

ÁCIDO HIALURÓNICO

Luis García-Onrubia, Nicolás Alejandro-Alba, David J. Galarreta Mira

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. ÁCIDO HIALURÓNICO. LA MOLÉCULA
3. HISTORIA
4. OBTENCIÓN
5. PROPIEDADES FÍSICAS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO
6. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO
 - 6.1. Importancia del peso molecular en el ácido hialurónico
 - 6.2. Receptores del ácido hialurónico
 - 6.2.1. CD44
 - 6.2.2. Receptor para la motilidad celular mediada por AH (RHAMM)
 - 6.2.3. Receptor de ácido hialurónico para la endocitosis (HARE)
 - 6.2.4. TLRs
 - 6.2.5. Receptor 1 de hialuronano del endotelio de los vasos linfáticos (LYVE1)
 - 6.2.6. Otros receptores
7. NUEVAS FORMULACIONES
 - 7.1. Modificaciones químicas
 - 7.2. Interacción sinérgica con otros polímeros
8. EL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL MANEJO DE LA SUPERFICIE OCULAR
 - 8.1. El ácido hialurónico en el manejo de la EOS
9. CONCLUSIONES
10. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

El ácido hialurónico (AH) es un mucopolisacárido distribuido ampliamente por el cuerpo humano, pudiéndose encontrar en estructuras oculares como el vítreo, el epitelio corneal, la conjuntiva, la glándula

lagrimal, el humor acuoso e incluso la película lagrimal (PL). Presenta propiedades viscoelásticas e higroscópicas únicas, comportándose como un fluido no-newtoniano, con una alta capacidad de retención de agua, lo que le hace ser motivo de interés para el desarrollo de lágrimas artificiales (1).

2. ÁCIDO HIALURÓNICO. LA MOLÉCULA

El AH es miembro de la familia de los polisacáridos, conocidos como mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos (1). Es un polímero lineal formado por la repetición de una serie de unidades de disacáridos de ácido D-glucurónico [1- β -3] y N-acetil-D-glucosamina [1- β -4] (fig. 1). Estas unidades se entrelazan mediante enlaces β 1-4 glucosídico, y se repiten para unirse entre ellas mediante una unión β 1-3 generando cadenas de AH. La longitud de estas cadenas de AH, reflejada en su peso molecular (PM), varía en función del número de repeticiones de las unidades de disacáridos, utilizando como medida el Dalton (Da)(1,2).

Este biopolímero se encuentra en entornos tan variados como la matriz extracelular del tejido conectivo de la piel, el cartílago, el cordón umbilical, el líquido sinovial, el cerebro, el líquido cefalorraquídeo o el plasma. A nivel ocular, el AH forma parte de la matriz extracelular de varias estructuras, entre las que destaca, el humor vítreo, el humor acuoso, la PL o el epitelio corneal.

Sus propiedades físicas y biológicas la hacen una molécula interesante en el campo de la oftalmología, ya que presenta propiedades viscoelásticas similares a la PL, con una alta capacidad de retención de agua, y un potencial efecto antiinflamatorio, antioxidante y reepitelizante (3).

3. HISTORIA

Karl Meyer y John Palmer describieron en 1934 por primera vez el AH, tras conseguir aislar una sustancia desconocida, en ese momento, de alto PM que se encontraba en el humor vítreo de ojos

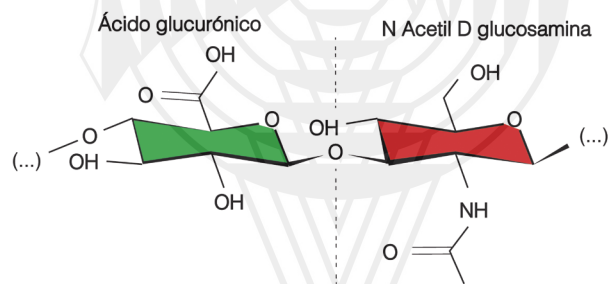


Figura 1. Representación de la molécula de ácido hialurónico compuesta por la repetición de ácido glucurónico N-acetil-D-glucosamina unidos entre sí a través de enlaces glucosídicos alternos β -1,3 y β -1,4. Ilustración realizada por la Dra. Puri Escámez.

de vaca. A este nuevo compuesto lo llamaron ácido hialurónico. Su nombre proviene de la palabra griega «hyalos» que significa vítreo, en referencia a su origen, y del ácido urónico, que se encontraba presente en su composición (3).

Esta nueva sustancia poseía interesantes propiedades físicas, al ser una molécula altamente viscosa y con gran capacidad para retener agua. Fue en la década de los 70, cuando Balazs et al. (4) introdujeron el AH en la oftalmología, enfocando su uso en la cirugía ocular, gracias a su capacidad de mantener espacios y proteger el endotelio. Posteriormente, en 1982, Polack et al. (5) realizaron el primer estudio para evaluar el potencial del AH en el tratamiento de la enfermedad de ojo seco (EOS), siendo cuatro años más tarde, cuando Mengher et al. (6) observaron que la formulación de AH al 0,1 % mejoraba el tiempo de ruptura de la PL en paciente con EOS. Desde entonces, el AH es uno de los principales componentes de múltiples lágrimas artificiales, gracias a su alto poder de lubricación y particulares propiedades viscoelásticas.

