



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA
TRABAJO FIN DE GRADO

ACTUALIZACIÓN EN SUSTITUTOS LAGRIMALES NO BIOLÓGICOS



ROCIO MARTÍN DÍAZ
TUTOR: Rafael Márquez De Aracena del Cid
29 de junio de 2021



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

ACTUALIZACIÓN EN SUSTITUTOS LAGRIMALES NO BIOLÓGICOS

Rocío Martín Díaz

Sevilla, a 29 de junio de 2021

Departamento de Cirugía

Tutor: Rafael Márquez de Aracena del Cid

TFG de carácter bibliográfico

Firma del alumno:

Firma del tutor:

RESUMEN

El síndrome del ojo seco (SOS) es provocado por una producción insuficiente o una mala calidad de las lágrimas, afectando a un gran porcentaje de población (5-50% según el criterio diagnóstico utilizado). Esta alteración puede darse en patologías como el síndrome de Sjögren o la disfunción de las glándulas de Meibomio, aunque también por el estilo de vida actual (nuevas tecnologías, contaminación ambiental). El porcentaje va aumentando, afectando, mayormente, a mayores de 50 años, aunque cada vez aparece antes, pudiendo provocar limitaciones físicas y visuales. Por ello, es fundamental su detección precoz, diagnóstico y un tratamiento adecuado. Entre los tratamientos, los sustitutos suelen ser la primera elección. El objetivo del estudio es analizar y actualizar el tratamiento sustitutivo lagrimal para paliar el SOS mediante una revisión bibliográfica.

Las lágrimas artificiales deben cumplir unos requisitos en cuanto a esterilidad, osmolaridad, pH, tensión superficial y viscosidad. Sin olvidar sus funciones: la humectación, lubricación, hidratación y adhesión a la superficie ocular. Existen diferentes tipos de sustitutos; soluciones salinas, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, polímeros sintéticos, lágrimas con componente lipídico, osmoprotectores y conservantes. Las formulaciones multidosis requieren conservantes, que pueden provocar toxicidad. La tendencia actual es evitarlos con sistemas filtrantes o monodosis.

Concluyéndose que los sustitutos lagrimales deben ser estériles y no tóxicos, deben lubricar y humectar la superficie ocular, contener un nivel de viscosidad medio para no afectar a la visión y el mayor tiempo de permanencia posible. El ácido hialurónico (HA) es uno de los componentes más reconocidos y utilizados por la mayoría de los pacientes con SOS. Si la trehalosa se combina con HA dará lugar a propiedades hidratantes y antioxidantes.

El sustituto pionero fue el suero fisiológico, seguido de espesantes que causaban visión borrosa, y para contrarrestarla se usó alcohol polivinílico. Los polímeros constan de gran tiempo de acción.

El óptico-optometrista debe conocer esta patología, su diagnóstico, las opciones terapéuticas y sus efectos, derivando al especialista cuando sea necesario.

Palabras clave: ojo seco, lágrimas, sustitutos lagrimales, tratamiento.

Keywords: dry eye, tears, tears substitutes, treatment.

ÍNDICE

1.	Introducción.....	4
1.1	Anatomía del ojo	4
1.2	Anatomía del sistema lagrimal	5
1.2.1	Sistema secretor	5
1.2.2	Sistema de distribución	6
1.2.3	Sistema de drenaje	6
1.2.4	La película lagrimal	7
1.3	Patología de la secreción lagrimal: Ojo seco.....	10
1.3.1	Clasificación etiológica de ojo seco	12
1.3.2	Cuestionarios sintomatológicos.....	14
1.3.3	Métodos diagnósticos del ojo seco	15
1.3.4	Métodos de tratamiento del ojo seco	16
1.4	Sustitutos lagrimales.....	18
2.	Hipótesis	21
3.	Objetivos.....	21
4.	Metodología.....	21
5.	Resultados	22
5.1	Actualización de sustitutos lagrimales en el tratamiento del ojo seco	22
5.1.1	Características fisicoquímicas	23
5.1.2	Características ideales	24
5.2	Clasificación de lágrimas artificiales según la composición química de su principio activo principal.....	25
5.2.1	Solución salina	25
5.2.2	Monosacáridos y Disacáridos	26
5.2.3	Potenciadores de la viscosidad.....	26
5.2.4	Lágrimas con componente lipídico	29
5.2.5	Conservantes	29
5.2.6	Osmoprotectores.....	30
5.2.6	Coenzima Q10.....	31
6.	Discusión.....	32
7.	Conclusiones	33
8.	Bibliografía.....	35

1. Introducción

1.1 Anatomía del ojo

El ojo es el órgano responsable del sentido de la vista en los seres vivos. En los humanos, tiene forma de esfera, un peso aproximado de 7,5 gramos y una longitud axial de 24 mm en condiciones normales. Está formado principalmente por tres capas, desde la periferia hacia el interior; la capa externa, la capa media o úvea y la capa interna o retina (Cánovas et al., 2016).

La capa externa es una capa fibrosa constituida por un segmento anterior y central, la córnea, que es una lente transparente gracias a la cual entra la luz dentro del ojo y permite enfocar la imagen en la parte posterior del mismo. Y, el resto, compuesto por fibras de colágeno, de color blanco, la esclerótica. Dentro de esta última diferenciamos tres subcapas; la epiesclera, el estroma escleral y la lámina fusca. Su función, la protección del contenido ocular y de las capas más profundas (Latarjet y Ruiz, 2004).

La capa media, vascular, está formada anteriormente por el iris (que limita el paso de la luz dentro del ojo y favorece el enfoque de la imagen) y el cuerpo ciliar (que produce el humor acuoso, líquido transparente que permite mantener una presión estable en el ojo y permite el paso de la imagen) y, posteriormente, por la coroides, que se encarga de proveer vasos para nutrir al ojo (Cánovas et al., 2016).

La capa interna o nerviosa se compone principalmente por la retina, órgano receptor de las impresiones lumínicas situado entre la coroides y el vítreo. Su función es percibir y organizar la información visual y posteriormente mandar esa información al cerebro mediante el nervio óptico. En ella se describe el polo posterior, donde figura la papila (proyección de todas las fibras nerviosas de la retina del ojo conformando el nervio óptico), mácula (zona más sensible de la retina responsable de la visión central) y los principales vasos nutricionales de la retina. El ecuador y periferia que conforma el resto de la retina es el responsable de la visión periférica. (Latarjet y Ruiz, 2004).

Además de estas tres capas, el interior ocular contiene una lente transparente biconvexa de +22 dioptrías llamado cristalino, cuya función es variar su potencia dióptrica, que consigue mediante cambios de tamaño mediante (gracias a) el músculo ciliar para permitir el enfoque de la imagen a diferentes distancias, proceso llamado acomodación. Existen dos cámaras -anterior y posterior-, situadas entre el cristalino y la córnea, separadas por el iris y comunicadas por la pupila. El humor acuoso es otro componente presente en las dos

cámaras citadas anteriormente, encargado de proporcionar al cristalino los nutrientes necesarios para su metabolismo, ya que este no dispone de riego sanguíneo propio, además de drenar sus desechos (Cánovas et al., 2016).

Existe también una cámara vítrea situada detrás del cristalino, cuyo principal componente es el humor vítreo, gel transparente que colabora en el mantenimiento de la forma del globo ocular al ocupar aproximadamente dos tercios de este, además de nutrir a la lente de la misma manera que el humor acuoso (Cánovas et al., 2016; Latarjet y Ruiz, 2004).

El aparato de protección y motor del ojo está compuesto por las estructuras accesorias o anexos del ojo, como son los párpados, la conjuntiva, los músculos extraoculares y el sistema lagrimal (Latarjet y Ruiz, 2004).

1.2 Anatomía del sistema lagrimal

El aparato lagrimal se divide en tres partes, el sistema secretor, encargado de producir la lágrima, el sistema distribuidor de la misma y el sistema de drenaje a través del cual la lágrima es eliminada (García, 2015).

1.2.1 Sistema secretor

El sistema secretor del aparato lagrimal es el encargado de producir la lágrima. Está formado por:

- Las células caliciformes son secretoras de la capa mucosa de la película lagrimal (Mayorga, 2008).
- La glándula lagrimal principal esta inervada por el sistema simpático y parasimpático y es la encargada de la secreción lagrimal refleja. Se localiza en la zona temporal superior de la órbita, adentrándose en la fosa lagrimal (Sales, 2013) (Bartra y Arrondo, 2003).
- Las glándulas lagrimales accesorias secretan, junto a la principal, la capa acuosa de la lágrima. Se ocupan de la secreción lagrimal basal y son inervadas por el sistema simpático. Dentro de ellas se diferencian dos tipos, las glándulas de Krause y las de Wolfring (Bartra y Arrondo, 2003).
- Las glándulas de Meibomio, de Moll y Zeiss son las productoras de la capa lipídica lagrimal (Mayorga, 2008).

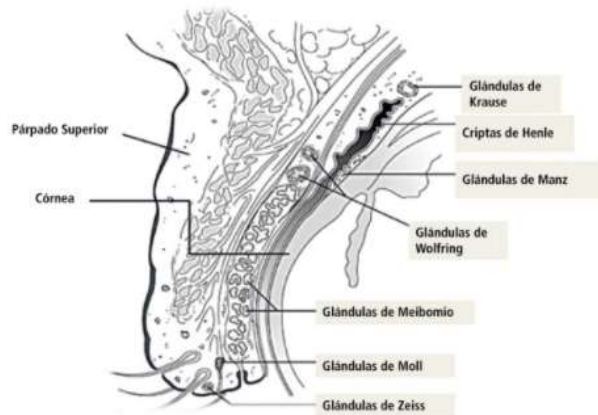
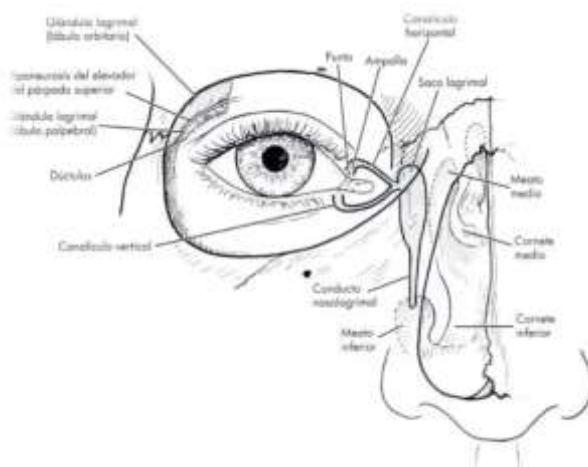


Figura 1. Composición del sistema secretor de lágrima (Kantor, 2010)

1.2.2 Sistema de distribución

La lágrima o la película lagrimal se distribuye por toda la superficie corneal gracias al movimiento del parpadeo controlado por los párpados (Figura 3) (Kanski, 2010).

