

1511 concordia
de Barcelona



DISCURSO

LEIDO EN EL ACTO DE INGRESO
DEL ACADÉMICO CORRESPONDIENTE
ILUSTRE SR. DR. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN
CELEBRADO EL DIA 25 DE SEPTIEMBRE DE 2013



LA LÁGRIMA

DISCURSO

leído en el acto de ingreso del Académico Correspondiente
I·lustre Sr. Dr. Santiago Andrés Magallón
Celebrado el día 25 de septiembre del 2013

Presentación a cargo del Académico Numerario
Molt Il·lustre Sr. Dr. Josep Oriol Valls Planells

Barcelona
2013

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions, de les quals és responsable
l'autor.*

Dipòsit legal: B-17714-2013
T.G. VIGOR, S.A.

Excelentísimo Sr. Presidente
Ilustrísimos Sres. Académicos
Señoras y Señores,

Agradezco en primer lugar la distinción que me otorga la Junta de esta Real Academia de presentar al Ilustre Farmacéutico Dr. Santiago Andrés Magallón, quien además es un buen amigo.

El Dr. Santiago Andrés nació en Molinos (Teruel) en 1945, de padre turolense y madre zaragozana; es decir, en cuanto a nacimiento se trata de un aragonés de pura cepa. Pero a los cuatro meses lo trasladaron a Barcelona, donde su padre y dos de sus hermanos eran profesores y catedrático del Instituto Menéndez y Pelayo. Permaneció en esta Ciudad hasta 1992 en que trasladó su residencia de nuevo a Zaragoza. Podemos decir, por tanto, que después de cuarenta y siete años en Barcelona, la mitad de su alma es catalana.

En el citado Menéndez y Pelayo cursó la enseñanza primaria, el bachillerato y el entonces preu, teniendo como profesores un excelente elenco como, aparte de los familiares, Blecua, Gallar, Crespo, Campos, etc.

Cursó la carrera de Farmacia en la Facultad de Barcelona, licenciándose con reválida en 1970. Guarda un excelente recuerdo de sus profesores de la Facultad, en especial de D. Salvador Rivas.

Su primer contacto con la investigación farmacéutica tuvo lugar en los años 1970 y 1971, mientras hacía el servicio militar en la farmacia militar de Zaragoza. Fue en el Instituto de Investigación Uta de la mano de su primo José Uriel, investigador primero

en el Instituto Pasteur y después en el Villejoui de París. El trabajo de investigación consistió en la obtención del marcador tumoral de la alfa-fetoproteína, usado entonces para la determinación del cáncer primitivo de hígado.

Ejerció durante veinte años, desde 1971 hasta 1991, como titular copropietario de la Farmacia de Pza. Cataluña, 16 de la Ciudad Condal.

En 1977 se diplomó en Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica en la Facultad de Farmacia de Barcelona, con lo que inició la gran pasión de su vida, sobre todo en lo referente a la importancia de la lágrima en la adaptación de lentes de contacto y a la farmacología ocular. En 1978 creó la sección de óptica y contactología en la farmacia de la Pza. Cataluña.

Su interés por estos temas le llevó a realizar, durante los años 1983 a 1989, la tesis doctoral sobre físico-química lagrimal y lentes de contacto, en la Facultad de Farmacia de Barcelona, codirigida por la Profesora M^a Luisa García y yo mismo.

Ejerció como Profesor Asociado de Contactología y Profesor Coordinador de Márketing Óptico en la Escuela de Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica de Barcelona desde 1989 hasta su clausura en 1999.

En 1992 se trasladó a Zaragoza, tras el cierre de la farmacia de Pza. Cataluña, pasando el edificio que ocupaba a ser parte del Corte Inglés.

En Zaragoza ha ejercido de titular de la farmacia-óptica de Avda. de Madrid, 185, en el barrio de Delicias desde 1993 hasta la actualidad.

Durante este periodo ha ampliado sus conocimientos diplomándose en Óptica y Optometría por la Universidad de Granada en 1995 y en Ortopedia por la Universidad de Zaragoza en 1996.

Desde 1999 hasta el 2008 siguió participando con la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona como Profesor colaborador de Óptica Fisiológica y en postgrados y Máster de Contactología y Optometría Superior. Colaboró asimismo en cursos de Lentes de Contacto del Instituto Barraquer de Barcelona.

Fue miembro de la Sociedad Internacional de Profesores de Lentes de Contacto desde 1990 hasta 2008.

Dentro del mundo colegial, fue vocal de óptica, optometría y acústica audiométrica en el Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza desde 1995 hasta 2007 y vocal de investigación y docencia desde 2007 hasta 2012. Es además desde 1998, contador del Colegio de Ópticos-Optometristas de Aragón.

Fue el principal promotor y Secretario-Fundador de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” lo que le mereció la mención de Colegiado Distinguido por parte del Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza y premios del Correo Farmacéutico y otras publicaciones farmacéuticas. En la actualidad ocupa la Vicepresidencia de dicha Academia.

Ha publicado diversos trabajos científicos de alto nivel de impacto sobre HPLC de las lágrimas artificiales, pH lagrimal, contaminación atmosférica y lentes de contacto, factores de la película lagrimal precorneal, tiempo de ruptura y tolerancia a las lentes de contacto, etc.

Asimismo tiene en su haber numerosas publicaciones profesionales y de divulgación que versan sobre: Características y funciones de la película lagrimal, Métodos de diagnóstico de la sequedad ocular, Sustitutivos de la película lagrimal: Lágrimas artificiales, La contactología a través de la historia, Soluciones para lentes de contacto, Efectos oculares adversos asociados a medicamentos y productos oftálmicos, etc.

Ha participado en numerosos seminarios, másters, cursillos y conferencias sobre los temas antes relacionados, impartidos en la Escuela de Óptica de la Facultad de Farmacia de Barcelona, Instituto Barraquer de Barcelona, Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza, Huesca, Lleida; Colegio de Ópticos-Optometristas de Aragón, Almacenes de distribución farmacéutica y en el Grado de Farmacia de la Universidad San Jorge de Zaragoza.

No debemos olvidar el apoyo que el Dr. Santiago Andrés siempre ha tenido de su esposa Mari Angel, quien le ha dado tres hijos; María, que reside en Madrid ejerciendo la decoración e interiorismo; Santiago, presentador y productor ejecutivo de Aragón televisión y Nacho, farmacéutico, que colabora con sus padres en la gestión de la farmacia-óptica de Zaragoza. Sus tres nietas, dos de María y una de Nacho tienen el corazón robado al Dr. Andrés.

Es por todos los méritos antes citados que, una vez leído su discurso reglamentario, ruego al Excmo. Sr. Presidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, le entregue los atributos que le acrediten como Académico Correspondiente de esta Institución.

Muchas gracias señores por su atención.

LA LÁGRIMA

Discurso leído en el acto de recepción del
Académico Correspondiente

Ilustre Sr. Dr. Santiago Andrés Magallón

Excelentísimo Sr. Presidente
Ilustrísimos Señores Académicos
Amigos
Señoras y Señores:

Quisiera, en primer lugar, agradecer a los Ilustrísimos Señores Académicos, Dr. Valls, Dra. Alsina y Dr. Bolós, su generosidad al proponerme como académico correspondiente de esta Real Corporación.

En especial al doctor Oriol Valls, por su cariñosa presentación y loas inmerecidas, y por haber sido sucesivamente; mi profesor, director de Tesis Doctoral, compañero y gran amigo. Él, junto con la Dra. M^a Luisa García dirigieron mi Tesis, de seis años de duración: Estudio físico-químico de las lágrimas y su relación con las Lentes de Contacto, que abriría, desde finales de los años ochenta, una línea de investigación sobre el papel desempeñado por la lágrima en la administración ocular de fármacos, de indudable aplicación práctica.

A la Dra. Asunción Alsina, amiga y compañera de promoción. Al Dr. Jordi de Bolós, por su experiencia y consejos siempre adecuados. Al Dr. Ramón Pouplana, con quien tuve la suerte de compartir muchos años, la docencia de la asignatura “Contactología”, en la tristemente desaparecida Escuela de Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica de la Facultad de Farmacia de Barcelona. Y al resto de profesores y amigos del Departamento de Físicoquímica, por su colaboración y atenciones que siempre me dispensaron.

El hecho de ser copropietario de una Oficina de Farmacia en la Plaza Cataluña esquina Fontanella, con una importante sección de Óptica, me permitió realizar estudios oculares en gran número de pacientes. En el especulativo año 92, se cerró y derribó el edificio modernista que albergaba la Farmacia, pasando a formar parte de unos Grandes Almacenes.

La colaboración con el eminente oftalmólogo Dr. Henríquez de Gaztañondo, que siempre me orientó en el estudio de la patología oftálmica y con el Instituto Barraquer, han contribuido a mi conocimiento de diferentes aspectos del comportamiento de los ojos.

Un recuerdo para los que ocupan un lugar especial en mi vida, la Familia. Mis padres, que ya no están con nosotros, y especialmente mi Padre, profesores y catedrático, junto con dos de sus hermanos, del Instituto Menéndez Pelayo de esta Ciudad y “mi primer profesor”. Junto a ellos docentes que me hicieron amar la química (Gallar), la física (Crespo) y la Biología (Campos). Pero sobre todo mi mujer, María Ángel, que no sólo cuidaba y enseñaba a nuestros tres hijos (uno de ellos Farmacéutico), sino que siempre me ha animado a emprender nuevas tareas, como la creación de una Academia de Farmacia en Aragón o la pertenencia a las juntas de gobierno de los Colegios de Farmacéuticos, de Ópticos-Optometristas y de la Cámara de Comercio de Zaragoza. Desde 1993 contribuye a gestionar la Oficina de Farmacia de Zaragoza, de la que soy titular, ayudada desde hace unos años por mi hijo Nacho.

A todos, mi gratitud más sincera.

INTRODUCCIÓN: LA LÁGRIMA Y LA PELÍCULA LAGRIMAL

LÁGRIMA, según el diccionario es: Cada una de las gotas del humor que segrega la glándula lagrimal.

Acepciones de lágrima, lágrimas y llorar, son utilizadas de manera habitual; siendo empleadas y recogidas por escritores, oradores y literatos a lo largo de todos los tiempos. ¿Quién no recuerda algunas de las más corrientes?:

-Correr las lágrimas, llorar a lágrima viva, estar hecha un mar de lágrimas, llorar lágrimas de sangre, saltarle las lágrimas, deshacerse en lágrimas, o “llorar lágrimas de cocodrilo”, aquellas que vierte una persona aparentando un dolor que no siente...

El exceso de lágrimas produce el llanto. Se llora de pena, de tristeza, de dolor; pero también de alegría, hasta el punto que cabría preguntarse, ¿son iguales las lágrimas producto de la tristeza que las producidas por la risa? Lloramos igualmente debido a factores intrínsecos (patologías como alergias, infecciones, ojo seco, oclusión del conducto lagrimal...) y extrínsecos (clima, viento, contaminación ambiental, agentes irritantes...).

La lágrima ha sido ampliamente glosada a lo largo de la historia, en todas las artes literarias y escénicas. A modo de ejemplos:

“Una furtiva lágrima”, quizás de las más bellas arias del mundo de la ópera, nos legó Donizetti en su *L’elixir d’amore*.

En el séptimo arte, “Sonrisas y Lágrimas”, fué una película musical de las más conseguidas y con mayor éxito comercial de todos los tiempos.

Y una de las canciones más representativas de Peret, es “una lágrima cayó en la arena”.

Pero, ¿qué importancia puede tener la lágrima?; ese aparentemente insignificante humor orgánico incoloro, ligeramente salado e inodoro. Decimos inodoro, sin olor, pero con una complejidad en su composición bioquímica notable y variable. Tal hecho ha vuelto a ser puesto de manifiesto, en el experimento llevado a cabo por neurobiólogos del Instituto Weizmann de Tel Aviv, según el cuál las lágrimas producto de la tristeza, un rasgo posiblemente exclusivo de los seres humanos, podría contener alguna señal química volátil, todavía no determinada, que actuaría de forma similar a las feromonas presentes en el sudor humano. El experimento consistió en la recolección de la lágrima refleja de mujeres, mientras veían películas tristes. Los hombres que olieron esas lágrimas, observando a su vez fotos de atractivas fêmeas, vieron reducir su líbido, por disminución de la testosterona, en comparación a cuando olían simplemente suero fisiológico; incluso si la mujer no estaba presente (1). La prolactina podría estar detrás de este fenómeno, hecho que explicaría porqué las mujeres embarazadas son más propensas a llorar, dado que en ese estado se disparan los niveles de la citada hormona.

