

Los pros y los contras de los conservantes

(Este artículo fue traducido e impreso con autorización del Grupo de revistas Review de Jobson Publishing)

Malik Y. Kahook, MD, Aurora, Colorado.

↳ *Los conservantes, tales como el cloruro de benzalconio (BAK), pueden ser duros para las córneas de sus pacientes, pero las alternativas, a veces, provocan preocupaciones prácticas.*

Como ustedes saben, los conservantes son una bendición con contradicciones. La FDA (Food and Drug Administration) exige que los recipientes de los medicamentos multidosis incluyan un conservante para eliminar las bacterias y los hongos que puedan contaminar el líquido contenido; como resultado de ello, durante varios decenios, nuestros medicamentos han contenido conservantes, diseñados específicamente para mantenerlos estériles durante el uso y el ciclo de vida del recipiente.

Lamentablemente, mientras estos conservantes son muy eficaces contra los agentes patógenos, no fueron específicamente diseñados para ser favorables para los ojos. Tienden a estar constituidos por productos químicos agresivos que detienen el crecimiento bacteriano, pero también lastiman a las células epiteliales corneales y conjuntivales. Después del uso crónico de medicamentos que contienen estos conservantes, los efectos nocivos sobre las células epiteliales del segmento anterior conducen a una pobre producción y mantenimiento de la película lagrimal, dando lugar a problemas

tales como el síndrome del ojo seco. El uso a largo plazo también puede volver áspera la superficie de la córnea y la conjuntiva debido a la pérdida de epitelio e inflamación, que puede producir la sensación de cuerpo extraño y deteriorar la visión. Por lo tanto, hay un aspecto bueno y un aspecto malo en los conservantes, especialmente en los antiguos conservantes de tipo jabón, de la familia de sustancias químicas de amonio cuaternario, que incluyen el cloruro de benzalconio o BAK. Estos conservantes cumplen un buen trabajo a la hora de proteger el frasco multidosis de medicación, pero tienen el potencial de efectos perjudiciales a largo plazo sobre el ojo.

Opciones alternativas

En parte por esta razón, hemos visto una afluencia, en los últimos años, de varios nuevos tipos de conservantes, para los medicamentos contra el glaucoma. Algunos de estos conservantes son bien conocidos en el mundo del ojo seco. Por ejemplo, Polyquad (Polyquaternium-1) ha sido usado históricamente en lágrimas artificiales; fue formulado originalmente por Alcon para sustituir el BAK en las soluciones para lentes de contacto. El BAK se concentra en las lentes de contacto durante el almacenamiento de éstas, el Polyquad no.

Ahora Polyquad se ha abierto camino en varias formulaciones para glaucoma, que están disponibles fuera de Estados Unidos, incluyendo Travatan y un producto que combina travaprost y timolol. Al igual que el BAK,

el Polyquad cae en la familia de conservantes tipo jabón, de amonio cuaternario, pero es una molécula mucho más grande. Como resultado de ello, no es asimilada por las células epiteliales en el ojo, por lo tanto, no causa el tipo de toxicidad que produce el BAK. Al mismo tiempo, es igual de eficiente contra los patógenos, alterando la estabilidad de la pared celular de las bacterias, así que elimina los patógenos, pero no, a las células epiteliales.

Otros nuevos conservantes, incluyen: SofZia, un conservante con solución iónica amortiguadora que se encuentra en Travatan-Z y Purite, un conservante que se descompone al entrar en contacto con el aire y que se encuentra en Alphagan P. Actúan de una forma muy diferente que los compuestos

de amonio cuaternario; Purite, oxida los componentes celulares microbianos, pero no tiene un efecto importante en los tejidos oculares humanos. SofZia causa daño oxidante y posteriormente la destrucción de las bacterias que carecen de las enzimas citocromo oxidasa y catalasa (Las células humanas poseen estas enzimas y por lo tanto no son igualmente lesionadas). Estos conservantes son lo suficientemente eficaces, como para pasar todos los requisitos de la FDA, para la preservación de recipientes multidosis de medicación y se ha comprobado, tanto en los cultivos de células, como en los ensayos clínicos, que son mucho más suaves para el ojo que las alternativas como el BAK.

