

Lágrimas artificiales

J. Torras
S. Moreno

Servei d'Oftalmologia
Hospital Mútua
de Terrassa

Resumen

Las lágrimas artificiales son el tratamiento más usado para la sequedad ocular. Son un producto farmacéutico que intenta suplir la lágrima humana emulando su alto contenido hídrico y sus características físico-químicas (osmolaridad, pH, viscosidad, tensión superficial) pero que distan mucho de tener todas sus propiedades. Gran cantidad de fórmulas van apareciendo día a día con la finalidad de encontrar el sustituto ideal. Muchas de ellas presentan sustancias conservantes aunque ha quedado demostrado que éstas sí son tóxicas para el epitelio córneo-conjuntival.

Los portadores de lentes de contacto a menudo necesitan un aporte lagrimal suplementario pero no todas las lágrimas artificiales son aptas para esta finalidad.

La aparición de lágrimas artificiales sin conservante ha sido una mejora significativa de los últimos años.

Resum

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

Cada dia apareixen noves formulacions amb la finalitat de trobar el substitut ideal. Moltes d'elles presenten conservants malgrat que ha quedat demostrada la seva toxicitat sobre l'epiteli córneo-conjuntival.

Els portadors de lents de contacte necessiten sovint un suplement extern de llàgrimes tot i que no totes les que existeixen en el mercat són aptes.

En aquest sentit l'aparició de llàgrimes sense conservants ha estat l'avenç més significatiu dels darrers anys.

Summary

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

Every day we have more commercially available preparations but we are far in the way of getting the perfect tear. Many of them have preservatives in their formulation although it has been demonstrated the potencial toxicity for the ocular surface.

Contact lens wearers usually need tear substitutes but not all of them are suitable for this purpose.

In recent years, introduction of preservative-free artificial tears is the most important fact in the field of tear substitution.

Correspondencia:
Josep Torras Sanvicens
Mútua de Terrassa
Pça. Dr.Robert, s/n
08221 Terrassa
E-mail:
oftalmo@mutuaterassa.es
29206jts@comb.es

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

Introducción

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

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

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

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

Se ha descrito gran cantidad de mucinas. Son glicoproteínas algunas de las cuales forman parte de la membrana celular de las células epiteliales, otras son secretadas al mar lagrimal dentro de las cuales unas son más solubles y otras más formadoras de geles.

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

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

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

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

La alteración patológica de la película lagrimal provoca normalmente a nivel clínico un daño en la superficie ocular interpalpebral y síntomas de irritación ocular constituyendo el síndrome del ojo seco. El ojo seco es un término genérico que engloba tanto a pacientes con disminución de secreción acuosa, mucinosa o lipídica como con anomalías en la superficie de los párpados (ej. paresia del VII nervio craneal, simblefaron, etc.) o de sensibilidad de la córnea (queratitis neurotrófica, portadores de lentes de contacto, etc.). Existe un amplio consenso en clasificarlo en:

- *Ojo seco acuodeficiente* por hiposecreción lagrimal.
- *Ojo seco evaporativo* cuando la secreción es cuantitativamente normal.

El abordaje terapéutico del ojo seco es multifactorial y con una complejidad que escapa al objetivo de esta revisión aunque por lo que a la película lagrimal se refiere se puede intentar evitar su evaporación (humidificadores, gafas protectoras), disminuir su aclaramiento a través de la vía lagrimal excretora (tapones u oclusiones de los puntos lagrimales), aumentar su secreción (agentes parasimpaticomiméticos), aumentar su calidad mediante antiinflamatorios (corticoesteroides) o inmunomoduladores (ciclosporina A) tópicos o bien intentar sustituirla mediante un aporte externo. Este último punto lo constituyen las llamadas lágrimas artificiales y lubricantes oculares, productos desarrollados por la industria farmacéutica. También existen otros sustitutos como el suero autólogo del propio paciente utilizado con la finalidad de aportar componentes presentes en el plasma del propio paciente (vitaminas, inmunoglobulinas) y que no pueden ser aportados por los productos industriales.

El objetivo del presente trabajo de revisión es clasificar y ordenar el gran número de lágrimas artificiales

presentes en nuestro mercado con la finalidad de buscar diferencias entre ellas y averiguar si el constante crecimiento de su número aporta ventajas terapéuticas o simplemente se debe a intereses comerciales de mercado.

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

Propiedades farmacológicas de las lágrimas artificiales

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

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

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

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

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

La *osmolaridad* de las lágrimas artificiales viene condicionada por la presencia de electrolitos. Los más comúnmente utilizados son cloruro sódico (NaCl),

cloruro potásico (KCl), cloruro cálcico (CaCl_2) y cloruro magnésico (MgCl_2).

Aunque la mayoría de lágrimas artificiales son isoosmolares, existen en el mercado lágrimas artificiales hipoosmolares con la finalidad de diluir el mar lagrimal hiperosmolar del paciente con ojo seco (debido a una superior evaporación de agua) y retornarlo a la normoosmolaridad fisiológica.

La osmolaridad fisiológica de la lágrima humana es de alrededor 300 mOsm/l. Clínicamente se sabe que una osmolaridad por debajo de 100-150 mOsm/l irrita el ojo y produce edema corneal.

Estudios por microscopía electrónica de barrido han demostrado que la baja osmolaridad y un balance electrolítico pobre induce vacuolas intracitoplasmáticas y degeneración celular en queratocitos mientras que la presencia de Ca^{2+} mantiene su apariencia normal durante más tiempo⁴. Otros autores han demostrado que las soluciones hipertónicas dañan el epitelio conjuntival⁵. Además el balance electrolítico pobre parece originar una menor viabilidad de las células conjuntivales cultivadas in vitro⁷.

La *tensión superficial* de la lágrima hace que ésta se extienda sobre la superficie ocular sin romperse determinando su humectabilidad. El agua tiene una tensión superficial mucho mayor por lo que en contacto con el epitelio córneo-conjuntival formaría gotas. Debido a la presencia de factores surfactantes en la lágrima la tensión superficial disminuye lo suficiente para igualar la tensión superficial epitelial.

