

Conservantes en formulaciones oftálmicas: revisión narrativa sobre mitos, verdades y novedades

Belén Liviero^a, María Cecilia Marini^b

^a Humana Centro Médico Privado, Córdoba, Argentina.

^b Hospital El Cruce, Florencio Varela, prov. de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 27 de diciembre de 2023.

Aprobado: 28 de febrero de 2024.

Autor correspondiente

Dra. Belén Liviero

Humana Centro Médico Privado,
(Rafael Nuñez 4431 Cerro de las Rosas) Córdoba Capital
email: belenliviero@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(1): e12-e32.

Agradecimiento

A la Sociedad Argentina de Superficie Ocular, por estimular el desarrollo de este tipo de actividades que enriquecen la investigación en general y las contribuciones científicas con fines educativos en particular.

Resumen

Con el envejecimiento y ante el aumento de la expectativa de vida, las personas tienen más posibilidades de desarrollar patologías crónicas como glaucoma, ojo seco y cuadros de hipersensibilidad reactiva. Asimismo, estas patologías requieren de tratamientos oftálmicos tópicos a largo plazo que pueden tener conservantes. Los conservantes de las formulaciones oftálmicas cumplen la función principal de preservar el producto farmacológico y evitar su contaminación de forma tal que puedan utilizarse de manera segura hasta su fecha de vencimiento. La utilización de conservantes durante períodos cortos puede resultar beneficiosa, por ejemplo al facilitar aspectos farmacocinéticos de los antibióticos gracias a su potencial toxicidad epitelial. Pero en tratamientos prolongados se ha comprobado que los conservantes ocasionan toxicidad en la superficie ocular que depende de su concentración, su frecuencia de instilación y el tiempo total de uso. Esto se ha observado principalmente en el glaucoma y en la enfermedad de ojo seco, afectando la calidad de vida del paciente, el cumplimiento terapéutico y los resultados esperados. A su vez, también comienza a ser relevante ante el auge creciente del manejo farmacológico de la presbicia y la miopía (en población pediátrica) que en la mayoría de los casos tiende a ser prolongado.

Por lo tanto, se están desarrollando nuevas opciones de conservantes más suaves y amigables con la superficie ocular, como también estrategias in-

novadoras para evitar completamente el uso de conservantes. En el este trabajo se ha revisado y actualizado el tema resaltando la importancia de considerar e identificar la presencia y/o variedad de conservantes en tratamientos prolongados.

Palabras clave: conservantes oftálmicos, libre de conservantes, conservantes suaves; superficie ocular, glaucoma, ojo seco, calidad de vida, miopía, presbicia.

Preservatives in ophthalmic formulations: a narrative review on myths, truths and news

Abstract

As people age and life expectancy increases, they are more likely to develop chronic conditions such as glaucoma, dry eye and reactive hypersensitivity. These conditions also require long-term topical ophthalmic treatments, which may contain preservatives. The main function of preservatives in ophthalmic formulations is to preserve the drug product and prevent contamination, so that they can be used safely until their expiration date. The use of preservatives for short periods can be beneficial, for example by facilitating pharmacokinetic aspects of antibiotics, thanks to their potential epithelial toxicity. But in prolonged treatments, preservatives have been shown to cause toxicity on the ocular surface, which is dependent on their concentration, frequency of instillation and total time of use. This has been observed mainly in glaucoma and dry eye disease, affecting the patient's quality of life, therapeutic compliance and expected results. In turn, it is also beginning to be relevant in view of the growing boom in the pharmacological management of presbyopia and myopia (in the pediatric population); which in most cases tends to be prolonged.

Therefore, new preservative options that are gentler and friendlier to the ocular surface are being developed, as well as innovative strategies to avoid the use of preservatives altogether. This paper has reviewed and updated the subject, highlighting the importance of considering and identifying the presence and/or variety of preservatives in prolonged treatments.

Keywords: ophthalmic preservatives, preservative-free, preservative-soft, ocular surface, glaucoma, quality of life, myopia, presbyopia.

Conservantes em formulações oftálmicas: revisão narrativa sobre mitos, verdades e novidades

Resumo

Com o envelhecimento e o aumento da esperança de vida, as pessoas têm maior probabilidade de desenvolver patologias crônicas como glaucoma, olho seco e quadros de hipersensibilidade reativa. Da mesma forma, estas patologias requerem tratamentos oftalmológicos tópicos de longa duração que podem conter conservantes. Os conservantes em formulações oftálmicas cumprem a função principal de preservar o medicamento e prevenir sua contaminação para que possa ser utilizado com segurança até o prazo de validade. A utilização de conservantes por curtos períodos, pode ser benéfica, por exemplo, facilitando os aspectos farmacocinéticos dos antibióticos graças à sua potencial toxicidade epitelial. Mas em tratamentos prolongados está comprovado que os conservantes causam toxicidade na superfície ocular que depende da sua concentração, da frequência de instilação e do tempo total de uso. Isto tem sido observado principalmente no glaucoma e na doença do olho seco, afetando a qualidade de vida do paciente, a adesão terapêutica e os resultados esperados. Ao mesmo tempo, começa também a ser relevante dada a crescente popularidade do tratamento farmacológico da presbiopia e da miopia (na população pediátrica), que na maioria dos casos tende a ser prolongado.

Portanto, estão sendo desenvolvidas novas opções de conservantes mais suaves e amigáveis à superfície ocular, bem como estratégias inovadoras para evitar completamente o uso de conservantes. Neste trabalho o tema foi revisado e atualizado, destacando a importância de considerar e identificar a presença e/ou variedade de conservantes em tratamentos prolongados.

Palavras-chave: conservantes oftálmicos, sem conservantes, conservantes suaves; superfície ocular, glaucoma, olho seco, qualidade de vida, miopia, presbiopia.

Introducción

La medicación tópica constituye la mayor parte de las estrategias terapéuticas en oftalmología. Los conservantes son sustancias que tienen actividad antimicrobiana y proporcionan a las formulaciones farmacéuticas la posibilidad de mantener la esterilidad y extender la vida útil de los productos multidosis tradicionales¹. Tienen como objetivo destruir los microorganismos (efecto bactericida) o al menos impedir su crecimiento (efecto bacteriostático)². De hecho, es un requisito regulatorio a nivel internacional que afecta a fármacos y cosméticos, independientemente de que sean prescritos por profesionales o de venta libre.

La contaminación de las formulaciones puede ocurrir durante su fabricación o durante su utilización. Durante la fabricación, las principales fuentes de contaminación son las materias primas (especialmente el agua), el aire o el propio personal. Durante su utilización, la contaminación de las puntas de los goteros o incluso de las formulaciones dentro del frasco puede resultar del contacto físico con superficies que albergan microbios como los dedos, las pestañas o los párpados en general².

Estos efectos asociados son los que impulsan a la industria farmacéutica —además de ir tras nuevos principios activos— al desarrollo de productos que reduzcan el impacto sobre la superficie ocular mediante el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan idealmente la administración de principios activos libres de conservantes (sistemas monodosis o multidosis en sistemas de envases unidireccionales y/o con filtros).

El conservante más utilizado es el cloruro de benzalconio (BAK, por su sigla en inglés) y sobre el cual más se han estudiado los efectos tóxicos sobre la superficie ocular^{1, 3-5}. Esto ha llevado en los últimos años a la búsqueda de nuevos agentes conservantes con diferentes perfiles de seguridad y eficacia.

El objetivo de este trabajo es revisar y describir los principales conservantes disponibles en formulaciones oftálmicas, su mecanismo de acción, sus efectos colaterales y plantear las estrategias

actualmente disponibles para afrontar el dilema de la toxicidad de la superficie ocular asociada a los conservantes.

Desarrollo

Historia de los conservantes en Oftalmología

Según la información publicada, no fue hasta mediados de la década de 1960, cuando se detectaron lesiones oculares graves en Suecia causadas por medicamentos oculares contaminados con *Pseudomonas aeruginosa*, que las autoridades regulatorias de Europa y Estados Unidos exigieron el uso de conservantes en las preparaciones oftálmicas^{2, 6}.

Uno de los primeros conservantes utilizados ampliamente a mediados del siglo XX en preparados oftalmológicos tópicos y de vacunas fue el timerosal, un compuesto a base de mercurio con una potente acción antimicrobiana; sin embargo cayó en desuso en la década del 70 con los primeros informes de neurotoxicidad y posible incremento de las tasas de autismo asociado a vacunas que contenían este componente; tema que continúa siendo polémico hasta el día de hoy⁷. El timerosal puede desencadenar una respuesta alérgica y según algunos estudios han informado que es el alérgeno de contacto más común en la población general⁷. Cuando se utilizó para soluciones de lentes de contacto se pudo ver que actuaba como un hapteno (antígeno parcial) que generaba reacción de hipersensibilidad retardada con la inducción de reacciones límbicas, queratoconjuntivitis, conjuntivitis papilar gigante, opacidades corneales, neovascularización, entre otras⁸. Con esa evidencia científica la agencia regulatoria de Estados Unidos (FDA) dio nuevas recomendaciones para su uso en 1980 y en 1998 prohibió el empleo del timerosal en productos de venta libre⁹. Todo esto tuvo como resultado el desarrollo de nuevos conservantes y dentro de las alternativas al timerosal surgieron el BAK y el polyquaternium-1 (PQ-1). El BAK es el conservante más utilizado en colirios hasta la fecha; lo introdujo originalmente Gustav Raupenstrauch como un desinfectante antiséptico en Alemania para el control de la pandemia de cólera en 1889¹⁰⁻¹¹.

Consideraciones generales de los conservantes

Desafortunadamente ninguno de los conservantes tiene todas las cualidades requeridas para ser utilizado universalmente en cualquier preparación oftálmica. De hecho, los conservantes que matan o dañan las células microbianas en crecimiento también pueden ser tóxicos para las células de los tejidos oculares en crecimiento. Al seleccionar un conservante para una formulación oftálmica se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones: (a) potencial de irritación, (b) rango de pH para una actividad antimicrobiana máxima que sea compatible con el pH de máxima eficacia terapéutica, (c) compatibilidad con otros ingredientes, (d) sinergismo o antagonismo en la actividad antimicrobiana y (e) condiciones de procesamiento como calor o envasado².

