

# Depósitos cálcicos corneales: rol de los fosfatos en los colirios

Leonardo P. D'Alessandro<sup>a</sup>, Licina Mariani<sup>b</sup>, Melina Picco<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Centro para el Diagnóstico y Tratamiento de los Sentidos, Buenos Aires.

<sup>b</sup>Fundación Oftalmológica Argentina Jorge Malbran. Clínica Oftalmológica Malbran, Buenos Aires.

---

**Recibido:** 29 de abril de 2015.

**Aceptado:** 10 de julio de 2015.

## Correspondencia:

Dr. Leonardo D'Alessandro  
Centro para el Diagnóstico y Tratamiento de los Sentidos  
Av. Córdoba 2013  
1120 Buenos Aires  
lpdalessandro@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSN 1851-2658)  
2015; 8(4): 117-124.

## Resumen

**Objetivo:** Poner en conocimiento a los oftalmólogos sobre el estado de discusión de la problemática de los fosfatos contenidos en los colirios de uso oftalmológico con el fin de que puedan hacer una elección adecuada de la medicación a prescribir.

**Materiales y métodos:** Revisión de la composición de los colirios comercializados en el país y registro de los niveles de fosfatos. Los datos se obtuvieron a partir de información otorgada por los laboratorios farmacéuticos y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

**Resultados:** A través del análisis, se observó que gran parte de los colirios comercializados en nuestro país contienen concentraciones de fosfatos superiores a la concentración fisiológica lagrimal (0.40-1.45mmol/L).

**Conclusiones:** La administración de gotas con altos niveles de fosfato está implicada en la generación de fenómenos de precipitación de calcio a nivel corneal en pacientes con alteración de la superficie y/o inflamación ocular. La elección de gotas que no contengan fosfatos o los tengan en niveles fisiológicos puede incidir beneficiosamente en el manejo de estos pacientes.

**Palabras clave:** depósitos, calcio, fosfatos, córnea, colirios, gotas.

---

## Corneal calcium deposits: the role of phosphates contained in eyedrops

### Abstract

**Objective:** To inform ophthalmologists about the state of the discussion on the problem posed by phosphates contained in eyedrops used in ophthalmic practice so that they can make adequate choices when it comes to the medication to be prescribed.

**Material and methods:** Review of the composition of eyedrops available in the market in our country and recording of their phosphate levels. Data were obtained from information provided by pharmaceutical companies and by the "Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)" (Argentinian Food and Drug Administration).

**Results:** Our analysis revealed that phosphate concentrations contained in a great proportion of eyedrops available in the market in Argentina are superior to the physiological concentration of tears (0.40 - 1.45mmol/L).

**Conclusions:** Administration of eyedrops with high phosphate levels is involved in the occurrence of calcium precipitation phenomena at the corneal level in patients with ocular surface disorders and/or inflammation. Selection of phosphate-free eyedrops or of eyedrops containing physiological levels of them can have a beneficial influence on the management of these patients.

**Keywords:** deposits, calcium, phosphates, cornea, eyedrops.

## Depósitos cálcicos corneanos: rol dos fosfatos nos colírios

### Resumo

**Objetivo:** Dar a conhecer aos oftalmologistas sobre o estado de discussão da problemática dos fosfatos contidos nos colírios de uso oftalmológico com o fim de que possam fazer uma eleição adequada da medicação a prescrever.

**Materiais e métodos:** Revisão da composição dos colírios comercializados no país e registro dos níveis de fosfatos. Os dados se obtiveram a partir de infor-

mação outorgada pelos laboratórios farmacêuticos e pela Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT).

**Resultados:** Através da análise, se observou que grande parte dos colírios comercializados em nosso país contem concentrações de fosfatos superiores a concentração fisiológica lacrimal (0.40-1.45mmol/L).

**Conclusões:** A administração de gotas com altos níveis de fosfato está implicada na geração de fenômenos de precipitação de cálcio ao nível da córnea em pacientes com alteração da superfície e/ou inflamação ocular. A eleição de gotas que não contenham fosfatos ou os tenham em níveis fisiológicos pode incidir positivamente no tratamento desses pacientes.

**Palavras chave:** depósitos, cálcio, fosfatos, córnea, colírios, gotas.

### Introducción

Las calcificaciones corneales se clasifican en dos tipos: queratopatía en banda y degeneración calcárea. La queratopatía en banda afecta sólo las capas superficiales de la córnea como epitelio, capa de Bowman y estroma anterior, y se localiza en el área corneal interpalpebral.