La producción del llanto se puede deber a diversas causas, pudiendo distinguirse entre “lágrimas irritantes”, causadas por sustancias químicas como las producidas al cortar una cebolla, con una gran simpleza en su composición (mayoritariamente cloruro sódico en solución acuosa); y “lágrimas emocionales”, como las que se escapan en situaciones de tristeza, que contienen, según Willian H. Frey investigador de Minnesota, una gran variedad de ingredientes además del cloruro sódico, cloruros de potasio y manganeso, adrenocorticotropina, endorfinas, prolactina y otras sustancias que generan las situaciones de depresión y estrés. Éstas no son “lágrimas de cocodrilo”; la secreción abundante de lágrimas emocionales y

eliminación de esas sustancias que intoxican y dañan el organismo, producen un efecto calmante, ralentizando tanto la respiración como el ritmo cardiaco. Llorando, quizás, se pudiera evitar el consumo de ansiolíticos...

La existencia de una ciencia dedicada exclusivamente al estudio de la lágrima, “Dacriología”, es un claro indicador de la importancia que tienen las lágrimas en el aparato ocular y el complejo sistema visual.

La córnea y la conjuntiva ocular, están separadas del medio externo por una capa muy fina de fluido, de composición química compleja y variable, la película lagrimal (PL), que desempeña un importante papel en la fisiología ocular, tanto a nivel óptico-refractivo, como a nivel metabólico, contribuyendo a la lubricación de la córnea y a su protección frente a las agresiones de agentes físicos, químicos y microbiológicos. Cualquier alteración de la composición, cantidad de lágrima segregada, cambios en el medio ambiente y funcionamiento inadecuado del mecanismo del parpadeo, dará lugar a un cierto grado de OJO SECO, una de las disfunciones oftálmicas más frecuentes. Asimismo, esa película lagrimal precorneal (PLP) desempeña un papel fundamental en la adaptación y tolerancia a las lentes de contacto, ya que éstas descansan sobre ese fino “colchón líquido” que forma la película lagrimal sobre la córnea; actuando, además como lente líquida correctora de ciertas anomalías visuales (ametropías).

ESTRUCTURA DEL APARATO LAGRIMAL

Las Lágrimas serían el resultado de la mezcla de secreciones de la glándula lagrimal principal (situada en el ángulo temporal superior de los párpados) y de las glándulas accesorias de Krause (ubicadas en la proximidad de los fondos de saco conjuntivales superiores e inferiores) y de Wolfring (que se localizan en la conjuntiva tarsal del párpado inferior).

Las secreciones de todas estas glándulas, unidas a las de Meibomio (situadas en el borde de los párpados), las de Zeiss (en la base de las pestañas), las de Manz, las criptas de Henle y las células caliciformes de la conjuntiva, constituyen el líquido lagrimal.

Los párpados, con un mecanismo fisiológico perfecto, comparable a los limpiaparabrisas de un automóvil, distribuyen esas lágrimas por la superficie ocular en una fina Película Lagrimal Precorneal (PLP), para finalmente conducir las hacia las vías de drenaje. Los eficientes y coordinados movimientos palpebrales son consecuencia del funcionamiento del músculo orbicular, la competencia valvular y la compresión del saco lagrimal, dando como resultado, una velocidad de evaporación y de secreción lagrimal idóneas (2). Cualquier alteración en la frecuencia del parpadeo (como cuando se mira con atención la pantalla de un ordenador), apertura palpebral grande o funcionamiento incorrecto del mecanismo de parpadeo, pueden conducir a problemas de sequedad ocular y alteraciones en el porte de las lentes de contacto.

El espacio existente entre el polo anterior del ojo y los párpados constituye la cuenca lagrimal, sobre el que se extiende el mar lagrimal.

Sobre un 20% de las lágrimas excretadas se pierden por evaporación, mientras el resto alcanza el sistema excretor lagrimal mediante la fuerza de la gravedad, la atracción capilar de los puntos lagrimales y el movimiento de los párpados (3).

FUNCIONAMIENTO DEL APARATO LAGRIMAL

El aparato lagrimal desempeña un importante papel a nivel ocular en la secreción y eliminación de la película lagrimal (PL), estando constituido por un sistema secretor (glándulas de secreción basal y refleja), un sistema de distribución, formado por la cuenca lagrimal (córnea, saco conjuntival, carúncula, párpados) y un sistema de drenaje, constituido por las vías lagrimales (canalículos, puntos lagrimales, saco lagrimal y conducto lagrimal).

El **SISTEMA SECRETOR** está constituido por glándulas secretoras que se clasifican tradicionalmente en dos grupos, según sean de secreción basal o refleja:

Las **GLÁNDULAS DE SECRECIÓN BASAL**, producen un flujo continuo de lágrimas (1 ml/min.) que mantiene la humectación de la córnea y de la conjuntiva, no estando sujetas a control hormonal.

- Según su naturaleza química, se diferencian tres tipos de secretores: Serosos, lipídicos y mucínicos.

- Las secreciones serosas o acuosas contribuyen a la hidratación de la superficie ocular, formando el componente óptico principal de la película lagrimal precorneal. Se producen en las glándulas del repliegue semilunar, en las de Krause y Wolfring-Ciaccio, pero primordialmente en la glándula lagrimal principal (5).

- Las secreciones lipídicas se producen en las glándulas oleosas de Meibomio, Zeiss y Moll, formando la fase más superficial de la P.L. y constituyendo una barrera hidrófoba en el margen palpebral que mantiene las lágrimas en la cuenca lagrimal.

- Las secreciones mucínicas son producidas por las células caliciformes de la conjuntiva (Figura 1) que, en número aproximado de $1,15 \times 10^6$ / ojo, se distribuyen irregularmente a lo largo de toda la superficie conjuntival (6), en las criptas de Henle y en las glándulas de Manz. La mucina producida es una glicoproteína que desempeña un papel primordial en la estabilidad de la P.L. (7) y en su protección mecánica química (8) e inmunológica (9).

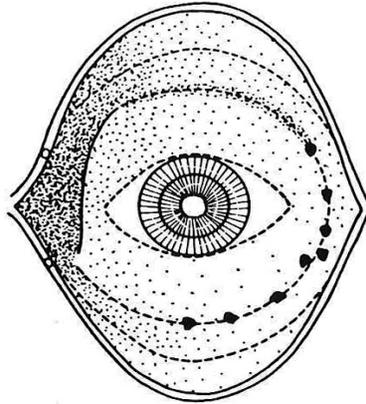


Figura 1: Esquema de la repartición de las células caliciformes sobre la superficie conjuntival (Kessing, 1968)

Como **GLÁNDULAS DE SECRECIÓN REFLEJA** se consideran, principalmente, las glándulas lagrimales principales (10), aunque también serían reflejas las glándulas sudoríparas ecrinas no asociadas a folículos pilosebáceos, de función termorreguladora.

Las lágrimas reflejas se producen como respuesta a un estímulo (físico, químico, psíquico) del sistema de control sensorial y se produce a velocidades muy superiores a las lágrimas basales, y con un contenido protéico mucho menor (3-7 g / L) que cuando sólo analizamos las lágrimas basales (20 g / L) (11).

Se puede considerar que la producción de la fase acuosa de la lágrima, ocurre en las glándulas lagrimales principales, básicamente como reflejo, debido a un agente externo del ojo (corriente intensa de aire) o a un factor intrínseco de la propia lágrima, como puede ser la ruptura de su estructura (12). La secreción acuosa refleja se completa con cantidades espontáneas menores segregadas por la misma glándula lagrimal principal.

EL SISTEMA DE DISTRIBUCION Y DRENAJE hace que las lágrimas excretadas se dispersen, mediante el movimiento de los párpados, por todo el globo ocular en forma de fina película lagrimal (PL), para posteriormente penetrar en las vías lagrimales. La película lagrimal se renueva tras cada parpadeo (13).

Las vías lagrimales parte principal del sistema de drenaje, están constituidas por los canaliculos lagrimales, el saco lagrimal y el conducto lagrimo nasal (Figura 2).

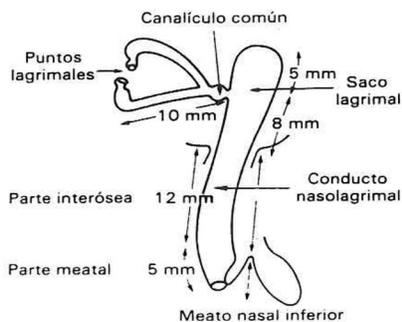


Figura 2: Vías lagrimales

COMPOSICIÓN DE LA PELÍCULA LAGRIMAL

El volumen de las lágrimas, en condiciones basales, se estima del orden de 0.10 a 0.68 ml disminuyendo fisiológicamente con la edad hasta un 10% del valor normal. La composición bioquímica de la lágrima, es compleja, variable de unos individuos a otros y, a su vez varía en el tiempo y dependiendo de factores externos.

Todos los elementos bioquímicos que componen la lágrima, son el resultado de secreciones de las diferentes glándulas que vierten su contenido en la cuenca lagrimal, pudiendo diferenciarlos en componentes de la fase lipídica, de la fase serosa y componentes de la mucina conjuntival.

COMPONENTES DE LA FASE LIPÍDICA

Como la fase lipídica tiene comparativamente un volumen pequeño, la proporción de lípidos presente en la lágrima es baja.

Entre los componentes lipídicos más importantes, podemos encontrar: Ésteres céricos de cadena larga (90% del total), triglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol, fosfolípidos y pequeñas cantidades de glucolípidos, cuerpos cetónicos y prostaglandinas.

COMPONENTES DE LA FASE SEROSA O ACUOSA

Segregada, en su mayor parte, por las glándulas lagrimales principales y en menor grado por las de Krause y Wolfring. Constituye el componente mayoritario de las lágrimas, siendo el agua el elemento principal (98%) y en el que están disueltos: ELECTROLITOS (sodio, potasio, magnesio, calcio, cloro y bicarbonato), PROTEINAS, como las **filtradas del suero**, a través de la barrera hemato-lagrimal, entre las que se encuentran albúmina, transferrina, 2 microglobulina e inmunoglobulinas y las proteínas **sintetizadas en la glándula lagrimal**, entre las que cabe citar la lisozima, la lactotransferrina y la IgA de secreción.

ENZIMAS DE LA FASE SEROSA, piruvato kinasa, maleato deshidrogenasa, manosidasa, fucosidasa, galactosa 1-P-uridiltransferasa, entre otras. En la fase acuosa se encuentran, también, metabolitos y gases disueltos como el oxígeno y el dióxido de carbono.

COMPONENTES DE LA FASE MUCÍNICA

La fase mucínica es un complejo de mucina con proteínas, carbohidratos, electrolitos, enzimas y lípidos (procedentes de la capa lipídica) y desempeña un papel importante en la lubricación de la superficie corneal, al convertir su superficie hidrófoba en hidrófila, lo que facilita la estabilización de la película lagrimal (14).

Por otra parte, la mucina lagrimal arrastra consigo células de descamación, otros detritus, cuerpos extraños y bacterias, contribuyendo a la limpieza y protección del ojo.

ESTRUCTURA DE LA PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal (PL) está estructurada en diferentes capas o estratos, cuyo número oscila desde las tres capas (lipídica, acuosa y mucínica), citadas en el modelo clásico de Wolff (15), o la con-

cepción de Holly que considera la fase mucínica como parte integrante del epitelio córneo-conjuntival y describe la PL como una bicapa formada por una fina película lipídica flotando en un gran lago acuoso (16). La fase acuosa o serosa estaría cubierta por una finísima capa lipídica e interconectadas ambas por una interfase lípido-acuosa. A su vez, dicha fase acuosa contactaría con la mucina conjuntival, a través de una interfase acuoso-mucínica (Figura 3).

Para que se forme la película lagrimal y se extienda la capa acuosa sobre la mucina es necesario, aparte de la presencia de glucoproteínas en solución en la fase serosa disminuyendo su tensión superficial, la disposición en forma de coacervato de la mucina en la interfase de las fases acuosa y mucínica, junto con la formación de puentes de hidrógeno entre el agua y la mucina (17).

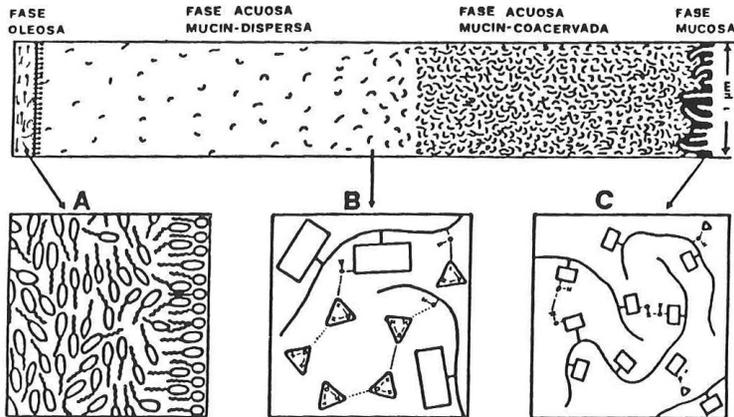


Figura 3: Disposición de la mucina en las PLP

Estudios recientes, sugieren que los elementos de mucina están con una concentración mayor, en forma de coacervato, más cerca de la capa lipídica de lo que se creía (18).