Todos los productos oftálmicos multidosis fabricados deben resistir la contaminación durante su uso, lo que resulta una premisa básica para la mayoría de las agencias regulatorias, como por ejemplo lo solicitan Estados Unidos, Japón o la Unión Europea. La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) determina que los compuestos oftálmicos son de categoría 1 y solicita para estos productos pruebas de eficacia antimicrobiana (test del desafío del conservante) que involucran tres grupos de bacterias: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, y dos hongos: *Candida albicans* y *Aspergillus niger*¹².

Estos agentes se destinan únicamente a evitar la contaminación microbiana de formulaciones tópicas y no deben utilizarse en formulaciones intraoculares. Debemos ser cuidadosos en su utilización ante ojos traumatizados (ojos abiertos). El uso de productos tópicos oftálmicos de manera intermitente no presenta inicialmente efectos adversos en relación con los conservantes. El uso crónico o dosis repetidas puede generar un *efecto acumulativo de los conservantes* y así la aparición de efectos no deseados^{1,13}.

Clasificación de conservantes

Los conservantes pueden clasificarse principalmente en agentes tensioactivos (detergentes), agentes oxidativos y *buffers* iónicos³.

Agentes tensioactivos

Comúnmente denominados detergentes, actúan dañando las paredes y membranas celulares mediante la disolución de lípidos y la consiguiente lisis celular de los microorganismos. Las *células eucariotas no pueden neutralizar los conservantes*, razón por la cual el conservante se incorpora en la célula y da lugar al efecto tóxico (citotoxicidad local). Los ejemplos más conocidos son el BAK y el PQ-1.

Agentes oxidativos

Son moléculas pequeñas que pueden atravesar las membranas celulares interfiriendo en el metabolismo celular. Pueden desestabilizar las membranas aunque en menor grado que los químicos. Resultan menos nocivas para las células eucariotas por la presencia en ellas de enzimas catalizadoras del peróxido de hidrógeno, generando menos efecto sobre las células epiteliales animales. Son conocidos como *conservantes soft* (suaves). Los ejemplos más conocidos son el perborato de sodio, los complejos de cloro y el complejo oxiclora estabilizado (SOC).

Buffer iónicos

Son la última clase de conservantes incorporados que actúan de manera similar a los oxidativos mientras están en solución, pero se inactivan en presencia de cationes como los que se encuentran en la película lagrimal, caracterizándose por tener cualidades antibióticas y antifúngicas. Son menos citotóxicos que los conservantes convencionales. Los ejemplos más conocidos son el sistema que se compone de ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de zinc (SofZia[®]) y el sorbato de potasio¹².

Características de los conservantes más utilizados

A continuación se desarrollarán las características de los conservantes más utilizados en preparaciones oftálmicas:

Cloruro de benzalconio

Es un componente tensioactivo catiónico de amonio cuaternario. Ha sido el conservante oftálmico dominante durante las últimas décadas.

Se encuentra en más del 70% de los fármacos oftálmicos tópicos a nivel mundial y combina la ventaja de una acción antimicrobiana altamente eficaz y una excelente estabilidad en solución¹⁻¹² con propiedades hidrófilas e hidrófobas que le permiten ser altamente soluble y actuar como detergente¹². El BAK desnaturaliza las proteínas y altera las interacciones intermoleculares produciendo la disociación de los lípidos de membrana lo que genera pérdida de la integridad de la membrana celular y en consecuencia, la muerte celular. Además, se cree que BAK es citotóxico al inducir disfunción mitocondrial; se ha investigado que bajas concentraciones de BAK inhiben la síntesis de ATP, disminuyen el potencial de membrana mitocondrial, inducen edema y potencian la producción de H_2O_2 ¹⁴.

El BAK tiene un espectro muy amplio de actividad *in vitro* contra todas las clases de patógenos, incluidas las *Acanthamoeba* spp, incluso en bajas concentraciones contra bacterias Gram positivas, Gram negativas y contra hongos, especialmente cuando se combinan con el agente quelante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)¹⁵. Se ha propuesto que el BAK mejora la penetración del principio activo en la córnea y posteriormente en la cámara anterior al romper las uniones célula-célula del epitelio corneal, dando como resultado una mayor concentración del fármaco en los tejidos oculares⁴. En un estudio *in vitro* se vio un efecto sinérgico de la gatifloxacina junto con el BAK frente a algunos microorganismos¹⁶. Sin embargo, se ha demostrado mediante numerosas investigaciones que las formulaciones sin BAK logran eficacia equivalente a las conservadas con BAK^{10, 13}.

Los efectos citotóxicos del BAK en las células del tejido ocular se han documentado ampliamente. Es un conservante de categoría 1 en cuanto a su toxicidad^{11, 14-17}. La toxicidad de BAK depende de la cantidad administrada diariamente, la duración del tratamiento y su concentración en la formulación administrada (tabla 1). Según estimaciones, la concentración umbral a la que se produce la toxicidad es ~0,005%. Como conservante en formulaciones tópicas oftálmicas, el BAK se usa comúnmente en concentraciones de 0,04% a 0,02% según la formulación y existe

evidencia de los efectos oculares que se producen en función del grado de concentración de BAK: desde la reducción del tiempo de ruptura de la película lagrimal para las concentraciones más bajas hasta la destrucción total del segmento anterior, conjuntiva y córnea en menos de una semana en modelos animales al utilizarse al 1% o 2%^{14, 16}.

Tanto en estudios *in vitro* como en modelos animales se ha demostrado que el BAK reduce la supervivencia de las células corneales, conjuntivales, de la malla trabecular y epiteliales ciliares aumentando la apoptosis celular¹. En modelos animales, el BAK causó lesiones a las células epiteliales de la córnea, pérdida de células caliciformes conjuntivales y retraso en la cicatrización de las heridas corneales^{2, 11, 18}. El BAK también induce la infiltración de linfocitos del epitelio y estroma conjuntival, y aumenta los niveles de marcadores inflamatorios. Estudios mostraron que incluso en concentraciones bajas, BAK indujo cantidades notablemente mayores de IL-1 y TNF α ¹⁹. Los estudios clínicos sugieren que los efectos tóxicos pueden ser reversibles, al menos parcialmente, al retirar la exposición a BAK¹.

El efecto tóxico del BAK en las estructuras más profundas del ojo sigue siendo un tema de preocupación. Estudios en animales mostraron mediante espectrometría de masas la presencia de BAK en la malla trabecular y su acumulación en la cámara anterior y en la cápsula anterior del cristalino. Incluso se detectó BAK en el nervio óptico y retina²⁰. Esto resulta paradójico en el tratamiento del glaucoma, por ejemplo, ya que podría generar un efecto tóxico sobre el mismo tejido para el que se administran las gotas oftálmicas para reducir la PIO y retrasar el progreso de la enfermedad. Sin embargo, los estudios clínicos y en animales no han podido identificar los efectos retinales no deseados de BAK a través de la relación copa/disco o defectos del campo visual¹⁷.

El BAK resulta también neurotóxico, como se demostró *in vivo* e *in vitro*, afectando las terminaciones nerviosas del trigémino con disminución de la sensibilidad corneal, por lo que la relativa comodidad de los pacientes que usan gotas con BAK a pesar de presentar enfermedad de la superficie ocular (ESO) podría explicarse por esta neu-

Tabla 1. Efectos en la superficie ocular en relación con la concentración de exposición al BAK.

Concentración BAK	Efectos oculares
0,004%	Reducción del tiempo de ruptura lagrimal
0,005%	Toxicidad directa sobre células epiteliales (erosiones)
0,007%	A los 90-100 seg induce lisis del 50% del cultivo células epiteliales conjuntivales
0,01%	Importante alteración epitelial, infiltrado inflamatorio limbar y conjuntival
0,02%	Retardo de cicatrización corneal
0,1%	Destrucción endotelial, edema corneal irreversible si se usa intracamerular o si se usa en úlceras corneales
0,1-0,5%	Queratitis tóxica, metaplasia epitelial, infiltración inflamatoria, neovascularización corneal en ratas con administración repetida
1-2% (animales)	Destrucción total del segmento anterior córnea y conjuntiva en menos de una semana

rotoxicidad²¹. También se demostró que la neurotoxicidad se acompaña de inflamación corneal y reducción de la producción lagrimal, y que la interrupción del tratamiento BAK conduce a la resolución de la inflamación, la normalización de la producción de lágrimas y la recuperación de la densidad del nervio estromal. Se vieron dos formas de neurotoxicidad estromal. La neurotoxicidad reversible (axonopatía) se caracterizó por la desaparición inicial de la fluorescencia nerviosa y su posterior reaparición exactamente en el mismo patrón nervioso que el valor inicial. La neurotoxicidad irreversible (degeneración) se caracterizó por la desaparición de la fluorescencia nerviosa y su posterior reaparición en un patrón y ubicación diferentes en comparación con el valor inicial. El hallazgo de neurotoxicidad reversible sugiere que suspender la exposición a BAK puede permitir que algunos nervios se recuperen estructuralmente^{10, 18}. Por lo tanto, es posible que la interrupción de los colirios conservados con BAK y el cambio a FOLC mejore la función corneal. La aplicación práctica más directa del hallazgo de neurotoxicidad inducida por el BAK radica en evitar la aplicación crónica de colirios conservados con BAK en pacientes con córneas neurotróficas y en pacientes con ojo seco. Un ejemplo claro de una situación clínica que requiere de la administración crónica de colirios conserva-

dos con BAK es el tratamiento de pacientes con hipertensión ocular o glaucoma, especialmente aquellos que tienen ojo seco coexistente. Existe una correlación entre el número de antiglaucomatosos conservados utilizados simultáneamente y el desarrollo de reacciones adversas en la superficie ocular, y esta asociación está respaldada por la mejoría significativa en los signos y síntomas al suspender las gotas conservadas con BAK y cambiar a FOLC^{1-4, 10}.