1.2.3 Sistema de drenaje



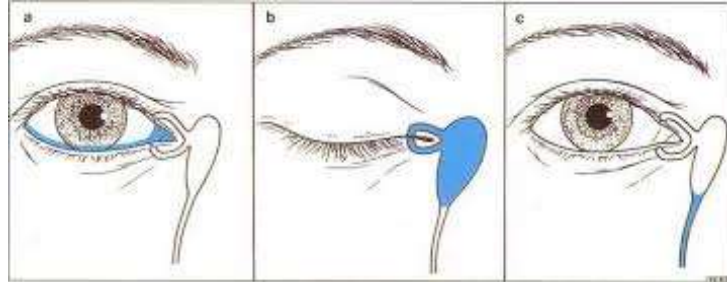
El sistema excretor o de drenaje, como se observa en la figura 2, inicia en los puntos lagrimales, situados en los extremos de ambos bordes palpebrales (superior e inferior) siendo estos colectores de la lágrima. Seguidamente encontramos los canalículos o conductos lagrimales que tienen un

primer recorrido vertical de 2 mm partiendo de las ampollas, seguido de uno horizontal de 8 mm hasta el canalículo común, vertiendo finalmente en el saco lagrimal. Este está limitado por la cresta lagrimal anterior, equivalente a la porción frontal del hueso maxilar, y posterior, equiparable al hueso lagrimal. Entre el canalículo común y el saco existe un pliegue llamado válvula de Rosenmüller que imposibilita el retroceso de la lágrima a los canalículos. Finalmente se encuentra el conducto nasolagrimal para lograr la comunicación entre el saco y la fosa nasal a nivel del meato inferior. Entre este meato y el conducto citado anteriormente se ubica otro pliegue llamado válvula de Hasner, que impide el reflujo lagrimal (Kanski, 2010) (Yépez, 2020).

Una gran parte del componente acuoso de la lágrima, secretada por las glándulas lagrimales, se evapora a consecuencia del tamaño de la apertura palpebral, de la frecuencia de parpadeo y de las condiciones ambientales (Kanski, 2010).

El recorrido del resto de las lágrimas para su eliminación se explica en la figura 3:

Figura 3. Fisiología del mecanismo del bombeo lagrimal (Kanski, 2010).



En la figura 3 se aprecia el mecanismo de acción de la bomba lagrimal descrita por Rosengren-Doane. Consiste en que las lágrimas recorren ambas franjas marginales, superior e inferior, para llegar a los canaliculos lagrimales, eliminándose el 70% a través del canalículo inferior (a). Con el objetivo de que las lágrimas lleguen del canalículo al saco lagrimal, al parpadear el músculo orbicular pretarsal abrevia la longitud del canalículo y desplaza el punto lagrimal hacia la zona medial y el orbicular preseptal, en su porción lagrimal, se contrae expandiendo el saco y provocando una presión negativa (b). Al dejar de parpadear, con los ojos abiertos, los músculos se relajan y el saco se contrae provocando así una presión positiva que lleva la lágrima hasta la nariz recorriendo el conducto nasolagrimal. Además, los puntos lagrimales se desplazan hacia los laterales y los canaliculos se vuelven a extender (c) (Sales, 2013; Kanski, 2010).

1.2.4 La película lagrimal

La lágrima es un importante y fundamental componente del ojo humano. Líquido transparente que forma la capa más externa del ojo. Tiene diversas funciones: nutrición de la superficie ocular, concretamente de la córnea (Blázquez García, 2014); una función óptica -es la primera lente del dioptrio ocular (entre el aire y la córnea)- y de protección, evitando que se depositen cuerpos o sustancias extrañas. También favorecido por el barrido que realizan los párpados.

Los párpados son membranas movibles ascendentes y descendentes que recubren el globo ocular anteriormente. Cada ojo consta de un párpado inferior y otro superior, siendo este último el de mayor extensión. Su función principal es proteger al ojo de la desecación durante el sueño, de radiaciones de luz nocivas y de cualquier agente extraño, además de distribuir correctamente la película lagrimal. Asimismo, crean una superficie regular óptica y refractiva haciéndolos participes en el mecanismo óptico de la visión (Tovilla, 2019).

Para recuperar la superficie de la lágrima o la película lagrimal se requiere de un reflejo fisiológico al parpadear, buen contacto entre la superficie corneal y los párpados y un epitelio corneal regular (Kanski, 2010).

La película está formada del interior al exterior por tres capas; la capa mucosa, capa acuosa y capa lipídica, tal y como se muestra en la figura 4 (Kanski, 2010).

La **capa intrínseca o mucosa** se encarga de la adhesión de la lágrima a la superficie corneal para promover un epitelio regular y liso. Cuenta con un grosor de entre 0,6 y 1 μm y es producida por las células caliciformes mediante la secreción de glicoproteínas hidratadas que dan lugar a la mucina. Entre sus principales acciones está la disminución de la tensión superficial para proveer al epitelio corneal humectabilidad y protección, además de su acción bacteriostática (Mayorga, 2008).

La **capa intermedia o acuosa** es secretada por las glándulas lagrimales accesorias de Krause y Wolfring y por la glándula lagrimal principal, siendo esta última la principal productora del componente acuoso de la lágrima (95%) y la única responsable de la secreción lagrimal refleja, es decir, cuánto mayor sean las agresiones extrínsecas mayor cantidad de lagrime secretará. La secreción lagrimal basal es permanente y la llevan a cabo todas las glándulas lagrimales, tanto principales como accesorias. Es la porción más gruesa de la película lagrimal ocupando un 98% de la misma, en concreto 7 μm (Blázquez García, 2014; Mayorga, 2008).

Entre sus funciones se encuentra el suministro de oxígeno al epitelio corneal, la función antimicrobiana e inmunológica, que radica en que la lágrima defiende al ojo frente a microorganismos o cualquier agente externo que ponga a este en riesgo, la función limpiadora ya que la lágrima se considera una vía para eliminar cuerpos extraños y permite el paso de leucocitos después de alguna lesión, la función lubricante y humectante facilitan el parpadeo y evitan la sequedad ocular, y por

último, debe proporcionar una superficie óptica regular, ya que esta revoca las irregularidades de la superficie corneal (Mayorga, 2008) (Kanski, 2010).

La **capa oleosa o lipídica** es creada minoritariamente por las glándulas de Zeis y Moll y mayoritariamente por las glándulas sebáceas, llamadas glándulas de Meibomio, que impiden la evaporación de la lágrima al conservar la humedad ideal en la superficie corneal. Esto ocurre gracias a que estas glándulas son una mezcla de ésteres serosos, esteroides, colesterol, lípidos polares y ácidos grasos que se funden a temperatura ambiente y dan lugar a esta fina película lipídica con 0,1 μm de grosor. Otra de las funciones de esta capa es sostener la fase acuosa para que así la lágrima no se derrame, este desbordamiento también lo evitan los lípidos segregados por las glándulas de Meibomio que actúan como un obstáculo hidrofóbico. Otra misión de esta pequeña película es mantener los párpados lubricados y aumentar la tensión superficial (Gálvez et al., 1998) (Mayorga, 2008).

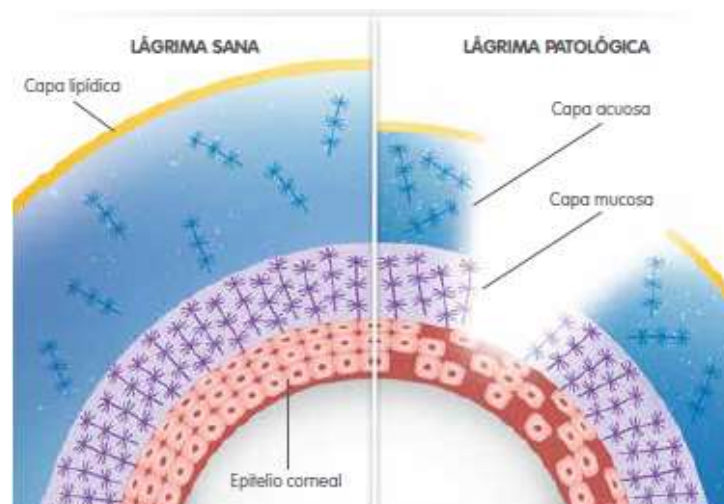


Figura 4: Estructura de la película lagrimal sana y patológica. (Merayo-Lloves et al., 2017)

La composición de la lágrima cambia constantemente en función a los estímulos que recibe de la unidad funcional lagrimal. Entre sus componentes destacan el agua, electrolitos, mucinas, proteínas (lisozima, inmunoglobulinas, citoquinas y factores de crecimiento), lipocalina, proteasas (MMP9), neurotransmisores (SP, CGRP), pequeñas moléculas (como el retinol o la vitamina C) y lípidos (polares, no polares, ácidos grasos y triglicéridos), entre otros. La composición es compleja y, cualitativamente, se asemeja a la composición del plasma sanguíneo (Tabla 1) y es por ello por lo que este

se usa en el tratamiento de ojo seco grave (Merayo-Lloves, 2017; Benitez del Castillo, 2020).