RUPTURA DE LA PELÍCULA LAGRIMAL

La fina capa de lágrima que baña la superficie córneo-conjuntival (película lagrimal, PL), se destruye y reconstruye con cada parpadeo. El movimiento de los párpados permite la humectación del epitelio corneal por la mucina, que al disminuir la tensión superficial, favorece la extensión de las lágrimas por su superficie (19).

En condiciones normales, la PL se mantiene estable alrededor de 15 a 30 segundos después del último parpadeo, transcurridos los cuales la fase acuosa se ha evaporado en su mayor parte (pese a la protección que representa la capa externa lipídica), lo que provoca el acercamiento de la fase lipídica a la mucínica (Figura 4). Cuando los lípidos contaminan la mucina se inicia la formación de puntos hidrófobos (puntos secos) y, progresivamente, la superficie del epitelio corneal, que la mucina había transformado en hidrófila, se convierte en hidrófoba, ya que los puntos secos se extienden, afectando a la mayor parte de la PL, hasta desencadenar su ruptura (20, 21).

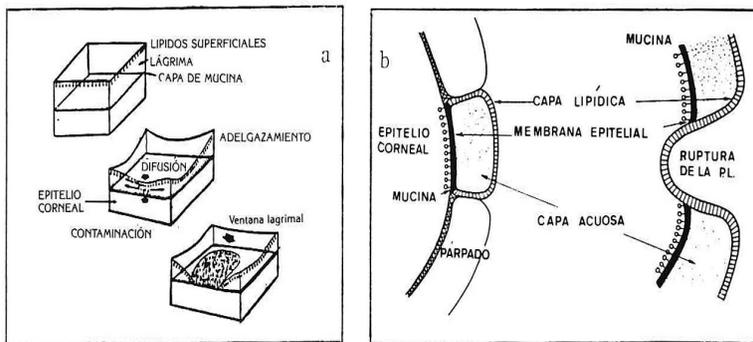


Figura 4: Mecanismo de formación de un punto seco, a) según Holly y cols. (1977), b) según Haberich y Lingelbach (1982)

Las terminaciones nerviosas del punto seco se ven estimuladas por este proceso y, en condiciones normales, provocan un nuevo parpadeo, recuperándose la estructura laminar de la PL e iniciándose un nuevo ciclo. Como el parpadeo tiene lugar a intervalos regulares de 5 a 10 segundos, habitualmente no se produce la completa deshidratación del epitelio córneo-conjuntival, dado que tras la aparición del punto seco, tiene lugar un nuevo parpadeo que reconstruye dicha película.

Cuando la película lagrimal se altera por anomalías de una o varias fases de la misma, la protección de la córnea y de la conjuntiva ocular frente a la deshidratación se ve comprometida, y ello da lugar, en muchos casos, a la instauración de un cuadro clínico de sequedad ocular, conocido habitualmente como “ojo seco” (22). Se ha estimado que entre un 5 y un 30% de la población sufre ojo seco, dependiendo de la situación geográfica de la zona evaluada, rango de edad del estudio, sexo, etc. (23).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL OJO SECO

Una disminución significativa del volumen lagrimal, así como un desequilibrio en la relación de sus tres fases constituyentes principales (lipídica, acuosa y mucínica), conducen a algún tipo de ojo seco.

Según el nivel de riesgo de esos factores, podría clasificarse en tres grupos:

1/ **Nivel de riesgo alto** : Como son la edad elevada, mujeres postmenopaúsicas, post cirugía LASIK, radioterapia, infecciones por hepatitis C, deficiencia de andrógenos, deficiencia de vitamina A, terapia estrogénica postmenopaúsica, toma de fármacos antihistamínicos, enfermedad de los tejidos conectivos, déficit de ácidos grasos omega-3, junto a un nivel elevado de los omega-6 y trasplante hematopoyético de células madre.

2/ **Nivel de riesgo medio**: Pertener a la raza asiática, toma de fármacos antidepresivos, diuréticos, bloqueadores de betarreceptores, quimioterápicos y derivados del ácido retinoico. Infección por el virus del VIH, sarcoidosis, disfunción de los ovarios, diabéticos, cirugías oculares, ambiente con baja humedad y porte de lentes de contacto.

3/ **Nivel de riesgo bajo**: Pertener a la raza hispana, fumadores, tratamientos con fármacos ansiolíticos, antipsicóticos, anti-

conceptivos orales, inyecciones de toxina botulínica, acné, gota y embarazo (24).

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE SEQUEDAD OCULAR

Existen varias pruebas que permiten detectar las alteraciones en la composición cualitativa y cuantitativa de la lágrima y la estabilidad de la película lagrimal. Esos métodos diagnósticos podríamos clasificarlos en pruebas “in vivo” realizadas directamente a nivel ocular y pruebas “in vitro”, en las que es necesario extraer del aparato ocular lágrima y células de los tejidos oculares, realizando posteriormente análisis tanto histológicos como físico-químicos.

Entre las pruebas más utilizadas está el Test de Schirmer I, para la determinación cunitativa de la secreción total de lágrimas. Se utilizan tiras de papel de filtro, que se colocan suavemente, doblando previamente un extremo, en la conjuntiva palpebral inferior. Transcurridos 5 minutos, se retiran del ojo y se mide la longitud del papel humedecida por las lágrimas. Los pacientes con ojo normal, humedecen entre 10 y 30 mm., mientras que valores inferiores a 5 mm. indican hiposecreción lagrimal total. Entre las variantes del test de Schirmer están, aparte del mencionado Schirmer I, el Schirmer II y III que determinan la lagrimación refleja y el test de Jones que mide la lagrimación basal, evitando previamente la lagrimación refleja mediante la instilación de un colirio anestésico en el saco conjuntival. Otra variante es el test del hilo de rojo fenol, método menos invasivo, que mide la longitud del hilo humedecido por la lágrima. Los valores, con este método, para indicar sequedad ocular, serían los inferiores a 10 mm (25).

Otro método no invasivo consiste en la evaluación de la altura del menisco lagrimal del párpado inferior, ya que se ha estimado que éste alberga el 70% del volumen lagrimal total. Observando con lámpara de hendidura con retículo calibrado en su objetivo, se estima que valores inferiores a 0,18 mm son indicativos de ojo seco (26).

Más exacto, aunque requiere aparataje más complejo y sofisticado, es la valoración del volumen del menisco lagrimal mediante tomografía de coherencia óptica (OCT); obteniéndose mayor resolución en las imágenes, así como una buena correlación con las medidas realizadas utilizando la lámpara de hendidura (27).

Una de las pruebas más utilizadas es el test de rosa de bengala. Una vez anestesiada la córnea y conjuntiva, se instila en el saco conjuntival una gota de rosa de bengala. A los 30 segundos se lava el saco con suero fisiológico y se observa con el biomicroscopio. Si el ojo es normal, todo el colorante se elimina. Si se observan zonas teñidas de rojo, indican las células degeneradas o necrosadas por la sequedad ocular (28).

La mucina conjuntival resulta selectivamente teñida por el colorante azul alcian al tetrazolio. Observando el ojo teñido con dicho colorante al biomicroscopio y luz de cobalto, en ojos normales se ve en el fornix inferior un filamento azul intenso.

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE LAS LÁGRIMAS

Las lágrimas, por su situación en el polo anterior del ojo, están en contacto directo con el medio ambiente y expuestas a las agresiones de agentes externos (físicos, químicos y bacteriológicos), que pueden condicionar sus propiedades físico-químicas (pH, osmolaridad, viscosidad etc.) y, en definitiva, el tiempo de permanencia en contacto con la córnea.

En la determinación de los parámetros físico-químicos de las lágrimas, hay que tener en cuenta las variaciones que se producen en los propios valores de esos parámetros, si los obtenemos de las lágrimas basales (aquellas producidas fisiológicamente por el ojo, sin ningún tipo de intervención de estímulos o reflejos), o de las lágrimas reflejas (producidas como respuesta a un estímulo físico, químico, luminoso o psíquico del sistema de control sensorial). Las lágrimas basales son de difícil obtención, ya que el volumen total

de las mismas no supera los 2 o 3 microlitros, y cualquier manio-
bra brusca que realicemos mientras se recogen (se utilizan capila-
res que se colocan suavemente en el fornix de la conjuntiva tarsal
inferior), pueden producir la secreción de lágrimas reflejas, au-
mentando el volumen total de lágrimas y desvirtuando los valores
analíticos que queremos determinar.

pH LAGRIMAL

El pH de la lágrima tiene gran importancia, ya que está en re-
lación con la función fisiológica que desempeña en el ojo. El valor
del pH lagrimal basal, en condiciones normales, ha sido estudiado
por diferentes autores, coincidiendo la mayoría en el carácter lige-
ramente alcalino de ese fluido (entre 7,1 y 7,6 aproximadamente).

El pH lagrimal puede ser influenciado por varios factores
tales como edad y sexo del sujeto, fluctuaciones horarias, conta-
minación ambiental, productos celulares y secreciones de la su-
perficie ocular, patología ocular, y el porte de lentes de contacto.
Para la determinación del pH de las lágrimas basales, se debe uti-
lizar un pH metro digital, provisto de un microelectrodo, que
pueda colocarse en el fornix lateral inferior del ojo, sin provocar
la lagrimación refleja (Figura 5).

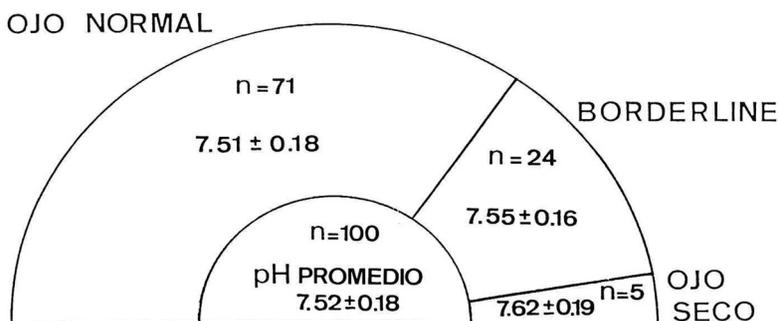


Figura 5: Valores promedio del pH lagrimal según Andrés y cols. (29)

En ojos secos el valor del pH lagrimal aumenta, con relación
a los valores obtenidos en personas con ojo normal.

Los valores de pH de la lágrima, sufre un ligero incremento (alcalinidad) con la edad, siendo este aumento más marcado en el sexo femenino a partir de los 45 años. Este hecho podría explicarse por el aumento fisiológico de la sequedad ocular en esas edades, debido al incremento de mucina lagrimal (30) y otros cambios del envejecimiento, como disfunciones del metabolismo lipídico más significativo en mujeres postmenopáusicas.

La película lagrimal, por su ubicación en la cara anterior de la córnea y de la conjuntiva, presenta una amplia superficie de contacto con la atmósfera, por lo que el aumento de agentes contaminantes de alto poder oxidante, presentes en el aire de las ciudades industrializadas, producirá alteraciones en dicha película.

Los contaminantes químicos habitualmente presentes en la atmósfera de las ciudades, son el dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, monóxido de carbono y otras sustancias en menor proporción. Al incrementarse los niveles de contaminación, principalmente los de dióxido de azufre, que pueden convertirse en ácido sulfúrico por oxidación fotoquímica e incorporarse a gotas de niebla, se produce un descenso del pH lagrimal de las personas presentes.

El descenso producido en el pH lagrimal en atmósferas con un alto nivel de agentes oxidantes, suelen ser inferiores a 0,20 unidades de pH, dado que los sistemas reguladores presentes en la lágrima (especialmente soluciones amortiguadoras de bicarbonato y proteínas) tienden a corregir estas fluctuaciones (29).

OSMORALIDAD

La osmoralidad de las lágrimas humanas es un parámetro físico-químico de considerable importancia, dado que sus valores reflejan el grado de intercambio de agua y solutos entre la lágrima y la córnea. Cuando los ojos están abiertos, tiene lugar la evaporación continua de la película lagrimal, aumentando su tonicidad y produciéndose un gradiente osmótico desde el humor acuoso hasta la lágrima a través de la córnea. Así, la osmolaridad lagrimal du-

rante la vigilia, es equivalente a la de una solución de NaCl al 0,97 % (310 mOsm/Kg), mientras que durante el sueño, o cuando los párpados permanecen cerrados largo tiempo, no se produce evaporación de las lágrimas, estando en equilibrio osmótico con la córnea y descendiendo la osmolaridad lagrimal, hasta 285 mOsm/Kg (equivalente a una solución de NaCl al 0,89%).

Ojos con una gran apertura palpebral o ritmo lento de parpadeo, presentan sequedad ocular, con incremento de la osmolaridad lagrimal y mayor porcentaje de lesiones corneales (31).