4. OBTENCIÓN

El creciente interés que despertó esta nueva molécula llevó a la búsqueda de nuevas fuentes de obtención. Inicialmente, se consiguió extraer AH de la cresta del gallo y del cordón umbilical humano (4), lo que conllevaba un alto coste de producción para una cantidad limitada.

Posteriormente, se expandió su producción gracias al uso de técnicas de fermentación «in vitro» por cepas bacterianas específicas, como el *Streptococcus zooepidemicus* o el *Streptococcus equi*, logrando la obtención de grandes cantidades de AH con un alto grado de pureza (2).

5. PROPIEDADES FÍSICAS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

En condiciones fisiológicas, la PL actúa como un fluido no-newtoniano, alterando su viscosidad con el parpadeo. En reposo, muestra alta viscosidad para evitar su drenaje y mantener su integridad; al parpadear, su viscosidad disminuye, permitiendo una distribución uniforme por la superficie ocular sin desgastar la superficie. Este comportamiento complejo de la PL plantea un reto en la creación de lágrimas artificiales.

Al igual que la PL, el AH exhibe propiedades de un fluido no-newtoniano, manteniendo una viscosidad elevada en reposo que disminuye ante el cizallamiento provocado por el parpadeo. Este comportamiento permite el desarrollo de compuestos bien tolerados, con un alto tiempo de residencia y escasa visión borrosa (7,8).

Generalmente, la viscosidad de un polímero es directamente proporcional a su concentración, por lo tanto, a mayor concentración de AH, mayor será la viscosidad de la solución (9). Cabe destacar, que las propiedades viscoelásticas de una solución de AH varían acorde no solo a la concentración del AH utilizado, sino que también a su PM. La ley de Mark-Houwink-Sakurada, da una idea de cómo se relacionan estas dos variables (10).

$$[\eta] = K \cdot PM^\alpha$$

Donde: $[\eta]$: viscosidad intrínseca, representa la capacidad de un polímero para aumentar la viscosidad de la solución; PM: peso molecular del polímero; K y α son constantes empíricas.

Otra de las propiedades distintivas del AH es su acción como hidratante ocular, debido a su alta capacidad de retención de agua, gracias a su fuerte naturaleza aniónica y a su alto número de radicales hidroxilos, lo que permite almacenar moléculas de agua entre sus cadenas mediante puentes de hidrógeno, siendo su capacidad de retención mayor cuando mayor sea la humedad relativa. De igual forma que la viscosidad, la capacidad de hidratación ocular viene definida no solo por la concentración del AH, sino que también por su PM y viscosidad (11).

$$\text{Hidratación ocular} = [\text{AH}] \cdot \text{PM} \cdot \eta \cdot 10^6$$

Donde: $[\text{AH}]$: concentración de ácido hialurónico (%); PM: peso molecular en millones de Daltons ($\text{Da} \cdot 10^6$); η : viscosidad (mm^2/s).

Estas propiedades físicas especiales del AH permiten crear fórmulas de lágrimas artificiales que proporcionan una lubricación adecuada, con tiempos de residencia largos, cómodas, con escasa visión borrosa y sin producir desgaste en la superficie ocular (12).

6. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

Aunque el origen exacto del AH en la superficie ocular no está claro, se sabe que tanto los fibroblastos como las células epiteliales conjuntivales tienen

capacidad para producirlo, encontrándose en condiciones fisiológicas en la PL (19,20). El AH tiene unas propiedades biológicas únicas, presentando propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y siendo considerado un promotor de la migración y reparación de las células epiteliales corneales (13-17).

El AH tiene la capacidad de interactuar con una gran variedad de receptores celulares, lo que explica la amplia gama de efectos biológicos que presenta. Además de favorecer la migración y reparación de las células epiteliales, el AH desempeña tanto funciones proinflamatorias como antiinflamatorias, dependiendo de su PM. Asimismo, su habilidad para formar fuertes interacciones específicas con las mucinas transmembrana de los epitelios córneo-conjuntivales aumenta su estabilidad en la superficie ocular, lo que resulta en un mayor tiempo de residencia (16).

6.1. Importancia del peso molecular en el ácido hialurónico

El PM es un factor crucial que modula el efecto dual, tanto antiinflamatorio como proinflamatorio, del AH. Aunque no existen criterios absolutos para clasificar el AH en categorías de alto o bajo PM, la literatura sugiere considerar como AH de bajo PM (AH-BPM) aquellos menores de 120 kDa, y como AH de alto PM (AH-APM) a los que superan los 900 kDa.

Comúnmente, el AH-APM se halla en tejido humano sano, destacando no sólo por sus propiedades antiinflamatorias al interactuar con el receptor CD44, sino también por su capacidad para fomentar la reparación tisular. Esta actividad está vinculada con un incremento en la producción de interleucina (IL) -10 en tejidos en proceso de cicatrización, otorgándole un potencial uso en terapias innovadoras para disminuir la fibrosis cicatricial (18,19). Estudios realizados en animales han demostrado que el AH-APM mejora significativamente los procesos de cicatrización y remodelación de heridas en modelos de diabetes (19). A nivel ocular (20), se ha observado que el AH-APM presentaba mejores resultados en modelos animales que imitaban las condiciones de sequedad comunes en las oficinas.