La degeneración calcárea es una condición menos frecuente que afecta además las capas corneales posteriores.

Histológicamente los primeros cambios consisten en el teñido basófilo de la membrana basal epitelial seguido de la afección de la capa de Bowman con depósitos cálcicos y su eventual fragmentación. El calcio se deposita como sales de hidroxapatita y gránulos no cristalinos de sales de fosfato y carbonato de calcio con tendencia a coalescer. Estos depósitos son usualmente extracelulares<sup>1-3</sup>.

Muchas afecciones sistémicas y locales oculares se asocian con el desarrollo de estas degeneraciones cálcicas (tabla 1).

En los últimos años, los colirios que contienen fosfatos han sido identificados como posibles generadores de depósitos cálcicos en la córnea, fundamentalmente en ojos con alteraciones crónicas de la superficie ocular<sup>4</sup>. Los fosfatos se utilizan principalmente como *buffer* en los colirios

oftalmológicos y se encuentran en aproximadamente 1/3 de todos ellos.

El presente trabajo es una actualización además de una revisión acerca de la discusión existente sobre el rol de los fosfatos y su influencia en el desarrollo de calcificaciones corneales.

## Metodología

Nuestro trabajo se basó en realizar un análisis detallado de las fórmulas químicas de los colirios autorizados por la ANMAT para comercializarse en nuestro país, tanto antibióticos, antivirales, esteroides, lubricantes como antiglaucomatosos.

Los datos se obtuvieron a partir de información otorgada por los laboratorios farmacéuticos y por la disponible en el sitio web de la ANMAT: [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar).

Posteriormente se confeccionó un listado con aquellos colirios que contienen fosfatos y sus concentraciones. También se los comparó con los niveles fisiológicos de fosfatos presentes en la lágrima (tablas 2, 3 y 4).

Hubo dificultad para obtener las concentraciones de fosfatos en los productos de algunos laboratorios (principalmente multinacionales) e inclusive con la información provista por la ANMAT debido a la falta de concentraciones en algunos

casos y de dilución en otros que hizo imposible calcular la concentración real.

## Resultados

Los colirios que en sus fórmulas contienen fosfatos como *buffer* fueron agrupados según sus acciones terapéuticas de antibióticos, esteroides, antiglaucomatosos y lágrimas artificiales. Los resultados muestran sólo aquellos colirios que contienen fosfatos y se presentan con sus respectivas concentraciones (tablas 2, 3 y 4).

Los ungüentos antivirales no contienen fosfatos en su composición.

Para iguales principios activos e igual nombre comercial se encontró que las formas farmacéuticas en colirios poseen fosfatos mientras que las formas de ungüentos no los tienen.

Los laboratorios nacionales proveyeron información completa de sus productos permitiendo así calcular las concentraciones de fosfatos en sus colirios y compararlas con la concentración fisiológica lagrimal de 0.40-1.45 mmol/L.

Los laboratorios multinacionales no aportaron la información solicitada y la investigación realizada con la información del sitio web de la ANMAT no permitió saber la concentración real de fosfatos en los colirios en todos los casos.

**Tabla 1.** Factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones cálcicas corneales.

FACTORES DE RIESGO	
SISTÉMICOS	LOCALES
Hipercalcemia sistémica	Defectos epiteliales crónicos
Tratamiento con fijadores de calcio	Ptisis bulbi
HIV	Glaucoma de larga data
Enfermedad injerto contra huésped	Queratitis intersticial
Sarcoidosis	Inflamación ocular crónica
Enfermedad ósea metastásica	Alteración de superficie ocular
Lupus eritematoso sistémico	Ojo seco
Gota	Aceite de silicón intraocular
	Uso de sustancia viscoelástica
	Enfermedad de injerto contra huésped
	<b>Tratamiento con gotas con fosfatos</b>

**Tabla 2.** Colirios antibióticos y esteroides que contienen fosfatos en sus diferentes formas químicas (ordenados alfabéticamente según su nombre comercial)