La adaptación de lentes de contacto, disminuye la osmolaridad de la lágrima, sobre todo al principio del porte de las lentillas. Probablemente, esto se debe a la hipersecreción lagrimal refleja que mantiene continua renovación del menisco lagrimal y puede contribuir al pequeño edema corneal que aparece durante la adaptación. En la adaptación de las lentes de contacto hidrófilas o blandas, con materiales porosos que contienen elevada concentración de agua, los fenómenos osmóticos entre lentilla, lágrima y córnea, hace que las soluciones conservantes que quedan en la estructura de la lente de contacto puedan difundirse hacia los tejidos corneales, pudiendo producir irritaciones y alergias. Para minimizar estas alteraciones, aparte de elegir en la composición de las soluciones para lentes de contacto, sustancias químicas inocuas para el ojo, deben tener propiedades físico-químicas similares a las de la lágrima, entre ellas, una osmolaridad que se acerque a la del suero fisiológico, 307 mOsm/Kg (equivalente a una solución de NaCl al 0,9%).

VISCOSIDAD

Las lágrimas poseen una viscosidad total ligeramente superior a la del agua. Ello se debe a la elevada viscosidad de la fase mucínica, debido a la presencia de ácido siálico en dichas moléculas de mucina y a que la fase lipídica también tiene una viscosidad superior a la fase acuosa o serosa.

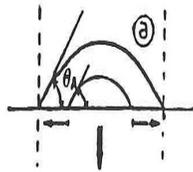
En consecuencia, es muy importante determinar los parámetros físico-químicos, principalmente el pH, osmolaridad y la viscosidad de colirios, baños oculares, geles oftálmicos y lágrimas artificiales; ya que de ellos depende, en parte, el tiempo de permanencia del producto en contacto con la superficie corneo-conjuntival, y por tanto el efecto farmacológico buscado.

HUMECTACIÓN DE LAS LENTES DE CONTACTO

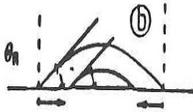
Se entiende por humectabilidad o mojabilidad de un sólido por un líquido, a la capacidad de extenderse éste sobre la superficie de dicho sólido. Para conseguir la mayor estabilidad posible de la película lagrimal, es imprescindible una buena humectación corneal que retarde la aparición de zonas de sequedad, a través de las cuales la córnea queda expuesta directamente al medio ambiente.

Cuando una gota de líquido se deposita sobre un sólido, se establecen varios tipos de interfases: La superficie líquida (interfase líquido-aire), la interfase sólido-líquido y la parte del sólido no recubierta por el líquido (interfase sólido-aire). El ángulo de contacto o de humectación, resulta del equilibrio termodinámico que se establece entre las 3 tensiones interfaciales.

A menor ángulo de contacto, desde 90° a 0° , mejor humectación representa. Este ángulo de contacto que caracteriza la interacción sólido-líquido, es casi siempre diferente cuando se considera el de avance del líquido sobre el sólido o el de retroceso (Figura 6). Esta histéresis puede deberse a las características del sólido (composición y rugosidad superficial) o al líquido (si es de composición compleja).



Angulo de contacto al avance



Angulo de contacto al retroceso

Figura 6: Ángulo de contacto.

Los ángulos de contacto, tanto de avance como de retroceso, se miden directamente por el método de la gota depositada en el dispositivo especial diseñado por Baskin y cols. (32). El adelgazamiento de la película de mojado, se manifiesta por la aparición de los anillos de Newton. Una película de mojado estable (de espesor constante), se caracteriza por un tinte plateado homogéneo. La heterogeneidad de la película, se manifiesta por las variaciones de coloración en la imagen interferométrica. La ruptura de la película de mojado (aparición de puntos secos), análogo al tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRPL) o BUT en siglas inglesas, se pone en evidencia por la luminosidad máxima de esas zonas secas.

La tensión superficial del epitelio corneal es relativamente baja, 28 mNm^{-1} , un líquido debe tener una tensión superficial igual o inferior para poder extenderse sobre la córnea. La tensión superficial del agua, componente mayoritario de la capa acuosa o serosa de la película lagrimal es de aproximadamente 70 mNm^{-1} , lo cual hace necesaria la presencia de algún agente tensoactivo para facilitar la extensión de la lágrima sobre la superficie corneal. El ojo seco debido a la falta, en mayor o menor grado de fase mucínica, repercutirá por tanto en la estabilidad, confort y buena corrección visual de las lentes de contacto adaptadas.

Los resultados de la medición del ángulo de contacto al avance (ángulo de humectación), de diferentes materiales de lentes de contacto con el agua destilada, permite una cierta clasificación

de los polímeros y demás sustancias integrantes de las lentillas. Variaría desde los 52° en lentes de contacto rígidas con baja permeabilidad al oxígeno y un 5% de silicona en su composición, hasta los 30° de una lentilla de alta permeabilidad al oxígeno y un 10% de silicona (33).

Una correcta adaptación de lentes de contacto a un paciente, precisa la evaluación previa de la estabilidad de la película lagrimal (PL) y la compatibilidad entre el sistema ocular del sujeto y la propia lentilla. Desde el punto de vista de la película lagrimal, ésta debe ser estable, con una proporción ideal de las tres fases (lipídica, mucínica y acuosa o serosa). En cuanto a la lente de contacto, esa compatibilidad dependerá, en gran manera, de los materiales integrantes, con una buena mojabilidad o humectación de la lentilla por la lágrima.

ADAPTACIÓN DE UNALENTE DE CONTACTO SOBRE LA PELÍCULA LAGRIMAL

Las lentes de contacto, por su espesor (cuatro a siete veces superior al espesor de la película lagrimal normal) al contactar con la córnea, interfieren el funcionalismo del sistema lagrimal, dificultando el efecto de limpieza de la superficie corneal, llevado a cabo principalmente por el importante mecanismo del parpadeo (34).

En el momento en que una lente de contacto (LC) se coloca en el ojo, queda inmersa en la lágrima y después del primer parpadeo post-adaptación, se produce la ruptura de la película lagrimal, quedando una **película lagrimal pre-lenticular** similar a la película lagrimal precorneal y una lágrima atrapada entre la parte posterior de la lentilla y la córnea, denominada **lágrima post-lenticular**, constituida por la fase acuosa de la lágrima y elementos de mucina, que no puede considerarse una verdadera PL, por la pequeña proporción de lípidos que contiene. La mucina conjuntival, recubre las dos superficies sólidas, la superficie posterior de la LC y el epitelio superficial de la córnea con la fase acuosa entre ambas (figura 7). El buen intercambio de esa lágrima atra-

pada durante los parpadeos, será fundamental para evitar una posible hipoxia corneal en el caso de no renovarse la lágrima por una mala adaptación de la lentilla (LC cerrada), que traería como consecuencia además, el precipitado sobre la superficie posterior de la lentilla de los compuestos proteicos, restos celulares y productos de descomposición disueltos en esa lágrima post-lenticular con reacciones alérgicas, de intolerancia a las lentillas, etc. Los modernos materiales de LC con gran permeabilidad al oxígeno, tanto en lentillas rígidas permeables a los gases como en hidrófilas (o blandas), han permitido minimizar esas reacciones adversas.

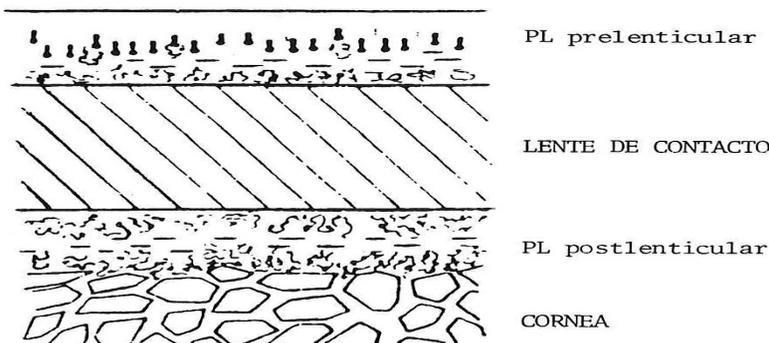


Figura 7: Estructura de la PL después de la adaptación de una lente de contacto

La capacidad de la película lagrimal (PL) de mantener su integridad en presencia de la lentilla, es un requisito previo fundamental para el buen porte de las lentes de contacto. Las deficiencias en la interfase Lente/Lágrima, son una de las causas más comunes del fracaso en la adaptación de la lente de contacto, siendo el síntoma más común reportado por los usuarios de lentillas la sequedad ocular secundaria, que implica una deficiencia en la película lagrimal.

El comportamiento en la adaptación de una lente de contacto (LC) rígida permeable a los gases (RPG) (prácticamente sin contenido de agua en el interior del polímero e hidrófoba), es totalmente distinto al de una lente de contacto blanda hidrófila (con una proporción de agua en el polímero integrante que oscila entre el 38 y el 70% aproximadamente).

La inserción de una LC RPG en el ojo provoca una alteración importante de la película lagrimal, disminuyendo significativamente la estabilidad de la PL, con disminución del tiempo de ruptura de la película lagrimal precorneal (TRPL) con respecto al TRPL que poseía ese ojo antes de la adaptación de la LC. Este hecho revela la dificultad de la lágrima para mantener una capa lipídica sobre la superficie de la LC., siendo una de las razones, junto con el roce que la lentilla produce en el tarso interno del párpado superior, de la incomodidad, sobre todo al principio, de este tipo de lente de contacto. Las ventajas de las lentillas RPG son, que prácticamente no producen problemas alérgicos ni alteraciones de la fisiología corneal. Es importante un ritmo y amplitud del parpadeo suficiente y completa, para que la superficie de la lentilla se humecte adecuadamente. Con el tiempo, la acumulación de depósitos sobre la superficie de una LC RPG, conduce a una ruptura adicional precoz de la PL, con lo que la finísima película lagrimal pre-lenticular, puede no cubrir la superficie de la LC adecuada y totalmente, produciendo zonas no humectadas y los problemas de incomodidad e intolerancia consiguientes. La buena limpieza y desproteinización de este tipo de LC, unido al uso de humectantes y un buen ritmo de parpadeo, minimizarán este tipo de problemas.

PAPEL ÓPTICO-REFRACTIVO DE LA PELÍCULA LAGRIMAL

Una de las funciones más importantes que desempeña la película lagrimal es la de lente líquida óptica correctora, ya que contribuye a reducir las irregularidades corneales manteniendo perfectamente lisa la superficie refractiva de la lente ocular que es la córnea.

Al adaptar una lente de contacto, sobre todo rígida permeable a los gases, ese papel óptico-refractivo de la lágrima incrementa su importancia. Se produce el efecto corrector de la lágrima atrapada entre la lentilla y la córnea, que se añade a la corrección propia de la lente de contacto. Por otra parte esa “lente lagrimal” puede corregir el astigmatismo corneal (irregularidades en la topografía de la córnea).

TRATAMIENTOS DE LA SEQUEDAD OCULAR: BREVE RECORRIDO HISTÓRICO

La instilación de diferentes preparados en forma de gotas, o la aplicación de pomadas, ungüentos o apósitos húmedos, han sido utilizados desde antiguo en el tratamiento de los diferentes estadios de sequedad ocular, con la finalidad de reemplazar el fluido lagrimal deficitario o anómalo y, de esta forma, paliar las molestias de esta patología o disfunción ocular

Desde tiempos remotos, esa “sensación de arenilla” propia de la sequedad ocular, intentaba paliarse con lo que hoy sabemos constituye la base mayoritaria de las lágrimas artificiales, el agua. Lavado de los ojos en fuentes y ríos que el propio instinto demandaba.

En el siglo V a. de JC., Hipócrates describió varios problemas oculares relacionados con la sequedad ocular, indicando diferentes remedios en los que predominaba la aplicación de agua y aceite de oliva.

Claudio Galeno (siglo II), maestro romano en farmacia y medicina, preparador de medicamentos de composición compleja siguiendo bases científicas, preconizaba para el tratamiento del ojo seco, el empleo del “eristatus”, emplasto ocular consistente en una mezcla de pimienta, mirra, azafrán y vino, sobre una base de vaselina. Analizando la composición de dicho eristatus, observamos las posibles analogías y acciones:

- vaselina, en pomada oftálmica se sigue utilizando en la actualidad como protector del epitelio corneal, impidiendo la evaporación de la película lagrimal y lubricando la superficie ocular.
- pimienta, irritante ocular que aumentaría la lagrimación (se supone que se incluía a dosis baja).
- mirra, gomorresina viscosizante y excitante.
- azafrán, colorante, aromatizante.
- vino, debido a su compleja composición, podrían actuar: el ácido láctico como acidificante (recordemos que la seque-

dad ocular aumenta el pH lagrimal), la glicerina como lubricante, los taninos de viscosizantes, y las sales minerales (sodio, potasio, calcio, magnesio, hierro...) por su similitud a los electrolitos del plasma sanguíneo.