Distintos estudios han demostrado la importante toxicidad del BAK sobre la superficie ocular con su uso prolongado y/o frecuente, especialmente en superficies oculares comprometidas, pudiéndose mencionar reducción de células caliciformes, queratinización epitelial, metaplasia escamosa, pérdida de microvellosidades, pérdida de desmosomas, distrofias epiteliales, aumento del número de fibroblastos subepiteliales, fibrosis subepitelial, reducción de espacios intravasculares, aumento del número de linfocitos y plasmocitos subepiteliales, engrosamiento de membranas basales y presencia de inmunoglobulinas en membranas basales^{1, 18, 22-25}.

Polyquaternium-1 (PQ-1)

Es un compuesto de amonio cuaternario similar al BAK formulado en la década del 80, pero a diferencia del BAK es hidrófilo primario y de

mayor tamaño, aproximadamente 27 veces más grande. Debido a su gran tamaño y a la falta de la región hidrofóbica, no ingresa a las células de los mamíferos, lo que en teoría genera menor citotoxicidad y ESO en comparación con el BAK²⁶.

El PQ-1 se ha utilizado para conservar soluciones para el cuidado de lentes de contacto multipropósito durante más de treinta años. Está presente en soluciones para lentes de contacto en concentraciones que varían del 0,0001% al 0,001% y se utiliza en combinación con otros agentes desinfectantes.

En cuanto a su mecanismo de acción, la microscopía electrónica muestra que el PQ-1 causa daño a las membranas citoplasmáticas bacterianas junto con la fuga del contenido celular. El daño a las membranas celulares se ha demostrado en el trabajo del mismo grupo donde se demostró que el PQ-1 induce la fuga de iones potasio (K⁺) de las bacterias *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* y *Staphylococcus aureus*, y el hongo *Candida albicans*. PQ-1 también provoca la coagulación del citoplasma. En general, el PQ-1 muestra principalmente actividad antibacteriana²⁷⁻²⁸.

Los estudios de comparación *in vitro* y en animales demuestran un perfil de tolerancia más favorable para el PQ-1 que para el BAK, incluida menor citotoxicidad y apoptosis y mayor viabilidad de las células corneales y conjuntivales¹⁸. Algunos estudios clínicos que compararon el travoprost conservado en PQ-1 con las prostaglandinas conservadas con BAK encontraron tasas más bajas de enfermedad de la superficie ocular y mejores puntuaciones de OSDI. Sin embargo, algunos estudios *in vitro* demuestran que el PQ-1 induce citotoxicidad e inflamación de manera dependiente de NF-kB en las células epiteliales de la córnea²⁹. Es necesario realizar más estudios para determinar si las gotas oftálmicas formuladas con PQ-1 son realmente más seguras para la superficie ocular en comparación con las conservadas con BAK.

Perborato de sodio

Es uno de los primeros conservantes oxidativos bajo la idea de un conservante que “desaparece” o se descompone al contactar con la superficie

ocular. El concepto implica proporcionar actividad antimicrobiana en la solución y luego causar un impacto mínimo en la superficie durante la aplicación. Cuando se combina con agua, el perborato de sodio se convierte en peróxido de hidrógeno y una vez aplicado en el ojo, las enzimas presentes en la superficie —como la catalasa— lo descomponen en oxígeno y agua. Es un conservante que altera la síntesis de proteínas dentro de las células bacterianas a través de mecanismos oxidativos y es eficaz contra bacterias y el hongo *Aspergillus niger*³².

En los estudios que comparan el perborato de sodio con el BAK concluyen que tiene un efecto significativamente menos tóxico sobre las células corneales y conjuntivales pero, en comparación, las preparaciones libres de conservantes tienen el menor efecto sobre la viabilidad celular³⁴⁻³⁵.

Complejo oxiclora estabilizado

Está compuesto por 99,5% de clorito, 0,5% de clorato y trazas de dióxido de cloro³⁰. Es un tipo de conservante oxidativo caracterizado por pequeñas moléculas que penetran las membranas celulares e interrumpen la función celular normal. Cuando está en solución dentro del frasco, los radicales libres de dióxido de cloro imparten su efecto antimicrobiano al oxidar los lípidos insaturados y el glutatión en la célula³², pero al administrarse en la superficie ocular se convierte en iones de sodio, cloruro, oxígeno y agua^{3, 31}. Tiene capacidades antimicrobianas eficaces contra muchos tipos de bacterias, así como contra el hongo *Aspergillus niger*, aunque no demostrado tener un efecto amebicida en estudios *in vitro*³³. Se piensa que sería menos tóxico contra las células de mamíferos ya que éstas contienen antioxidantes, catalasas y oxidasas que neutralizan sus efectos oxidativos³².

SofZia®

Se trata de una solución de buffer iónico patentada que contiene cloruro de zinc, borato, propilenglicol y sorbitol¹². Funciona como un conservante oxidativo y se convierte en componentes no tóxicos al entrar en contacto con cationes en la superficie ocular. En modelos animales se han encontrado beneficios en la superficie como

una reducción de la inflamación conjuntival y cambios corneales en comparación con las gotas conservadas en BAK. En un estudio abierto los síntomas y los signos clínicos mejoraron después de cambiar de latanoprost conservado con BAK a travoprost conservado con SofZia^{®36}. Si bien está disponible como conservante en algunos medicamentos para el tratamiento del glaucoma, actualmente no se utiliza como conservante en preparaciones para el ojo seco.

Sorbato de potasio

Se propone como un conservante *soft* y ha demostrado que su utilización en una concentración de 0,18% en una formulación de latanoprost en nanoemulsión permite prescindir del BAK en un fármaco antiglaucomatoso habitualmente conservado con BAK, logrando mejorar la tolerancia del producto, tanto en estudios *in vitro* —como fue publicado por Tau y colaboradores³⁷— como en estudios clínicos en pacientes que venían siendo tratados con latanoprost con BAK y cambiaron a la formulación conservada con sorbato de potasio³⁸⁻³⁹. También en un estudio multicéntrico realizado en Argentina por Casiraghi y colaboradores se observó no inferioridad en eficacia hipotensora con mejoría clínicamente significativa de parámetros asociados a ESO⁴⁰.

Formulaciones oftálmicas libre de conservantes (FOLC)

Debido a los efectos tóxicos de los conservantes y la consecuente reducción de la tolerancia a corto y largo plazo, la industria farmacéutica a nivel mundial avanzó con el desarrollo de distintos sistemas de tecnología aplicada al cuidado de la superficie ocular con el objetivo primario de desarrollar productos libres de conservantes (LC). Actualmente contamos con las opciones de FOLC monodosis o multidosis, con sistemas de envases especiales diseñados para evitar la contaminación microbiana durante el uso.

Las monodosis consisten en alícuotas de dosis únicas selladas, libres de conservantes. Esto no solo elimina la necesidad de conservantes sino también el ciclo de contaminación, incubación y proliferación de gérmenes dentro de los envases¹².

Distintos estudios proponen que la posibilidad de evitar los conservantes permite evitar la ESO asociada a su uso y mejorar así la adhesión al tratamiento, principalmente pacientes con tratamientos crónicos como es el caso del glaucoma, patología en la que un mayor cumplimiento del tratamiento resulta fundamental porque retrasará el progreso de la enfermedad, promoviendo más bienestar para el paciente glaucomatoso y una mejor calidad de vida¹⁰. Dentro de las desventajas asociadas a las monodosis se presenta el aumento de los costos⁴¹.

Otro aspecto a considerar en los FOLC monodosis es que, como justamente su nombre lo indica, son para utilizarse una sola vez, debiéndose desechar el resto del producto que pueda quedar remanente en el envase. Pero las enfermedades crónicas oftalmológicas como el ojo seco, que requieren de la instilación frecuente de gotas varias veces al día, o el glaucoma, que requiere de la aplicación de entre una a dos veces por día, resultan percibidos como poco prácticos y antieconómicos al tener que tirar el resto del producto de una monodosis luego de haber sido abierta. En ocasiones, los pacientes de forma espontánea dejan el frasco monodosis abierto en la heladera para utilizarlo hasta que se termine el producto con el riesgo de contaminación, ya que justamente no tienen conservantes que puedan evitarlo. Además del tema del costo, también se observó que los pacientes tenían dificultades para instilar las gotas debido a la incapacidad de apuntar, parpadear e incluso apretar los envases monodosis, que son más pequeños que los frascos multidosis y por ende más complejos de manipular^{2, 15}. Todo esto finalmente también genera riesgos secundarios. Estos obstáculos podrán afectar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Para superar estos problemas, la industria desarrolló una estrategia diferente: son los FOLC multidosis⁴².

Los formatos multidosis libres de conservantes fueron creados para superar las consideraciones de costo y facilidad de uso de los envases monodosis LC. Existen distintos tipos de tecnología de sistemas multidosis para FOLC. Algunos cuentan con una membrana bifuncional con propiedades antimicrobianas; otros poseen filtros y válvulas

unidireccionales para un único sentido de flujo de salida del producto.

Los colirios multidosis pueden contaminarse principalmente de dos formas: al entrar aire contaminado en el dispositivo en el momento de compensar presiones en el sistema luego de haber sido utilizado, o al volver a entrar líquido al envase por reflujo, que puede estar contaminado por haber estado en contacto con el aire exterior o con alguna superficie externa. La última tecnología en envases libres de conservantes consiste en dispositivos con inserto de válvula unidireccional, la que garantiza que no se pueda volver a introducir ningún líquido contaminado en el recipiente después de que se ha dispensado la gota, ya que un resorte interno activa la válvula y la cierra herméticamente evitando por completo la posibilidad de contaminación. Con respecto al punto de entrada de aire al dispensador para compensar las presiones, el sistema cuenta con un filtro de venteo independiente con una membrana esterilizante de silicona de 0,22 μm , por lo que todo el aire que ingresa al sistema es estéril⁴⁴⁻⁴⁵.

