Warren D, Mircheff A, Stanczyk F. Dry eye in postmenopausal women: a hormonal disorder. Menopause. 2016; 23(3): 343-51.

Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. Exp Eye Res. 2004; 78(3): 409-16.

Ta CN, Zeng L, Myung D, Yu C. Comparative In vitro Cytotoxicity of Artificial Tears. JSM Ophthalmology. 2015; 3(1): 1026.

Tanbakouee E, Ghoreishi M, Aghazadeh-Amiri M, Tabatabaee M, Mohammadinia M. Photorefractive keratectomy for patients with preoperative low Schirmer test value. Journal of Current Ophthalmology. 2016; 28(4): 176-180.

Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear Film Osmolarity: Determination of a referent for dry eye diagnosis. IOVS. 2006; 47: 4309-4315

Tomlinson A, Khanal S. Assessment of Tear Film Dynamics: Quantification Approach. The Ocular Surface. 2005; 3(2): 81-95.

Torras J, Moreno S. Lágrimas artificiales. Annals d'Oftalmologia. 2006; 14(2): 70-84.

Vicente-Herrero M, Ramírez-Iñiguez de la Torre M, Terradillos-García M, López González Á. Síndrome del ojo seco. Factores de riesgo laboral, valoración y prevención. SEMERGEN - Medicina de Familia. 2014; 40(2): 97-103.

Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos H, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein R et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European community. Arthritis & Rheumatism. 1993; 36(3): 340-347.