Tabla 1. Comparación de la composición entre las lágrimas y el plasma (Benitez del Castillo, 2020)

	Proteínas totales	Lisozima	Lactoferrina	Albúmina	Ig A	EGF	Vit A
Lágrimas	7.37 g/l	2.4 g/l	1.5 g/l	54 mg/l	411 mg/l	1.66 ng/ml	16 ng/ml
Plasma	68-82 g/l	4-15 g/l	ND	35-55 g/l	0.9-4.5 g/l	0.72 ng/ml	883 ng/ml
	Vit C	TGFβ	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
Lágrimas	117 µg/ml	247(M)/ 180(F)pg/ml	145 mEq/l	24.1 mEq/l	1.5 mM	128 mM	26 mM
Plasma	7-20 µg/ml	147 pg/ml	135-146 mEq/l	3.5-5 mEq/l	1.1 mM	96-108mM	21-29 mM

IgA: inmunoglobulina A; EFG: factor de crecimiento epitelial; TGFβ: factor de crecimiento transformante beta; M: en hombres; F: mujeres; ND: no determinado

1.3 Patología de la secreción lagrimal: Ojo seco

El síndrome del ojo seco es una enfermedad muy habitual en nuestra sociedad, al tener una prevalencia del 15-30%, que altera la calidad de visión por las molestias y alteraciones visuales que produce, asimismo se ve mermada la calidad de vida. Esta afección es más habitual en mujeres y es proporcional a la edad, es decir, cuanto mayor es la edad, mayor será el riesgo que sufrir sequedad ocular (Zumieta y Barbarías).

Un informe de TFOS DEWS II (Tear Film and Ocular Surface Society) revisa los estudios de prevalencia del síndrome del ojo seco (SOS) publicados en todo el mundo entre 2005 y 2015, variando esta prevalencia entre el 5% y el 50% en estudios donde el diagnóstico se basó en síntomas con o sin signos; en los estudios basados principalmente en signos alcanzó un 75 %, y se situó entre un 8,7-30,1% en los estudios donde se combinaban síntomas y signos, ya que un porcentaje considerable de pacientes presentan SOS de manera asintomática. La disfunción de glándulas de Meibomio (DGM), como se verá más adelante, es uno de los factores causantes de esta patología, por ello en mayores de 40 años la prevalencia osciló entre el 38-68%. En un metaanálisis realizado por TFOS DEWS II se mostró un aumento de la prevalencia con la edad, y a partir de los 50 años, una mayor prevalencia en mujeres. Debido al envejecimiento progresivo de la población, estos

resultados apuntan a un aumento de la prevalencia del ojo seco en el futuro (Merayo et al., 2017)

En 1995, el Instituto Nacional del Ojo (NEI) define por primera vez el ojo seco como “un trastorno de la película lagrimal debido al déficit lagrimal o a una evaporación lagrimal excesiva que causa daño en la superficie ocular interpalpebral y se asocia a los síntomas de molestar ocular” (Craig et al., 2017).

La definición más reciente que se tiene del ojo seco es de 2017, descrita por la sociedad de la película lagrimal y superficie ocular (TFOS) como “una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que provoca síntomas y molestias, alteración visual e inestabilidad de la película lagrimal con daños potenciales en la superficie ocular. Va acompañada por un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular” (Craig et al., 2017).

Esta anomalía se produce como respuesta a la disminución de producción lagrimal asociada al envejecimiento, asimismo por la disfunción de las glándulas de Meibomio en mujeres, debido a la reducción de los niveles hormonales, menor número de andrógenos frente a estrógenos, que intervienen en la regulación de la capa lipídica lagrimal. Otros factores muy relevantes en la actualidad son el uso continuo de pantallas digitales, las condiciones ambientales que se crean artificialmente, el uso prolongado de lentes de contacto, etc. (Zumieta y Barbarías).

El principal síntoma de la sequedad ocular es la sensación de cuerpo extraño o arenilla que se agravan durante el día, esta sensación se puede acompañar de visión borrosa transitoria, enrojecimiento, escozor, picor, quemazón. Un factor muy importante son las condiciones ambientales, los síntomas pueden aparecer solo durante una época del año o en determinados ambientes como la calefacción o el aire acondicionado (Gálvez et al., 1998).

El signo más relevante en el ojo seco es la queratitis punteada en el tercio inferior de la córnea, acompañado de enrojecimiento conjuntival y epífora. Cuando la enfermedad es severa se puede dar casos de queratitis filamentosa que se caracteriza por una secreción blanca pegada a la córnea (Gálvez et al., 1998).

1.3.1 Clasificación etiológica de ojo seco

Existen dos tipos de ojo seco expuestos en la figura 5, hiposecretor y evaporativo, aunque pueden coexistir ambos tipos ya que la existencia de uno favorece la presencia del otro. Del mismo modo, es mucho más frecuente encontrar un ojo seco evaporativo (Zumietta y Barbarías).

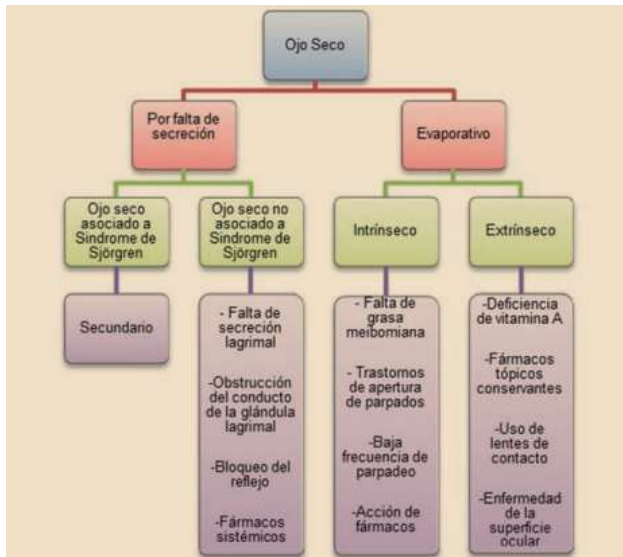


Figura 5. Clasificación etiológica del ojo seco (Fernández et al., 2014)

El **ojo seco evaporativo** viene dado por una rápida evaporación lagrimal. Se produce principalmente por una alteración en la capa externa o lipídica, con una disminución o ausencia de la misma provocada, generalmente, por una disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM). Las causas pueden ser de dos tipos (Zumietta y Barbarías; Kantor, 2010):

✚ Intrínsecas o por alteraciones en los párpados:

- DGM: la evaporación se produce por una deficiencia en la capa lipídica lagrimal. Puede ser causada en primer lugar por una DGM obstructiva o por seborrea meibomiana (hipersecreción y dilatación de las glándulas de meibomio). Secundariamente puede aparecer por rosácea, dermatitis seborreica o atópica, psoriasis, síndrome de Turner, etc. (Vico y Benítez, 2004).
- Anomalías del parpadeo: se produce cuando el ojo está más tiempo en contacto con el aire por disminución de la frecuencia de parpadeo. El Parkinson y el uso de pantallas digitales producen con frecuencia esta enfermedad.

- Alteración en la hendidura palpebral: a mayor hendidura palpebral, mayor tiempo de contacto ojo-aire, mayor riesgo de sequedad ocular.

✚ Extrínsecas o por alteraciones de la superficie ocular:

- Déficit de vitamina A: provocada por la disminución de células caliciformes, alterando la capa mucosa de la lágrima y favoreciendo la evaporación de esta.
- Inestabilidad lagrimal asociada al uso de cosméticos y fármacos
- Lentes de contacto
- Enfermedad de la superficie ocular: la más frecuente es la alergia ocular o conjuntivitis alérgica.

El **ojo seco hiposecretor** se produce debido a alteraciones en las glándulas lagrimales. La causa más común es el síndrome de Sjögren (SS). Se dividen en dos tipos (Zumieta y Barbarías; Kantor, 2010):

✚ Asociado al Síndrome de Sjögren: El SS es una enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas dando lugar a una disminución de la secreción y así alteraciones en la película lagrimal y en la superficie ocular. Se ve afectado el sistema ocular, digestivo, respiratorio, genitourinario y la piel. Puede ser: (Gálvez et al., 1998; Kanski, 2010)

- SS primario: más frecuente en mujeres de mediana edad, los signos más evidentes son la xerostomía o sequedad bucal y la queratoconjuntivitis seca (QCS).
- SS secundario: presenta las mismas características que el primario, pero se une a una enfermedad autoinmune distinta subyacente, como puede ser artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

✚ No asociado al Síndrome de Sjögren:

- Déficit lagrimal primario: la más común es la hiposecreción acuosa relacionada con la edad, aunque también se da por enfermedades en las glándulas principales, como la alacrimia congénita o Síndrome de Allgrove.
- Déficit lagrimal secundario: se altera la secreción lagrimal por una infiltración inflamatoria o de otros orígenes de las glándulas lagrimales, como la sarcoidosis o el linfoma.
- Obstrucción de las glándulas lagrimales por conjuntivitis cicatriciales: El Síndrome de Stevens Johnson y el tracoma están relacionados

- Hiposecreción por bloqueo nervioso o denervación: se puede producir por la instilación de anestesia tópica, una lesión en el trigémino o inhibición farmacológica
- Cirugías refractivas, de cataratas, de glaucoma, etc.
- Otras causas menos comunes son la Diabetes mellitus o pseudoexfoliación

1.3.2 Cuestionarios sintomatológicos

El seguimiento de la sintomatología crónica en pacientes con ojo seco, siendo muchos de ellos usuarios de lentes de contacto, es necesario, aunque difícil. Para ello se utilizan diversos **cuestionarios validados**. Además del OSDI (Ocular Surface Disease Index), existen otras encuestas sobre la superficie ocular disponibles, tales como Dry Eye Questionnaire-5 (DEQ-5), Ocular Comfort Index (OCI), McMonnies Dry Eye Questionnaire (MQ) y Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) (Salvestrini, 2018).