La capa lipídica también contribuye a dar estabilidad a la película lagrimal pero por otro mecanismo: evitando la evaporación acuosa.

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

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

La formulación de las lágrimas artificiales incluye la presencia de polímeros u otras substancias que definen sus propiedades lubricantes, humectantes y mucoadhesivas, constituyendo el verdadero princi-

pio activo de las mismas. Se desarrollarán en otro apartado. Además según se presenten en envases multidosis o unidosis incluirán la presencia de conservantes o no, los cuales serán desarrollados posteriormente. Existen envases multidosis comercializados por laboratorios Théa (ABAK®) con filtro milipore de poliamida de 0,2 µm en su salida que actúa de barrera antimicrobiana y garantiza la esterilidad del producto durante 2 meses sin la presencia de conservantes (Figuras 1a y 1b).

Hasta la actualidad ninguna lágrima artificial se ha mostrado capaz de suplir la lágrima natural, en primer lugar por la complejidad de composición de esta última con componentes activos que se degradan rápidamente (por ejemplo vitaminas y factores de crecimiento) y en segundo lugar porque la producción natural de lágrima es virtualmente constante, mientras que las lágrimas artificiales sólo se pueden administrar intermitentemente.

Evolución histórica de las lágrimas artificiales

El primer intento para cubrir el déficit de lágrima con productos que la substituyan se realizó con suero fisiológico isotónico, el cual producía un alivio inmediato aunque breve. Las soluciones no isotónicas se descartaron al comprobar que causaban más molestias que beneficios.

Con la finalidad que el efecto fuera más duradero se empezaron a utilizar espesantes, como la metilcelulosa y la hidroximetilcelulosa, aunque tendían a causar visión borrosa.

En la década de 1960 se empezó a utilizar el alcohol polivinílico, polímero derivado del vinilo y de baja viscosidad por lo que alteran poco la calidad de visión.

A partir de la década de 1970 se desarrollaron varios preparados basados en polímeros con propiedades adsorptivas para la superficie ocular con lo que se conseguía que actuaran hasta hora y media después de ser instilados.

Alrededor de 1980 se empezaron a comercializar insertos de lágrima artificial de liberación lenta (Lacrisert®). Se trata de bastoncillos de 5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) que se disuelven lentamente al contacto con la superficie ocular. Su efecto puede durar entre 6 y 12 horas. Han mostrado su utilidad en ojos secos severos aunque su elevado coste y la dificultad de manejo por parte

de los pacientes han limitado su uso y son poco utilizados en nuestro país en la actualidad.

También se han venido usando desde hace varias décadas sustancias emolientes (lanolina, vaselina, etc.) con finalidad lubricante sobre el parpadeo aunque sólo de utilización nocturna y como complementen-



1a



1b

Figura 1.
Figura 1a. Frasco multidosis sin conservantes tipo ABAK®
Figura 1b. Nueva presentación envase ABAK® sin muelle, más fácil de usar

to de otras sustancias usadas durante el día ya que no hidratan y producen visión borrosa.

En los últimos años hemos asistido en un incremento del número de lágrimas disponibles en el mercado ejerciendo una gran presión comercial sobre el oftalmólogo. La principal mejora se ha producido en el envase ya que la aparición de las monodosis sin conservantes ha supuesto reducir la toxicidad sobre

el epitelio córneo-conjuntival de los pacientes con ojo seco (Figura 2).

Clasificación de las lágrimas artificiales

Se pueden clasificar según varios criterios: composición química, osmolaridad, presencia o no de conservantes, nombre comercial, etc. Aquí desarrollaremos las grandes familias de preparados comerciales según la composición química de su principio activo principal. Cada vez es más frecuente encontrar asociación de principios activos con la finalidad de encontrar la lágrima ideal.

Soluciones salinas

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

Otros electrolitos juegan un papel importante en el metabolismo del epitelio corneal (K, HCO₃, Ca) y en el pH (fosfato (PO₄-), lactato) y son la base de otras soluciones salinas como el *BSS*[®] (Balanced Salt Solution) o el *Ringer Lactato*. Corrales, *et al.* comparando distintas lágrimas artificiales sin conservantes in vitro llegaron a la conclusión que la lágrima formulada con un balance electrolítico pobre (suero fisiológico) resulta ser más tóxica que las otras,

Figura 2.
Envase monodosis sin conservantes



Tabla 1.
Soluciones Salinas

Producto, presentación, laboratorio	Principio activo	Conservante, lentes contacto	Excipiente, otros	ICS	PVP
PROMECTAN Multidosis ABAK 10ml Lab.THÉA	NaCl 0,9%	Sin conservante Sí	NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄	No	9,20•
ISO-THEA 20 unidosis de 5ml Lab.THÉA	NaCl 0,9%	Sin conservante Sí	No	No	5,5•
SEROPHTA Spray 130ml Lab.THÉA*	NaCl 0,9%	Sin conservante Sí	No	No	11,6•
PHYLARM Amp 10ml LCA Pharmaceutical	NaCl 0,9% Borato sódico 0,02%	Sin conservante Sí	No	No	4,05•

Conservante, lentes de contacto: se relaciona el conservante en caso de presentarlo y la posibilidad de usarlo conjuntamente con lentes de contacto según conste en la ficha técnica. ICS: se especifica si está financiado por el sistema sanitario público. PVP: precio de venta al público (IVA incluido).