Para facilitar el uso de estos FOLC multidosis, la nueva tecnología ha implementado frascos *soft* con espesor de paredes optimizado para facilitar la adaptación de los pacientes al nuevo mecanismo.

Discusión

Sin duda los conservantes han sido y son fundamentales para poder brindar a nuestros pacientes medicación tópica sin riesgo de contaminación, y por ende no generar infecciones iatrogénicas. Lamentablemente, mientras los conservantes son eficaces contra microorganismos, su acción no es selectiva y tienen efecto nocivo sobre la superficie ocular por efecto acumulativo. El uso intermitente de formulaciones con conservantes no tiene por qué asociarse, en principio, con efectos adversos. Sin embargo, su uso en el tratamiento de patologías crónicas, así como el empleo de varios colirios a la vez (polimedica-ción) aumentan la exposición a los conservantes ya que la concentración a la que está expuesta

la superficie del ojo aumenta con el número de aplicaciones¹³.

A pesar de todo lo anteriormente expresado, en determinadas patologías oculares las formulaciones oftálmicas necesitan ser administradas por períodos prolongados para ser eficaces, como es el caso del glaucoma y la enfermedad de ojo seco, pero como también ocurre en las enfermedades inflamatorias como las uveítis y las alergias y en nuevas tendencias de tratamientos farmacológicos de la presbicia y de la miopía. Por lo tanto, en estos diferentes escenarios clínicos que incluyen a población de diferentes edades ¿con qué dilemas nos enfrentamos?

Glaucoma

El glaucoma es la primera causa de ceguera irreversible en todo el mundo y el número de pacientes afectados está aumentando debido al envejecimiento de la población¹⁷. Una de las claves del tratamiento del glaucoma es evitar la progresión del daño en el nervio óptico reduciendo la presión intraocular (PIO), lo que generalmente se logra con tratamiento médico. Un desafío importante en el tratamiento farmacológico de pacientes con glaucoma es lograr el control de los efectos secundarios y mantener una *compliance* adecuada por parte del paciente. Es cierto que los efectos secundarios pueden generarse por los principios activos —lo que muchas veces no se puede evitar y se trata de establecer una relación riesgo/beneficio—, pero cada vez se presta más atención al importante lugar que ocupa la toxicidad de los conservantes, los que sí se pueden evitar siempre que en el mercado existan alternativas disponibles para ello. Existen múltiples estrategias para mejorar la tolerancia y reducir el impacto sobre la superficie ocular de los efectos dosis y tiempo dependientes de las formulaciones, entre ellas, el uso de principios activos en combinaciones fijas, posologías menos frecuentes, rotación a conservantes *soft* o, idealmente, cambio a FOLC, como ya se mencionó. El principal objetivo es evitar el fracaso del tratamiento y por ende, la pérdida visual en pacientes con glaucoma que llevaría a una disminución en su calidad de vida⁴⁶. En muchas gotas antihipertensivas se utilizan distintos conservantes para mantener su esterilidad,

siendo el BAK el más utilizado en los tratamientos antiglaucomatosos, como se mencionó previamente, dado que por muchos años se pensó que se necesitaban conservantes del tipo detergente para permitir que los profármacos penetraran a través de la córnea y se activen a nivel local; sin embargo, se ha demostrado que esta facilitación no es necesaria^{10, 47}. En las últimas décadas se fueron incorporando otros conservantes como el PQ-1 y los *soft* como el SOC, el *buffer* iónico y el sorbato de potasio. Además, hoy disponemos de envases monodosis o multidosis libres de conservantes dentro del arsenal de antihipertensivos oculares.

La falta de adhesión a las gotas antiglaucomatosas es una barrera importante para el tratamiento exitoso del glaucoma. En un estudio autoinformado de pacientes con glaucoma la tasa global de incumplimiento fue del 32,0%, 25,0% en formulaciones con conservantes y del 12,5% en formulaciones libres de conservantes⁴⁸.

Distintos estudios demuestran que la tolerancia, la hiperemia, la blefaritis, la tinción corneal y el tiempo de ruptura lagrimal mejoran cuando los pacientes con glaucoma de ángulo abierto rotan de formulaciones con BAK a prostaglandinas (PGA) libres de conservantes o PGA/timolol en ensayos separados⁴⁹⁻⁵².

En muestras de malla trabecular extraídas durante la trabeculectomía de pacientes previamente tratados con gotas con BAK se detectaron células en la red trabecular con resultados positivos de fractalquina que sugiere inflamación, lo que a largo plazo podría reducir el flujo de salida e impacto de agentes hipotensores^{1, 53}. Las gotas antiglaucomatosas que usaron polyquad en comparación con BAK produjeron menor puntaje de OSDI, menor tinción corneal, mejor tiempo de ruptura lagrimal y menor inflamación⁵⁴⁻⁵⁶. También se vio menor toxicidad cuando compararon BAK con *buffer* iónico^{11, 56-58}. En estudios clínicos, la brimonidina conservada con SOC fue mejor tolerada que la brimonidina conservada con BAK en pacientes con glaucoma con signos y/o síntomas de ESO y produjo una reducción de la PIO comparable⁵⁹.

Harasymowycz y colaboradores en 2021 realizaron un análisis de cinco estudios informando

las ventajas de la opción libres de conservantes al evaluar los síntomas y signos en pacientes tratados con latanoprost con y sin conservantes (FOLC). Hubo mejoría sintomática (puntaje de OSDI dos veces menor) y clínica. La FOLC fue dos veces más eficaz en reducir la hiperemia ocular. Pese a que no hubo diferencias y ambas opciones resultaron igualmente eficaces para reducir la PIO, los resultados sugieren que al mejorar la tolerancia puede aumentar el cumplimiento y así potencialmente la eficacia para reducir la PIO a largo plazo⁶⁰.

En el extremo de evitar BAK está sortear por completo la terapia con medicamentos. Si bien ésta es el enfoque de primera línea preferido para el tratamiento del glaucoma, el tratamiento con láser (trabeculectomía láser selectiva, SLT), las cirugías de glaucoma mínimamente invasivas e incluso la cirugía filtrante primaria pueden considerarse alternativas al tratamiento de terapia con medicamentos¹.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que algunos pacientes con glaucoma que requieran de cirugía, el uso de gotas con conservantes a largo plazo —especialmente el BAK— se considera como un factor de riesgo directo de fracaso quirúrgico, lo que es probable que esté asociado con la tendencia de los conservantes a inducir cambios inflamatorios y fibroblásticos en el ojo^{1, 61}. Un estudio realizado en Francia en una población de 12.454 pacientes encontró una asociación entre la exposición a antiglaucomatosos conservados y la prevalencia de cirugías para el glaucoma⁶². Concluye que el uso de colirios libres de conservantes podría reducir el riesgo de cirugía, preservando la superficie ocular y la red trabecular, pero también mejorando el cumplimiento. Estos datos podrían usarse para respaldar la consideración del uso rutinario de antiglaucomatosos libres de conservantes; se requiere de un ensayo clínico aleatorio para probar una relación directa de causa y efecto entre las gotas antiglaucomatosas libres de conservantes y una cirugía adicional para el glaucoma.

Según estudios entre los pacientes con glaucoma y conjuntivitis alérgica, un ciclo corto de 14 días de latanoprost conservado con BAK aumentó el recuento de eosinófilos, alteró los resultados

de la prueba de Ferning e indujo anomalías en la citología de impresión; e incluso una exposición muy breve (una semana) a BAK puede inducir la pérdida de células caliciformes e incitar otros signos de EOS en sujetos sin EOS preexistente⁶³.

Debido a la necesidad de uniformidad en los estudios de pacientes, en 2022 se realizó un consenso entre los expertos sobre los resultados y los métodos que se utilizarán en los ensayos clínicos para evaluar los efectos adversos de las gotas para los ojos antiglaucomatosas⁶⁴.

Enfermedad de ojo seco

La enfermedad de ojo seco es una anomalía prevalente en el mundo que afecta entre el 5% y el 50% de la población, que se caracteriza por una inestabilidad de la película lagrimal ya sea por producción deficiente de las lágrimas o alteración en la calidad del film lagrimal⁶⁵.

El informe DEWS II de 2017 recomendó para el tratamiento del EOS leve el uso de lágrimas artificiales y lubricantes alternativos con conservantes distintos de BAK y el primer paso cuando estos resultan inadecuados es cambiar a lubricantes libres de conservantes para minimizar la toxicidad inducida por ellos, incluso para pacientes con ojo seco leve a moderado, hasta severo por supuesto. El costo, la adaptación del paciente a su uso y el cumplimiento siguen siendo consideraciones relevantes para los formatos monodosis o multidosis sin conservantes.

En el último informe TFOS Lifestyle, comisión que abordó drogas y tratamientos electivos, dedicó una sección a la toxicidad de los conservantes sobre la superficie ocular, haciendo referencia a los diversos mecanismos: alérgicos, tóxicos, inmunoinflamatorios y a las interacciones químicas que se presentan con diferentes componentes de la superficie ocular⁶⁶.

A lo largo de los años la evidencia científica ha mostrado que los conservantes en mayor o menor medida tienen efectos adversos sobre la superficie ocular, generando inestabilidad de las lágrimas, causando daño celular en el epitelio corneal y conjuntival e induciendo cambios inflamatorios evaluados desde modelos *in vitro* hasta en el ojo humano, lo que agrava aún más a la ESO (fig. 1).

El lubricante ocular perfecto debería poder reparar la película lagrimal dañada con menor frecuencia de instilación y con mínimos efectos secundarios. Aunque cada vez hay menos, aún existen lubricantes oculares que se formulan con BAK como conservante a pesar de que tener claras evidencias de su efecto negativo para la ESO, como se mencionó anteriormente¹. También se ha demostrado que los medicamentos antialérgicos tópicos conservados con BAK causan o agravan la ESO, produciendo efectos similares en los tejidos de la superficie ocular a los descritos anteriormente para el glaucoma⁶⁷, pero este tema se desarrollará más adelante.