El cuestionario OSDI es uno de los test para detectar el ojo seco más usados en la actualidad. Sirve para evaluar el índice de afectación del síndrome de ojo seco sobre la superficie ocular. Está formado por 12 preguntas, divididas en tres sub-escalas; síntomas oculares, actividades diarias y factores ambientales, que miden la frecuencia de los síntomas de un paciente. Las respuestas se muestran en una escala de 0 a 4, siendo 0 “en ningún momento” y 4 “todo el tiempo”. La puntuación final se obtiene a partir de la siguiente fórmula (Zumietta y Barbarías):

$$OSDI = \frac{(\textit{suma de la severidad de todas las preguntas respondidas}) \cdot 100}{(\textit{total de las preguntas respondidas}) \cdot 4}$$

El resultado obtenido por la fórmula varía de 0 a 100, cuanto mayor sea el valor obtenido, mayor será la severidad del ojo seco. Así podemos distinguir entre distintos valores, una puntuación entre 0 y 12 corresponde a sujetos normales, entre 13 y 22 sufrirá ojo seco leve/moderado, entre 23 y 48 ojo seco moderado/severo (Oftalvist, 2018).

1.3.3 Métodos diagnósticos del ojo seco

Para el diagnóstico de la sequedad ocular es fundamental una anamnesis detallada, ya que aquí se incluirán factores de riesgo que servirán de mucha ayuda al profesional sanitario que lleve el caso.

Medir la agudeza visual funcional (AVF) es de suma importancia para detectar alteraciones en la visión en pacientes con ojo seco, se mide la agudeza visual con un optotipo con anillos de Landolt y realizar medidas a lo largo del tiempo para ver los cambios que se producen, ya que si se ve disminuida con el paso del tiempo se sospecharía de ojo seco. Esta técnica surgió porque muchos pacientes referían una pérdida visual en ciertas horas del día, sin embargo, presentaban resultados normales en la medida de la agudeza visual convencional. También es muy importante para detectar alteraciones en la agudeza visual con el paso del tiempo en pacientes con ojo seco operados de cirugía LASIK o para evaluar si el tratamiento que se está iniciando es efectivo (Dodru et al., 2008).

La sensibilidad al contraste también puede verse alterada en pacientes con ojo seco, por lo que es importante analizarla. Además, también hay que prestar atención a los anejos (párpados, pestañas), movimiento y posibles alteraciones en los párpados y observar si existen inflamaciones o infecciones oculares (García et al., 2007; Puell et al., 2006).

Actualmente, existen pruebas comunes y específicas para el diagnóstico de los dos tipos de ojo seco. Entre las comunes, está presente el BUT (Break-up time) y el NIBUT (No Invasive Break-up Time), ambas son test cualitativos que miden la estabilidad de la película lagrimal y la calidad de la misma, con la única diferencia que el primero es un método invasivo, ya que hay que instalar fluoresceína en el ojo, y el segundo no lo es, se lleva a cabo proyectando una imagen en la superficie de la córnea y se mide el tiempo que tarda esta en deformarse desde el último parpadeo utilizando diferentes miras proyectadas. El test de Schirmer y el test del rojo fenol son métodos invasivos que detecta la insuficiencia acuosa de la lágrima. También se mide la osmolaridad lagrimal mediante el osmolarímetro, que se verá aumentada por encima de 308 mOsm/l según la severidad y la tinción con fluoresceína o verde lisamina para evaluar la afectación de la superficie ocular y del margen palpebral. Es importante la detección de biomarcadores inflamatorios de la lágrima, como la Metaloproteinasa 9 de la matriz

(MMP-9), aumentada en esta patología (Zumieta y Barbarías; Pinto et al., 2011; García-Resúa et al., 2005).

Específicamente, se emplean diferentes técnicas según el tipo de ojo seco que el paciente sufra. El ojo seco hiposecretor se diagnostica a través de la medida de la altura del menisco lagrimal en la OCT o videoqueratoscopía, que, en este estado, estará por debajo de 0,2 mm, es decir, disminuido. También se hace el test de Schirmer, estando por debajo de 5 mm, siendo el valor normal de 10 mm (Zumieta y Barbarías).

El ojo seco evaporativo se diagnostica midiendo el tiempo de rotura lagrimal mediante videoqueratoscopía (no invasivo o NIBUT) o fluoresceína (BUT), se afirma esta enfermedad cuando el tiempo no supera los 10 segundos, también se valoran las glándulas de Meibomio y los párpados mediante interferometría, evalúa turbidez y dinámica la capa lipídica lagrimal ya que si el grosor es menor de 60 nm se demuestra esta anomalía, y mediante meibografía (Zumieta y Barbarías).

1.3.4 Métodos de tratamiento del ojo seco

Encontrar el tratamiento ideal del ojo seco es complejo ya que la causa que propicia su aparición normalmente no tiene un tratamiento específico. Las opciones de tratamiento son muy amplias y por ello hay que optar por la alternativa más adecuada según las necesidades, los síntomas y la naturaleza de la enfermedad del paciente (Gálvez et al., 1998).

Las alternativas posibles para paliar los síntomas del ojo seco son:

- ✚ **Tratamiento etiológico:** se emplea solo en caso de existencia de enfermedad general, localizando así la causa exacta para solucionar dicha enfermedad antes de plantear cualquier otro tratamiento (Jones et al., 2017).
- ✚ **Tratamiento ambiental:** para paliar los síntomas del ojo seco es importante evitar los ambientes secos, el frío, el viento, la contaminación, así como la calefacción o el aire acondicionado (Jones et al., 2017).
- ✚ **Tratamiento higiénico-dietético:** a usuarios de LC se recomienda cuidar la higiene del ojo modificando así la frecuencia de sustitución de sus lentes o el tipo de estas y la solución única que use. Una suplementación oral de Omega 3

hace que los síntomas de sequedad ocular mejoren (Papas et al., 2013; Gatell-Tortajada, 2016).

✚ **Tratamiento sustitutivo:** es el tratamiento por excelencia y más frecuente para el ojo seco al sustituir las lágrimas por una lágrima artificial que mejora la calidad de vida del paciente al aliviar sus síntomas y al estabilizar, humidificar y lubricar la superficie ocular. Su administración se realiza por vía tópica sobre el epitelio corneal, así confiere una biodisponibilidad alta al aplicarse justo en el lugar de acción. Los principios activos más importantes de las lágrimas artificiales son el ácido hialurónico, la carmelosa y la trehalosa, como vamos a ver a continuación, y las que mayor tolerancia tienen en la sociedad son las que no presentan conservantes (Gálvez et al., 1998; Torras y Moreno, 2006).

✚ **Tratamiento local:** se usan fluidos biológicos como el suero autólogo, un colirio preparado a partir de la sangre del paciente sin anticoagulantes y sometida a un proceso de centrifugado, siendo sus componentes principales los factores de crecimiento, la vitamina A, fibronectina y albúmina además de inmunoglobulina G, lisozima y factores del complemento que actúan como bactericida y bacteriostático. La aplicación de luz pulsada intensa (IRPL) es un tratamiento reciente usado en el ojo seco evaporativo, usándose de forma específica en alteraciones de las glándulas de Meibomio (DGM). Esta luz actúa sobre las telangiectasias (arañas vasculares) destruyéndolas e inhibiendo los mediadores que causan inflamación en las glándulas de Meibomio (Jover et al., 2011; López et al., 2007; Miotto et al., 2018; Cosentino y Rodríguez, 2019).

✚ **Tratamiento quirúrgico:** se llevan a cabo en caso de oclusión de los puntos o canalículos lagrimales y alteración palpebral. La queratitis grave que no puede ser tratada mediante otros medios se cura realizando una tarsorrafia, cierre total o parcial de los párpados temporal o permanentemente. Los injertos de membrana amniótica se usan cuando el ojo seco es severo (Jones et al., 2017).

Además de los tratamientos citados anteriormente, para tratar el ojo seco también se puede llevar a cabo la estimulación y modificación de la secreción lagrimal, y de igual manera la conservación de esta. La estimulación se suele llevar a cabo por la acción de un beta-adrenérgico y la conservación se consigue taponando temporal o permanentemente el conducto nasolagrimal (Gálvez et al., 1998; Jones et al., 2017).

La mayoría de las veces el primer tratamiento elegido no es que mejor resultado da, por lo tanto, es necesario una rotación de productos para así ir probando hasta dar con el más idóneo para dicho paciente (Fernández et al., 2014).

1.4 Sustitutos lagrimales

El primer sustituto de la lágrima fue el suero fisiológico isotónico proporcionando un alivio instantáneo pero efímero. Para suplir esta corta acción se comenzaron a usar espesantes, como la metilcelulosa, con el inconveniente de causar visión borrosa, por ello en los años 60 se entabló el uso de alcohol polivinílico que no altera tanto la calidad visual (Torras y Moreno, 2006).

A partir de 1970 prosperan productos bioadhesivos basados en polímeros con el objetivo de aumentar el tiempo de acción, así mismo se consiguió una acción de hora y media después de su instilación (Torras y Moreno, 2006).

En 1980 se comercializó insertos de lágrima artificial se liberación lenta, como bastones de hipromelosa que se diluyen lentamente sobre la córnea, obteniendo un tiempo de acción de 6 a 12 horas. La desventaja de estos insertos es coste elevado y la difícil utilización, por eso en España su uso es infrecuente (Torras y Moreno, 2006).

En las últimas décadas se han utilizado productos con componentes emolientes de uso nocturno, aunque se hicieron con el fin de lubricar la superficie con el parpadeo y complementar el uso con otras sustancias diurnas, ya que producen visión borrosa y no hidratan la superficie (Torras y Moreno, 2006).

Hace unos años se produjo una gran mejora en las lágrimas artificiales ya que llegaron al mercado envases monodosis con ausencia de conservantes, y consecuentemente la ausencia de hipersensibilidad (Torras y Moreno, 2006).

Una lágrima artificial está formada en un 97-99% por agua, además de solución salina, sustancias para aumentar la permanencia en la superficie y conservantes, aunque estos últimos pueden causar hipersensibilidad y para acabar con ese problema existen monodosis que no requieren de estos conservantes. Así mismo, son muy útiles las pomadas oftálmicas, como la vaselina, que mantienen la superficie ocular húmeda, sobre todo por la noche (Gálvez et al., 1998).