*Eliminado del mercado en España

Producto, presentación, laboratorio	Principio activo	Conservante, lentes contacto	Excipiente, otros	ICS	PVP
CELLUFRESH 10 o 30 unidosis 0,4ml ALLERGAN	Carmelosa 5 mg/ml	Sin conservante NO	NaCl, KCl, MgCl, CaCl ₂ , lactato sódico, HCl o Na OH (pH)	No	2,90•-8,06•
CELLUVISC 10 o 30 unidosis 0,4ml ALLERGAN	Carmelosa 10 mg/ml	Sin conservante NO	NaCl, KCl, CaCl ₂ , lactato sódico,	No	2,95•-8,15•
VISCOFRESH 0,5% 10 o 30 unidosis 0,4ml ALLERGAN	Carmelosa 5 mg/ml	Sin conservante NO	NaCl, KCl, MgCl, CaCl ₂ , lactato sódico, HCl o Na OH (pH)	SÍ	2,24•-5,56•
VISCOFRESH 1% 10 o 30 unidosis 0,4ml ALLERGAN	Carmelosa 10 mg/ml	Sin conservante NO	NaCl, KCl, CaCl ₂ , lactato sódico,	SÍ	2,27•-5,65•
ACUOLENS 30 unidosis 0,5ml ALCON	Hipromelosa 3mg/ml	Sin conservante	NaCl	SÍ	5,97•
ACUOLENS (nueva fórmula) 30 unidosis 0,5ml ALCON	Hipromelosa 3mg/ml	Sin conservante	NaCl, KCl, MgCl, CaCl ₂ , ZnCl, NaHCO ₃ , NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄	SÍ	5,48•
COLIRCUSÍ HUMECTANTE Multidosis 15ml ALCON	Hipromelosa 3mg/ml	Cloruro benzalconio (BAK) NO	EDTA, NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄	SÍ	3,16•
TEARS HUMECTANTE Multidosis 15ml ALCON	Hipromelosa 3mg/ml	Cloruro benzalconio (BAK) NO	Dextran 70, EDTA, NaCl, KCl, NaOH, HCl	No	5,57•
ARTIFIC 30 unidosis 0,5ml FARMA-LEPORI	Hipromelosa 3,20 mg/ml	Sin conservantes SÍ	NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ Sorbitol, agua	SÍ	5,90•
ARTIFIC Multidosis 10ml FARMA-LEPORI	Hipromelosa 3,20 mg/ml	Cetrimida NO	NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ Sorbitol, EDTA, agua	SÍ	2,64•
GENTEAL Multidosis 10ml NOVARTIS	Hipromelosa 3 mg/ml	Perborato sódico SÍ	NaCl, KCl, NaOH, ác.bórico, ác.fosfónico, ác.sulfúrico	No	7,29•
SYSTANE Multidosis 10ml ALCON	Polietilenglicol 400 HidroxipropilGUAR	POLYQUAD 0,001% NO específica	NaCl, CaCl, KCl, MgCl, ZnCl, ác. Bórico.	No	7,35•

Tabla 2.
Polisacáridos mucílagos

Conservante, lentes de contacto: se relaciona el conservante en caso de presentarlo y la posibilidad de usarlo conjuntamente con lentes de contacto según conste en la ficha técnica. ICS: se especifica si está financiado por el sistema sanitario público. PVP: precio de venta al público (IVA incluido).

independientemente del principio activo⁷. Recientemente, la lágrima que salía mal parada de dicho estudio (Acuolens®) ha cambiado su formulación electrolítica.

Las soluciones salinas, sin otros principios activos, pueden aliviar los síntomas del ojo seco pero de manera breve puesto que su alta tensión superficial, su baja viscosidad y también baja lubricidad hacen

Figura 3.
 Marca comercial de hipromelosa formulada en una doble presentación: colirio multidosis con conservante y en envases unidos

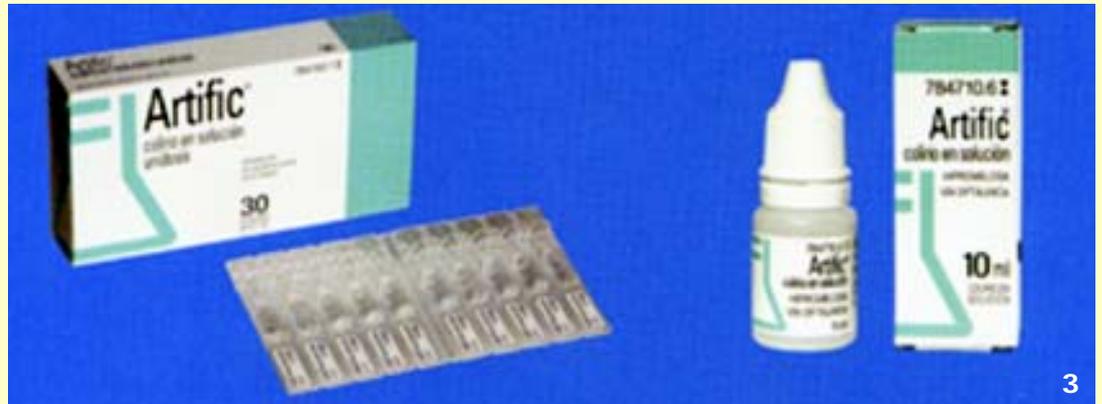
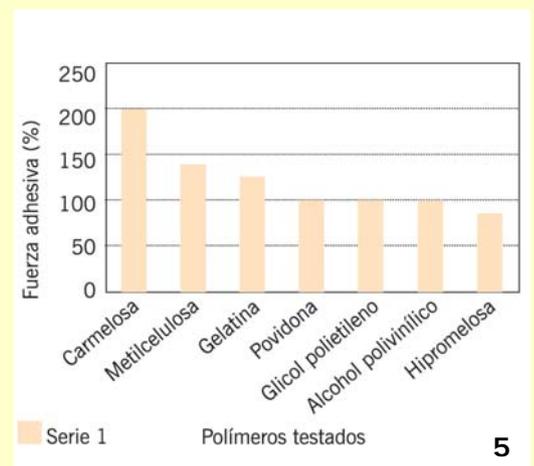


Figura 4.
 Marca comercial de carmelosa formulada en una doble presentación: envases monodosis a menor y mayor concentración



Figura 5.
 Gráfico comparativo de la mucoadhesividad in vitro entre diferentes lágrimas artificiales. No está reflejado el ácido hialurónico ni el HP-guar⁸⁻¹⁰



que su tiempo de permanencia en contacto con la superficie ocular sea muy reducido.