En cambio, el AH-BPM muestra una mayor afinidad por los receptores tipo *Toll-like* (TLRs), que juegan un papel crucial en la respuesta inmune frente a productos bacterianos (21). Esto desencadena una respuesta inmune innata mediante la activación de macrófagos y células dendríticas, pudiendo llevar a un estado proinflamatorio descontrolado, caracte-

terizado por un aumento en la expresión de genes proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α (22). Además, el AH-BPM promueve la remodelación de la matriz extracelular (MEC)(22,23).

Por lo tanto, se puede observar cómo mientras que el AH-APM presenta un efecto antiinflamatorio sobre las células del sistema inmune, el AH de bajo PM aumenta está relacionado con un estado proinflamatorio (20,21).

Cabe añadir, que el AH-APM presenta unas propiedades físicas diferentes comparadas con el AH-BPM. Su mayor capacidad de lubricación y viscoelasticidad permite al AH-APM crear ambientes más estables en la MEC, mejorando la regulación del equilibrio osmótico y reduciendo su tendencia a la degradación (23).

Se hace evidente la necesidad de ensayos clínicos para demostrar la importancia de esta característica en el tratamiento de la EOS.

6.2. Receptores del ácido hialurónico

Las diversas propiedades biológicas del AH, vienen facilitadas tanto por su acción estructural pasiva, como por su capacidad de actuar como molécula señalizadora.

La unión del AH con sus receptores celulares puede dar lugar a acciones opuestas, ya que puede presentar actividades proinflamatorias y antiinflamatorias; promover o inhibir la migración celular; así como la activación y bloqueo de la división y diferenciación celular. Esta acción dual va a venir determinada por diversos factores como el PM del AH, la localización o las características específicas de cada célula y receptor con los que interactúa. A continuación, se comentarán los principales receptores celulares del AH (fig. 2).

6.2.1. CD44

Supone el principal receptor del AH, siendo una glicoproteína transmembrana multifuncional, presente en casi todos los tipos de células humanas (23). La interacción entre el AH y el CD44 está involucrada en una gran variedad de vías de señalización intracelular que intervienen en los procesos de degradación del AH, angiogénesis, migración celular, proliferación, agregación y adhesión a componentes de la MEC. El CD44 juega un papel crítico en la inflamación. Cabe destacar, que pese a ser el receptor primario del AH-APM, su unión no es exclusiva y también puede interactuar con el AH-BPM. Su ac-

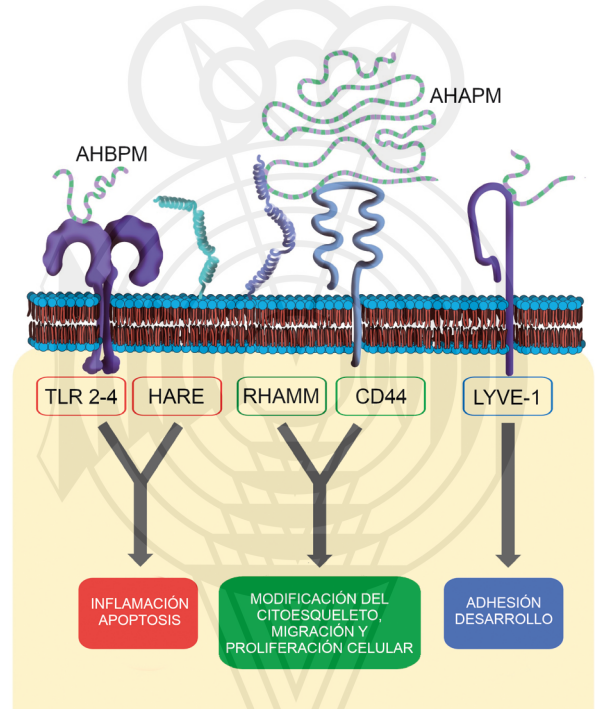


Figura 2. Principales receptores celulares de ácido hialurónico (AH) y sus principales acciones. CD (cluster of differentiation)-44, RHAMM: Receptor para la motilidad celular mediada por AH, HARE: Receptor de AH para la endocitosis, TLR: Toll-like receptor, LYVE-1: Receptor 1 de hialuronano del endotelio de los vasos linfáticos. AHBPM: AH de bajo peso molecular (PM). AHAPM: AH de alto PM. Ilustración realizada por la Dra. Puri Escámez.

tivación anormal de a través de la cascada de señalización AH-CD44 puede conllevar una sobreexpresión y el desarrollo de lesiones patológicas. En parte, esto explica la variabilidad de respuestas inflamatorias en las que se encuentra involucrado el AH acorde a su PM. Por otro lado, este receptor se encuentra presente en las células epiteliales corneales y conjuntivales (24), y su interacción con el AH promueve la proliferación de células epiteliales y su migración, asistiendo en el proceso de reparación epitelial (17,25).