Para llevar a cabo este tratamiento se deben tener en cuenta varios factores. Las lágrimas artificiales se utilizan especialmente cuando existe DGM y al principio, se debe usar frecuentemente según la gravedad hasta llegar progresivamente a un máximo de cuatro dosis diarias. Su composición ideal debería ser viscosa y viscoelástica para mantener la hidratación y promover su extensión por todo el ojo. La elección dependerá de la naturaleza de la enfermedad y del nivel económico del paciente (Fernández et al., 2014).

Tabla 2. Propiedades que aportan a la película lagrimal según los componentes de la lágrima artificial (Fernández et al., 2014)

Componentes	Propiedades
Monosacáridos y disacáridos	
Glicerol	Emoliente y emulcente
Sacarosa	Surfactante
Dextrosa	Osmolito y nutriente
Sorbitol	Isotonizante
Manitol	Lubricante
Polisacáridos	
Mucílagos derivados de la celulosa	
Metilcelulosa (hipromelosa), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa (carmelosa)	Viscosizante y bioadhesivas
Mucílagos no celulósicos	
Alginatos, goma xantana, goma guar	Viscosizante y bioadhesivas
Mucopolisacáridos	
Hialuronato sódico (ácido hialurónico), heparina	Viscosizante
Polímeros sintéticos	
Derivados del vinilo	
Polivinil alcohol	Bioadhesión
Carbómero	Bioadhesión
Ácido poliacrílico	Viscosizante
Policarbofilos	Emolientes
Polivinil pirrolidona	Surfactante no iónico
Derivados de etilenglicol	
Polietilenglicoles	Surfactante y bioadhesión
Polioxietilén- polipropilenglicol	Bioadhesivos
Lípidos	
Lanonina	Surfactante
Parafina	Nutriente
Lecitina	Viscosizante
Liposomas con ácidos grasos y vitaminas	Formadores de la capa lipídica

En la tabla 2, se exponen las propiedades que va a aportar cada componente a la película lagrimal.

Tanto los monosacáridos como los disacáridos aportan a la lágrima propiedades osmóticas, lubricantes y nutritivas. El más común es el sorbitol, aunque en algunos productos se ha sustituido por el manitol (Torras y Moreno, 2006).

Entre los polisacáridos se encuentran los mucílagos, que son espesantes vegetales, por lo que producirán visión borrosa en mayor o menor proporción en función de la viscosidad del producto. Los más usuales son los derivados de la celulosa ya que no influyen en la presión osmótica ni en tensión superficial de la lágrima por su elevada viscosidad. Dentro de este grupo, el más frecuente es la carmelosa y la hipromelosa, siendo este último el que mayor experimentación clínica tiene. Con respecto a los no celulósicos, la goma guar puede dar lugar a un producto viscoso con propiedades similares a la mucina lagrimal, aumentándose así el tiempo de acción en el ojo y la humectación. Los mucopolisacáridos tienen viscosidad variable, y como consecuencia menor visión borrosa, y menor tensión superficial, por lo que se asemejan mucho a la lágrima. Aquí el más frecuente es el ácido hialurónico, con mayor concentración y tiempo de permanencia junto con propiedades cicatrizantes y antioxidantes (Torres y Moreno, 2006; Fernández et al., 2014).

En los polímeros sintéticos derivados de vinilo, el alcohol polivinílico con baja viscosidad y tensión aumenta el tiempo de acción, el polivinil pirrolidona reduce la tensión en la superficie favoreciendo su extensión y la humectación, el ácido poliacrílico con alta viscosidad, pero baja tensión teniendo así mayor tiempo de contacto. Los derivados de etilenglicol se usan para la higiene palpebral y lentes de contacto, en ellos la viscosidad es directamente proporcional al peso molecular, disminuyendo la tensión y aumentando la adherencia (Torras y Moreno, 2006).

Los lípidos más usados son la lanolina y la parafina, ambas con propiedades lubricantes recomendadas para el ojo seco severo. Suelen tener uso nocturno por la visión borrosa que producen (Torras y Moreno, 2006).

Los productos que contienen carbómeros o polivinil alcohol no requieren una frecuente administración, en cambio, la metilcelulosa o hipromelosa si la requiere. (Fernández et al., 2014)

Los conservantes pueden producir irritación, por ello no se recomiendan para pacientes usuarios de lentes de contacto, ni para los que requieren administración de lágrimas artificiales continua, ni para usuarios de otros colirios, ni embarazadas. (Fernández et al., 2014)

2. Hipótesis

En nuestra sociedad, el ojo seco está en pleno auge, ya que, como se ha dicho anteriormente, el 75% de la población sufren sus síntomas y de ahí su importancia. Su afección sobre el sistema visual limita mucho la calidad de vida de la persona que lo padece, es por eso por lo que debemos diagnosticarlo y tratarlo precozmente para así evitar efectos secundarios y secuelas irreversibles. Ante la falta de tratamientos curativos eficaces, se dispone de medios terapéuticos alternativos que mejoran la sintomatología y, por ende, frenan el avance de esta patología. El avance de este tipo de tratamiento los últimos años y su diversidad, es de suficiente interés para realizar una actualización sobre los sustitutos lagrimales utilizados en la patología del ojo seco.

3. Objetivos

El fin de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica para conocer los diferentes sustitutos lagrimales utilizados en la patología de la superficie ocular, concretamente, en el Síndrome de Ojo Seco.

4. Metodología

Es un estudio retrospectivo, de tipo bibliográfico. Se ha buscado información sobre el ojo seco y su tratamiento sustitutivo de lagrimas durante el periodo del 4 de febrero de 2021 hasta el 17 de junio de 2021. El tiempo dedicado a la búsqueda de bibliografía y su análisis han sido aproximadamente tres meses, como se ha dicho anteriormente, la introducción, los resultados y la discusión ocupó la mitad del tiempo de la búsqueda de información.

Se inició, con un conocimiento específico de la patología que se trataba, el ojo seco. Incluyéndose los diferentes tipos de ojo seco existentes, las causas, la película lagrimal y los métodos diagnósticos.

Para ello se utilizaron herramientas de tipo virtual como es internet. Se eligieron palabras claves con la que realizar búsquedas en los principales buscadores virtuales (Google Academic, Pubmed...).

Así, se ha realizado una revisión en Pubmed con las siguientes palabras clave: “dry eye” y “tears”. Aparte de todos los artículos encontrados, se han usado varios libros académicos citados posteriormente en la bibliografía.

A continuación, se pasó a buscar exhaustivamente distintos tratamientos sustitutivos de lágrima innovadores mediante Google Scholar, Pubmed y Scopus, además de libros digitales como el de Oftalmología clínica. También se han encontrado videoconferencias a partir de las cuales se ha podido tener una visión mas amplia con respecto al tratamiento del ojo seco.

Finalmente, se seleccionaron los artículos más interesantes y recientes referentes al tema para incluirlos en la bibliografía, siguiendo la normativa Vancouver.

La búsqueda de toda esta información será valida para cumplir con los objetivos pertenecientes a este trabajo: actualizar el tratamiento con sustitutos lagrimales.

5. Resultados

Se ha realizado varias revisiones en Pubmed y Google Scholar usando las siguientes palabras clave: “dry eye” y “tears”, en español “ojo seco” y “lágrimas artificiales”, obteniéndose para cada una de las palabras 25311 y 66937 resultados en Pubmed, respectivamente, y en Google Scholar se han buscado artículos desde 2017 hasta la actualidad, encontrándose 14400 y 15200, respectivamente.

5.1 Actualización de sustitutos lagrimales en el tratamiento del ojo seco

Los sustitutos lagrimales o lagrimas artificiales son la base del tratamiento del SOS, ya que lubrican la superficie ocular, pueden reducir la osmolaridad de la lagrima según el producto elegido, actúan contra la inflamación y sustituyen componentes de las lágrimas. Existen productos de base acuosa y de base lipídica. La elección de uno u otro tipo depende de cada caso, porque el tratamiento debe ser individualizado. La frecuencia de administración varia según la intensidad de los síntomas, los hallazgos clínicos y el producto elegido, porque es posible que un paciente asintomático requiera lagrimas artificiales (Merayo et al., 2017).

Hoy en día, existe una gran variedad de lágrimas artificiales, ya que con el paso del tiempo se ha desarrollado y mejorado su composición bioquímica. Se clasifican en función de

existencia o ausencia de conservantes y del tipo de este, del principio activo y de su concentración, etc. (Torras y Moreno, 2006).

5.1.1 Características fisicoquímicas

Las características fisicoquímicas que debe cumplir una lágrima artificial son (Torras y Moreno, 2006; Merayo et al., 2017):

✚ pH: en las lágrimas artificiales debe ser ligeramente alcalino o neutro (7-7.4) para que el epitelio se vea lo menos alterado posible.

✚ Viscosidad: esta propiedad es la resistencia a la fricción entre las moléculas que constituyen un fluido. La lágrima natural es un poco más viscosa que el agua, por lo tanto, una lagrima artificial deben ser isoviscosas o hiperviscosas para proporcionar la mayor lubricación posible. Permite retener la película lagrimal sobre la superficie ocular durante un tiempo mas largo, ya que capta y retiene el agua, también reduce el coeficiente de fricción producido por el parpadeo. Existen tres tipos de lagrimas con distinta viscosidad:

1. Lágrimas poco viscosas: alivia los síntomas transitoriamente, ya que tiene bajo tiempo de permanencia y bajo poder de lubricación.
2. Lágrimas que adaptan la viscosidad a las necesidades del paciente: según la severidad de sequedad ocular se ajusta el sistema de gelificación y viscosidad. La gelificación es progresiva, será mayor cuanto mayor sea el pH de la superficie ocular del paciente. El pH en el ojo seco severo se ve aumentado, es decir, la gelificación será menor en el ojo seco leve que en el severo.
3. Lágrimas con alta viscosidad: poseen mayor poder de lubricación y mayor tiempo de permanencia, pero debido a la alta viscosidad provocan visión borrosa.

Se debe poseer un equilibrio entre la viscosidad lo suficientemente alta para aumentar el tiempo de permanencia y lo suficientemente baja para evitar la visión borrosa.