En cuanto a la disfunción de glándulas de Meibomio (DGM), en un estudio de pacientes tratados por primera vez con PGA se vio que, más allá del efecto que tiene el principio activo sobre las glándulas de Meibomio (GM) en comparación con las FOLC, las formulaciones con conservantes inducen mayor malestar ocular e inestabilidad de la película lagrimal, una superficie ocular más alterada y una pérdida de GM más grave⁶⁸. Por lo tanto, la morfología y función de la GM deberían evaluarse cuidadosamente antes del tratamiento con PGA y sería aconsejable utilizar FOLC en pacientes con una enfermedad de la superficie ocular o DGM preexistente o concomitante, que son frecuentes en pacientes con glaucoma⁶⁹.

Se cree que la toxicidad epitelial del BAK puede resultar en una cascada inflamatoria que disminuye la densidad del plexo nervioso subepitelial y reduce aún más la secreción lagrimal⁷⁰. Como ya se ha mencionado en parte previamente, la investigación también ha demostrado efectos inflamatorios directos de BAK en la superficie ocular al inducir la liberación de citocinas inflamatorias y/o aumentar la expresión de quimiocinas y receptores de citocinas. Hay niveles elevados del marcador inflamatorio HLA-DR en la superficie ocular después de la exposición a gotas con conservantes para los ojos. Otros marcadores de inflamación, como ICAM-1, interleuquinas IL-6, IL-8 e IL-10, CCR4 y CCR5, también parecen estar sobreexpresados en ojos glaucomatosos, especialmente con múltiples medicamentos con conservantes⁷¹. Además de las citocinas y quimiocinas, se ha encontrado una mayor prevalencia de niveles elevados de

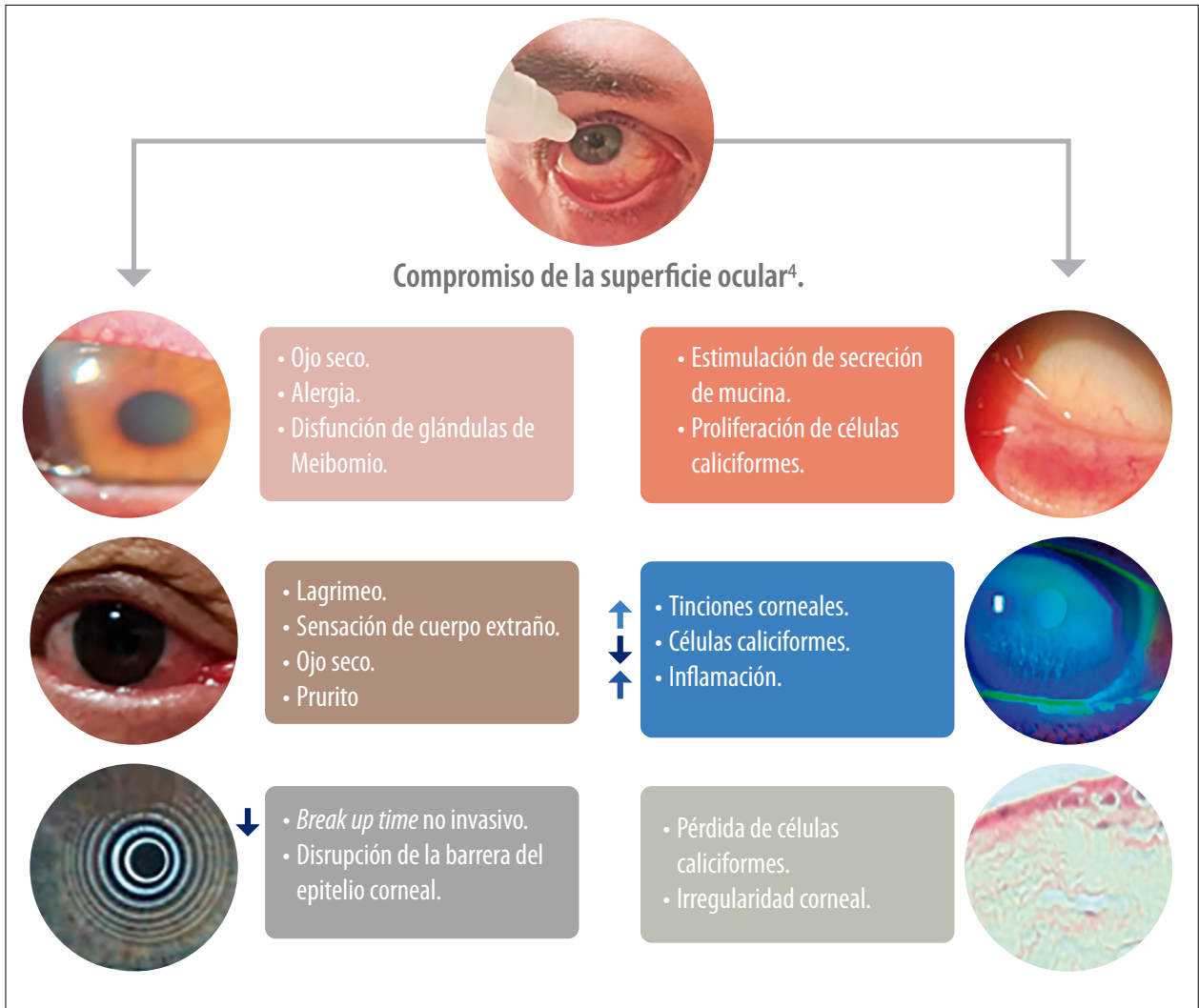


Figura 1. Efectos de los conservantes en la superficie ocular según la evidencia^{4, 42}.

MMP-9 en ojos tratados con medicamentos anti-glaucomatosos con BAK (47%) en comparación con ojos no tratados con sospecha de glaucoma (17%) y ojos tratados medicación para glaucoma sin conservantes (17%), lo que sugiere inflamación o daño en la superficie ocular en ojos que reciben medicamentos antiglaucoma con BAK⁷². También se ha demostrado que BAK tiene un efecto sobre los nervios corneales y la microscopía confocal *in vivo* revela una cantidad reducida de nervios sub-basales en pacientes con glaucoma tratados

con gotas conservadas de BAK en comparación con formulaciones sin conservantes⁷³.

En 2019 se evaluó la toxicidad *in vitro* en células epiteliales corneales humanas previamente expuestas a la concentración más baja de BAK que se encuentra en gotas. Sobre células neuronales del trigémino lo que se evidenció primero fue citotoxicidad, alteración morfológica, apoptosis, estrés oxidativo, liberación de ATP. A continuación se expuso un cultivo primario de ganglio trigémino de ratón a BAK. Mientras que el BAK

no alteró la morfología de las células neuronales ni indujo citotoxicidad neuronal o estrés oxidativo indujo la producción de marcador de activación neuronal, de lesión neuronal y marcadores inflamatorios. Este estudio de modelo *in vitro*, que simuló mecanismos paracrinos, representa una herramienta interesante para resaltar los efectos tóxicos indirectos del BAK o cualquier otro xenobiótico en las neuronas del trigémino corneal y puede ayudar a comprender mejor los mecanismos celulares que ocurren durante la fisiopatología de la ESO⁷⁴.

Los resultados de los ensayos cruzados donde se rotó a los pacientes de preparaciones con conservantes a preparaciones sin ellos muestran consistentemente una mejoría en los síntomas y signos informados de ESO⁶⁴. Sin embargo, existe una revisión de 4 estudios con lubricantes que no encontró diferencias entre el uso o no de conservantes, pero en 3 de ellos utilizaron conservantes *soft* en lugar de BAK. Pese a las limitaciones del estudio surgió la necesidad de más ensayos clínicos aleatorios de buena calidad para poder evaluar las diferencias y se destacó que la *experiencia de los médicos* también es fundamental a la hora de seleccionar los lubricantes oculares ideales en cada paciente⁷⁵.

En una encuesta transversal a oftalmólogos donde se investigó la prevalencia y las manifestaciones clínicas de la ESO en pacientes con glaucoma, el 90% de los médicos informó al BAK como factor de riesgo más importante, seguido por la cantidad de medicamentos y el tiempo de utilización. En cuanto a la prevalencia, el 45% de los oftalmólogos informó que la ESO era evidente en al menos el 25% de sus pacientes, mientras que el hallazgo más frecuente en la superficie ocular fue la hiperemia conjuntival (75,6%). Resaltaron la importancia de la detección de la ESO y, aunque la mayoría de los médicos afirmó que evaluaban la superficie ocular, se encontró que el uso de pruebas como el tiempo de ruptura lagrimal y tinción de la superficie ocular era bajo. En presencia de ESO, los oftalmólogos suelen cambiar a un antiglaucomatoso de un grupo diferente (38%), un antiglaucomatoso libre de conservantes (33,7%) o a un antiglaucomatoso con un conservante distinto del BAK (20,4%).

La mayoría de los médicos recetaron lubricantes oculares (84,6%)⁷⁶.

Otras enfermedades de la superficie ocular

¿Alergia o toxicidad?

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos se deben a la toxicidad de alguno de los componentes de la formulación. Solo el 10% de todas las reacciones adversas son verdaderamente alergias. Los mecanismos de hipersensibilidad pueden involucrar la activación de mastocitos (tipo I), la liberación de anticuerpos (tipo II y III) o la toxicidad mediada por linfocitos T (tipo IV). Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos suelen ser desencadenadas por los ingredientes activos tales como neomicina o aquellos con grupos sulfonamida. Sin embargo, a pesar de que las reacciones alérgicas a los conservantes suelen ser menos frecuentes, algunos de ellos han sido catalogados como moderados (cloruro de benzalconio) o fuertemente alergénicos (timerosal)⁷⁷. En cuanto al tratamiento de las conjuntivitis alérgicas, en un estudio de Marini y colaboradores, donde se evaluó la eficacia y la toxicidad sobre la superficie ocular de la solución de bepotastina besilato 1,5% libre de conservantes (BBLC) en comparación con la solución oftálmica de olopatadina clorhidrato 0,2% conservada con BAK (OLBAK), se pudo observar que al día 60 de tratamiento ninguna citología del grupo BBLC presentó metaplasia y ausencia de células caliciformes, mientras que en el grupo de OLBAK hubo un aumento significativo de la metaplasia escamosa determinada por la escala de Nelson⁷⁸.