6.2.2. Receptor para la motilidad celular mediada por AH (RHAMM)

Presente en varias isoformas, se puede encontrar tanto en la membrana celular, como en el citoplasma o el núcleo celular. Cuando se encuentra en la membrana celular e interactúa con el AH promueve la migración celular (13,17), en cambio el RHAMM intracelular modula el ciclo celular (26).

6.2.3. Receptor de ácido hialurónico para la endocitosis (HARE)

Se localiza principalmente en la superficie de las células endoteliales, permite la unión e internalización del AH y otros glucosaminoglicanos, facilitando su internalización celular y aclaramiento de la circulación (27). Se encuentra presente en células endoteliales del hígado, bazo, ganglios linfáticos, así como en el epitelio corneal (28).

6.2.4. TLRs

Componentes esenciales del sistema inmunitario que asisten en reconocimiento de patógenos e inicio de la respuesta inmune. Diversas teorías se han propuesto para explicar como el AH influye en los TLRs. Por un lado, se hipotetiza que el AH-BPM actúa como un agonista para TLR2 y TLR4, provocando así una reacción inflamatoria. Una segunda hipótesis sugiere que AH no se une a los TLR, pero es capaz de regular las interacciones de los TLR con sus ligandos a través de la barrera de gel pericelular que forma. De hecho, en condiciones fisiológicas, el AH-APM crea una capa protectora densa y viscosa alrededor de las células, cubriendo receptores superficiales como los TLR y limitando sus interacciones con los ligandos (23).

6.2.5. Receptor 1 de hialuronano del endotelio de los vasos linfáticos (LYVE1)

Expresado en los en el endotelio vascular linfático y en los macrófagos que controla el recambio de AH en los tejidos, actuando sobre la regulación de la hidratación tisular y sus propiedades biomecánicas (23).

6.2.6. Otros receptores

La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) es reconocida como receptor metabólico de superficie celular para el AH, siendo expresada predominantemente en células endoteliales y leucocitos. La interacción del AH con este receptor inicia una secuencia coordinada de eventos que promueve la formación de vesículas endocíticas. Además, ICAM-1 desempeña un papel crucial en la regulación del recambio del AH en los fluidos corporales y el plasma. También se sugiere que este receptor puede influir en la regulación de la actividad inflamatoria, lo cual

subraya su importancia en procesos inmunológicos y metabólicos (29). Existen otros receptores con menor protagonismo en la superficie ocular como el Gen 6 estimulado por TNF (TSG6), la proteína de unión AH-glial (GHAP) y layilina.

7. NUEVAS FORMULACIONES

Con el fin de mejorar las propiedades físicas y biológicas del AH, se han generado nuevos compuestos modificando el AH. Principalmente, existen dos formas que permiten modificar el AH (23):

7.1. Modificaciones químicas

Los cambios se realizan en los grupos hidroxilo y/o carboxilo del AH. Las modificaciones de estos grupos funcionales se pueden realizar fundamentalmente a través de dos técnicas, basadas en reacciones químicas similares, pero que conducen a dos productos diferentes: el AH conjugado y el AH reticulado «crosslinked» (fig. 3)(23). En el AH conjugado se inserta una molécula a través de un enlace covalente en la cadena de AH, permitiendo obtener sistemas portadores de moléculas o medicamentos con propiedades mejoradas.

Cabe destacar el desarrollo de nuevas moléculas derivadas del AH como la T-LysYal R (T-Lys), complejo supramolecular de AH combinado con hialuronato de lisina, timina y cloruro de sodio, con propiedades físicas y biológicas únicas. Tiene la capacidad de

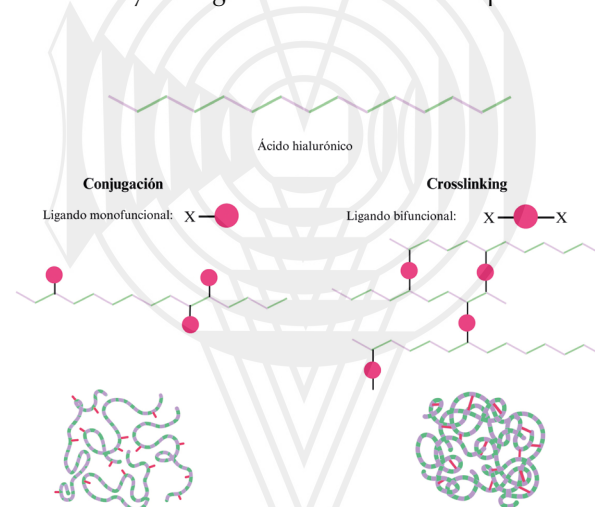


Figura 3. Representación de las modificaciones químicas del ácido hialurónico conjugado y reticulado (cross-linking). Ilustración realizada por la Dra. Puri Escámez.

formar estructuras tridimensionales largas conocidas como nanotubos y presentar propiedades moduladoras sobre la superficie ocular, con resultados prometedores en el manejo de la superficie ocular (30,31).

Por otro lado, en el AH reticulado se persigue la unión diferentes cadenas de AH a través de dos o más enlaces, mejorando las propiedades físicas, con una mayor capacidad de lubricación, una actividad inflamatoria más efectiva y una mayor resistencia a la degradación. La PL en pacientes con síndrome de Sjögren tratados con AH reticulado presenta una mejor estabilidad comparado con AH sin modificar (32).