Otro método para evitar la contaminación es eliminar la necesidad de

La investigación científica básica muestra que un compuesto catalítico de amonio, como el BAK, puede tener un efecto sobre las células del ojo; pero cuando se trata de medir ese efecto, no siempre es medible en personas.

LOS pros y los contras

de los

un conservante, a través del suministro de envases de dosis única. Algunos medicamentos están ahora disponibles en dosis unitaria, destinados a ser utilizados una vez y a continuación, se tiran a la basura; de esta forma se elimina cualquier preocupación acerca de la contaminación del contenido, después de que el recipiente ha sido abierto. Ha habido un aumento significativo en la cantidad de medicamentos disponibles con este tipo de formato, incluyendo Cosopt Libre de Conservantes y Timolol Libre de Conservantes.

¿Por qué sigue siendo el BAK tan popular?

La existencia de estas alternativas plantea una cuestión importante: Si estos conservantes alternativos son opciones igualmente viables, ¿por qué no hay más medicamentos que los usen en lugar de depender de BAK? Hay una serie de razones, que van desde unos pocos efectos secundarios positivos del BAK, hasta la falta de un daño universal, para la conveniencia del paciente. A pesar de los inconvenientes del BAK, los fabricantes, los oftalmólogos y los pacientes, tienen todos, motivos para no apresurarse a cambiarlo.

Por ejemplo, en algunas situaciones, el BAK tiene un efecto positivo. Cuando aparecieron los primeros medicamentos para el tratamiento del glaucoma, tales como los beta-bloqueadores, se comprendió que la penetración de estos medicamentos en el ojo sería mejor con algo así como el BAK. El BAK afecta los enlaces de célula a célula en la córnea y la conjuntiva permitiendo que penetre más el ingrediente activo en el ojo. Esto se traduce en una mayor concentración de la droga en el humor acuoso mejorando su efecto. Este

efecto animó a las empresas a mantener al BAK en la fórmula de las drogas.

Muchas empresas todavía ven esto, como algo positivo y una razón para seguir usando el BAK, a pesar de los inconvenientes asociados con éste. Considérese la reciente introducción de la fórmula de Lumigan, con alta concentración de BAK. La concentración del ingrediente activo ha sido disminuida de 0,03 % a 0,01 %, pero la cantidad de BAK, en la solución, se ha cuadruplicado. Esto permite que ingrese más droga en el ojo, incluso, a pesar de que el producto tiene una concentración menor del ingrediente activo.

Esta misma lógica explica diferentes niveles de BAK en otros productos. Por ejemplo, Vigamox (moxifloxacina), está libre de conservantes y Zymar (gatifloxacina) contiene BAK.

Eso tiene sentido porque se ha demostrado que la moxifloxacina penetra la córnea mejor que algunas de las otras fluoroquinolonas, incluyendo la gatifloxacina.¹⁻³ El BAK en algunas fórmulas multidosis de antibióticos, además de actuar como un conservante, mejora la penetración del ingrediente activo en el ojo.

Otra razón por la cual el BAK sigue siendo ampliamente utilizado es que los conservantes alternativos no siempre cumplen con los requisitos de todos los países para los conservantes, que en algunos casos son más estrictos que los de Estados Unidos. Ya que la mayoría de las empresas son globales en su alcance, escogen los conservantes que se pueden utilizar en cualquier lugar del mundo y eso es cierto en el caso del BAK. Otro factor que desalienta a las compañías a aventurarse en conservantes alternativos más suaves es el costo de producción. La creación de nuevos conservantes y su paso

a través de los diferentes procesos de aprobación exige dinero y esfuerzo. El BAK, en cambio, es más conocido y barato, por lo tanto, las compañías siguen optando por su uso.