✚ Osmolaridad: está determinada por la presencia de electrolitos, siendo los más utilizados en estos compuestos el cloruro de sodio, cloruro potásico, cloruro

cálcico y cloruro magnésico. En el ojo seco la osmolaridad se aumenta (hiperosmolaridad) por la disminución de la secreción acuosa o por evaporación, en estos casos aumentan los solutos y las toxinas provocando inflamación en la superficie ocular. La osmolaridad de la lágrima fisiológica oscila entre 300 mOsm/L, pero debemos tener en cuenta que siendo menor a 100 mOsm/L produce irritación ocular y edema corneal. Existen dos tipos de lágrimas artificiales según su osmolaridad:

1. Lágrimas isoosmolares: indicadas para ojo seco leve o ambiental donde la película lagrimal es normal.
2. Lágrimas hipoosmolares: son las más usadas en ojos secos leves/moderados para compensar la hiperosmolaridad patológica que presenta el paciente. También están indicadas en casos de ojo seco evaporativo.

✚ Tensión superficial: es la encargada de expandir las lágrimas por la superficie ocular y determina su humectabilidad. La lágrima artificial consta de agentes surfactantes que hacen que esta tensión disminuya, ya que para que un líquido recubra perfectamente a un sólido la tensión de este líquido deberá ser menor a la del sólido.

✚ Conservantes: el tratamiento crónico con productos que contengan conservantes puede resultar perjudicial para la superficie ocular. Los productos sin conservantes son mejor tolerados, como se demuestra en un estudio en pacientes con SOS moderada o grave, un grupo recibió un tratamiento con conservantes y otro grupo recibió el mismo tratamiento, pero sin conservantes. Los que recibieron el tratamiento sin conservantes mostraron una mejoría significativa de los síntomas, el BUT, la puntuación del test de Schirmer y los resultados de la citología por impresión conjuntival, así como una disminución de las citoquinas inflamatorias y un aumento de los antioxidantes en la lágrima.

5.1.2 Características ideales

Las **características ideales** que debe tener un lubricante ocular es proporcionar una viscosidad alta que permita mantener la córnea hidratada y a la vez una tensión superficial que haga a la lágrima extenderse por todo el ojo sin romperse ni producir visión borrosa. La base de su composición es el agua (97-99%) y

pueden variar en pH, osmolaridad y viscosidad. Esto va a dar las diferencias en cuanto al tiempo de permanencia e interferencia con la visión.

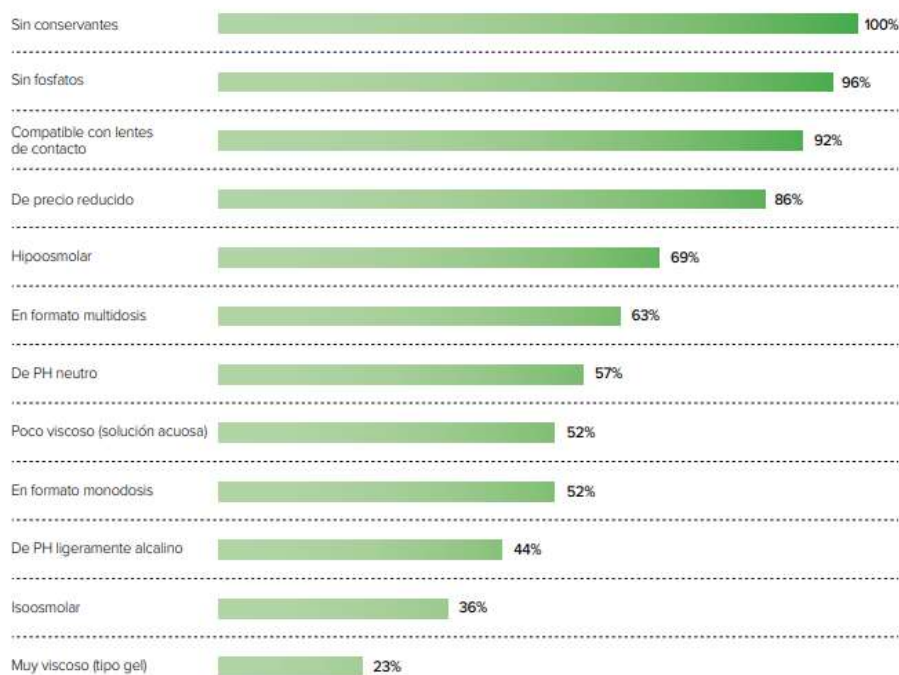


Figura 6. grados de acuerdo sobre las características que debe poseer un sustituto lagrimal (Merayo et al., 2017)

Por lo tanto, como muestra la figura 6, el consenso entre los expertos fue que el sustituto lagrimal ideal no debía tener conservantes ni fosfatos, que fuera compatible con el uso de lentes de contacto y de bajo coste. (Merayo et al., 2017)

5.2 Clasificación de lágrimas artificiales según la composición química de su principio activo principal

5.2.1 Solución salina

Se trata de la dilución de sales minerales con agua bidestilada normalmente isoosmolar con la lágrima humana, aunque también existen lágrimas artificiales hipoosmolares con la finalidad de retornar a la isoosmolaridad fisiológica a los pacientes con ojo seco (hiperosmolaridad lagrimal). Esta osmolaridad está condicionada por la presencia de electrolitos, los cuales desempeñan un papel importante en el metabolismo del epitelio corneal y en la homeostasis de la superficie ocular. Los más empleados son el cloruro sódico (NaCl), cloruro potásico (KCl), cloruro cálcico (CaCl₂) y cloruro magnésico (MgCl₂) (Jones et al., 2017; Torras y Moreno, 2006).

La dilución de **cloruro sódico** (NaCl) al 0,9% conocida como suero fisiológico es la base de la mayoría de los preparados comerciales. Este produce rehidratación y por tanto alivia los síntomas transitoriamente, ya que presentan una baja humectabilidad, poca extensión y bajo tiempo de permanencia. En la actualidad se recomienda su uso como limpiador de la superficie ocular antes de aplicar cualquier medicamento garantizándose así el efecto máximo de este (Jones et al., 2017; Torras y Moreno, 2006).

5.2.2 Monosacáridos y Disacáridos

Tienen propiedades osmóticas, lubricantes y nutritivas sobre la superficie ocular. Los más usuales el **sorbitol** y el **manitol**, que son agentes isotonzantes que están presente en muchas lágrimas artificiales como Siccafluid (Jones et al., 2017; Torras y Moreno, 2006).

5.2.3 Potenciadores de la viscosidad

Pretenden aumentar el grosor de la lágrima, proteger la superficie ocular frente a la desecación, retener la lagrime, mantener el grosor corneal fisiológico, mejorar la densidad de células caliciformes y paliar la sintomatología. Las lágrimas altamente viscosas aumentan el tiempo de retención, pero puede causar visión borrosa y con ello una reducción de la tolerancia, por lo tanto, se recomiendan específicamente para uso nocturno. Entre ellos encontramos (Jones et al., 2017; Torras y Moreno, 2006):

A) Polisacáridos:

- a) Dextrano: es un polímero ramificado de la glucosa ligeramente ácido. Ejercen una alta presión oncótica y pueden ser alergénicos. En las lágrimas artificiales se emplea **dextrano 70**.
 - b) Mucílagos: existen dos tipos, los derivados de la celulosa y los derivados de las gomas. Ambos son de origen vegetal y tienen propiedades viscosizantes y adhesivas, sin influir demasiado en la tensión superficial ni en la presión osmótica. Un leve aumento de su concentración tiene gran efecto en la viscosidad y puede producir visión borrosa.
- ✚ Derivados de la celulosa: son los más usados, ya que constan de una buena humectabilidad y tiempo de permanencia medio, y entre ellos los más comunes son la hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa/

HPMC) a concentraciones de 0,3% (mayoría) o 0,32% (Artific®) y la carmelosa (carboximetilcelulosa/ CMC) a 5 o a 10 mg/ml (Vicofresh®). La **carmelosa** presenta una gran mucoadhesividad, uniéndose a las células epiteliales corneales y promoviendo la recuperación de estas. Otro estudio atribuye propiedades antioxidantes a la **hipromelosa**, es un lubricante seguro y efectivo para aquellos pacientes con síntomas de SOS de leves a moderados.

✚ Derivado de las gomas: El **hidroxipropil-guar** (HP-guar) es conocido por su comportamiento peculiar para aumentar la viscosidad: a pH 7 es totalmente líquido mientras que a pH algo más alcalino y tamponado con borato se produce una reacción química de gelificación. Se ha demostrado que el gel resultante mejora los síntomas del ojo seco, aumenta el grosor de la capa mucosa, reduce la inflamación y protege la superficie ocular. Dado que esta reacción de gelificación es directamente proporcional a la concentración de borato y al pH, la viscosidad resultante es variable según el ojo de cada paciente. Un producto basado en HP-guar, Systane® ULTRA.

c) **Mucopolisacáridos:** constan de propiedades viscoelásticas y una mayor adhesividad que otros principios activos en la superficie ocular. Su viscosidad es variable según esté situada entre dos superficies (viscosidad alta) o según el movimiento a que se someta por ejemplo por el parpadeo (viscosidad baja). Por esto, produce menor visión borrosa que los polímeros de celulosa. El más utilizado es el **ácido hialurónico** al 0,1%, 0,15% o 0,18%. En general a mayor concentración, menor tensión superficial y por tanto mayor contacto con la superficie ocular. El tiempo de permanencia y su mejor repartición por toda la superficie corneal al reducir la fricción provocada por el parpadeo, mejora mucho la protección corneal. Ha demostrado propiedades de cicatrización corneal, al estimular la proliferación de las células epiteliales, y antioxidantes. Otra propiedad relevante de este compuesto es la capacidad de retención de agua que posee, favoreciendo la humectabilidad de la superficie ocular. Vismed®, Vislube® y Oxyal® se formulan de forma hipoosmolar para compensar la

hiperosmolaridad lagrimal de los pacientes con ojo seco, aunque su beneficio es controvertido.