7.2. Interacción sinérgica con otros polímeros

Estas modificaciones buscan potenciar las propiedades físicas y biológicas de ambas moléculas. Múltiples son los estudios en los que se observan beneficios de la interacción del AH con diferentes compuestos, como la trehalosa, la ectoína, la heparina, o la vitamina E, entre otros. Así, se ha descrito la acción sinérgica del AH con el polisacárido de semilla de tamarindo, al que mejora sus propiedades mucoadhesivas (33). El AH ha demostrado también actuar de manera sinérgica a la trehalosa, conocido osmoprotector, incrementando la retención de agua en la superficie ocular (21,22). Por otro lado, el AH en combinación con el polietilenglicol (PEG) ha demostrado ser superior en la compensación de la hiperosmolaridad lagrimal de la EOS, comparándolo al con la carboximetilcelulosa (CMC) 0,5 % y el HP-Guar 0,18 % (23). La adición de PEG al AH reduce su tensión superficial y optimiza las propiedades viscoelásticas del AH, incrementando su periodo de residencia en la superficie ocular, y poder de lubricación.

En ocasiones, se combinan diferentes formulaciones dando lugar a compuestos con un alto interés en manejo de la superficie ocular. Por ejemplo, la combinación de AH reticulado con coenzima Q10 y vitamina E se ha mostrado útil en el tratamiento de la EOS en mujeres menopáusicas que toman antidepresivos (34). Esta mezcla ofrece una mayor lubricación y estabilidad de la PL en comparación con la CMC.

8. EL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL MANEJO DE LA SUPERFICIE OCULAR

En oftalmología, el AH es un componente esencial en el desarrollo de productos sustitutivos de la PL, múltiples investigaciones preclínicas y clínicas

han demostrado los beneficios que proporcionan aquellas lágrimas que contienen AH en el manejo de alteraciones de la superficie ocular, gracias a su alta capacidad de lubricación, buena tolerancia, así como su potencial acción reparadora y antiinflamatoria aislada o en combinación con otros productos.

8.1. El ácido hialurónico en el manejo de la EOS

Las lágrimas artificiales juegan un papel esencial en todos los estadios de la EOS, aisladas o combinadas con diversas terapias para mejorar la funcionalidad de la lágrima natural. Aunque ningún producto consigue replicar exactamente la composición y función de las lágrimas naturales, el AH se destaca por sus únicas propiedades físicas y biológicas, que lo hacen especialmente valioso para el manejo de la EOS. En este ámbito, se han llevado a cabo numerosos estudios centrados en el desarrollo de formulaciones que contienen AH para tratar a pacientes con EOS, logrando resultados alentadores tanto en aplicaciones independientes como en combinación con otros ingredientes activos (35-39). Las formulaciones con AH han demostrado ser efectivas en varios frentes, aliviando la incomodidad causada por los síntomas del EOS, proporcionando una mayor estabilidad de la película lagrimal y reduciendo las alteraciones en la visión (6,36,40). Además, su acción antiinflamatoria ha sido efectiva en reducir los marcadores inflamatorios en la superficie ocular, protegiendo así contra el daño y mejorando indicadores objetivos como la osmolaridad de las lágrimas con formulaciones hiposmolares y reduciendo el daño a la invasión corneal (41-43). Por lo tanto, actúa sobre cada uno de los puntos de la definición de la EOS por el DEWS II (44), ejerciendo su acción en distintos puntos del círculo vicioso de su fisiopatología.

Actualmente, existen un gran número de lágrimas artificiales que presentan AH en su composición, aunque no todos los AH van a presentar las mismas propiedades. Existen diferencias en la concentración utilizada (0,1 % - 0,5 %), el PM, la uniformidad de su distribución, su osmolaridad, así como su combinación con otras moléculas o modificación de su estructura química. Estas variaciones provocan cambios significativos en las propiedades físicas y biológicas, afectando directamente sus efectos clínicos (45). Aunque estos efectos clínicos son conocidos, la diversidad de formulaciones de lágrimas artificiales, los variados resultados, así como la inconsistencia en los estudios, no permiten determinar las propie-

dades óptimas de estas formulaciones, ya que los estudios actuales no permiten evaluar el aporte específico de cada componente (46).

Con respecto a la concentración de AH óptima para el tratamiento de la EOS, esta es objeto de continuo debate, con resultados controvertidos (47-49). En 1989, Sand et al. (48) buscaron diferencias entre concentraciones de AH al 0,1 % y 0,2 % entre pacientes con EOS, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, pese a que había una tendencia a mejoría de síntomas en las formulaciones con concentraciones al 0,2 %.

Recientemente, el grupo de Jun et al. (49) investigaron las posibles diferencias en cuanto a un tratamiento secuencial con formulaciones de AH al 0,3 % y al 0,15 %, contra cada una por separado, con interesantes resultados. Pese a que no encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados con AH al 0,3 y al 0,15 %, sí que observaron que los pacientes con un tratamiento secuencial con ambas concentraciones presentaban mejor respuesta al test de tinción con fluoresceína. Tampoco es de sorprender que los pacientes en el grupo de tratamiento combinado y los pacientes tratados con AH al 0,3 % presentaban mayores índices de visión borrosa, este dato concuerda con la relación directa entre el aumento de la viscosidad y visión borrosa (48,49).