Los oftalmólogos tampoco se han apresurado a quitar a sus pacientes las gotas con BAK como conservante, por varias razones. Una de estas es que resulta extremadamente difícil cuantificar clínicamente las diferencias entre la versión de un determinado medicamento que incorpora BAK y la versión que no lo hace. No tenemos métodos muy sensibles para medir y comparar las diferencias que pudieran existir. La investigación científica básica, muestra que un compuesto cuaternario de amonio, como el BAK, puede tener un efecto sobre las células de los ojos; pero cuando se intenta medir ese efecto clínicamente, no siempre es medible y reproducible. Esa falta de diferenciación clínica, hace que sea difícil comunicarle a los oftalmólogos el siguiente mensaje: Los pacientes que están siendo tratados con gotas crónicas, muy bien podrían beneficiarse al evitar las gotas conservadas con BAK.

Otra razón por la cual el BAK sigue siendo ampliamente utilizado es que los problemas que puede producir no se ven en todos los pacientes. Muchos de nuestros pacientes que han estado utilizando gotas con BAK como conservante, durante varios años, parecen tolerarlo muy bien, así que hay poco incentivo para cambiarlos a un fármaco alternativamente conservado. Además, la realidad es que cuando es cuestión de tratar con el glaucoma, el control de la presión intraocular es el método soberano. Si estamos viendo la reducción de presión intraocular que queremos ver y el paciente está estable y no presenta signos de un problema

por causa del BAK, típicamente, no cambiamos el medicamento.

Por último, pero no por ello menos importante, los medicamentos que usan conservantes alternativos tienen unos pocos inconvenientes desde la perspectiva del paciente. En primer lugar, estas drogas no son genéricas, por lo tanto, se fuerza al paciente a pagar los precios de la marca. Además, el envase de una sola dosis, de formulaciones sin conservantes, puede causar problemas de orden práctico para algunos pacientes. Las dosis unitarias son pequeñas y he tenido pacientes que se quejan de extravíarlas y luego no poder encontrarlas. Algunos pacientes con limitaciones físicas, tienen muchas dificultades con el uso. Además, en un intento por ahorrar dinero, algunos pacientes van a querer guardar una unidad de una sola dosis, con el fin de obtener de ella, una segunda o tercera dosis, posteriormente, lo cual puede conducir a la contaminación de los contenidos, frustrando el objetivo del envase de monodosis.

Trabajando con lo que tenemos

Dado que es probable que vamos a tener pacientes que usan gotas que contienen BAK, durante algún tiempo, he aquí algunas estrategias que pueden ayudar a minimizar los problemas que pueden acompañar al uso:

- Examine cuidadosamente a sus pacientes, en busca de signos de daño de la superficie ocular. Dado a que tenemos la tendencia a centrarnos tanto en en la presión intraocular, abogo por examinar cuidadosamente a nuestros pacientes, para ver cómo se presenta la superficie ocular. Si un paciente padece de importante enfermedad de la superficie ocular y muestra

La investigación científica básica muestra que un compuesto cuaternario de amonio, como el BAK, puede tener un efecto sobre las células de los ojos; pero cuando se intenta medir ese efecto clínicamente, no siempre es medible y reproducible.

Si un paciente va a ser sometido a cirugía de glaucoma, tal como la trabeculectomía, hay que considerar la posibilidad de detener las gotas con BAK como conservante antes de la cirugía.

signos de ruptura epitelial este es un paciente que yo cambiaría de un conservante con BAK, a unas gotas alternativas, con o sin conservantes. Es importante sacar de la ecuación, a esta carga adicional para la superficie ocular. Después de unas pocas semanas, le pediría al paciente que volviera para examen de la presión intraocular y reevaluación del tiempo de rotura lagrimal y tinción de la superficie.

En nuestra práctica, cuando vemos que un paciente tiene este problema y lo cambiamos a otras gotas, podemos observar a menudo, una mejora apreciable en el estado de la superficie ocular. Si la córnea no mejora es posible que sea necesario un tratamiento más intensivo para ojo seco como Restasis o esteroides suaves.