Mono y disacáridos

Tienen propiedades osmóticas y también lubricantes y nutrientes. El más utilizado es el sorbitol presente en lágrimas como Siccafluid®, Viscotears®, Lacryvisc®, Artific® y Lipolac®. El manitol había sido utilizado en Lacryvisc® en lugar del sorbitol. La dextrosa es uno de los componentes del BSS® y también de Hypotears®.

Polisacáridos

Dextrano

Es un polímero ramificado de glucosa ligeramente ácido. Ejerce una alta presión oncótica y pueden ser

alergénicos. El dextrano 70 es uno de los componentes de Tears Humectante®.

Mucílagos (gomas)

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

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

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

Como sustituto lagrimal los derivados de celulosa más usados son la *hipromelosa* (*hidroxipropilme-*

tilcelulosa) a concentraciones de 0,3% (3 mg/ml (la mayoría)) o 0,32% (3,2mg/ml (Artific®)) y la carmelosa (carboximetilcelulosa) a 5 mg/ml (Viscofresh® 0,5%, Cellufresh®) o a 10 mg/ml (Viscofresh® 1%, Celluvisc®) (Tabla 2) (Figuras 3 y 4).

Determinados estudios in vitro atribuyen una muy superior mucoadhesividad a la carmelosa respecto a otros polímeros celulósicos y sintéticos⁸⁻¹¹ (Figura 5).

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

El hidroxipropil-guar es otro mucílago introducido recientemente en el mercado de lágrimas artificiales (uno de los componentes de Systane®) (Figura 6). Es un derivado de la goma guar, polímero de manosa y galactosa procedente de una semilla de legumbre. Se han depositado muchas esperanzas en este producto debido a un comportamiento peculiar: a pH=7.0 es totalmente líquido mientras que a pH algo más alcalino y en presencia de ion borato se produce una reacción química de gelificación. Dado que esta reacción es directamente proporcional a la



Figura 6. Marca comercial con principio activo novedoso: HP-guar

concentración de borato y al pH, la viscosidad resultante también puede ser variable. El gel resultante tendría propiedades mucomiméticas aumentando el tiempo de contacto con el epitelio córneo-conjuntival, posibilitando una mayor humectación y reparación del mismo en caso de epitelopatía^{13,14}.

Producto, presentación, laboratorio	Principio activo	Conservante, lentes contacto	Excipiente, otros	ICS	PVP
VISLUBE 15 monodosis 0,3ml Lab.THÉA	HIALURONATO SÓDICO 0,18%	Sin conservantes SÍ	NaCl, KCl, NaH ₂ PO ₄ , MgCl, CaCl, citrato sódico	NO	12,49•
VISMED 20 monodosis 0,3ml Lab.THÉA	HIALURONATO SÓDICO 0,18%	Sin conservantes SÍ	NaCl, KCl, NaH ₂ PO ₄ , MgCl, CaCl, citrato sódico	NO	14,22•
HYLUPROTECT Multidosis 10 ml Lab.THÉA	HIALURONATO SÓDICO 0,1%	PHMB (polihexanida) SÍ	EDTA, NaH ₂ PO ₄	NO	6,20•
HYABAK Multidosis 10ml Lab.THÉA	HIALURONATO SÓDICO 0,15%	Sin conservantes SÍ	NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄	NO	13,25•
LUBRISTIL 20 Unidosis 0,3ml TEDEC-MEIJ	HIALURONATO SÓDICO 0,15%	Sin conservantes SÍ	NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄	NO	13,25•
OXYAL Multidosis 10ml Lab. LLORENS	HIALURONATO SÓDICO 0,15%	OXYD SÍ	PROTECTOR (polímero sintético), NaCl, KCl, ác. Bórico, MgCl, CaCl	NO	5,3• (libre)
OXYAL 20 monodosis 0,35ml Lab. LLORENS	HIALURONATO SÓDICO 0,15%	Sin conservantes SÍ	PROTECTOR (polímero sintético), NaCl, KCl, ác. Bórico, MgCl, CaCl	NO	6,0• (libre)

Tabla 3. Polisacáridos: mucopolisacáridos

Conservante, lentes de contacto: se relaciona el conservante en caso de presentarlo y la posibilidad de usarlo conjuntamente con lentes de contacto según conste en la ficha técnica. ICS: se especifica si está financiado por el sistema sanitario público. PVP: precio de venta al público (IVA incluido).

Mucopolisacáridos

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

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

El mucopolisacárido más utilizado como sustituto lagrimal es el *ácido hialurónico* comercializado al 0,1%, 0,15% o 0,18% (Tabla 3). En general a mayor concentración, menor tensión superficial y por tanto mayor contacto con la superficie ocular.

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

El tiempo de permanencia es uno de los motivos por los que el *ácido hialurónico* ha demostrado propiedades de cicatrización corneal y antioxidantes, aunque no el único ya que su mejor repartición por toda la superficie corneal, especialmente en el tercio inferior, mejora en mucho la protección corneal¹⁵⁻²⁰.

Vismed®, Vislube® y Oxyal® se formulan de forma hiposmolar para compensar la hiperosmolaridad lagrimal de los pacientes con ojo seco aunque su beneficio es controvertido^{4,16,20}.

Polímeros sintéticos

Derivados del vinilo

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

El alcohol polivinílico (PVA) usado comúnmente al 1,4% se usó inicialmente como vehículo de otros colirios. Posee una baja viscosidad aunque una buena adsorción al epitelio dada su baja tensión superfi-

cial dándole un buen tiempo de permanencia, confiéndole en general propiedades estabilizadoras de la película lagrimal.

La povidona (PVP) actúa como un surfactante no iónico reduciendo la tensión superficial de la solución salina en la que está disuelta facilitando su extensión sobre el epitelio de la superficie ocular y así la humectación del mismo. Es un agente que induce poca viscosidad y lo podemos encontrar a diferentes concentraciones (0,6%, 2%, 5%) en el mercado (Tabla 4).