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO	NOMBRE GENÉRICO	CONCENTRACIÓN MMOL/L Fosfatos fisiológicos ≤1.45 mmol/L
Dexametasona Dorf	Dorf	Dexametasona	39.60/94.99
Flarex	Alcon	Fluorometolona acetato	Información no suministrada
Gotabiotic	Poen	Tobramicina	9.51/2.50
Gotabiotic d	Poen	Dexametasona Nafazolina Tobramicina	42.20/25.60
Isoptomaxidex	Alcon	Dexametasona	Información no suministrada
Lopred biotic	Elea	Loteprednol Tobramicina	49.30/2.94
Neoftalm dexa	Raymos	TMS polimixina B Dexametasona	Información no suministrada
Neolag	Atlas	TMS polimixina B Dexametasona	0.41
Quinomed DX	Bausch & Lomb	Moxifloxacina Dexametasona	39.10/94.90
Sedesterol	Poen	Dexametasona	2.79/52.85/9.33
Vigadexa	Alcon	Moxifloxacina Dexametasona	1.93
Zypred	Allergan	Gatifloxacina Prednisolona acetato	Información no suministrada

## Discusión

Los fosfatos se encuentran de manera fisiológica en el film lagrimal en una concentración entre 0.40 a 1.45 mmol/L<sup>5</sup>, en el epitelio corneal de 3.50 mmol/kg (peso seco) y en el endotelio de 4.03 mmol/kg (peso seco). El pH del área interpalpebral (sector donde comienzan los depósitos cálcicos) es más alto que en el resto de la superficie ocular.

Por otra parte, los fosfatos se utilizan con frecuencia en los colirios, habitualmente como parte de un sistema de *buffer* para controlar el pH y ocasionalmente como parte del principio activo mayormente para mejorar la solubilidad y su penetración.

Se conoce ampliamente la capacidad del fosfato de unirse al calcio libre, de precipitar y formar depósitos cálcicos tisulares.

Las composiciones de los colirios de la industria farmacéutica habitualmente aproximan el pH a valores de la superficie ocular normal; sin embargo, los valores de electrolitos no siempre son cercanos respecto de los valores de los niveles fisiológicos. Ese desbalance podría estar

implicado en la fisiopatología de la queratopatía cálcica.

Este problema fue inicialmente revisado por la Agencia Regulatoria Alemana de Medicina y luego por la Agencia Europea de Medicina (EMA) que emitió un informe en el año 2012 donde revisaron los datos aportados por las empresas, laboratorios y 117 casos de calcificación corneal relacionados a colirios con contenido de fosfatos en Europa.

Los estudios toxicológicos realizados en córneas de conejo en vivo e *in vitro* demostraron que el tratamiento de úlceras corneales con gotas oftálmicas con fosfatos se asocia al desarrollo de calcificación corneal y que esto se previene al reemplazarlas con gotas que contienen *buffer* citrato<sup>6</sup>.

La EMA insiste en que esto no se observa en ojos con córneas sanas. Es absolutamente cierto; como también lo es que la mayoría de los reportes de calcificación corneal por gotas con fosfatos son en ojos con superficie corneal severamente afectada y que estos procesos se deben a muchos factores simultáneos y no sólo a la medicación recibida.

**Tabla 3.** Colirios antiglaucomatosos que contienen fosfatos en sus diferentes formas químicas (ordenados alfabéticamente según su nombre comercial).

<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>LABORATORIO</b>	<b>NOMBRE GENÉRICO</b>	<b>CONCENTRACIÓN MMOL/L</b> Fosfatos fisiológicos ≤1.45 mmol/L
Brimopress T	Poen	Brimonidina Timolol	28.98
Dorlamida	Atlas	Dorzolamida	7.04 (valor aproximado)
Dorlamida T	Atlas	Dorzolamida Timolol	28.98
Ganfort	Allergan	Bimatoprost Timolol	Información no suministrada
Glaucogestic	Atlas	Latanoprost	38.92/33.82
Glaucogestic T	Atlas	Latanoprost Timolol	33.82/33.80
Glaucostat	Raymos	Latanoprost	20.36
Glaucostat T	Raymos	Latanoprost Timolol	33.82/33.80
Glaucotensil	Poen	Pilocarpina Timolol	13.47/53.42
Latanoprost Dorf	Dorf	Latanoprost	33.70/26.90
Louten T	Poen	Latanoprost Timolol	0.41
Lumigan	Allergan	Bimatoprost	33.30/33.40
Ocuprostim	Bausch&lomb	Latanoprost Timolol	47.41
Plostim	Alcon	Timolol	Información no suministrada
Proflax 0.5	Sidus	Timolol	45.03/84.99
Timed	Bausch & Lomb	Timolol	0.23
Timed D	Bausch & Lomb	Dorzolamida Timolol	46.30/20.36
Xalacom	Alcon	Latanoprost Timolol	33.30/33.40
Xalatan	Alcon	Latanoprost	20.52/29.60
Zopirol	Elea	Timolol	35.23
Zopirol DM	Elea	Timolol Dorzolamida	56.00/96.68

**Tabla 4.** Colirios lubricantes que contienen fosfatos en sus diferentes formas químicas (ordenados alfabéticamente según su nombre comercial).