Pseudopenfigoide y conservantes

El penfigoide cicatricial ocular, un subtipo de penfigoide de las membranas mucosas, es una ESO de cicatrización progresiva causada por una inflamación inmunomediada de la conjuntiva y otras membranas mucosas. Pseudopenfigoide cicatricial ocular es un término general que abarca enfermedades que causan conjuntivitis cicatricial sin otra afectación de la superficie mucosa con una biopsia conjuntival con inmunofluorescencia negativa⁷⁹. Se ha informado del desarrollo de fibrosis subconjuntival en pacientes

tratados con medicamentos antiglaucomatosos durante un período prolongado de tiempo, muy probablemente como resultado de un aumento en la densidad de fibroblastos en la sustancia propia subepitelial, relacionado con un aumento de células inflamatorias⁴⁷. En 1992, antes de que evolucionaran drogas y conservantes, Schwab demostró que el uso de medicamentos antiglaucomatosos a largo plazo causaba acortamiento conjuntival y contracción, que podían estar asociados con una afección ocular similar al *penfigoide* o evolucionar hacia una *conjuntivitis cicatricial grave* con opacidades corneales definitivas⁸⁰. En una serie de 145 pacientes que presentaban un pseudopenfigoide, Thorne y colaboradores mostraron que dentro de las causas más frecuentes se encontraba, junto con la rosácea, el tratamiento tópico antiglaucomatoso (28,3%), principalmente betabloqueantes⁸¹.

Pediatría

Los pacientes pediátricos suelen necesitar tratamiento crónico en algunos casos —como el glaucoma— pese a que es relativamente poco común en estos pacientes y generalmente en estos casos se trata mediante métodos quirúrgicos. Sin embargo, los medicamentos tópicos se usan antes de la cirugía y, en aquellos pacientes cuya PIO no se controla adecuadamente, después de ella. Claramente, estas personas enfrentan muchos años de terapia tópica durante los cuales la toxicidad de la superficie ocular no es bienvenida y probablemente afecte la adhesión y la persistencia⁸².

La ESO en niños generalmente se trata con lubricantes oculares⁸³; si estas formulaciones tienen conservantes es probable que causen una acción citotóxica, lo que resulta muy dañino en los niños por lo que se recomienda el uso de FOLC en caso de tratamientos prolongados⁸⁴.

Dentro de los tratamientos crónicos, hoy surge el uso del colirio con atropina para el control de la miopía. No encontramos información con respecto del uso de conservantes y si esto produce efectos a largo plazo en estos pacientes. Se menciona un metaanálisis a la conjuntivitis alérgica como efecto secundario pero con relación a la concentración de la droga utilizada⁸⁵. Se está

investigando la forma de poder dispensar a la atropina con y sin conservantes⁸⁶.

Calidad de vida

Disminuir los síntomas de los pacientes y mejorar la calidad de vida son objetivos valiosos para el médico; sin embargo, son aun más importantes si pueden mejorar la adhesión, la continuidad del tratamiento y preservar la visión del paciente⁸⁷.

La evaluación de la ESO en pacientes con glaucoma es importante debido al impacto negativo que puede tener en la calidad de vida⁸⁸. Rossi y colaboradores encontraron que los pacientes con glaucoma con enfermedad de la superficie ocular tenían peores puntuaciones en síntomas no visuales (ardor, lagrimeo, sequedad, picazón, medido con la Escala de Síntomas de Glaucoma [GSS]) y peor calidad de vida relacionada con la visión (medida por el *Cuestionario de función visual* del National Eye Institut [NEI-VFQ 25]) en comparación con pacientes con glaucoma sin ESO⁸⁶. En un estudio sobre la satisfacción de los pacientes con el tratamiento del glaucoma se mostró que, si bien la mayoría de los pacientes estaban satisfechos con su tratamiento, los factores significativamente asociados con la insatisfacción incluían la presencia de ojo seco, hiperemia, signos oculares, síntomas durante y entre la instilación y el uso de lubricantes oculares. El estudio también ilustró la frecuencia de los síntomas oculares y su aparición con el inicio de la terapia para el glaucoma⁸⁹.

Kumar y colaboradores encontraron que los pacientes que recibían medicación antiglaucomatosa con BAK tenían puntuaciones más bajas en el cuestionario de calidad de vida en el glaucoma-15 (GQL-15) y puntuaciones OSDI más altas en comparación con los pacientes que recibían medicación antiglaucomatosa sin BAK y los controles, lo que sugiere una peor discapacidad visual y síntomas de la superficie ocular en pacientes que reciben medicación antiglaucomatosa conservada con BAK⁹⁰.

Aunque se observa una mejoría de la calidad de vida cuando usan FOLC, la inclinación de los pacientes hacia la compra de medicamentos libres de conservantes no se ha estudiado adecuada-

mente. Esto es necesario porque los FOLC de dosis única incurren en costos elevados y también son difíciles de usar en poblaciones específicas de pacientes. Debido al alto costo de estos medicamentos, las personas tienden a usar una sola unidad varias veces al comprometer su seguridad. Es relevante pensar en que todos estos aspectos mencionados anteriormente deben ser atendidos para recomendar la terapia libre de conservantes⁴².

Tratamientos farmacológicos de la presbicia

El primer antecedente que existe en relación con el uso de una formulación oftálmica para el manejo de la presbicia fue publicado por Jorge Benozzi y colaboradores en 2012⁹¹. Desde entonces empezaron a desarrollarse otros productos y cada vez más personas en todo el mundo comenzaron a utilizar de forma crónica gotas oftálmicas para la presbicia, con frecuencias de instilación que van generalmente de 1 a 2 veces por día. El reporte más extenso en relación con la cantidad de pacientes (910 participantes) y tiempo de seguimiento (8 años) fue publicado en 2020⁹². En ese estudio, aunque encontraron que alrededor de un 9% de los casos tuvo ardor temporario, ningún paciente necesitó discontinuar el tratamiento por esta sintomatología y no se detectaron signos de enfermedad de la superficie ocular. Previamente Facal y colaboradores habían publicado un estudio donde evaluaron síntomas y signos de enfermedad de superficie ocular incluyendo pruebas de citología de impresión y no sólo no encontraron una afectación, sino que detectaron cierta mejoría en algunos parámetros⁹³. Con el mismo tratamiento, Benozzi y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico con un seguimiento a 10 años y tampoco encontraron problemas de superficie ocular⁹⁴. Es importante resaltar que este tratamiento denominado *Método Benozzi* consiste en el empleo de una formulación que contiene pilocarpina y diclofenac libre de conservantes, donde los pacientes mantienen controles frecuentes que son inherentes a la propia estrategia terapéutica. Este nivel de control, seguimiento y personalización posiblemente sea una de sus ventajas relacionadas con aspectos de seguridad,

al plantearse como tratamiento prolongado, aunque se deberá confirmar en el futuro si de forma complementaria tiene algún efecto positivo sobre la superficie ocular.

Posteriormente fueron apareciendo nuevas formulaciones oftálmicas para tratar la presbicia, por lo cual hay menos tiempo de seguimiento y, aunque en una reciente revisión sistemática ninguno reportó efectos adversos severos en superficie ocular⁹⁵, esto es algo que deberá controlarse y evaluarse mediante un seguimiento continuo. Estos productos tienen diferentes combinaciones de fármacos, que por ejemplo incluyen fenilefrina además de pilocarpina⁹⁶ y también tienen grandes diferencias en la concentración de la pilocarpina, pero hay poca o nula información relacionada con la utilización de conservantes. El producto denominado Vuity de la empresa AbbVie —que está aprobado por la FDA⁹⁷— utiliza al BAK como conservante en una concentración del 0,0075% según menciona su prospecto⁹⁸. Recientemente se ha publicado el resultado de un ensayo clínico de otro producto con pilocarpina al 0,4% que refiere ser libre de conservantes⁹⁹. Como se ve, ante el auge y el aumento a nivel mundial del desarrollo y uso de formulaciones oftálmicas para la presbicia, estamos ante un nuevo desafío y deberemos estar alerta sobre aquellas que tengan algún tipo de conservante.

Conservantes: pensar antes de prescribir, en el contexto clínico de cada paciente

Finalmente y a modo de expresar un cierre esquemático de este trabajo, se presenta en la figura 2 la relevancia de “pensar antes de prescribir” si estamos ante uno de estos posibles escenarios clínicos, y repasar los contenidos de esta revisión de conservantes en formulaciones oftálmicas para reflexionar, ya que a veces los conservantes pueden ser de utilidad estratégica, pero no siempre. A su vez no todos los conservantes son iguales y sus efectos podrán ser más o menos deletéreos dependiendo de la patología y del estado previo de cada paciente. Recordar que el efecto negativo de los conservantes es concentración, frecuencia de instilación y tiempo depen-