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

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

Se caracterizan por tener un alto tiempo de permanencia por lo que pueden aplicarse nocturnamente. Producen visión borrosa transitoria. Debbash, *et al.* han demostrado in vitro un efecto citoprotector y antioxidante del carbomer 934P reduciendo los efectos tóxicos del cloruro de benzalconio cuando se usa con dicho conservante^{12,16} (Figura 7).

Derivados del etilenglicol

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

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

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

Lípidos

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

Tienen un efecto lubricante sin disolución con la lágrima natural por lo que producen visión borrosa. Su uso está limitado a los ojos secos severos, pacientes con metaplasia escamosa y normalmente se restringe su uso a aplicaciones nocturnas por su menor interferencia con la visión.

Producto, presentación, laboratorio	Principio activo	Conservante, lentes contacto	Excipiente, otros	ICS	PVP
LIQUIFILM LAGRIMAS Multidosis 15ml ALLERGAN	Alcohol polivinílico 14 mg/ml	Cloruro benzalconio 0,005% No	NaH ² PO ⁴ NaCl, EDTA, NaOH o HCl (pH)	Sí	3,12•
LIQUIFRESH 10 o 30 monodosis ALLERGAN	Alcohol polivinílico 14 mg/ml Povidona 6mg/ml	Sin conservantes Sí	NaCl HCl o NaOH (pH)	No	2,79• - 7,8•
OCULOTECT Multidosis 10ml NOVARTIS	Povidona 50mg/ml	Cloruro benzalconio 0,005% No	NaCl, CaCl, KCl, MgCl, lactato sódico y ác.bórico.	Sí	3,35•
OCULOTECT 20 Monodosis 0,4ml NOVARTIS	Povidona 50mg/ml	Sin conservantes Sí	NaCl, CaCl, KCl, MgCl, lactato sódico y ác.bórico.	Sí	4,22•
FILMABAK Multidosis 10ml Lab.THÉA	Povidona 2%	Sin conservantes Sí	NaCl, CaCl, KCl, MgCl, lactato sódico y ác.bórico.	No	9,4•
VISTIL Multidosis 10mlLab. LLORENS	Alcohol polivinílico 1,4%	OXYD 0,06% Sí	NaCl, EDTA 0,01%	No	3,2• (Iliure)
SICCAFLUID 0,25% Gel oftálmico 10g Lab.THÉA	Carbómero 974P 0,25% Alcohol polivinílico 0,5%	Cloruro benzalconio 0,006% No	Sorbitol, monohidrato de lisina, acetato sódico	Sí	3,28•
VISCOTEARS Tubo 10g NOVARTIS	Carbómero 940 0,2%	Cetrimida 0,01% No	Sorbitol, EDTA, NaOH	No	9,38•
LACRYVISC Tubo 10g ALCON	Carbómero 934P 0,3%	Cloruro benzalconio 0,005% No	Sorbitol, NaOH	No	8,41•
LACRYVISC 20 monodosis 0,5g al 0,3% ALCON	Carbómero 934P 0,3%	Sin conservante No	Sorbitol, NaOH	No	7,82•
HYPOTEARs Multidosis 10 ml NOVARTIS	Alcohol polivinílico 1%	Cloruro benzalconio 0,01% No	Polietilenglicol 400 1%, EDTA 0,03%	No	9,76•

Conservante, lentes de contacto: se relaciona el conservante en caso de presentarlo y la posibilidad de usarlo conjuntamente con lentes de contacto según conste en la ficha técnica. ICS: se especifica si está financiado por el sistema sanitario público. PVP: precio de venta al público (IVA incluido).

Lipolac® es la única lágrima que en un intento de parecerse a la lágrima natural incorpora triglicéridos de cadena media como excipiente de un polímero sintético (carbómero) con la finalidad de aportar el componente lipídico a la lágrima artificial (Figura 8).

Conservantes y lágrimas artificiales

Actualmente podemos encontrar lágrimas artificiales con tres presentaciones:

- Frasco multidosis con conservantes.

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



Figura 7.
Marca comercial de carbómero 934P presentado en gel multidosis con conservante y en unidades monodosis

Tabla 5.
Lípidos

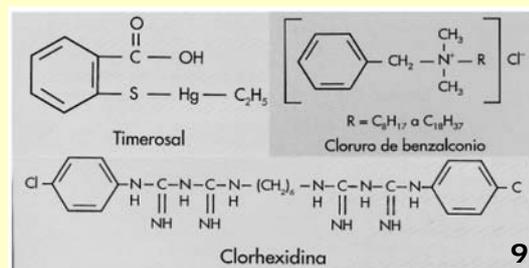
Producto, presentación, laboratorio	Principio activo	Conservante, lentes contacto	Excipiente, otros	ICS	PVP
LACRILUBE Tubo 3,5g ALLERGAN	Ninguno	Clorbutanol 5mg/g No	Vaselina filante 550 mg/g, vaselina líquida 425mg/g, lanolina, derivados no iónicos	No	4,36•
LUBRIFILM Tubo 5g ALCON	Ninguno	No No	Petrolato blando 600 mg/g, aceite mineral blanco 300 mg/g, lanolina anhidra 100 mg/g	No	5,27•
TEARS LUBRICANTE Tubo 3,5g ALCON	Ninguno	No No	Vaselina líquida 3%, Lanolina líquida anhidra 3%	No	4,10•
LIPOLAC Tubo 10g FARMA-LEPORI	Carbómero 2 mg/g	Cetrimida No	Sorbitol, triglicéridos cadena media, NaOH	Sí	3,5•

Conservante, lentes de contacto: se relaciona el conservante en caso de presentarlo y la posibilidad de usarlo conjuntamente con lentes de contacto según conste en la ficha técnica. ICS: se especifica si está financiado por el sistema sanitario público. PVP: precio de venta al público (IVA incluido).

Figura 8.
Única marca comercial que combina un lípido con otro sustituto lagrimal, en este caso carbómero Presentado en forma de gel



Figura 9.
Fórmulas químicas de algunos de los conservantes más utilizados



sados para una sola aplicación y a continuación desecharlo. Algunos permiten taponar el envase y aprovechar su contenido para una segunda aplicación aunque no se garantiza la esterilidad.