Pese a ser un dato esencial, pocos son los laboratorios que facilitan el PM del AH utilizado, siendo múltiples las posibles causas de este oscurantismo. Entre las lágrimas artificiales comerciales más comunes se ha estimado que el PM varía entre los 200 kDa, hasta los más de 2000 kDa (7). En general, el AH de bajo PM tiende a tener propiedades proinflamatorias, mientras que el AH de alto PM es antiinflamatorio (14,50).

Recientemente, Semp et al. (51) compararon 3 formulaciones con AH al 0,2 % con diferentes PM, mostrando que las formulaciones que presentaban AH de mayor PM presentaban mejor respuesta clínica, incrementando el tiempo de residencia en el ojo y su tolerabilidad.

Por otro lado, la osmolaridad de la PL ha cobrado relevancia en el manejo del EOS, un incremento de la misma desencadena una cascada inflamatoria originando y perpetuando la activación de citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas (52). La disponibilidad de nuevas formulaciones con AH hiposmolares o la asociación de sustancias citoprotectoras parece ofrecer un extra en el manejo de pacientes con EOS severa en el contexto de un síndrome de Sjögren (36,53), aunque esta ayuda no es tan llamativa en estadios más leves (37).

Una de las recomendaciones del DEWS I fue la eliminación de los conservantes en las formulaciones con de lágrimas artificiales (52), siendo el hecho aislado más relevante en el tratamiento de la EOS en los últimos años. Es evidente que la administración tópica de lágrimas artificiales con conservantes en una frecuencia mayor de 4 veces al día, con la presencia de obstrucción de la vía lagrimal, el uso de lentes de contacto y/o la presencia de un daño previo en la superficie ocular, no es recomendable por su toxicidad sobre la superficie ocular (54,55). No obstante, es importante recordar que el AH-APM ha demostrado presentar un efecto citoprotector sobre el epitelio corneal en el caso de las formulaciones que incluyen el cloruro de benzalconio como conservante (56).

9. CONCLUSIONES

El AH destaca por ser una de las moléculas con mayor diversidad de efectos beneficiosos para la superficie ocular. Sus propiedades físicas y biológicas le otorgan características altamente valoradas para la formulación de lágrimas artificiales, tales como una excepcional capacidad de lubricación y retención hídrica. Además, proporciona una duración prolongada una vez aplicado, y exhibe efectos antiinflamatorios significativos, así como la capacidad para estimular la migración y proliferación celular.

Estas propiedades han permitido el desarrollo de productos que mejoran notablemente cada una de las alteraciones que forman parte de la definición de la EOS según el DEWS II, actuando en distintos puntos del círculo vicioso de la fisiopatología de la EOS.

Por estas razones, el AH podría ser considerado no solo como un agente viscoso sino también como un «potencial» principio activo para el tratamiento de las alteraciones de la superficie ocular.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Lapcik L, De Smedt S, Demeester J, Chabreck P, Lapčík L, Demeester J, et al. Hyaluronan: Preparation, Structure, Properties, and Applications †. 2018;
2. The nature of hyaluronan. 1997;
3. Simoni RD, Hill RL, Vaughan M, Hascall V. The Discovery of Hyaluronan by Karl Meyer. *Journal of Biological Chemistry*. 2002 Sep 27; 277(39): e1-2.
4. Balazs EA, Freeman MI, Klöti R, Meyer-Schwickerath G, Regnault F, Sweeney DB. Hyaluronic acid and replacement of vitreous and aqueous humor. *Mod Probl Ophthalmol*. 1972 Jan 1; 10: 3-21.