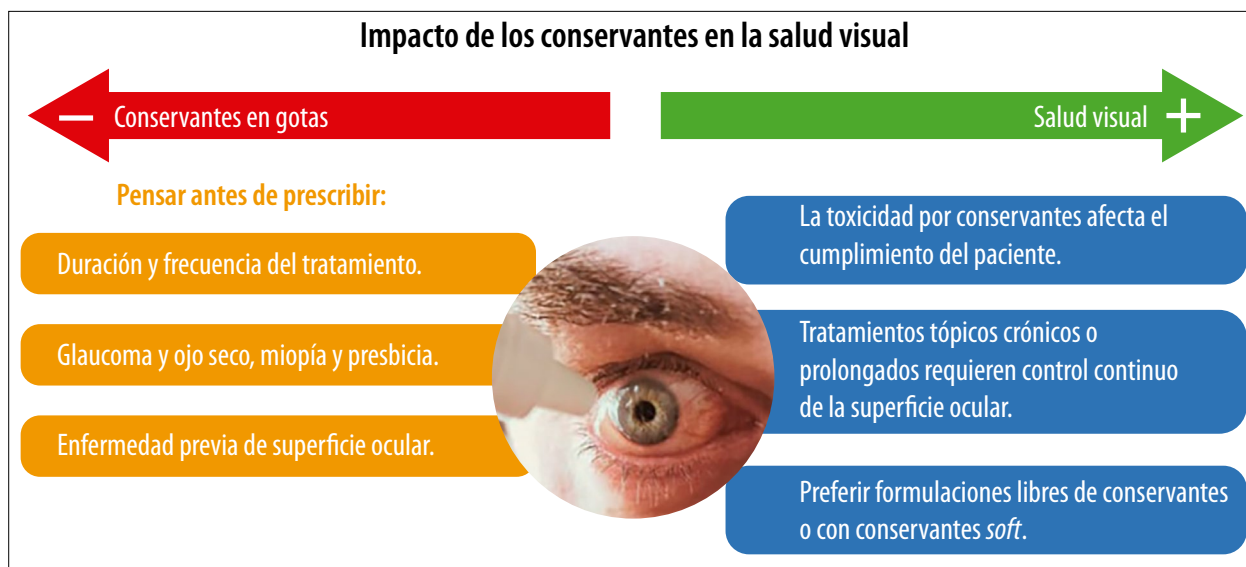


Figura 2. Esquema que refleja la importancia de “pensar antes de prescribir” si hay conservantes en formulaciones oftálmicas (y de qué clase son) considerando el escenario clínico, ya que podrían tener efectos negativos para la salud visual.

diente, por lo que en tratamientos prolongados es preferible elegir aquellos denominados “soft” o evitarlos directamente.

Conclusión

A pesar de que la evidencia nos muestra los efectos tóxicos del BAK a nivel ocular, se lo continúa usando en el 70% de las formulaciones oftálmicas. En los últimos años, junto con el avance de nuevos tratamientos también se han desarrollado nuevos conservantes y alternativas para poder dispensar medicamentos de forma confiable, minimizando los efectos perjudiciales, sobre todo cuando se utilizan en forma prolongada. Sin embargo, la posibilidad de eliminar completamente los conservantes de la formulación parece ser el enfoque más seguro para los pacientes y es la tendencia a la que se deben orientar las terapias oftalmológicas de uso frecuente, como lo hemos observado en esta revisión.

Esto es relevante, ya que la necesidad de utilizar tratamientos crónicos con gotas oftálmicas están en aumento, tanto por enfermedades asociadas al envejecimiento como lo son el glaucoma y el ojo seco, así como también por nuevas indicaciones

en poblaciones más jóvenes debido a problemas como la presbicia o la miopía. El compromiso de la superficie ocular por la toxicidad de conservantes en pacientes que reciben tratamiento crónico es tiempo dependiente, compromete la calidad de vida, la adherencia terapéutica y por ende la eficacia terapéutica del mismo tratamiento.

Esperamos contar en los próximos años con cada vez más novedosas y seguras opciones terapéuticas y con costos accesibles para toda la población. Se destaca, para terminar, la importancia de concientizar a la comunidad médica sobre este tema para poder mejorar la selección de productos farmacológicos a utilizar y tomar decisiones médicas basadas en evidencias, que sean de utilidad para poder elegir la mejor opción para cada caso en particular.

Referencias

1. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N *et al.* Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)* 2022; 36: 361-368.
2. Furrer P, Mayer JM, Gurny R. Ocular tolerance of preservatives and alternatives. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 53: 263-280.

3. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001; 18: 205-215.
4. Baudouin C, Labbé A, Liang H *et al*. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29: 312-334.
5. Steven DW, Alaghband P, Lim KS. Preservatives in glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 1497-1503.
6. Kallings LO, Ringertz O, Silverstolpe L. Microbiological contamination of medical preparations. *Acta Pharm Suec* 1966; 3: 219-228.
7. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 287-299.
8. Tosti A, Tosti G. Thimerosal: a hidden allergen in ophthalmology. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 268-273.
9. Geier DA, Sykes LK, Geier MR. A review of thimerosal (Merthiolate) and its ethylmercury breakdown product: specific historical considerations regarding safety and effectiveness. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007; 10: 575-596.
10. Kim DW, Shin J, Lee CK *et al*. Comparison of ocular surface assessment and adherence between preserved and preservative-free latanoprost in glaucoma: a parallel-grouped randomized trial. *Sci Rep* 2021; 11: 14971.
11. Freeman PD, Kahook MY. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol* 2009; 4: 59-64.
12. Tu EY. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J Ophthalmol* 2014; 28: 182-187.
13. Herrero Vanrell R. Generalidades de los conservantes en las formulaciones oftálmicas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 531-532.
14. Rogov AG, Goleva TN, Sukhanova EI *et al*. Mitochondrial dysfunctions may be one of the major causative factors underlying detrimental effects of benzalkonium chloride. *Oxid Med Cell Longev* 2020, 2020: 8956504.
15. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 1409-1425.
16. Kowalski RP, Kowalski BR, Romanowski EG *et al*. The in vitro impact of moxifloxacin and gatifloxacin concentration (0.5% vs 0.3%) and the addition of benzalkonium chloride on antibacterial efficacy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 730-735.
17. Hedengran A, Kolko M. The molecular aspect of anti-glaucomatous eye drops: are we harming our patients? *Mol Aspects Med* 2023; 93: 101195.
18. Hedengran A, Freiberg J, May Hansen P *et al*. Comparing the effect of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and preservative-free prostaglandin analogue eye drops on cultured human conjunctival goblet cells. *J Optom* 2024; 17: 100481.
19. Epstein SP, Chen D, Asbell PA. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25: 415-424.
20. Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G *et al*. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One* 2012; 7: e50180.
21. Sarkar J, Chaudhary S, Namavari A *et al*. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 1792-1802.
22. Hedengran A, Steensberg AT, Virgili G *et al*. Efficacy and safety evaluation of benzalkonium chloride preserved eye-drops compared with alternatively preserved and preservative-free eye-drops in the treatment of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 1512-1518.
23. Nagstrup AH. The use of benzalkonium chloride in topical glaucoma treatment: an investigation of the efficacy and safety of benzalkonium chloride-preserved intraocular pressure-lowering eye drops and their effect on conjunctival goblet cells. *Acta Ophthalmol* 2023; 101, Suppl 278: 3-21.
24. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved to-

pical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther* 2010; 27: 837-845.

25. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 716-726.

26. Rossi GCM, Scudeller L, Rolle T *et al.* From benzalkonium chloride-preserved latanoprost to polyquad-preserved travoprost: a 6-month study on ocular surface safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 619-623.

27. Codling CE, Hann AC, Maillard JY, Russell AD. An investigation into the antimicrobial mechanisms of action of two contact lens biocides using electron microscopy. *Contact Lens Anterior Eye* 2005; 28: 163-168.

28. Codling CE, Maillard JY, Russell AD. Aspects of the antimicrobial mechanisms of action of a polyquaternium and an amidoamine. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1153-1158.

29. Paimela T, Ryhänen T, Kauppinen A *et al.* The preservative polyquaternium-1 increases cytotoxicity and NF-kappaB linked inflammation in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2012; 18: 1189-1196.

30. Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002; 11: 119-126.

31. Charnock C. Are multidose over-the-counter artificial tears adequately preserved? *Cornea* 2006; 25: 432-437.

32. Kaur IP, Lal S, Rana C *et al.* Ocular preservatives: associated risks and newer options. *Cutan Ocul Toxicol* 2009; 28: 93-103.

33. Magnet A, Gomes TS, Pardinás C *et al.* Can artificial tears prevent Acanthamoeba keratitis?: an in vitro approach. *Parasit Vectors* 2018; 11: 50.

34. Xu M, Sivak JG, McCanna DJ. Comparison of the effects of ophthalmic solutions on human corneal epithelial cells using fluorescent dyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 794-802.

35. Zhang H, Wu H, Yang J, Ye J. Sodium perbarate and benzalkonium chloride induce DNA damage in Chang conjunctival epithelial cells. *Cutan Ocul Toxicol* 2017; 36: 336-342.

36. Kahook MY, Noecker RJ. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of tra-

voprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears. *Cornea* 2008; 27: 339-343.

37. Tau J, Passerini MS, Del Papa M *et al.* A novel ophthalmic latanoprost 0.005% nanoemulsion: a cytotoxicity study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022; 260: 1941-1946.

38. Stewart WC, Oehler JC, Choplin NT *et al.* A comfort survey of timolol hemihydrate 0.5% solution once or twice daily vs timolol maleate in sorbate. *J Curr Glaucoma Pract* 2013; 7: 11-16.

39. Jansook P, Loftsson T. Aqueous prostaglandin eye drop formulations. *Pharmaceutics* 2022; 14: 2142.

40. Casiraghi JF, Grigera D, Peyret JA *et al.* efficacy and tolerability of a new latanoprost 0.005% BAK-free nanoemulsion: a nonrandomized open-label trial. *Re:GEN Open* 2021; 1: 110-116. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/regen.2021.0018>

41. Na KH, Yoo C, Park JH, Kim YY. Eye drop dispenser type and medication possession ratio in patients with glaucoma: single-use containers versus multiple-use bottles. *Am J Ophthalmol* 2018; 188: 9-18.

42. Vasdev N, Chaudhari N, Polaka S *et al.* Current progress in preservative-free topical ophthalmic formulations. *J Drug Deliver Sci Tech* 2023; 79: 103996.