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

El sistema ABAK es una fórmula alternativa a la dispensación de colirios sin conservante. Se trata de un frasco multidosis que lleva un sistema filtrante formado por una membrana multicapa de nylon con un poro de 0,2 μm que impide su contaminación bacteriana. Se garantiza su esterilidad durante 2 meses.

El resto de colirios multidosis deben contener una sustancia conservante que garantice su esterilidad durante su uso (Figura 9). Por tanto los conservantes serán productos capaces de destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos.

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

- Frasco multidosis con sistema ABAK® (sin conservantes).
- Envases uni o monodosis (sin conservantes).

Los envases monodosis presentan poca cantidad de lágrima (0,3-0,5 ml) sin conservantes y están pen-

- *Derivados mercuriales*, como el timersol, pueden encontrarse en colirios de formulación antigua puesto que han caído en desuso, en primer lugar por motivos ecológicos de contaminación ambiental de la industria del mercurio (Hg), pero también por una marcada tendencia a producir reacciones alérgicas tras un uso crónico. Son

reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV y se manifiestan como conjuntivitis papilar gigante o dermatconjuntivitis. Sin embargo su toxicidad epitelial es menor respecto a otros conservantes.

- **Alcoholes:** son disolventes lipídicos y así actúan a nivel de la pared microbiana. El clorbutanol forma parte de estos conservantes y está presente en la formulación del Lacrilube.
- **Compuestos de amonio cuaternario.** Son compuestos bipolares muy hidrosolubles que poseen actividad tensioactiva, es decir, reduciendo la tensión superficial (surfactante). Su actividad detergente de disolución de las membranas celulares de los microorganismos determina su capacidad antimicrobiana, más o menos potente.

El conservante de colirios más ampliamente utilizado en la actualidad es el cloruro de benzalconio (BAK) a concentraciones entre 0,004-0,02%. Es un bactericida y fungicida excelente incluso frente a bacterias gramnegativas especialmente cuando se asocia a ácido edetético (EDTA 0,1%). El período de conservación aconsejado en colirios que contienen BAK es de un mes.

Forman parte de esta misma familia de conservantes la cetrimida (bromuro de cetrimonio) presente en Lipolac® y en Artific con una validez de 4 y 6 semanas respectivamente una vez abiertos. El cloruro de polidronio (POLYQUAD®) 0,001% es usado en Systane® y a pesar de su baja concentración le confiere un poder conservante durante 6 meses tras abrir el envase según figura en su ficha técnica.

- **Amidinas,** como la clorhexidina y otros derivados bi-guanídicos. Tienen actividad frente a las amebas. La polihexanida (PHMB) es usada como producto desinfectante de lentes de contacto blandas. Está presente como conservante en Hyluprotect® y se permite utilizar la solución una vez abierto el frasco hasta 3 meses.
- **Complejos de oxiclora.** Son moléculas derivadas del clorito (NaClO_2) que penetran fácilmente en el interior de las membranas alterando las funciones intracelulares. Es conocido el Purite® como conservante de colirio multidosis de carmelosa (Refresh Tears®) aunque no está presente en el mercado español.
- **Perborato sódico.** Este compuesto químico, activo frente microorganismos se degrada rápidamente al contacto con las enzimas de la lágrima (catalasa, lisozima, etc.) por lo que produciría menos toxicidad que otros conservantes a nivel epitelial.

- Su degradación consiste en la formación de iones Boro y sodio (presentes en la lágrima natural) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2 , agua oxigenada) que a su vez se degradaría en H_2O y O_2 por acción de las catalasas (Figura 10).

Se puede encontrar en el colirio Genteal® y no se aconseja su conservación más allá de un mes.

- **OXYD®,** cuya formulación está protegida por patente, tendría un mecanismo de acción similar transformándose tras el contacto de las enzimas de la superficie ocular en cloruro sódico, agua y oxígeno. Está presente en Vistil® y Oxyal®, cuya duración una vez abierto el frasco es de 60 días.

Los efectos secundarios de los conservantes son básicamente dos: reacciones de tipo alérgico y toxicidad directa. Aunque su presentación clínica es parecida, las reacciones de tipo tóxico son de hecho mucho más frecuentes.

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

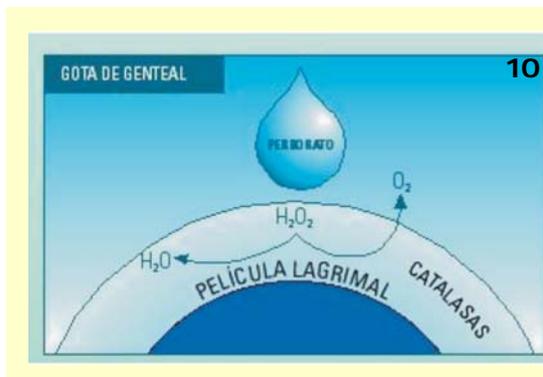


Figura 10.
Mecanismo de acción del perborato sódico

de colirios, el BAK estimula la infiltración del limbo y la conjuntiva por células inflamatorias además de provocar un retraso de reepitelización corneal.

Los efectos sobre la lágrima son aún más devastadores puesto que a tan sólo una concentración de 0,004% el BAK, al tener propiedades físicoquímicas de detergente, disuelve la capa lipídica de la lágrima dándole inestabilidad y de hecho disminuyendo el tiempo de ruptura de la película lagrimal. Este efecto sería exactamente el opuesto al que se pretende con los principios activos de las lágrimas artificiales^{21,22}.

Debbash, *et al.* ha demostrado que los colirios que contienen BAK producen un aumento significativo de la liberación de aniones superóxido (estrés oxidativo) en comparación con colirios sin conservantes, probablemente consecuencia de la misma apoptosis celular. Esta liberación de radicales libres sería parcialmente contrarrestada por el ácido hialurónico y el carbómero 934P según este estudio¹⁶.