5. Polack F, Cornea MM, 1982 undefined. The treatment of dry eyes with Na hyaluronate (Healon®). journals.lww.com/FM Polack, MT McNiece/Cornea, 1982•journals.lww.com.
6. Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ, Davey CC. Effect of sodium hyaluronate (0.1 %) on break-up time (NIBUT) in patients with dry eyes. *British Journal of Ophthalmology*. 1986 Jun 1; 70(6): 442-7.
7. Aragona P, Simmons PA, Wang H, Wang T. Physicochemical Properties of Hyaluronic Acid-Based Lubricant Eye Drops. *Transl Vis Sci Technol*. 2019 Nov 1; 8(6): 2-2.
8. Arshinoff S, Hofmann I, Nae H. Rheological behavior of commercial artificial tear solutions. *J Cataract Refract Surg*. 2021 May 1; 47(5): 649-54.
9. Ambrosio L, Borzacchiello A, Netti PA, Nicolais L. RHEOLOGICAL STUDY ON HYALURONIC ACID AND ITS DERIVATIVE SOLUTIONS. *Journal of MACROMOLECULAR SCIENCE—PURE AND APPLIED CHEMISTRY*. 1999; 36 A(7-8): 991-1000.
10. Sagbas S, Ayyala RS. Mesoporous, Degradable Hyaluronic Acid Microparticles for Sustainable Drug Delivery Application.
11. Christian M, Director T, Bischoff G. *Klinische Monatsblätter für die Augenheilkunde*. 2010;2(2).
12. Černohlávek M, Brandejsová M, Štěpán P, Vagnerová H, Hermannová M, Kopecká K, et al. Insight into the lubrication and adhesion properties of hyaluronan for ocular drug delivery. *Biomolecules*. 2021 Oct 1; 11(10): 1431.
13. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007 Nov 10; 23(Volume 23, 2007): 435-61.
14. Snetkov P, Zakharova K, Morozkina S, Olekhovich R, Uspenskaya M. Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer. *Polymers* 2020, Vol 12, Page 1800. 2020 Aug 11; 12(8): 1800.
15. Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Contribution of Mucins towards the Physical Properties of the Tear Film: A Modern Update. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20, Page 6132. 2019 Dec 5; 20(24): 6132.
16. Guarise C, Acquasaliente L, Pasut G, Pavan M, Soato M, Garofolin G, et al. The role of high molecular weight hyaluronic acid in mucoadhesion on an ocular surface model. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2023 Jul 1; 143: 105908.
17. Nishida T, Nakamura M, Mishima H, Otori T. Hyaluronan stimulates corneal epithelial migration. *Exp Eye Res*. 1991 Dec 1; 53(6): 753-8.
18. Balaji S, Wang X, King A, Le LD, Bhattacharya SS, Moles CM, et al. Interleukin-10-mediated regenerative postnatal tissue repair is dependent on regulation of hyaluronan metabolism via fibroblast-specific STAT3 signaling. *FASEB Journal*. 2017 Mar 1; 31(3): 868-81.
19. Galeano M, Polito F, Bitto A, Irrera N, Campo GM, Avenoso A, et al. Systemic administration of high-molecular weight hyaluronan stimulates wound healing in genetically diabetic mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2011 Jul 1; 1812(7): 752-9.
20. Kojima T, Nagata T, Kudo H, Müller-Lierheim W GK, Setten GB van, Dogru M, et al. The Effects of High Molecular Weight Hyaluronic Acid Eye Drop Application in Environmental Dry Eye Stress Model Mice. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 3516. 2020 May 15; 21(10): 3516.
21. Kaul A, Singampalli KL, Parikh UM, Yu L, Keswani SG, Wang X. Hyaluronan, a double-edged sword in kidney diseases. *Pediatric Nephrology*. 2022 Apr 1; 37(4): 735-44.
22. Liu M, Tolg C, Turley E. Dissecting the dual nature of hyaluronan in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2019 May 10; 10(MAY): 441041.
23. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers* 2018, Vol 10, Page 701. 2018 Jun 25; 10(7): 701.
24. Zhu SN, Nölle B, Duncker G, Duncker G. Expression of adhesion molecule CD44 on human corneas. *Br J Ophthalmol*. 1997 Jan 1; 81(1): 80-4.
25. Gomes JAP, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *British Journal of Ophthalmology*. 2004 Jun 1; 88(6): 821-5.
26. Vigetti D, Karousou E, Viola M, Deleonibus S, De Luca G, Passi A. Hyaluronan: Biosynthesis and signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2014 Aug 1; 1840(8): 2452-9.
27. Zhou B, Weigel JA, Fauss L, Weigel PH. Identification of the hyaluronan receptor for endocytosis (HARE). *Journal of Biological Chemistry*. 2000 Dec 1; 275(48): 37733-41.
28. Kyosseva S V., Harris EN, Weigel PH. The hyaluronan receptor for endocytosis mediates hyaluronan-dependent signal transduction via extracellular signal-regulated kinases. *Journal of Biological Chemistry*. 2008 May 30; 283(22): 15047-55.
29. Machado V, Morais M, Medeiros R. Hyaluronic Acid-Based Nanomaterials Applied to Cancer: Where Are We Now? *Pharmaceutics* 2022, Vol 14, Page 2092 [Internet]. 2022 Sep 30 [cited 2024 May 13]; 14(10): 2092. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/10/2092/html>
30. Di Benedetto A, Posa F, Marazzi M, Kalemaj Z, Grassi R, Lo Muzio L, et al. Osteogenic and Chondrogenic Potential of the Supramolecular Aggregate T-Lysal®. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 5; 11: 530299.
31. Barabino S, De Servi B, Aragona S, Manenti D, Meloni M. Efficacy of a New Ocular Surface Modulator in Restoring Epithelial Changes in an In Vitro Model of Dry Eye Syndrome. *Curr Eye Res*. 2017 Mar 4; 42(3): 358-63.
32. Cagini C, Torroni G, Fiore T, Cerquaglia A, Lupidi M, Aragona P, et al. Tear Film Stability in Sjögren Syndrome Patients Treated with Hyaluronic Acid Versus Crosslinked Hyaluronic Acid-Based Eye Drops. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017 Sep 1; 33(7): 539-42.
33. Barabino S, Rolando M, Nardi M, Bonini S, Aragona P, Traverso CE. The Effect of an Artificial Tear Combining Hyaluronic Acid and Tamarind Seeds Polysaccharide in Patients with Moderate Dry Eye Syndrome: A New Treatment for Dry Eye. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000355>. 2013 Sep 9; 24(2): 173-8.
34. Serrano-Morales JM, De-Hita-Cantalejo C, Sánchez-González MC, Bautista-Llamas MJ, Sánchez-González JM. Efficacy of 0.1 % crosslinked hyaluronic acid, coenzyme Q10 and vitamin E in the management of dry eye disease in menopause patients receiving antidepressants. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Jan 1; 32(1): 658-63.
35. Morya A, Solanki K, Prakash S, Samota M, Gupta A. Randomized controlled trial of trehalose: An efficient autophagic bioprotectant in the management of dry eye disease. *Taiwan J Ophthalmol*. 2021 Apr 1; 11(2): 161-7.