Muchas lágrimas artificiales están basadas en ácido hialurónico combinado con otros principios activos. La combinación con CMC causa una mejora en los síntomas y signos de SOS, mucho mejor que usando CMC únicamente. La combinación con HPguar demostró mayor protección contra retención y desecación de la superficie ocular (Jones et al., 2017; Torras y Moreno, 2006; Merayo et al., 2017)

B) Polímeros sintéticos:

- a) Derivados del vinilo: el vinilo es una cadena alifática con dos carbonos que puede polimerarse uniéndose a distintos grupos funcionales. El **alcohol polivinílico** (PVA) (polímero sintético del alcohol vinílico) se suele usar al 1.4%, teniendo así una baja viscosidad, una baja tensión superficial y propiedades estabilizadoras de la lágrima. La **povidona** (PVP/ 0.6-2-5%) es un surfactante no iónico poco viscoso, que disminuye la tensión superficial de la solución en la que esta disuelta, facilitando la extensión y humectación sobre el epitelio, pero con un menor tiempo de permanencia que los mucopolisacáridos. El **carbómero** es un polímero del ácido acrílico con gran peso molecular, dando lugar a una mayor viscosidad que los demás derivados comentados anteriormente, aunque mantiene la baja tensión superficial y la alta hidrofilia. Los más comunes son el carbómero 934P a 0.3%, el C 940 a 0.2% y el C 974P a 0.25%, tienen largo tiempo de retención, pero debido a la viscosidad producen visión borrosa por lo que se debe aplicar por la noche.
- b) Derivados de etilenglicol: el **polietilenglicol** es un polímero del óxido de etileno cuya viscosidad es proporcional al peso molecular, posee baja tensión superficial y una buena adhesión. Al 0.4% de concentración forma parte de Systane®.

C) Hidroxipropilcelulosa

Se trata de un lubricante estéril, translúcido, soluble, sin conservantes, en forma de barra y de liberación lenta, que se disuelve en 12 horas y llega a

espesar la película lagrimal. Se recomienda su uso en casos de SOS moderado/severo aplicándose una vez al día.

5.2.4 Lágrimas con componente lipídico

Su función es restaurar la capa lipídica de la película lagrimal en casos de ojo seco evaporativo severo. Se formulan como nanoemulsiones (líquidos no solubles que se dispersan dentro de otro líquido cambiando el tamaño de la gota a más pequeñas) que ayudan a restaurar la capa lipídica de la película lagrimal. Tópicamente los más usados son de la familia de las ceras como el **petrolatum** (parafina, vaselina) y la **lanolina**. Son lubricantes sin disolución con la lágrima natural por lo que producen visión borrosa, por lo que se restringe su uso a aplicaciones nocturnas para no interferir con la visión. Lipolac® única marca comercial que intenta parecerse a la lágrima natural incorporando triglicéridos de cadena media como excipiente del carbómero, con la finalidad de aportar el componente lipídico a la lágrima artificial. Se han incorporado innovaciones en cuanto a gotas para restaurar la capa lipídica. Soothe es una emulsión que contiene aceites neutrales y un sistema dual surfactante para conseguir el espesor de la capa lipídica y mejorar los síntomas. Mediante interferometría se comparó el aumento del espesor de la capa lipídica con esta gota y otra de emulsión lipídica, Refresh Dry Eye Therapy. Se demuestra que ambas incrementan el grosor, pero Soothe supera casi 2.5 veces más a Refresh Dry Eye Therapy. Otra comparación de patrones de interferometría fue entre Soothe y Systane, la primera gota en incorporar HP-guar. Esta última resultó aumentar el espesor de la capa acuosa y también de la capa lipídica y más aún, demostró disminuir la evaporación lagrimal en aproximadamente un 16% (Silva, 2020).

5.2.5 Conservantes

Las lágrimas artificiales se pueden presentar de tres formas (Merayo et al., 2017; Silva, 2020; Jones et al., 2017; Torras y Moreno, 2006):

1. Frascos multidosis: requieren del conservante para evitar el crecimiento de microbios, y lo que provoca al instilarlo en el ojo es toxicidad y cambios adversos en la superficie ocular. El **cloruro de benzalconio** (BAK) es el más usado en preparados para uso tópico en oftalmología a concentraciones entre 0.004-0.02%. es un bactericida y fungicida excelente, pero tiene importantes efectos adversos, puede alterar la estabilidad de la película lagrimal, provocar

la apoptosis de las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva (Figura 7), dañar los nervios corneales y reducir el número de células caliciformes alterando la capa de mucina, por tanto, deben evitarse los productos con BAK, especialmente en los pacientes que requieren aplicaciones frecuentes o usan otros tratamientos crónicos por vía tópica.

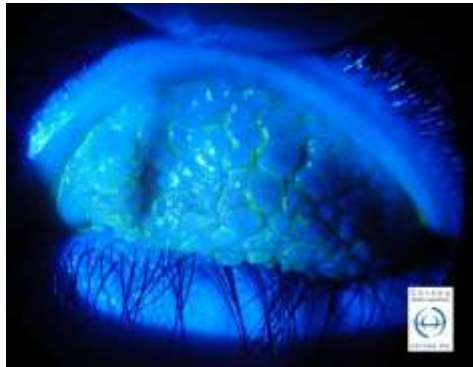


Figura 7. Efecto adverso del abuso del BAK (Conjuntivitis papilar gigante) (Ochoa, 2017)

Se han desarrollado nuevas variantes de conservantes diseñados para tener un menor impacto en la superficie ocular, incluyendo conservantes oxidativos. Los más modernos que menos toxicidad producen son Polyquad, Purite, Oxyd.

2. Dosis unitarias: sirven para un solo uso y por tanto no llevan conservantes, pero su inconveniente es que son más caros.
3. Frasco multidosis con sistema ABAK: lleva un sistema filtrante por una membrana multicapa de nylon que impide la contaminación, siendo así una alternativa a la dispensación de colirios sin conservantes. Se garantiza esterilidad de hasta dos meses.

5.2.6 Osmoprotectores

Son un grupo de solutos compatibles que protegen las células bajo estrés osmótico extremo equilibrando la presión osmótica sin alterar el metabolismo celular. También muestran propiedades supresoras de inflamación bajo estrés hiperosmótico. La **trehalosa** es un disacárido natural que permite que las células sobrevivan en ambientes desfavorables. Consta de capacidades de retención de agua muy altas y de propiedades duales de bioprotección y osmoprotección. Se ha desarrollado una nueva formulación de gotas para los ojos que contiene ácido hialurónico y trehalosa para

aprovechar las propiedades lubricantes del ácido y las propiedades bioprotectoras de la trehalosa (Jones et al., 2017; Torras y Moreno, 2006).

5.2.6 Coenzima Q10

La coenzima Q10 es una molécula que está presente de forma natural en todas las células del organismo, siendo así un importante transportador de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial para la producción de energía. Este nutriente cobra una gran importancia en los procesos oxidación y envejecimiento celular, es por ello por lo que actualmente se está valorando su suplementación como complemento dietético. Esta coenzima se encuentra también en carnes rojas, de pollo o de pavo, en pescados como salmón, frutos secos como cacahuetes y verduras como el brócoli. Cuando existe una deficiencia de este nutriente, habría que aumentar mucho el consumo de estos alimentos para llegar a suplementar el déficit, por ello habría que tomarlo como suplemento (Antolin, 2020; Cordeiro et al., 2005).

En el ojo esta implicada en procesos de antienvjecimiento, ya que protege células implicadas en el sistema visual como las células ganglionares y la capa de fibras nerviosas del nervio óptico. En oftalmología tiene aplicaciones como neuroprotector y como coadyuvante para tratar el ojo seco. Tiene efecto positivo en forma de gotas ya que contribuye a la recuperación de la superficie corneal en caso de cirugía de cataratas, úlceras corneales y sequedad ocular (como complemento a los tratamientos ya estandarizados). Además, al ser un neuroprotector, es beneficioso para pacientes con enfermedades degenerativas a nivel cerebral, como el alzhéimer o el párkinson, y degenerativas a nivel ocular, como el glaucoma, la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) o la atrofia óptica autosimica dominante (ADOA) (Antolin, 2020).

Visufarma ha lanzado recientemente su última solución para tratar el ojo seco, VisuXL®, compuesta por coenzima Q10, entre otros compuestos. Es la única solución en el mercado que consta de este nutriente. Su adherencia es única y permite, que, con solo dos gotas al día, facilitar mucho la vida del paciente con ojo seco (Jaime, 2021).

6. Discusión

Actualmente el cloruro sódico al 0.9 % no se usa como sustituto lagrimal en sí, ya que se obtienen mayores beneficios al usarse como limpiador de la superficie que como lagrime artificial.

Los polisacáridos mucilaginosos derivados de la celulosa son los más usados con respecto a los derivados de las gomas, ya que humectifican y lubrican la superficie, tiempo de permanencia medio en la misma y constan de propiedades antioxidantes. Los mucopolisacáridos constan de propiedades viscoelásticas y de una mayor adhesividad que los anteriores.

El ácido hialurónico reticulado, presente en el fármaco VisuXL comentado anteriormente, ofrece muchas más ventajas en cuanto a capacidad de hidratación que el ácido hialurónico estándar o no reticulado, ya que tiene mayor poder de lubricación de la superficie ocular durante mayor tiempo, además de la presencia en el mismo colirio de la CoQ10 y la vitamina E, dos compuestos antioxidantes que combaten con los radicales libres, frenan la oxidación y ayudan a la correcta regeneración de la superficie ocular (Jaime, 2021).

La parafina y la lanonina (ceras) son los más indicados para paliar los síntomas del ojo seco severo, aunque dará lugar a una alta viscosidad y, por tanto, visión borrosa.

Los conservantes presentes en las lágrimas artificiales provocan serios efectos secundarios en la superficie ocular, sobre todo el BAK. Es por ello que para disminuir estos efectos adversos se han desarrollado las monodosis, con ausencia de ellos, y el sistema ABAK.