Otros estudios han evidenciado que incluso a concentraciones de 0,001%-0,0001%, el cloruro de benzalconio (BAK) destruye las zónulas ocludentes ("tight junctions") de las células epiteliales corneales²².

El epitelio corneal constituye una barrera de difusión que impide el paso de sustancias polares como agua e iones contribuyendo al estado de deshidratación del estroma corneal. La función de barrera del epitelio corneal es posible gracias a la presencia de las zónulas ocludentes que sellan el espacio intercelular. Por tanto la toxicidad del cloruro de benzalconio afectará la permeabilidad del epitelio corneal a diferentes sustancias como por ejemplo a la fluoresceína que se ha utilizado para medir su difusión a través del epitelio. Así, Gobbels, *et al.* valoraron la permeabilidad del epitelio corneal de 40 pacientes con ojo seco antes y después de un tratamiento con dos modalidades de lágrima artificial: un grupo recibió la misma lágrima sin conservante y otro la recibió con cloruro de benzalconio al 0,005%. Tras 6 semanas de tratamiento a una frecuencia entre 6 y 9 veces al día se midió la permeabilidad epitelial que a nivel basal ya era 2,7 veces superior al grupo control sano sin ojo seco. En el grupo con lágrimas sin conservantes la permeabilidad mejoró significativamente (-37%; $p < 0,001$) mientras que los que habían usado lágrimas con conservante habían aumentado su permeabilidad epitelial (+21%; $P = 0,05\%$). La conclusión a la que llegan los autores es que el cloruro de benzalconio contrarresta el efecto beneficioso de la lágrima artificial sobre la superficie ocular cuando se usa frecuentemente²³.

Lopez Bernal y Ubels contrastaron la permeabilidad corneal a la carboxifluoresceína tras tratamiento con varias soluciones con y sin conservantes. La solución con cloruro de benzalconio al 0,01% incrementaba la absorción de fluoresceína entre 9,24 y 99,28 veces, las soluciones con timerosal al 0,004% y Poliquad® al 0,001% incrementaban de 0 a 4 veces dicha permeabilidad, mientras que las soluciones sin conservantes no la incrementaban en absoluto²⁴.

Otros estudios demuestran el perjuicio de las lágrimas artificiales con conservantes sobre la inflamación conjuntival, la disminución de la densidad de células caliciformes en conjuntiva y la falta de alivio de los síntomas de ojo seco^{25,26}.

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

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

Lágrimas artificiales y lentes de contacto

Las lentes de contacto (LC) rompen el equilibrio fisiológico de la superficie ocular. Lo primero que se afecta es la distribución del mar lagrimal, que pasa a separarse en una porción prelental, otra postlental y finalmente en un menisco circunferencial que rodea la LC por efecto de la tensión superficial. En el caso de las LC hidrofílicas (blandas) también se distribuye una porción intralental. La integridad del mar lagrimal en el uso de LC tiene importancia para permitir su correcto movimiento y anclaje, así como para mantener sus propiedades refractivas.

En condiciones normales los usuarios de LC padecen una deficiencia lagrimal debida a varios factores, de manera que casi todos presentan cierto grado de ojo seco que los convierte en potenciales usuarios de lágrimas artificiales²⁷.

El uso de LC produce una mayor evaporación lagrimal debida a la disminución del estímulo del parpadeo

ocasionada por la hipoestesia que provoca la LC sobre los terminales nerviosos corneales y por la isothermalización de la porción postlental del mar lagrimal con respecto a la córnea (la caída de la temperatura lagrimal precorneal es un estímulo para el parpadeo).

A su vez, esta hipoestesia también reduce la producción refleja de lágrima, ocasionando un déficit cuantitativo aquodeficiente.

También se producen deficiencias cualitativas de la lágrima debidas a la hipofunción de las glándulas lipídicas de Meibonio, hecho que añade más inestabilidad a la película lagrimal.

Finalmente, la evaporación se ve favorecida por el hecho que la película lagrimal prelental presenta un tiempo de rotura muy por debajo del habitual debido a que es más fina que la fisiológica y no presenta tan buena adhesión a la superficie de la LC como la córnea.

Las lágrimas artificiales pueden mejorar el ojo seco asociado a LC. Se ha demostrado que mejoran el confort, aumentan el movimiento de la LC y que mejoran la calidad visual²⁸. Sus formulaciones se han ido modificando, presentando cierta hipotonicidad para compensar la hiperosmolaridad lagrimal del portador de LC, un pH ligeramente alcalino que mejora la permeabilidad epitelial y composiciones hidroléctrolíticas más ricas en Na, K, Ca, Mg y Cl, que mantienen mejor la superficie epitelial^{23,29,30}.

No obstante, las que tienen fórmulas muy viscosas pueden quedar parcialmente atrapadas en la porción retrolental del lago lagrimal, modificando la superficie y las características refractivas de la LC. Ésta es la razón por la que algunos laboratorios no aconsejan la instilación de sus lágrimas artificiales concomitante al uso de LC, independientemente de las características de éstas.

Las lágrimas actuales compuestas por carbómeros pesados y sobre todo las basadas en sustancias oleosas no son las más indicadas para ser usadas junto a LC. Para ello son preferibles las lágrimas poco viscosas no carboméricas, como las basadas en la povidona.

En las tablas adjuntas donde se relacionan las distintas marcas comerciales de lágrimas artificiales aparece especificada su compatibilidad con el porte de lentes de contacto según la ficha técnica.

El confort de adaptación de una lente de contacto también viene condicionado por el biomaterial de la propia lente de contacto ya que si el material es hidrófilo (LC bandas) su humectabilidad será mayor y entonces su comodidad mayor. Las LC R.P.G. (Rígidas

Permeables al Gas) son de material más hidrofóbico y por tanto menos humectables y por tanto son de peor confort. Entendemos por humectabilidad la capacidad de un líquido a extenderse sobre un sólido.