Paul de Egina (siglo VII) propuso un tratamiento consistente en baños oculares de aceite y la aplicación frecuente, en el fondo del saco conjuntival de esponjas humedecidas con agua tibia.

La edad media se caracterizó por unas malas condiciones de vida, especialmente de alimentación, que se agudizaban en las guerras, dando lugar a gran número de trastornos oftalmológicos relacionados con la sequedad ocular. Los cruzados empleaban en sus campañas ungüentos a base de clara de huevo, mezclada con extracto de rosas y grasa de oca, que aplicaban en el interior de los bordes palpebrales. En los siglos XII y XIII, se aplicaba el llamado “ungüento del soldado”, compuesto a base de óxido de plomo y carbonato de zinc en una base grasa.

En el renacimiento, se volvió a los remedios usados por griegos y romanos (principalmente de Galeno), como hizo Andreas Vesalius, médico flamenco (siglo XVI), que hacia 1543 aplicaba una pomada oftálmica cuya composición era muy similar al “eristatus” de Galeno. En 1750, Boerhave, describió en su tratado “De Morbis Oculorum” un elixir para el ojo seco consistente en la maceración de ajo en aceite de linaza hervido con mantequilla y vinagre. (35).

Hasta mediados del siglo XIX, no se conocía ningún preparado que intentase reproducir las características físico-químicas de la lágrima, si bien a principios de ese siglo, se prepararon soluciones salinas de lactoflavinas, glicerol y cloruro sódico (solución Ringer), junto con preparados oleosos que ya se utilizaban en el tratamiento general de los trastornos oculares. En 1894, Berger propuso como terapia específica de la xeroftalmia ocular, la instilación repetida a lo largo del día de una solución fisiológica de cloruro sódico a 35° C.

A principios del siglo XX se empezó a utilizar de forma sistemática la solución Locke de gelatina (al 5-7%). El empleo de gelatina en estas formulaciones obedecía a sus propiedades mucomiméticas, quedando relegada posteriormente a componente secundario de las mismas. A partir de la década de los 70, la mayoría de los preparados para el tratamiento del ojo seco, tienen como excipiente suero fisiológico, junto con polímeros y otras sustancias (Figura 8) que pretenden de alguna manera, paliar la pérdida de algunos de los componentes básicos de la lágrima, introduciendo productos de características físico-químicas semejantes. (36).

D) Agua destilada estéril, como excipiente mayoritario

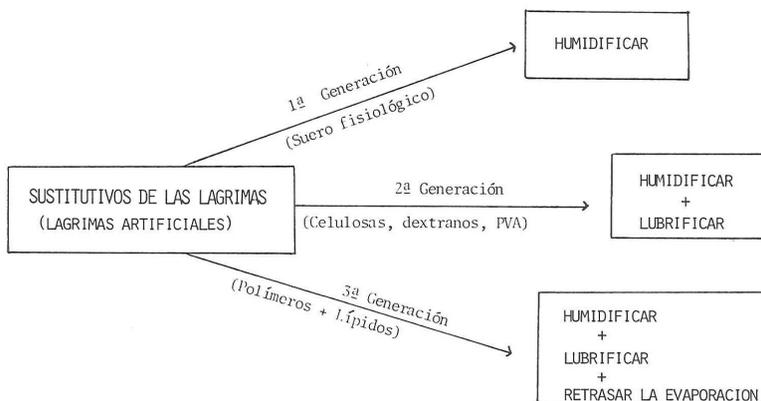


Figura 8: Evolución de las lágrimas artificiales

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES

Las lágrimas artificiales, se comportan en el ojo como un elemento regenerador de la película lagrimal (PL). En condiciones fisiológicas, esta película se regenera en cada parpadeo, de forma que no llegan a aparecer puntos secos, ya que el tiempo de ruptura de dicha película (15-30 segundos) es superior al ritmo de parpadeo. En los pacientes con ojo seco, la película lagrimal es muy inestable, por lo que el tiempo de ruptura es mucho menor, produciéndose puntos secos antes de 10 segundos. La presencia de la lágrima artificial en contacto con la córnea de estos pacientes, alarga el tiempo de ruptura de la PL y por tanto favorece su estabilidad.

COMPONENTES DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES

- SOLUCIONES:

Las lágrimas artificiales, se pueden considerar como soluciones acuosas tamponadas de uno o varios polímeros hidrófilos que pueden contener conservantes, o según tendencia actual, en forma de unidosis sin conservantes, a fin de evitar los efectos secundarios que éstos pueden producir.

La composición tipo se esquematiza en la tabla siguiente:

Tabla 1

COMPOSICIÓN TIPO DE UNA LÁGRIMA ARTIFICIAL
A) Uno o varios polímeros (Derivados celulósicos, dextranos, derivados polivinílicos, derivados de ácido hialurónico, etc.)
B) Electrolitos (Na Cl, KCl, Mg, amortiguadores del pH: Ác. láctico, bicarbonato)
C) Conservantes (cloruro de benzalconio, ác.etilendiaminotetraacético y sus bases solubles (E.D.T.A. Na ₂), clorbutanol, principalmente.). En la actualidad se utilizan mayoritariamente las monodosis o unidosis, evitándose las reacciones alérgicas que pueden producir los conservantes, al carecer de ellos.
D) Agua destilada estéril, como excipiente mayoritario.

- POLÍMEROS:

Los polímeros hidrosolubles, proporcionan una elevada densidad a la solución (superior al fluido lagrimal), incrementando el espesor y la estabilidad de la PL. (37). Para ello deben presentar unas características fisicoquímicas lo más similares posibles a las del fluido lagrimal deficitario al que sustituyen, tales como una fuerte afinidad por la superficie ocular, que aumenta el tiempo de acción y una viscosidad no muy elevada para evitar la turbidez de visión.

Los polímeros más utilizados en las formulaciones de lágrimas artificiales son; derivados de la celulosa, dextranos, polivinilalcohol (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), carboxipolimetileno (carbómero), derivados del ácido hialurónico y otros agentes mucomiméticos.

a) Derivados celulósicos:

Los polímeros derivados de la celulosa por sus propiedades viscosizantes, modifican la tensión interfacial, tensión superficial y el ángulo de contacto de las soluciones. Los compuestos celulósicos en solución acuosa de Na Cl al 0,9% (suero fisiológico), son útiles para pacientes con sequedad ocular debida a deficiencias en la fase lipídica o acuosa de la PL.

La metilcelulosa (MC) mantiene un pH estable, un alto grado de uniformidad y neutralidad y, a concentraciones inferiores al 1% un índice de refracción muy parecido a la lágrima natural. Además tiene una acción emoliente y lubricante y por ello se emplea frecuentemente en el tratamiento del ojo seco. A concentraciones elevadas se acumula en forma de masas viscosas en los bordes palpebrales y por ello no es muy aconsejable su uso en humectación de las lentes de contacto, ya que dificulta el movimiento de la lentilla sobre la superficie córneo-conjuntival y puede entorpecer el intercambio de la lente con la PL intralenticular al combinarse con ésta y viscosizarla. Sin embargo, debido a sus propiedades superficiales, las lágrimas artificiales que contienen MC son retenidas en el ojo un tiempo dos veces superior al suero fisiológico, aunque puede causar irritación ocular.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hipromelosa, es una celulosa sintética más viscosa que el alcohol polivinílico y la metilcelulosa y su incorporación a volúmenes de lágrimas artificiales es utilizada en el tratamiento de deficiencia acuosa del ojo seco. A concentraciones más bajas entra a formar parte de humectantes para lentes de contacto, al igual que la hidroxietilcelulosa (HEC), que tiene una tensión superficial más elevada.

La carboximetilcelulosa (CMC) o carmelosa tiene un efecto sobre la humectación corneal notable, permaneciendo unos 22 minutos en córnea y de 1 a 2 horas en el ojo. Entra a formar parte de lágrimas artificiales en forma de monodosis a concentraciones del 0,5 y del 1%.

b) El carboxipolimetileno o CARBÓMERO:

Es un polímero de elevado peso molecular formado por condensación del ácido acrílico con alisacarosa o con otros ésteres de pentaeritritol, que actúa formando sobre el ojo una película lubricante y humectante que protege la córnea contra la desecación, favoreciendo la regresión de las lesiones epiteliales corneales y conjuntivales asociadas con el ojo seco. El tiempo medio de contacto con la superficie córneoconjuntival es de 26 minutos, permaneciendo en el ojo de 3 a 4 horas. Se presenta en forma de gel fluido en monodosis, o en gel oftálmico en pomada que suele aplicarse por la noche.

c) Dextranos:

La presencia de este polímero, principalmente el dextrano 70 en la composición de lágrimas artificiales, proporciona un efecto beneficioso en el tratamiento de erosiones corneales (en fases avanzadas de queratoconjuntivitis seca KCS) ya que, debido a su alto peso molecular y a su elevada viscosidad, se mantiene más tiempo en contacto con el epitelio córneo-conjuntival, facilitando la lubricación y la adhesión a la superficie ocular.

d) Polivilalcohol (PVA):

Es un polímero que utilizado a concentraciones inferiores al 1,4%, confiere baja viscosidad a los productos sustitutivos del fluido lagrimal, mientras que a concentraciones superiores al 3% predomina su acción emoliente a la vez que desciende su capacidad de drenaje a través de los conductos lagrimales. Es un excelente humectante lo que produce una gran capacidad de adhesión a la córnea y la formación de una PL sumamente estable (38), aunque tiene el inconveniente de precipitar en soluciones de boratos, presentes en gran cantidad de lágrimas artificiales, colirios, soluciones para lentes de contacto y soluciones oftálmicas. Las soluciones de PVA pueden utilizarse en el tratamiento de deficiencias de cualquiera de las fases de la PL (lipídica, acuosa o mucínica), siendo, además el polímero que mejor contribuye a la regeneración del epitelio cor-

neal, tan frecuentemente dañado por la sequedad ocular y por el porte de lentes de contacto. El papel de agente protector ocular desempeñado por el PVA, se atribuye a la formación de una película sobre la córnea en la que se formaría una especie de matriz donde crecerían las células epiteliales, como si el ojo no estuviese dañado. Debido a estas propiedades y a la gran estabilidad que confiere a la PL, el PVA estaría indicado en contactología y en sequedad ocular con afectación corneal, generalmente asociado a un agente viscosizante que alargase su tiempo de permanencia en la superficie ocular.

e) Polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG):

La polivinilpirrolidona (PVP o povidona) y el polietilenglicol (PEG), son agentes humectantes que actúan a modo de “mucina artificial” por adhesión al epitelio corneal, a la vez que incrementan la tensión superficial de las soluciones utilizadas como sustitutivos del fluido lagrimal, de ahí que su principal aplicación sea en cuadro de sequedad ocular que cursan con deficiencias de la fase mucínica.

f) Agentes mucomiméticos:

Algunos colirios de lágrimas artificiales, incluyen en su formulación un agente mucomimético, generalmente un mucopolisacárido de origen animal (condroitín sulfato y principalmente hialuronato sódico), desempeñan un importante papel en la estabilización de la PL, permitiendo reducir el número de aplicaciones de estos productos a 2 o 3 veces al día. La presencia en estas soluciones de glucoproteínas de elevado peso molecular, conduce a un incremento de su viscosidad y, por tanto, a su mayor tiempo de permanencia en la superficie córneo-conjuntival.

g) Hialuronato sódico:

Es una sal del ácido hialurónico, glicosaminoglicano de alto peso molecular que consta de moléculas de N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico distribuidas alternadamente. Posee una alta viscosidad, pero al igual que ocurre con las glucoproteínas mucoides naturales de la lágrima, cuando se produce el

parpadeo, las moléculas de hialuronato sódico, se distribuyen de forma alineada en la dirección de las fuerzas de cizallamiento, ofreciendo mucha menor resistencia, disminuyen la viscosidad y hacen más fluidas las soluciones que lo contienen. Estas características, hacen que incluso a concentraciones altas, permanezcan más tiempo sobre la superficie ocular pero produciendo menor visión borrosa que los polímeros de celulosa (39). Ha sido utilizado en pacientes con sequedad ocular que no cede con el tratamiento que incluye lágrimas artificiales con otros polímeros, desde mediados de los 80 (solución de Healon R), permitiendo obtener resultados satisfactorios y reducir gradualmente el número de instilaciones a medida que remite la sintomatología.