<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>LABORATORIO</b>	<b>NOMBRE GENÉRICO</b>	<b>CONCENTRACIÓN MMOL/L</b> Fosfatos fisiológicos ≤1.45 mmol/L
Artelac	Bausch & Lomb	Hidroxiopropilmetilcelulosa	Información no suministrada
Dropstar	Poen	Hialuronato de sodio	0.06
Hialudorf	Dorf	Hialuronato de sodio	5.40/56.38
Larmabak	Sidus	Cloruro de sodio 0.9%	Información no suministrada
Latlas tears	Atlas	Hidroxiopropilmetilcelulosa	1.66
Liquifilm lágrimas	Allergan	Alcohol polivinílico	4.29/9.86
Maxus	Bausch & Lomb	Condroitín sulfato	24.30/5.70

**Tabla 5.** Colirios comercializados que no contienen fosfatos en su composición (ordenados alfabéticamente según su nombre comercial).

<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>LABORATORIO</b>	<b>NOMBRE GENÉRICO</b> Fosfatos fisiológicos ≤1.45 mmol/L
Alcon Lágrimas	Alcon	Hidroximetilpropilcelulosa
Alcon Lagrimas II	Alcon	Hidroximetilpropilcelulosa
Alrex	Bausch & Lomb	Loteprednol
Arvo	Elea	Travoprost
Aucic	Poen	Carboximetilcelulosa sódica
Aucic 1,5%	Poen	Carboximetilcelulosa sódica
Azarga	Alcon	Brinzolamida, timolol
Brimopress	Poen	Brimonidina
Cool Tears	Raymos	Hidroximetilpropilcelulosa
Cosopt	Merck, Sharp & Dohme	Dorzolamida, timolol
Deltar	Elea	Acetato de prednisolona, fenilefrina
Dorzoflax	Sidus	Dorzolamida, timolol
Dropstar P	Poen	Hialuronato de sodio 0.2%
Duotrav	Alcon	Travoprost, timolol
Efecoryl Forte	Sidus	Acetato de prednisolona, fenilefrina
Eritromicina Elea	Elea	Eritromicina
Fotex	Elea	Tobramicina
Gatimicin	Elea	Gatifloxacina
Gatimicin D	Elea	Gatifloxacina, dexametasona
Genteal	Novartis	Hidroximetilpropilcelulosa
Glaucotensil TD	Poen	Dorzolamida, timolol
Glaunot	Atlas	Travoprost
Glaunot T	Atlas	Travoprost, timolol
Gotabiotic F	Poen	Tobramicina, dexametasona
Hyalomb	Bausch & Lomb	Ácido hialurónico
Lopred	Elea	Loteprednol
Lotemax	Bausch & Lomb	Loteprednol
Lotesoft	Poen	Loteprednol
Lubriectin	Klonal	Condroitín sulfato
Lusic	Poen	Polisorbato 80 1%, glicerina 1%
Muro	Bausch & Lomb	Cloruro de sodio
Neoftalm	Raymos	Trimetoprima, polimixina B sulfato
Nevanac	Alcon	Nepafenac
Ocuprost	Bausch & Lomb	Latanoprost
Oftaldrop	Denver Farma	Fenilefrina, prednisolona acetato

Oftalook	Denver Farma	Cloruro de sodio
Oftalook Plus	Denver Farma	Hidroximetilpropilcelulosa
Optilac	Raymos	Condroitin sulfato, aprotinina
Optive	Allergan	Carboximetilcelulosa sódica 0.5%, glicerina 0.9%
Panoptic Lágrimas	Bausch & Lomb	Alcohol polivinílico
Ph Lágrimas Col	Elea	Hidroximetilpropilcelulosa
Phylarm	Poen	Cloruro de sodio
Prednefrin Forte	Allergan	Fenilefrina, prednisolona acetato
Press Out T	Raymos	Dorzolamida, timolol
Refresh Liquigel	Allergan	Carboximetilcelulosa sódica
Refresh Tears	Allergan	Carboximetilcelulosa sódica
Saflutan	Merck, Sharp & Dohme	Tafluprost
Systane	Alcon	Propilenglicol
Systane Ultra	Alcon	Polietilenglicol propilenglicol
Systane Balance	Alcon	Propilenglicol
Talof	Poen	Loteprednol
Tobradex	Alcon	Tobramicina, dexametasona
Tobratlas Dexa	Atlas	Tobramicina, dexametasona
Travatan	Alcon	Travoprost
Vigamox	Alcon	Moxifloxacina
Viscotears	Novartis	Ácido poliacrílico
Zylet	Bausch & Lomb	Tobramicina loteprednol
Zymarán	Allergan	Gatifloxacina