El material de una LC puede disminuir su humectabilidad por la adsorción de proteínas y otras sustancias a la misma, como por ejemplo el cloruro de benzalconio usado como conservante en gran cantidad de colirios. Esta sustancia al tener afinidad química por el material de la LC, especialmente el hidroxietil metacrilato (HEMA) de la mayoría de lentes blandas, y quedar estrechamente unida a él, provoca una amplificación de su efecto tóxico sobre la superficie ocular. Por consiguiente deberíamos evitar el uso de cualquier solución con cloruro de benzalconio sobre las lentes de contacto.

Los productos utilizados para la desinfección de las lentes de contacto son similares a los conservantes de colirios pudiendo provocar tanto reacciones de tipo alérgico como de tipo tóxico. Se han usado clásicamente soluciones de cloruro de benzalconio (sólo en lentes rígidas no permeables al gas), clorhexidina, hipoclorito sódico (lejía) y timerosal necesitando un buen aclarado posterior para evitar la toxicidad sobre la superficie ocular.

Cada vez más se utilizan las soluciones únicas, es decir, soluciones que sirven para desinfectar y humectar a la LC sin necesidad de aclarar el producto. Por tanto estas soluciones deben ser bien toleradas por el ojo y causar poca toxicidad. Los productos más usados con esta finalidad son derivados de la clorhexidina como la poliaminopropilbiguanida 0,00005% (Dymed®), el poliquaternium 0,05% (Poliquad®) y la polihexanida 0,0001%.

Existen dos lágrimas artificiales en el mercado que contienen estos productos: Hyluprotect® (Lab. Théa) conservada con polihexanida 0,00015% y Systane® (Lab. Alcon) conservada con Poliquad 0,001%. Ambas podrían utilizarse con lentes de contacto aunque en la ficha técnica del segundo no aparece explícitamente esta indicación.

De cualquier modo como norma general se deberían usar lágrimas sin conservantes en el tratamiento de los ojos secos relacionados con el porte de LC evitando así la potencial toxicidad producto de la acumulación del conservante en la LC.

Bibliografía

1. Murube J. Tratamiento substitutivo del ojo seco: lágrimas artificiales. En: Murube J. *Ojo seco-Dry eye*.

- Tecnimedia Ed. 1997. 73º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. 39:189-206.
2. Sedó S, Torras J. La superficie ocular (1ª parte). *Annals d'Oftalmologia* 2001;9(3):136-56.
 3. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S203-S210.
 4. Wee WR, Wang XW, McDonnell PJ. Effect of artificial tears on cultured keratocytes in vitro. *Cornea* 1995;14:273-9.
 5. Huang AJ, Bellgegrün R, Hanninen L, et al. Effects of hypertonic solutions on conjunctival epithelium and mucinlike glycoprotein discharge. *Cornea* 1989;8:15-20.
 6. Motolko M, Breslin CW. The effect of pH and osmolarity on the ability of tolerate artificial tears. *Am J Ophthalmol* 1981;91:781-4.
 7. Corrales RM, Diebold Y. In vitro toxicity of non-preserved artificial-tear formulations. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001;76(10):613-9.
 8. Calonge M. The treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl2):S227-39.
 9. Hunt G, Kearney P, Kellaway IW. Mucoadhesive polymers in drug delivery systems. En: Johnson P, Lloyd-Jones J (eds): *Drug Delivery Systems: Fundamentals and Techniques*. Chichester, UK. Ellis Horwood Ltd 1987:180-99.
 10. Park H, Robinson JR. Mechanisms of mucoadhesion of poly(acrylic acid) hydrogels. *Pharm Res* 1987(4): 457-64.
 11. Grene RB, Lankston P. Unpreserved carboxymethylcellulose artificial tears evaluated in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1992;11 (4):294-301.
 12. Rieger G. Anti-oxidative capacity of various artificial tear preparations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239(3):222-6.
 13. Rodríguez Ares T, Benítez del Castillo JM, López Valladares MJ. Lágrimas artificiales. En: Benítez del Castillo. *Superficie ocular. LXXX Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología*. Córdoba 2004;28:269-72.
 14. Christensen MT, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004;28: 55-62.
 15. Debbasch C, Pisella PJ. Cytotoxicity evaluation of three tear substitutes used in the treatment of dry eye syndromes. *J Fr Ophthalmol* 2000;23(9):863-9.
 16. Debbasch C, De la Salle SB. Cytoprotective effects of hyaluronic acid and Carbomer 934P in ocular surface epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43 (11):3409-15.
 17. Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol* 2004;88:821-5.
 18. Nakamura S, Okada S. Development of a rabbit model of tear film instability and evaluation of viscosity of artificial tear preparations. *Cornea* 2004;23(4):390-7.
 19. Avisar R, Creter D. Comparative study of tear substitutes and their immediate effect on the precorneal tear film. *Isr J Med Sci* 1997;33(3):194-7.
 20. Lester M, Orsoni CJ. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0,4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye* 2000;14(Pt 6):892-8.
 21. Baudouin C. Iatrogenic disorders of the ocular surface. In: Hoang-Xuan T, Baudouin C, Creuzot-Garcher C, eds. *Inflammatory diseases of the conjunctiva*. Stuttgart. Thieme 2001;133-142.
 22. Sedó S, Torras J. La superficie ocular (2ª parte). *Annals d'Oftalmologia* 2001;9(4):199-219.
 23. Gobbels N, Spitznas M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. *Ophthalmology*. 1992;99(6):873-8.
 24. López Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991;10(7):645-56.
 25. Mayer H, Feuerhake C. Clinical study of the effectiveness of a new preservative-free polyvidon preparation in therapy of dry-eye disorders. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994;205(3):138-42.
 26. Albiets JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22(1):8-18.
 27. Durán JA. *Complicaciones de las lentes de contacto*. LXXIV Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Tecnimedia Editorial, 1998.
 28. Brewitt H, Beushausen D, et al. Rewetting of contact lenses: clinical data on efficacy and indications. *Contactologia* 1994;16:87-95
 29. Bron AJ. Reflections on the tears. *Eye* 1997;11:583-602
 30. Green K. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res* 1992;24:99-102.