Se han utilizado diferentes concentraciones de hialuronato sódico en las soluciones de lágrimas artificiales. En general, a mayor concentración, menor tensión superficial, mayor viscosidad y mayor contacto y tiempo de permanencia con la superficie córneo-conjuntival. Las concentraciones utilizadas, oscilan entre el 0,1 y el 0,4% , siendo el tiempo de permanencia medio sobre la superficie ocular, medidos con métodos cuantitativos de gamma-escintografía (40), en el caso de las soluciones de hialuronato sódico al 0,2% de 321 seg., mientras que las de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,3% era de 44 seg. y las de alcohol polivinílico al 1,4% de 39 seg. Concentraciones superiores al 0,2% no parece que aumente en demasía el tiempo de acción del fármaco ocular, siendo peor tolerados por el paciente y con más posibilidades de producir visión borrosa. Las concentraciones más utilizadas son del 0,15 y del 0,18%, produciéndose además el hecho de que en pacientes con ojo seco y afectación corneal (queratoconjuntivitis seca), el tiempo de permanencia de las lágrimas artificiales con hialuronato sódico, es superior a los individuos normales. En concentraciones bajas (0'1%), la acción de las soluciones de hialuronato sódico disminuye, acercándose el tiempo de permanencia sobre el ojo, a los otros polímeros utilizados en sequedad ocular. Puede realizarse un tratamiento del ojo seco, comenzando por concentraciones altas (0,4%) durante 4 semanas, reduciendo posteriormente la concentración de hialuronato sódico, como mantenimiento, evitando así posibles efectos secundarios. En las lágrimas artificiales para len-

tes de contacto debe optarse por concentraciones menores, para evitar la borrosidad ocular.

Los colirios con hialuronato sódico mejoran la función protectora de la barrera epitelio-corneal, produciéndose primero dicha mejoría en la parte inferior de la córnea, debido probablemente, a la mayor acumulación del fármaco en esa zona, y si se prolonga el tratamiento más de 4 semanas, la mejoría alcanza también la parte central corneal. Asimismo, el hialuronato sódico estimula la proliferación de las células epiteliales corneales, deduciéndose que no sólo tiene un papel mecánico protector en las células del epitelio corneal por su consistencia viscoelástica, sino también una función biológica sobre el crecimiento de las células del epitelio corneal (41). Aparte del efecto citoprotector antioxidante sobre las células del epitelio corneal, el ácido hialurónico reduce los efectos tóxicos de los conservantes como el cloruro de benzalconio entre otros; por lo que administrados junto a colirios para otras patologías, que incluyen en su formulación los conservantes necesarios, ayuda a aumentar la tolerancia ocular a estos últimos (39).

h) Mono y disacáridos

La adición de estas sustancias en la composición de las actuales lágrimas artificiales, consigue, por sus propiedades osmóticas, lubricantes y nutrientes potenciar la actividad de esas soluciones y, sobre todo, estabilizar el parámetro físico-químico más importante de estos fármacos y de la lágrima humana, la osmolaridad. El más utilizado es el sorbitol que se encuentra en muchas de las lágrimas artificiales. También, en menor grado, se han utilizado el manitol y la dextrosa.

i) Otros mucílagos

Aparte de las sustancias mucilaginosas derivadas de la celulosa ya nombradas, metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC o hipromelosa) y carboximetilcelulosa (CMC o carmelosa), se utiliza desde hace unos años, otro mucílago derivado de la goma guar en la composición de lágrimas artificiales,

el **hidroxipropilguar**, que presenta un comportamiento peculiar muy interesante, ya que a pH=7 es totalmente líquido, mientras que a pH más alcalino (la lágrima posee un pH de alrededor de 7,5) (29) se produce una reacción química de gelificación en presencia de ión borato. Al ser esta reacción de gelificación directamente proporcional a la concentración de borato y al pH, la viscosidad resultante también puede ser variable, y como la sequedad ocular produce un aumento del pH lagrimal, la acción de esta lágrima se adecuaría en cierta forma al grado de sequedad ocular del paciente. El gel resultante tendría propiedades mucomiméticas, aumentando el tiempo de contacto con la superficie corneo-conjuntival, posibilitando una mayor humectación y una superior acción reparadora del epitelio ocular dañado (42).

j) Lípidos – soluciones, pomadas, geles

La idea de añadir lípidos a los productos para la sequedad ocular, en un intento de imitar la composición de la lágrima, viene de antiguo. Así como en pomadas y geles no hay problema en lograr un producto homogéneo y estable, en el caso de las soluciones resulta más difícil, y sólo con la aparición de nuevas formas farmacéuticas (liposomas), se consiguen soluciones estables de lágrimas artificiales.

Recientemente, se ha comercializado una lágrima artificial en solución multidosis, Systane® en cuya composición forma parte un fosfolípido aniónico en forma de liposomas (sistema Lipitech®) que restaura la capa lipídica, estabilizando la película lagrimal y aumentando el tiempo de ruptura de la película lagrimal.

En algunos casos pueden utilizarse pomadas para el tratamiento del ojo seco. Propiamente estos productos, por su forma farmacéutica, no se deberían considerar lágrimas artificiales, si bien en su composición intervienen los polímeros característicos de éstas y su finalidad e indicaciones terapéuticas son similares. Tienen la ventaja de retenerse más tiempo en contacto con la córnea, si bien presentan el inconveniente de retardar la epitelización de las abrasiones córneo-conjuntivales.

Generalmente se utilizan ésteres de ácidos grasos insolubles en agua con efecto lubricante que se presentan en forma de pomadas o geles. Tópicamente los más usados son la familia de las ceras como el petrolatum (parafina, vaselina) y la lanolina. Básicamente utilizados en sequedad ocular severa y principalmente por la noche, ya que estas formas farmacéuticas producen visión borrosa.

En forma de gel, existe una lágrima artificial (Lipolac®), que incorpora triglicéridos de cadena media como excipiente de un polímero sintético, carboxipolimetileno (carbómero), con el fin de aportar un componente lipídico al gel para ojo seco.

SPRAYS

Un spray en cuya composición se hallan fosfolípidos en forma de liposomas, además de vitaminas liposolubles A y E (Inoxa®), se aplica sobre los párpados con los ojos cerrados. Los liposomas pueden penetrar a través de la piel, aunque también, la solución resbala por el párpado superior hasta que penetra en el ojo, sumándose a las secreciones lipídicas naturales y restaurando la capa lipídica de la lágrima. Pueden utilizarlo también los usuarios de lentes de contacto.

TIPOS DE ENVASES DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES

- Envase multidosis con conservantes.

Colirios en solución, que contienen cantidad de fármaco suficiente para algunas semanas de tratamiento. Deben contener necesariamente una sustancia conservante capaz de destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos, garantizando su esterilidad durante el uso, una vez abiertos. Cada vez menos utilizados porque pueden influir en las características del producto y causar intolerancias oculares de diversos tipos (irritación, alergias, etc.) que se agravan en el caso de ojo seco, ya que en los pacientes con dicha patología, los conservantes no se disuelven bien en la lágrima y permanecen más tiempo del habitual sobre el epitelio corneal (alterado

de forma previa y por tanto más vulnerable a agresiones externas), a lo que se añade la cronicidad de dichos procesos que obligan a un tratamiento continuado (43). Asimismo, los conservantes pueden aumentar la inflamación conjuntival, disminución de la densidad de las células caliciformes de la conjuntiva y la falta de alivio en los síntomas del ojo seco (44).

Siempre es recomendable, por tanto, evitar el uso de conservantes, pues su toxicidad puede representar un problema que se ve acrecentado en las siguientes situaciones:

- Cuando el colirio se aplica con una frecuencia superior a las cuatro veces diarias
- Cuando se usan lentes de contacto.
- Cuando la superficie córneo-conjuntival está dañada.
- Cuando hay una obstrucción del sistema de drenaje u otras causas de disminución del aclaramiento lagrimal (45).

El conservante actualmente más utilizado es el cloruro de benzalconio, a concentraciones del 0,004-0,02%. Tiene el inconveniente de producir, en algunos casos, reacciones alérgicas como la conjuntivitis papilar gigante (Figura 9).

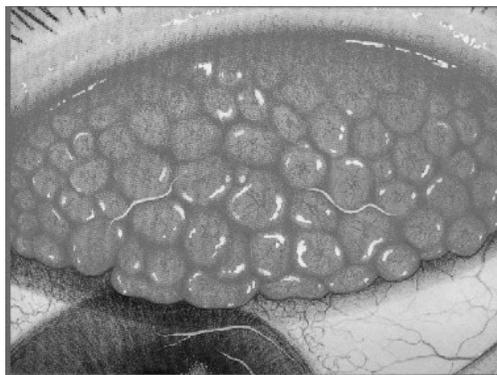


Figura 9: Efecto secundario debido al cloruro de benzalconio (Cortesía del Dr. Henríquez)

Es un buen bactericida y fungicida especialmente si se asocia al ácido etilendiamidotetraacético(EDTA al 1%).

Su toxicidad dependerá de la concentración utilizada y de la integridad del epitelio corneal. Produce la ruptura de la película lagrimal al interaccionar con la capa lipídica de la misma, a la vez que provoca un descenso de la tensión superficial. Otro de sus efectos secundarios es un aumento de la liberación de aniones superóxido (estrés oxidativo). Esta liberación de radicales libres sería parcialmente contrarrestada por el ácido hialurónico y el carbómero (46). Incluso a bajas concentraciones, el cloruro de benzalconio puede afectar a las células epiteliales corneales (47).

De esta misma familia de conservantes forma parte el bromuro de cetrimonio (cetrimida) y el cloruro de polidronio (polyquad®).

- Amidinas, como la polihidroximetilenbiguanida (PHMB) muy utilizada en soluciones únicas para la desinfección de lentes de contacto hidrófilas (blandas), también está presente como conservante en alguna lágrima artificial.

Derivados del clorito sódico y el perborato sódico figuran también como conservantes en formulaciones de lágrimas artificiales, así como el alcohol clorbutanol y los derivados de amonio cuaternario.

Han caído en desuso como conservantes, la clorhexidina (poderoso desinfectante) y el timerosal. Ambos pueden producir reacciones alérgicas, y el timerosal, además, puede producir contaminación ambiental por el mercurio que contiene.

- Envase multidosis con sistema ABAK.

Es una fórmula que permite el uso de multidosis sin conservante. Consiste en un frasco de solución que incorpora un sistema filtrante formado por una membrana multicapa de nylon con poros de 0,2 micrómetros que impide su contaminación microbiana. Puede considerarse el colirio estéril un par de meses, después de su primera utilización.

- Envases monodosis (o unidosis), sin conservantes

Las lágrimas artificiales en forma de monodosis, presentan poca cantidad de solución (de 0,3 a 0,5 ml.), sin conservantes y pensados para una sola aplicación, desechando posteriormente el envase con la solución restante. Algunos diseños, permiten tapar el envase tras una primera aplicación, pudiendo instilar nuevamente el colirio, siempre dentro de las siguientes doce horas como máximo y sin poder garantizarse su esterilidad. Reducen en la práctica totalidad los efectos adversos de las multidosis, que se deben fundamentalmente a la presencia de los conservantes, suponiendo una mejora extraordinaria en la salud ocular de los pacientes.

OTROS TRATAMIENTOS PARA EL OJO SECO

- Insertos

La duración limitada de los efectos terapéuticos de las lágrimas artificiales hace que los pacientes, principalmente aquellos afectados por formas severas de sequedad ocular, se vean obligados a la instilación continuada (varias veces al día) de esos fármacos para lograr una remisión apreciable en la sintomatología.

En estos casos puede aplicarse un dispositivo no irritante y estéril (inserto) en el fondo del saco conjuntival inferior, que actúa simultáneamente como reservorio líquido y fuente de polímeros estabilizantes de la lágrima (principalmente se utilizan derivados de la celulosa, como la hidroxipropil celulosa (HPC). Los insertos de 2,5 a 5 mg. en forma de bastón, deben renovarse cada mañana, con ayuda de una pinza blanda. Una vez que entra en contacto con la conjuntiva, el inserto se vuelve traslúcido y pierde su forma cilíndrica, transformándose en una pequeña bola blanda. Generalmente una vez colocado el inserto, el paciente presenta una mejoría apreciable de la sintomatología en unas horas (48).

- Oclusión de los puntos lagrimales

En casos de afectación corneal o cuando fracasan los métodos tradicionales de tratamiento de ojo seco, se puede proceder a la oclusión de los puntos lagrimales, para producir la retención de lágrima. Aunque se pueden ocluir de forma quirúrgica (ligadura canalicular, canaliculectomía, etc.) o térmica (cauterización, láser de argón, etc.), la mayoría de las oclusiones de puntos lagrimales son temporales (sequedad ocular aguda post-cirugía refractiva, etc.), utilizándose tapones solubles o no solubles.

- Oclusión a largo plazo

Se utilizan tapones lagrimales o intracanales de silicona no absorbibles, diseñados para quedarse indefinidamente; con un reborde que se coloca en el exterior del punto, un cuello más estrecho que se coloca dentro de la abertura lagrimal y una base más ancha que sirve para ocluir el canalículo. Los hay de diferentes calibres, siendo muy importante su elección para que no sean expulsados o se introduzcan demasiado por debajo del anillo del punto lagrimal. Existen unos tapones de silicona (Herrick, Lacrimedics Inc.) con forma de un tee de golf que al insertarlos, quedan en la parte estrecha del canalículo. Si resulta necesario, pueden retirarse pero con un nivel de éxito variable, ya que debe realizarse mediante irrigación a presión, teniendo que recurrir a cirugía completa del conducto nasolagrimal en los casos, bastante frecuentes de atasco de los tapones e infección (49).