43. Sellier F. Using intelligent design to deliver safe preservative-free multi-dose eye drops. *On Drug Delivery* 2016. Disponible en: <https://on-drugdelivery.com/wp-content/uploads/2017/05/ONdrugDel-Ophthalmic-Drug-Delivery-63-Jan-2016-Nemera.pdf>

44. LaboratoriesThea. *The ABAK® system*. Clermont-Ferrand: Laboratoires Théa, [2015] Disponible en: <https://www.laboratoires-thea.com/fr/node/1232> y Bayer. *hydraSense® delivery system*. Mississauga: Bayer Inc., [2017]. Disponible en: <https://www.hydrasense.ca/en/eye-care/long-lasting--relief-for-dry-eyes/>

45. Davidson Z. Developing an efficient ophthalmic device combination product. *On Drug Delivery* 2020; 104: 16-19. Disponible en: <https://www.ondrugdelivery.com/developing-an-efficient-ophthalmic-device-combination-product/>

46. Zimmerman TJ, Hahn SR, Gelb L *et al.* The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25: 145-152.
47. Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of anti-glaucomatous drugs? *Int J Clin Pharmacol Res* 1996; 16: 29-41.
48. Wolfram C, Stahlberg E, Pfeiffer N. Patient-reported nonadherence with glaucoma therapy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2019; 35: 223-228.
49. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N *et al.* Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 329-336.
50. Misiuk-Hojlo M, Pomorska M, Mulak M *et al.* The RELIEF study: tolerability and efficacy of preservative-free latanoprost in the treatment of glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29: 210-215.
51. Seong HJ, Lee K, Lee SJ *et al.* Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops compared with preserved prostaglandin analogues in patients with open-angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2021; 35: 235-241.
52. Jandroković S, Vidas Pauk S, Lešin Gaćina D *et al.* Tolerability in glaucoma patients switched from preserved to preservative-free prostaglandin-timolol combination: a prospective real-life study. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 3181-3192.
53. Baudouin C, Denoyer A, Desbenoit N *et al.* In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2012; 110: 40-63.
54. Kumar S, Singh T, Ichhpujani P, Vohra S. ocular surface disease with BAK preserved travoprost and polyquaternium 1 (polyquad) preserved travoprost. *Rom J Ophthalmol* 2019; 63: 249-256.
55. Hedengran A, Freiberg JC, Hansen PM *et al.* Generic benzalkonium chloride-preserved travoprost eye drops are not identical to the branded polyquarternium-1-preserved travoprost eye drop: effect on cultured human conjunctival goblet cells and their physicochemical properties. *Acta Ophthalmol* 2022; 100: 819-827.
56. Zhou X, Zhang X, Zhou D *et al.* A narrative review of ocular surface disease related to anti-glaucomatous medications. *Ophthalmol Ther* 2022; 11: 1681-1704.
57. Aihara M, Oshima H, Araie M, EXTraKT study group. Effects of SofZia-preserved travoprost and benzalkonium chloride-preserved latanoprost on the ocular Surface: a multicentre randomized single-masked study. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: e7-e14.
58. Kanamoto T, Kiuchi Y, Ocular Surface Disease and Glaucoma Study Group *et al.* Comparison of the toxicity profile of benzalkonium chloride-preserved tafluprost and SofZia-preserved travoprost applied to the ocular surface. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31: 156-164.
59. Mundorf T, Wilcox KA, Ousler GW 3rd. *et al.* Evaluation of the comfort of Alphagan P compared with Alphagan in irritated eyes. *Adv Ther* 2003; 20: 329-336.
60. Harasymowycz P, Hutnik C, Rouland JF *et al.* Preserved versus preservative-free latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: a post hoc pooled analysis. *Adv Ther* 2021; 38: 3019-3031.
61. Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships. *Dev Ophthalmol* 2017; 59: 67-79.
62. Chamard C, Larrieu S, Baudouin C *et al.* Preservative-free versus preserved glaucoma eye drops and occurrence of glaucoma surgery: a retrospective study based on the French national health insurance information system, 2008-2016. *Acta Ophthalmol* 2020; 98: e876-e881.
63. Costagliola C, Prete AD, Incorvaia C *et al.* Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 809-814.
64. Thein AS, Hedengran A, Azuara-Blanco A *et al.* adverse effects and safety in glaucoma patients: Agreement on Clinical Trial Outcomes for Reports on Eye Drops (ASGARD): a Delphi Consensus Statement. *Am J Ophthalmol* 2022; 241: 190-197.

65. Stapleton F, Alves M, Bunya VY *et al.* TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 334-365.
66. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C *et al.* TFOS lifestyle: Impact of elective medications and procedures on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023; 29: 331-385.
67. Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 285851.
68. Ha JY, Sung MS, Park SW. Effects of preservative on the Meibomian gland in glaucoma patients treated with prostaglandin analogues. *Chonnam Med J* 2019; 55: 156-162.
69. Nijm LM, Schweitzer J, Gould Blackmore J. Glaucoma and dry eye disease: opportunity to assess and treat. *Clin Ophthalmol* 2023; 17: 3063-3076.
70. Kolko M, Gazzard G, Baudouin C *et al.* Impact of glaucoma medications on the ocular surface and how ocular surface disease can influence glaucoma treatment. *Ocul Surf* 2023; 29: 456-468.
71. Zaleska-Żmijewska A, Strzemecka E, Wawrzyniak ZM, Szaflik JP. Extracellular MMP-9-based assessment of ocular surface inflammation in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ophthalmol* 2019; 2019: 1240537.
72. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM *et al.* An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 725-735.
73. Vitoux MA, Kessal K, Melik Parsadaniantz S *et al.* Benzalkonium chloride-induced direct and indirect toxicity on corneal epithelial and trigeminal neuronal cells: proinflammatory and apoptotic responses in vitro. *Toxicol Lett* 2020; 319: 74-84.
74. Ribeiro MVMR, Barbosa FT, Ribeiro LEF *et al.* Effectiveness of using preservative-free artificial tears versus preserved lubricants for the treatment of dry eyes: a systematic review. *Arq Bras Oftalmol* 2019; 82: 436-445.
75. Yıldırım N, Bozkurt B, Yüksel N *et al.* Prevalence of ocular surface disease and associated risk factors in glaucoma patients: a survey study of ophthalmologists. *Turk J Ophthalmol* 2022; 52: 302-308.
76. Hong J, Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 447-453.
77. Marini MC, Berra ML, Girado F *et al.* Efficacy and toxicity evaluation of bepotastine besilate 1.5% preservative-free eye drops vs olopatadine hydrochloride 0.2% BAK-preserved eye drops in patients with allergic conjunctivitis. *Clin Ophthalmol* 2023; 17: 3477-3489.
78. Li G, Akpek EK, Ahmad S. Glaucoma and ocular surface disease: more than meets the eye. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 3641-3649.
79. Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM *et al.* Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology* 1992; 99: 197-202.
80. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004; 111: 45-52.
81. Janderová M, Filouš A, Hložánek M *et al.* The effect of therapy on the ocular surface in patients with unilateral pediatric glaucoma purpose: the aim of the study was to evaluate ocular surface and. *Cesk Slov Oftalmol* 2021; 77: 28-34.
82. Donthineni PR, Das AV, Basu S. Dry eye disease in children and adolescents in India. *Ocul Surf* 2020; 18: 777-782.
83. Alves M, Dias AC, Rocha EM. Dry eye in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Ocul Surf* 2008; 6: 44-51.
84. Ha A, Kim SJ, Shim SR *et al.* Efficacy and safety of 8 atropine concentrations for myopia control in children: a network meta-analysis. *Ophthalmology* 2022; 129: 322-333.
85. Berton B, Chennell P, Yessaad M *et al.* Stability of ophthalmic atropine solutions for child myopia control. *Pharmaceutics* 2020; 12: 781.
86. Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 707-717.
87. Villacorta Gassmann P. Cuestionarios: herramientas de estudio en oftalmología. *Oftalmol Clín Exp* 2023; 16: e6-e14.
88. Rossi GCM, Pasinetti GM, Scudeller L, Bianchi PE. Ocular surface disease and glaucoma: how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 390-394.
89. Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma

- therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 785-793.
90. Kumar S, Singh T, Ichhpujani P *et al.* Correlation of ocular surface disease and quality of life in Indian glaucoma patients: BAC-preserved versus BAC-free travoprost. *Turk J Ophthalmol* 2020; 50: 75-81.
91. Benozzi J, Benozzi G, Orman B. Presbyopia: a new potential pharmacological treatment. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2012; 1: 3-5.
92. Benozzi G, Pérez C, Leiro J *et al.* Presbyopia treatment with eye drops: an eight year retrospective study. *Transl Vis Sci Technol* 2020; 9: 25.
93. Facal S, Leiro J, Gualtieri A *et al.* Ocular surface evaluation in patients treated with pharmacological treatment for presbyopia. *Int J Ophthalmic Pathol* 2018; 7. Disponible en: https://www.scitechnol.com/peer-review/ocular-surface-evaluation-in-patients-treated-with-pharmacological-treatment-for-presbyopia-3XD1.php?article_id=7971
94. Benozzi G, Cortina ME, Gimeno E *et al.* A multicentric study of pharmacological treatment for presbyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259: 2441-2450.
95. Haghpanah N, Alany R. Pharmacological treatment of presbyopia: a systematic review. *Eur J Transl Myol* 2022; 32: 10781.
96. Vejarano F, Alió J, Iribarren R, Lança C. Non-miotic improvement in binocular near vision with a topical compound formula for presbyopia correction. *Ophthalmol Ther* 2023; 12: 1013-1024.
97. Kannarr S, El-Harazi SM, Moshirfar M *et al.* Safety and efficacy of twice-daily pilocarpine hcl in presbyopia: the Virgo phase 3, randomized, double-masked, controlled study. *Am J Ophthalmol* 2023; 253: 189-200.
98. Harrison L. FDA approves eye drops for presbyopia. *Medscape*, Nov 1st, 2021. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/961999?form=fpf>
99. Holland E, Karpecki P, Fingeret M *et al.* Efficacy and safety of CSF-1 (0.4% pilocarpine hydrochloride) in presbyopia: pooled results of the NEAR phase 3 randomized, clinical trials. *Clin Ther* 2024; 46: 104-113.