- Recuerde que puede tomar semanas revertir el daño corneal relacionado con BAK. No sabemos cuánto tiempo le tomará a un ojo recuperarse una vez que el paciente ha sido cambiado a una gota sin BAK. Hemos realizado un estudio en el cual fueron necesarias ocho semanas para notar el cambio de los efectos en el ojo (la diferencia fue medible). Al mismo tiempo, otros estudios han encontrado que fueron necesarias 12 semanas para ver un cambio mensurable en el tiempo de rotura de la película lagrimal y la tinción del epitelio corneal. En cualquier caso, es evidente que pueden pasar varias semanas antes de que el paciente se dé cuenta de cualquier diferencia y de que el médico pueda medir realmente cualquier mejora.

También es posible que después de cierta cantidad de exposición a un conservante como el BAK el daño se vuelva irreversible, simplemente no sabemos. Esa es una razón más para seguir de cerca las córneas de los pacientes de modo que ninguno de ellos termine con daños potencialmente irreversibles.

- Si un paciente va a ser sometido a cirugía de glaucoma, tal como la trabeculectomía, hay que considerar la posibilidad de detener las gotas con BAK como conservante antes de la cirugía. Es una buena idea hacer esto cuando un paciente de glaucoma tiene una conjuntiva muy hiperémica e inflamada con evidencia de enfermedad de la superficie ocular. En esta situación, no es extraño para nosotros detener todas las gotas para glaucoma (si fuera posible), antes de realizar la cirugía de filtración y poner al paciente bajo esteroides suaves, durante una semana o dos, con el fin de reducir la inflamación conjuntival.

Permanecer vigilante

Por supuesto, el uso de gotas, viene acompañado de muchos problemas, además de la toxicidad del conservante, entre ellos, el conocido problema de cumplimiento por parte del paciente. Por lo tanto, es probable que en algún momento en el futuro, estaremos alejándonos del uso de gotas tópicas como un pilar del tratamiento para glaucoma, evitando así las preocupaciones por la toxicidad del conservante. Opciones como la trabeculoplastia por láser, las cirugías para glaucoma mínimamente invasivas (MIGS), nuevos depósitos de suministro de medicamentos de depósito para liberación a largo plazo y otros

desarrollos nos permitirán, con suerte, pasar de depender en tan gran medida de las gotas oculares.

Desafortunadamente, los desarrollos que podrían conducir a la eliminación de las gotas oculares han tardado en llegar y el proceso regulatorio de aprobación es largo. Dadas estas realidades, las terapias tópicas probablemente van a ser una pieza clave en nuestros tratamientos para glaucoma en los años que vienen y eso significa que estaremos tratando con los problemas que rodean a los conservantes tales como el BAK, en el futuro previsible. Pero en la medida en que nos mantengamos en el puesto de vigilantes, a la espera de signos de problema y que cambiemos a los pacientes hacia otras alternativas, cuando sea necesario, los beneficios de las gotas, deberían seguir sobrepasando a sus inconvenientes. ■

El Dr. Kahuok es un consultor de Alcon y Allergan y posee intereses en patentes con Abbott Medical Optics, Oasis, New World Medical, Glaukos, ClarVista y Mile High Ophthalmics.

Referencias

1. Chung JL, Lim EH, Song SW, Kim BY, Lee JH, Mah PS, Seo KY. Comparative intraocular penetration of 4 fluoroquinolones after topical instillation. *Cornea* 2013;32:7:1046-51.
2. Güngör SG, Akova YA, Bozkurt A, Yasar O, Babaoğlu MO, Çetinkaya A, Çolak M. Aqueous humour penetration of moxifloxacin and gatifloxacin eye drops in different dosing regimens before phacoemulsification surgery. *Br J Ophthalmol* 2011;95:9:1272-5.
3. Holland EJ, Lane SS, Kim T, Raizman M, Dunn S. Ocular penetration and pharmacokinetics of topical gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% ophthalmic solutions after keratoplasty. *Cornea* 2008;27:3:314-9. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181608561.