Más recientemente ha sido utilizado un polímero de hidrogel (Form Fit, Oasis Medical Inc., CA, EEUU.), que se inserta como una varilla rígida en el canalículo. De igual forma, el SmartPlug (Medennium Inc., CA, EEUU.) está compuesto de material acrílico, hidrófilo y termodinámico, acortándose y aumentando su diámetro con la temperatura corporal, ocluyendo el canalículo (50).

- Estimulantes de la secreción lagrimal

Agonistas colinérgicos como la pilocarpina y cevimelina en administración sistémica mejoran los síntomas de ojo seco, aunque sus efectos secundarios, especialmente de la pilocarpina, restringen su uso.

Secretagogos aplicados por vía tópica como el diquafosol (estimulante tanto de la secreción acuosa como la mucínica) y el 15-S-HETE (estimulante de la secreción mucínica), pueden resultar beneficiosos para los pacientes con sequedad ocular.

- Antiinflamatorios esteroideos

Los corticosteroides, potentes antiinflamatorios, se utilizan para disminuir drásticamente los síntomas de ojo seco (51). Deben administrarse por un periodo corto de tiempo, ya que el riesgo significativo de toxicidad limita la utilidad en tratamientos prolongados, como sería el caso del ojo seco crónico.

- Ciclosporina

Es un péptido que se obtiene del hongo ciclosporina A. Tiene una potente acción inmunomoduladora que inhibe la activación de linfocitos T y la producción de citocinas inflamatorias mediante la interferencia en la transcripción citoplasmática. Reduce los síntomas de sequedad ocular y preserva de las lesiones corneales secundarias, siendo más eficaz en las formas graves de ojo seco (52).

- Suero autólogo

La compleja composición bioquímica de la lágrima natural, hace que sea prácticamente imposible su imitación. En casos de ojo seco grave secundario a síndromes de Sjögren, Stevens-Johnson, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), queratitis límbica superior, queratopatía neurotrófica, post LASIK, etc., el colirio de Suero Autólogo trata satisfactoriamente estas formas graves de sequedad ocular. El suero autólogo es el producto de sangre entera que

queda después de la coagulación, que contiene componentes como factor de crecimiento epidérmico (EFG), vitamina A, factor de crecimiento transformante (TGF-), fibronectina, sustancia P, factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1), factor de crecimiento nervioso (NFG) y otras citocinas necesarias para la proliferación, diferenciación y maduración del epitelio córneo-conjuntival) (53). El complejo y el elevado coste de producción, almacenamiento y conservación del suero autólogo, así como el gran número de profesionales que intervienen en el proceso, hace que éste se reserve a los casos en que fallan las demás terapias(54).

- Tetraciclinas

Las tetraciclinas y derivados (doxiciclina), administradas por vía oral tienen reconocidas propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. La disminución de los niveles de productos tóxicos de descomposición de las glándulas de Meibomio, son el resultado de la actividad antimicrobiana, que se cree tiene su efecto mediante la inhibición de la producción de lipasas estafilocócicas y exoenzimas lipolíticas (55).

TERAPIAS COMPLEMENTARIAS PARA LA SEQUEDAD OCULAR

- Higiene palpebral

El mal funcionamiento de las glándulas sebáceas del ojo, principalmente las glándulas de Meibomio, junto con las de Zeiss y Moll, hace que la fase lipídica de la película lagrimal sea escasa y con una composición química alterada, influyendo negativamente en las importantes funciones que desempeñan los lípidos meibomianos y produciendo inestabilidad de la película lagrimal precorneal (PLP). Hoy podemos considerar que un importante porcentaje de sequedad ocular se debe a alteraciones de la fase lipídica. Para paliar estas disfunciones se han utilizado desde hace décadas, detergentes con pH similar al de la lágrima que, “utilizados de forma continuada”, regulan y hacen más fluidas las secre-

ciones lipídicas de las glándulas de Meibomio (56). Actualmente se utilizan limpiadores de párpados estériles (toallitas), hipoalergénicos, envasados unitariamente y de un solo uso; existiendo unos que, después de realizar la limpieza palpebral, deben aclararse con agua, arrastrando todas las impurezas que las toallitas limpiadoras han extraído y otros en los que no es necesario el aclarado, siendo más cómodas para el paciente pero sin los efectos beneficiosos que tiene el arrastre de partículas con el aclarado. La limpieza palpebral está indicada en todas las alteraciones de la fase lipídica que se traducen en sequedad ocular y que suele asociarse a blefaritis (seborreica o estafilocócica), con el fin de reducir el proceso inflamatorio y recuperar las funciones de las glándulas obturadas. Existe, además, una espuma limpiadora de párpados hipoalergénica, que también contiene aceites esenciales del árbol de té para ayudar a controlar la infestación por Demodex (57).

- Aplicación de compresas calientes

La aplicación de calor sobre los párpados, facilita la fluidificación y salida de las secreciones lipídicas de las glándulas de Meibomio con disfunciones. Existen diversas formas de aplicar calor a los párpados, desde una piedra de río caliente cubierta por una tela, una bolsa llena de semillas de lino, calentada al microondas 30 seg. y aplicada sobre los párpados (producto comercial MGDRx EyeBag), el dispositivo de Korb (pinzas con producción de calor que a su vez presionan el borde de los párpados, resultando el método más eficaz), o lo más habitual, compresas húmedas calientes de agua, infusión de manzanilla, etc. El uso continuado de compresas calientes, ha demostrado mejoras significativas de la estabilidad de la PLP, aumentando el grosor de la capa lipídica, y una menor tasa de evaporación de la película lagrimal. Otros tratamientos de calor son las gafas de calor latente (58) y dispositivos de aire húmedo caliente (59).

- Antibióticos tópicos

La aplicación de un antibiótico suave como el ác. fusídico al 1% ayuda a disminuir la infección estafilocócica aunque no eli-

mina la infección bacteriana. Puede ayudar a romper el ciclo de la inflamación y reducir los síntomas, como solución a corto plazo, que puede ser complementaria a una buena higiene de los párpados, aunque sin sustituir a ésta.

- Estilo de vida y alimentación

La sequedad ocular es una molesta disfunción que va en aumento, debido a una serie de factores que repercuten en una mayor evaporación de la PLP. El uso cada vez mayor de ordenadores, móviles, etc. hace que la fijación de la vista en las pantallas, aumento de la apertura palpebral y, lo que es más importante, “la disminución en el ritmo de parpadeo”, lleve a un ojo seco funcional. Pequeñas modificaciones del estilo de vida como puede ser acordarse de parpadear frecuentemente, evitar la baja humedad ambiental mediante humidificadores en lugares con aire acondicionado, calefacciones por aire caliente, etc., bajar la altura de la pantalla del ordenador para disminuir la apertura palpebral minimizando así el área de la superficie evaporativa, etc. puede ayudar a evitar la sequedad ocular secundaria a nuestro estilo de vida actual. Llevar gafas de protección, gafas adaptadas tipo esquiador o gafas con cámaras húmedas laterales, aumenta la humedad periocular. Aumentando la humedad periocular, conseguimos un aumento del grosor de la capa lipídica y amplía el intervalo entre parpadeos (60).

- Lentes de contacto terapéuticas

Aunque las lentes de contacto pueden producir ojo seco secundario, la adaptación de lentes de contacto terapéuticas de alta permeabilidad al oxígeno y de porte permanente, pueden ser de ayuda para proteger e hidratar la córnea, en casos de sequedad ocular grave con afectación corneal (61).

- Células madre

Uno de los futuros próximos tratamientos para regenerar las células que intervienen en la formación de los diversos componen-

tes de la lágrima, será sin duda, el trasplante de las células madre, en especial las llamadas células madre pluripotentes inducidas o iPS por sus siglas en inglés. Estas células se obtienen a partir de células adultas del propio enfermo, y poseen la capacidad de convertirse en cualquier tipo celular especializado (células del músculo, de los huesos, neuronas, etc.), habilidad que se creía exclusiva de las células madre embrionarias (62).

- Hábitos alimenticios

El tipo de alimentación y los posibles suplementos de antioxidantes, vitaminas y ácidos esenciales pueden producir efectos beneficiosos en algunos pacientes. Como norma general, la dieta mediterránea sería la adecuada para prevenir, en parte, el ojo seco. Con todo, los únicos componentes de la dieta que han demostrado mejorar los signos y síntomas del ojo seco son los ácidos grasos esenciales, en especial el omega 3. Los ácidos grasos Omega 6 actúan como precursores de los mediadores proinflamatorios, mientras que los ácidos grasos Omega 3 inhiben la síntesis de estos mediadores. Un consumo de Omega 3 elevado (ejemplo ingesta de atún 5 o 6 veces por semana), con muy poca ingestión de Omega 6, disminuye la incidencia de ojo seco en mujeres postmenopáusicas (63).

FÁRMACOS CON EFECTOS SECUNDARIOS SOBRE LA SEQUEDAD OCULAR

Es conocido que pueden producir o agravar el ojo seco, gran número de medicamentos tanto de uso sistémico (antiácnicos, antiarrítmicos, antihistamínicos, antineoplásicos, diuréticos, antidepresivos), como medicamentos de uso oftálmico (antiglaucomatosos, antiinflamatorios, antialérgicos y descongestivos, entre otros)(64).

Sin embargo, existen fármacos sistémicos que pueden mejorar algún tipo de sequedad ocular: Tal es el caso del conocido mucolítico N-acetilcisteína en ojos secos mucinodependientes y las vitaminas liposolubles (A,E), en ojos secos de personas con déficit en estas vitaminas.

CONCLUSIONES

- La lágrima es un fluido ocular humano, de composición bioquímica compleja y variable, de una extraordinaria importancia en aspectos significativos de la fisiología del ojo.

- Desempeña un papel óptico-refractivo en la superficie ocular, contribuyendo a reducir las irregularidades corneales, manteniendo perfectamente lisa la superficie refractiva de dicha lente corneal. La lágrima es fundamental en la adaptación de lentes de contacto, ya que dichas lentillas descansan sobre ese “colchón líquido” que es la película lagrimal precorneal, ejerciendo una acción refractiva que potencia el que posee la propia lente de contacto. Una película lagrimal idónea, es sinónimo de éxito en la adaptación de lentillas.

- Actúa como mecanismo de defensa del ojo, donde destaca el papel mecánico del parpadeo con la renovación constante de la película lagrimal, unido a la acción de las sustancias antimicrobianas presentes en la lágrima. Sirve como vehículo de entrada de leucocitos y ejerce un efecto de dilución y lavado de cualquier partícula extraña, a la vez que actúa como agente humectante-lubrificante.

- El hecho de encontrarse la lágrima en contacto directo con el medio externo y la multitud de factores que pueden intervenir en las disfunciones lagrimales, hace que sea muy frecuente la instauración de algún tipo de “ojo seco”, siendo una de las patologías más consultadas en oftalmología. La sequedad ocular, cursa con sensación de arenilla en los ojos y puede paliarse en muchas ocasiones, con la simple instauración de medidas higiénicas y dietéticas. Un simple incremento de la frecuencia del parpadeo, aumento de la humedad relativa del aire, limpieza de pestañas y párpados con detergentes adecuados; aumento del consumo de ácidos grasos omega-3, presentes en pescados azules y disminución de la ingestión de los omega-6 que se encuentran en hamburguesas, patatas fritas, mantequilla, etc., consiguen mitigar los síntomas del ojo seco leve.

- Las lágrimas artificiales actuales, fármacos oculares sustitutos de la lágrima, son soluciones hipo o isotónicas, con un pH neutro o ligeramente alcalino y sin conservantes (monodosis). Como polímero de elección parte con ventaja el hialuronato sódico, dada su mayor permanencia sobre la superficie corneo-conjuntival y su capacidad de regenerar los epitelios corneales dañados. Lágrimas artificiales conteniendo fosfolípidos aniónicos, restauran la capa lipídica de la película lagrimal. También está indicado el uso de varios tipos de lágrimas artificiales y pomadas oftálmicas de composición diferente, en instilaciones distintas. Posiblemente, la elaboración de lágrimas artificiales “a la carta”, similares estructuralmente al fluido lagrimal, con elevado tiempo de permanencia sobre la superficie corneo-conjuntival y sin efectos secundarios; junto con la multiterapia y las medidas higiénico-dietéticas mencionadas, serán el mejor futuro terapéutico para tratar la sequedad ocular.

- La lágrima es un importante vehículo de medicamentos oculares tópicos, puesto que se disuelven en ella al ser instilados en el ojo, antes de ejercer su acción terapéutica. Las líneas prioritarias de investigación en farmacología ocular, continúan centradas: en el conocimiento de las principales características físico-químicas de los productos oftálmicos, para mejorar su biocompatibilidad con el fluido lagrimal y, a su vez, facilitar la liberación de fármacos oculares vehiculados en liposomas, micropartículas y nanopartículas, que permiten la liberación prolongada del principio activo.