36. Aragona P, Di Stefano G, Ferreri F, Spinella R, Stilo A. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome patients. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(8): 879.
37. Papa V, Aragona P, Russo S, Di Bella A, Russo P, Milazzo G. Comparison of Hypotonic and Isotonic Solutions Containing Sodium Hyaluronate on the Symptomatic Treatment of Dry Eye Patients. *Ophthalmologica.* 2001 Apr 1; 215(2): 124-7.
38. Aragona P, Benítez-Del-castillo JM, Coroneo MT, Mukherji S, Tan J, Vandewalle E, et al. Safety and efficacy of a preservative-free artificial tear containing carboxymethylcellulose and hyaluronic acid for dry eye disease: A randomized, controlled, multicenter 3-month study. *Clinical Ophthalmology.* 2020; 14: 2951-63.
39. Shimmura S, Ono M, Shinozaki K, Toda I, Takamura E, Mashima Y, et al. Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. *British Journal of Ophthalmology.* 1995 Nov 1; 79(11): 1007-11.
40. Baeyens V, Bron A, Baudouin C. Efficacy of 0.18 % hypotonic sodium hyaluronate ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease. *J Fr Ophthalmol.* 2012 Apr 6; 35(6): 412-9.
41. Sanchez MA, Torralbo-Jimenez P, Giron N, De La Heras B, Herrero Vanrell R, Arriola-Villalobos P, et al. Comparative analysis of carmellose 0.5 % versus hyaluronate 0.15 % in dry eye: A flow cytometric study. *Cornea.* 2010 Feb; 29(2): 167-71.
42. Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the TearLab™ Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2010 Apr 1; 33(2): 61-7.
43. Brignole F, Pisella PJ, Dupas B, Baeyens V, Baudouin C. Efficacy and safety of 0.18 % sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2005 Jun 17; 243(6): 531-8.
44. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul 1; 15(3): 276-83.
45. Hynnekleiv L, Magno M, Vernhardsdottir RR, Moschowits E, Tønseth KA, Dartt DA, et al. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol.* 2022 Dec 1; 100(8): 844-60.
46. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016 Feb 23;2016(2).
47. Park Y, Song JS, Choi CY, Yoon KC, Lee HK, Kim HS. A Randomized Multicenter Study Comparing 0.1 %, 0.15 %, and 0.3 % Sodium Hyaluronate with 0.05 % Cyclosporine in the Treatment of Dry Eye. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2017 Mar 1; 33(2): 66-72.
48. Sand BB, Marner K, Norn MS. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. A double masked clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 1989 Apr 1; 67(2): 181-3.
49. Jun JH, Bang SP, Park HS, Yoon D, Ahn JY, Kim SJ, et al. A randomized multicenter clinical evaluation of sequential application of 0.3 % and 0.15 % hyaluronic acid for treatment of dry eye. *Jpn J Ophthalmol.* 2022 Jan 1; 66(1): 58-67.
50. Lee BM, Park SJ, Noh I, Kim CH. The effects of the molecular weights of hyaluronic acid on the immune responses. *Biomater Res.* 2021 Dec 1;25(1).
51. Semp D, Dutta D, Wolffsohn JSW. The clinical efficacy of higher molecular weight sodium hyaluronate in artificial tears: A randomised clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023 Jun 1; 64(8): 3970-3970.
52. Pflugfelder SC, Geerling G, Kinoshita S, Lemp MA, McCulley J, Nelson D, et al. Management and therapy of dry eye disease: Report of the management and therapy subcommittee of the international Dry Eye Workshop (2007). *Ocular Surface.* 2007; 5(2): 163-78.
53. Troiano P, Monaco G. Effect of hypotonic 0.4 % hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. *Cornea.* 2008 Dec 1; 27(10): 1126-30.
54. Pucker AD. A Review of the Compatibility of Topical Artificial Tears and Rewetting Drops with Contact Lenses. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2020 Oct 1; 43(5): 426-32.
55. Nasser L, Rozycka M, Rendon GG, Navas A. Real-life results of switching from preserved to preservative-free artificial tears containing hyaluronate in patients with dry eye disease. *Clinical Ophthalmology.* 2018; 12: 1519-25.
56. Pauloin T, Dutot M, Warnet JM, Rat P. In vitro modulation of preservative toxicity: High molecular weight hyaluronan decreases apoptosis and oxidative stress induced by benzalkonium chloride. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2008 Aug 7; 34(4-5): 263-73.