Por todos estos hechos, la EMA sugiere que los beneficios del uso de *buffer* fosfato en las gotas oftálmicas superan los posibles riesgos de desarrollo de degeneración cálcica y proponen continuar con su uso. Por otro lado, recomiendan una actualización de la información sobre estos compuestos, una actualización de la guía de excipientes de la Unión Europea, con especial atención al problema de los depósitos cálcicos con productos oftalmológicos que contengan fosfatos, e incluir esta información en el prospecto.

Finalmente reconocen la posibilidad de generación de depósitos cálcicos corneales en ojos con daño severo de la superficie corneal que reciben gotas oftálmicas con fosfatos.

Es adecuado recordar que si bien el desarrollo de las degeneraciones cálcicas es un proceso multifactorial donde intervienen diversos elementos como los niveles sistémicos de calcio, el daño del epitelio corneal y capa de Bowman, cronicidad, presencia de inflamación intraocular crónica, el estado de la bomba electrogénica de bicarbonato de sodio a nivel ocular y muy al final la medicación tópica, entre otros. Sólo algunos de estos factores pueden ser modificados o mejorados. Y si esto es posible debe realizarse en función de beneficiar a los pacientes.

No cabe duda de que si podemos mejorar la medicación tópica a utilizar, se debería hacer, ya que no es más que lo que demostraron autores

como Norbert F. Schrage<sup>6</sup> al sugerir el cambio de gotas con *buffer* fosfato por otras que utilicen *buffer* citrato, porque estas son menos lesivas/nocivas para el epitelio corneal. Este tema se está gestando lentamente en el ambiente médico-oftalmológico internacional. Sin embargo, todo oftalmólogo debe tener la libertad de poder discernir y elegir cuál es el colirio que más le conviene a su paciente según sus condiciones patológicas.

Para facilitar el conocimiento e información de los oftalmólogos se resumen en la tabla 5 aquellos colirios que no contienen fosfatos en su composición.

Cabe aclarar que la injuria corneal y/u ocular produce un aumento de la secreción lagrimal y de calcio; la degradación tisular, la inflamación y la epitelopatía generan su aumento. Estas situaciones pueden conllevar al uso de gotas oftálmicas que en su gran mayoría contienen fosfatos.

## Conclusión

La aplicación de gotas con altos niveles de fosfatos está implicada en la generación de fenómenos de precipitación de calcio a nivel corneal en pacientes con alteración de la superficie e inflamación ocular. Por lo tanto, los autores creen que es de injerencia médica tener conocimiento acerca de la composición de la medicación que los médicos prescriben —incluyendo sus excipientes— para poder hacer una elección aún más correcta dado que éste es uno de los pocos factores de riesgo modificables en la génesis de esta patología.

Conflicto de interés: ninguno de los autores presenta un interés financiero ni de propiedad con este material ni con cualquiera de los métodos mencionados.

## Agradecimientos

Ingeniero químico Diego Campanella.

## Referencias

1. Jhanji V, Rapuano CJ, Vajpayee RB. Corneal calcific band keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 283-9.
2. Bernauer W, Thiel MA, Rentsch KM. Phosphate concentrations in antiglaucoma medication. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007; 224: 249-51.
3. Moisseiev E, Gal A, Addadi L, Caspi D, Shemesh G, Michaeli A. Acute calcific band keratopathy: case report and literature review. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 292-4.
4. Galor A, Leder HA, Thorne JE, Dunn JP. Transient band keratopathy associated with ocular inflammation and systemic hypercalcemia. *Clin Ophthalmol* 2008; 2: 645-7.
5. Bernauer W *et al.* Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 285-8.
6. Mukherjee S, O'Reilly DS, Cox A, Ramaesh K. Phosphate and electrolyte content of topical steroid drops and potential clinical implications. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 574-6.
7. Schrage NF, Frenz M, Reim M. Changing the composition of buffered eye-drops prevents undesired side effects. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1519.
8. Anderson SB, de Souza RF, Hofmann-Rummelt C, Seitz B. Corneal calcification after amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 587-91.