El Farmacéutico y mejor el Farmacéutico-Óptico, por sus conocimientos en farmacología ocular y físico-química lagrimal, puede ejercer en su oficina de farmacia, la atención farmacéutica oftálmica en ojo seco en casos leves, remitiendo al Médico Oftalmólogo a los pacientes que presenten borrosidad de visión, pérdida de agudeza visual o dolor ocular por afectación corneal.

Nuestras Instituciones Académicas, pueden ayudar a la difusión y conocimiento de todos esos trabajos, con el fin de lograr lo que todos nosotros anhelamos: Mejorar la Salud (en este caso ocular) de nuestros pacientes.

Muchas gracias por su paciencia y atención.

He dicho

BIBLIOGRAFÍA:

1. NOAM SÓBEL y cols.: Human tears contem a chemosignal. *Science* 14/1 (2011).
2. DOANE, M.F.: Blinking and the Mechanics of the Lacrimal Draidage System. *Am. Acad. of Ophtalmology*. 88:844. (1981).
3. MISHIMA, S.: Some physiological aspects of the precorneal tear film. *Arch. Ophtalmol.* 73:233. (1965).
4. JONES L.T.: Anatomy of the tear system. *Inst. Ophtalmol. Clin.* 13 (1):3. (1973).
5. BAUM, J.L.: Basal tears secretion. 1 int. Tear Symposium. Lubok (USA). (1984).
6. NORM, M.S.: Mucus flow in conjunctiva. *Acta. Ophthalmol. (Kbh)*. 47:129. (1969).
7. CALABRIA, G.; ROLANDO, M.: Fisiopatología del film lacrimale. Simposio del 64 congresso della societa oftalmológica italiana. Sager (Génova). (1984).
8. ADAMS, A.D.: The morphology of human conjunctival mucus. *Arch. Ophthalmol.* 97:730. (1979).
9. HAZLETT, L.D.; WELLS, P y BERK, R.S.: Immunocytochemical localization of igA in the mucous cornea. *Exp. Eye. Res.* 32:97. (1981)
10. BOTELHO, S.Y.: Tears and the lacrimal glands. *Sci. Amer.* 211: 78. (1964).
11. HOLLY, F.J. y MONG, B.S.: Biochemical and surface. Characteristics of humans tear proteins. *Amer. J. Optom. And Psysiol. Optics.* 59 (1):43. (1982).

12. LEMP, M.A.: Diagnosis and tear deficiencies. In. Douanes T, Jaeger, E.A. eds. *Clinical Ophthalmology*. Hagerstown. (Harper&Rom). 4 (14):1. (1984).
13. JONES J.T.: Anatomy of the tear system. *Inst. Ophthalmol. Clin.* 13 (1): 3. (1973).
14. PROUST, J.E.; TCHALIOXSKA, S.D. y TER-MINASSIAN-SARAGA, L.: Mucin thin film as a model of the film rupture. *J. Colloid & Interfase Sci.* 98:319. (1984).
15. BRAUNINGER, G.E.; SNAH, D.O.; CAUFMAN, H. E.: Direct physica demonstration of oily layer on the tear film surface. *Amer. J. Ophal.* 73:132. (1972).
16. HOLLY, F.J.: Formation and rupture of the tear film. *Exp. Eye. Res.* 15:515. (1973).
17. LEMP, M.A.; DOHLMAN, C. H.; KUWABASA, T.; HOLLY, F.J. y CARROLL, J.M.: Dry eye secondary to mucus deficiency. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaringol.* 75:1223. (1971).
18. CRAIG, J.P. DEWS, *Dry Eye Work Shop.* 5(2):75-9. (2007).
19. HOLLY, F.J. y ESQUIVEL, E.D.: Colloid osmotic pressure of artificial tears. *J. Of. Ocular pharmacology* 1(4):327. (1985).
20. HOLLY, F.J. y LEMP, M.A.: Tear physiology and dry eyes. *Surv. Ophtalmol.* 22:69. (1977).
21. HABERICH, F.J.; LINGELBACH, B.: Kritische Übersicht über unsere. Kenntnisse and Vorstellung einer neuen Arbeitshypothese über die stablidad des praKornealen. Tranenfilms (PKTF). *Klin Mbl. Aungenheilk;* 180:115-125. (1982).
22. LAMBERTS, D.W.: Dry eye and tear deficiency. *Int. Ophthalmol. Clin.* 23 (1):123. (1983).

23. MIJANOVIC, B.; DANA, M.R.; SULLIVAN, D.A.: Prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older men in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO Abstract)*. (2007).
24. The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international dry eye workshop. 5:93-107. (2007).
25. PATEL, S.; FARRELL J.; BLADES, K.J.; GRIERSON, D.J.: The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic Physiol Op*. 18:471-6. (1998).
26. SANTODOMINGO-RUBIDO, J.; WOLFFSOHN, J.S.; GILMARTÍN, B.: Comparison between graticule and image capture assessment of lower tear film meniscus height. *Contact Lens Ant Eye*. 29:169-173. (2006).
27. PRAKASH, G.; AGARWAL, A.; JACOB, S.; ASHOK KUMAR, D.; BANERJEE, R.: Comparison of Fourier-Domain and Time-Domain Optical Coherence Tomography for Assessment of corneal Thickness and intersession Repeatability. *Am. J. Ophthalmol*. (2009).
28. LIOTET, S.; VAN VIJSTERVEID, O.P.; BLETRY, O.; CHOMETTE, G.; MOULIAS, R. YARRATA, M.: *L'oeil sec*. Société Française d'Ophthalmologie. Ed. Masson. Paris, pp.29. (1987).
29. ANDRÉS, S.; GARCÍA, M.L.; ESPINA, M.; VALERO J. Y VALLS, O.: Tear pH, air pollution, and Contact Lenses. *American Journal of Optometry & Physiological Optics*. Vol. 65, nº 8, p.p. 627-631. (1988).
- 30 COLES, W.H.; JAROS, P.A.: Dynamics of ocular surface pH. *Br. J. Ophthalmol*. 68:549. (1984).

31. GILBARD, J.P. Y FARRIS, R.L.: Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta ophthalmol.* 6:108. (1983).
32. BASZKIN, A y TER-MINASSIAN-SARAGA, L.: Microscopic aspects of adhesion and lubrication. *Polymer*, 15, 759-760. (1974).
33. Laboratorios Conóptica S.L. (Barcelona): Datos físicoquímicos de diversos materiales de lentes de contacto R.P.G. (2010).
34. HOLLY, F, J.: Formation and ruptura of the tear film. *Exp. Eye. Res.* 15:515. (1973).
35. BOHERHAVE, H.: *De morbis oculorum.* Gottinger. (1750).
- 36 MILJANOVIC, B.; DANA, M.R.; SULLIVAN, D.A.; SCHAUMBERG, D.A.: Prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older men in the United States. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* ARVO ABSTRACT. (2007).
37. KALACHANDRA, S. Y SHAH, D.O.: Lubrication properties of tear substitutes in Holly, F.J.: The precorneal tear film. Lubbock (Texas). 733. (1986).
38. O'CONNOR, D.P.H.: *The actions and uses of ophthalmic drugs.* 2nd. ed. Boston. Butterwoths. 241. (1981).
39. DEBBASCH, C.; DE LA SALLE, S.B.: Cytoprotective effects of hyaluronic acid and Carbomer 934P in ocular surface epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 43(11): 3409-15. (2002).
40. SNIBSON, G.R.; GREAVES, J.L.; SOPER, N.D.; PRYNDAL, J.I., WILSON C.G. Y BRON, A.J.: Precorneal residence time hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye*; 4:594-602. (1990).
41. NISHIDA, T.; NAKASMURA, M.; MISHIMA, H.; OTORI, T.: Hyaluronan stimulates corneal epithelial migrate. (1991).

42. CHRISTENSEN, M.T.; COHEN, S.; RINEHART, J. Y OTROS: Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res*; 28:55-62. (2004).
43. BAUDOIN, C: Latrogenic disorders of the ocular surface. In: HOANG-XUAN, T.; BAUDOIN, C.; CREUZOT-GARCHER, C.; eds.: *Inflammatory diseases of the conjunctiva*. Stuttgart. Thieme; 133-142. (2001).
44. ALBIETZ, J.M., BRUCE, A.S.: The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and no-preserved topical treatments. *Curr Eye Res*: 22(1): 8-18. (2001).
45. JUNPING Li, RAMES, C. y otros: Drug-induced ocular disorders *Drug Safety*; 31(2):127-141. (2008).
46. JOHNSON, M.E.; MURPHY, P.J.; BOULTON, M.: Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment. *Optom. Vis. Sci.* Aug.; 85(8):750-7. (2008).
47. SEDÓ, S.; TORRAS, J.: La superficie ocular (2ª parte). *Annals d'oftalmología*; 9(4):199-219. (2001).
48. ARRATA, M.: Le traitement de l'oeil sec avec le Lacrisert Int. *Sym. Of research in Ophthalmology*. Brussel. (1983).
49. WHITE, W.L.; BARTLEY, G.B.; HAWES M.J.; LINBERY, J.V.; LEVENTER, D.B.: Latrogenic complications related to the use of Herrick Lacrimal Plugs. *Ophthalmology*. Oct.; 108(10):1835-7. (2001).
50. KOJIMA, T.; DOGRU, M.; ISHIDA, R.; GOTO, E.; MATSUMOTO, Y.T.; SUBOTA K.: Clinical evaluation of the Smart Plug in the treatment of dry eyes. *Am. J. Ophthalmol.* Feb; 141(2):386-8. (2006).

51. AVUNDUK, A.M.; AVUNDUK, M.C.; VARNELI, E.D.; KAUFMAN, H.E.: The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nons tervidal anti-inflammatory drops on dry eye patiens: A clinical and immunocytochemical study. *Am. J. Ophthalmol.* Oct; 136(4):593-602. (2003).
52. SALL, K.; STEVENSON, O.D.; MUNDORF, T.K.; REIS, B.L.: Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology*; 107:631-639. (2000).
53. YOON, K.C.; HEO, H.; JM, SK.; YOU,I.C.; KIM, Y.H.; PARK, Y.G.: Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am. J. Ophthalmol*; 144:86-92. (2007).
54. LEE, G. A.; CHEN, S.X.: Autologous serum in the management of relcalitrant dry eye syndrome. *Clin. Exp. Ophthalmol*; 36:119-22. (2008).
55. MACCULLEY, J.P.; SHINE, W.E.: Meibomian gland function and the tear lipid layer. *Ocul Surf*; 1(3):97-106. (2003).
56. HENRIQUEZ, A.S. Y KORB, D.: Meibomian glands and contact lens wear. *Br. O. Ophthalm.* 65:108. (1981).
57. GAO, Y.Y.; DI PASCUALE, M.A.; ELIZONDO, A.; TSENG, S.C.: Clinical treatment of ocular demodecosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea*; 26(2):136-43, feb. (2007).
58. SPITERI, A.; MITRA.M.; MENON,G.; CASINI,A.; ADAMS,D.; RICKETTS,C.; HICKLING,P.; FULLER,E.T.; FULLER,J.R.: Tear lipid layer thick ness and ocular comfort with a novel device in dry eye patiens with and without Sjögren´ s syndrome, *J. Fr. Ophthalmol.* Apr; 30(4):357-64. (2007).

59. MATSUMOTO, Y.; DOGRU, M.; GOTO, M.; ISHIDA, R.; KOJIMA, T.; ONGUCHI, T.; YAGI, Y.; SHIMAZAZI, J.; TSUBOTA, K.: Efficacy of a new warm moist air device on tear functions of patients with simple meibomian gland dysfunction. *Cornea*. Jul; 25(6):644-50. (2006).

60. KORB, D.R.; GREINER, J.V.; GLOUCK, T.; ESBAH, R.; FINNEMORE, V.M.; WHALEN, A.C.: Effect of periocular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea*. 15(2):129-34. Mar. (1996).

52

61. PULLUM, K.W.; WHITING, M.A.; BUCHKLEY.: Scleral contact lenses: the expanding role. *Cornea*. Apr; 24(3):269-77. (2005).

62. YAMANAKA, S.H. y otros. Institute for integrated Cell-Material Sciences. Kioto. Bit. Ly/Krvc6u. (2006).

63. RASHID, S.; JIN, Y.; ECOIFFIER, T.; BARABINO, S.; SCHAUMBERG, D.A.; DANA, M.R.: Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol*; 126(2):219-25. Feb. (2008).

64. ANDRÉS, S.; HIGUERAS, M^a I.; MOZAZ, T.: Efectos adversos oculares asociados a medicamentos y productos oftálmicos. En profundidad. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. Vocalía de Óptica Oftálmica, Optometría y Acústica Audiométrica. Abril. (2008).