Los osmoprotectores protegen las células, equilibran la osmolaridad y no alteran el metabolismo celular, entre ellos se encuentra la trehalosa, disacárido natural con propiedades bioprotectoras. Una buena opción es combinar disacáridos y polisacáridos como el ácido hialurónico y la trehalosa para dar lugar a propiedades hidratantes y antioxidantes.

Según el consenso SESOC (sociedad española de superficie ocular y córnea), los principios activos ideales y más usados en la actualidad, en orden de mayor a menor porcentaje, son; el ácido hialurónico (98%), la trehalosa (80%), la carmelosa (65%), el hidroxipropilguar (60%), los carbómeros (57%), la hipromelosa (57%), la metilcelulosa (46%), el dextrano (37%), la povidona (32%), los triglicéridos (30%) y la lanonina (27%) (Merayo et al., 2017).

7. Conclusiones

- ✚ La sequedad ocular, hoy en día, afecta a un gran porcentaje de la población mundial (aproximadamente un 15-30%), provocando hiperosmolaridad lagrimal, que afecta a la superficie ocular, debido a deficiencias en la secreción lagrimal y/o al aumento de la evaporación. Su etiología es multifactorial, siendo de gran importancia el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.
- ✚ En cuanto al diagnóstico, para identificar la enfermedad hay que prestar atención sobre todo en la estabilidad lagrimal (preferiblemente con un método no invasivo), estudiar la cornea mediante tinciones y medir la osmolaridad. Los métodos más útiles son, para el ojo seco evaporativo, el tiempo de rotura lagrimal o BUT, la meibografía y la interferometría. Para el ojo seco hiposecretor se mide la altura del menisco lagrimal, el test de Schirmer o el hilo rojo de fenol. Actualmente los cuestionarios OSDI o DEQ-5 están siendo eficaces para valorarlos síntomas. También, los biomarcadores inflamatorios lagrimales han supuesto un gran avance en el diagnóstico ya que permiten detectar el ojo seco objetivamente, incluso antes de su aparición.
- ✚ Respecto al tratamiento, las lágrimas artificiales o sustitutos lagrimales son el pilar fundamental del tratamiento del SOS. Se buscan nuevos compuestos que aumenten su permanencia en la superficie ocular y se tiende a evitarse los conservantes. Los sustitutos lagrimales hipoosmolares, o basados en antioxidantes, polisacáridos o secretagogos representan el principal tratamiento de esta enfermedad.
- ✚ Los sustitutos lagrimales dependen del tipo de ojo seco y del grado de severidad de la enfermedad. Así, en los casos más graves es necesario la continua aplicación del producto, por lo que se recomienda usar lágrimas de mayor viscosidad y de uso nocturno para así suprimir la visión borrosa que provocan. Algunos de los compuestos que provocan visión borrosa son el petrolatum (parafina, vaselina), la lanolina y los carbómeros.
- ✚ La característica ideal que debe poseer una lágrima artificial es la ausencia de conservantes, especialmente el BAK, por lo que uno de los mayores avances ha sido la introducción al mercado de sustitutos monodosis o con el sistema ABAK.
- ✚ El ácido hialurónico, hoy en día, es el componente esencial, por excelencia, en las formulaciones de sustitutos lagrimales, ya que aumenta la hidratación y viscosidad,

mejora el tiempo de retención y optimiza la hidratación y lubricación de la superficie ocular. Existen muchas formulaciones presentes en el mercado.

- ✚ La reciente incorporación de la CoQ10 y del ácido hialurónico reticulado en los sustitutos lagrimales proporciona un gran alivio de los síntomas al proporcionar un mayor tiempo de permanencia y al favorecer la restauración de la superficie ocular sana.
- ✚ Para prevenir el ojo seco se debe reducir la exposición a factores medioambientales desfavorables, instaurar la higiene palpebral y hábitos de vida saludable, controlar enfermedades que puedan causar EOS y cambios dietéticos.

8. Bibliografía

Antolin, D. ¿Es realmente buena la coenzima Q10 para una vista sana? 2020 [en línea]. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en:

https://blogs.alimente.elconfidencial.com/nutricion/asi-se-alimenta-tu-vista/2020-03-02/coenzima-q10-vista-oftalmologia_2458672/

Bartra Tomas, J., Arrondo Murillo, E. Actualización en alergia ocular. Tomo I. Google Libros. 2003 [en línea]. [Consultado en febrero de 2021]. Disponible en:

<https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=xQHUEQzBIRAC&oi=fnd&pg=PA23&dq=bartra+tomas+y+arrondo+murillo&ots=4Uw3WDuAyT&sig=IMUOIe88q5d9Oq4yuA8yYCtMMS8#v=onepage&q=bartra%20tomas%20y%20arrondo%20murillo&f=false>

Benítez del Castillo, J. M. La enfermedad de ojo seco. Mitos y realidades. Barcelona: Thea; 2020.

Blázquez García, J.I. Anatomía de una lágrima. 2014 [en línea]. [Consultado en febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-anatomia-lagrima-20140917092112.html>

Cánovas, I., Moreno, M. M., Mangas, S., Peña-Toro, J., Cabezas, J., Alcalá, M. A. Anatomía del ojo. 2016.

Clínica Baviera. El aparato lagrimal ¿Qué es? [en línea]. [Consultado en febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.clinicabaviera.com/aparato-lagrimal>

Cordeiro, M., Guo, L., Cheung, W., Wood, N., Salt, T. E. La CoQ10 tópica muestra un efecto neuroprotector en el glaucoma experimental. 2005. Glaucoma & retinal neurodegeneration research group, visual sciences. UCL.

Cosentino, M.J., Rodríguez, C. Aplicación de luz pulsada intensa en el tratamiento del síndrome de ojo seco refractario al tratamiento clínico. Oftalmol Clin Exp. 2019; 12(2): 48-54.

Craig, J.P., Nichols, K.K., Akpek, E.K., Caffery, B., Dua, H.S., Joo, C.K. et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017; 15(3): 276-83.

Dodru, M., Kaido, M., Matsumoto, Y., Tsubota, K. Ojo seco y su implicación en la función visual. Arch Soc Esp Oftalmol. 2008; 83(1): 3-6.

Fernández, A., González, M., Lamas, M. J., Otero, F. J. Lubricantes oculares en el tratamiento del ojo seco. PAM. 2014; 38 (372): 350-356.

Gálvez, J.F., Lou, M.J., Andreu, E. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. 1998. Vol 22 (5): 117-122.

García, M., Arranz, E., Teus, M. A. Protocolo diagnóstico y terapéutico del ojo seco. *Medicine*. 2007; 9(91): 5891-4.

García-Resúa, C. Avances en el diagnóstico del síndrome de ojo seco. Patrones lipídicos interferenciales. [Tesis Doctoral]. Universidad Santiago de Compostela. Departamento de medicina molecular; 2015.

García-Resúa, C., Lira, M., Giráldez, M. J., González-Pérez, J., Yebra-Pimentel, E. Estudio del tiempo de ruptura lagrimal en una población joven. *SEC*. 2005.

Gatell-Tortajada, J. Oral supplementation with a nutraceutical formulation containing omega-3 fatty acids, vitamins, minerals, and antioxidants in a large series of patients with dry eye symptoms: results of a prospective study. *Clin Interv Aging*. 2016; 11: 571-8.

Graell, X. Estudio de la vía lagrimal después de cirugía de cataratas. Universitat Autònoma de Barcelona. 2015.

Jaime, E. P. ¿Qué podemos hacer para reducir los molestos síntomas del ojo seco? 2021 [En línea]. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.informacion.es/vida-y-estilo/salud/2021/05/20/reducir-molestos-sintomas-ojo-seco-52072366.html>

Jones, L., Downie, L.E., Korb, D., Benitez del Castillo, J.M., Dana, R., Deng, S.X. et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocular Surface*. 2017; 15(3): 575-628.

Jover, A., Márquez, J.F., Márques, K., Monts, N., Selva, J. Evaluación de la efectividad del colirio de suero autólogo en el tratamiento de patologías oculares. *Farm Hosp*. 2011; 35(1): 8-13.

Kanski, J. J. El ojo seco. *Oftalmología clínica*. 6ª ed. Ámsterdam: Elsevier; 2010. p. 203-212.

Kanski, J. J. Sistema de drenaje lagrimal. *Oftalmología clínica*. 6ª ed. Ámsterdam: Elsevier; 2010. p. 149-162.

Kantor, A. Actualización clínica en ojo seco para el medico no oftalmólogo. *Rev Médica Clínica Las Condes*. Elsevier; 2010; 21(6): 883-90.

Latarjet, M., Ruiz, A. *Anatomía humana*. 4ª ed. Buenos aires: Médica panamericana; 2004.

López, J.S., García, I., Rivas, L., Martínez, J. Aplicaciones del suero autólogo en oftalmología. *Arch Soc Esp de Oftalmol*. 2007; 82(1): 9-20.

Magallón, S.A. La lágrima. 2013. Reial academia de farmacia de catalunya. Barcelona

Mayorga, M. T. Película lagrimal: estructura y funciones. Ciencia y tecnología para la salud visual y ocular. 2008. Nº 11: 121-131.

Merayo-Lloves, J. Ojo seco. Medicine. 2017; 12(46): 2766-2775

Merayo-Lloves, J., Benítez del Castillo, J.M., Montero Iruzubieta, J., Galarreta Mira, D., Alexandre Alba, N. Guías Españolas para el tratamiento de la Enfermedad de Ojo Seco. 2017.

Miotto, G., Rojas, E., Torres, D. Resultados preliminares del tratamiento con luz pulsada intensa regulada en el síndrome de ojo seco. Rev Mex Oftalmol. 2018; 92(6): 292-9.

Ochoa, J. C. Conjuntivitis papilar gigante vista con luz libre de rojo y con tinción de fluoresceína. 2017.

Oftalvist. Test de OSDI. 2018 [en línea]. [Consultado en mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ofталvist.es/uploads/2018/02/test-de-osdi.pdf>

Papas, E., Ciolino, J. B., Jacobs, D., Miller, W., Pult, H., Sahin, A. et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the management and therapy subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54(11): 183-203.

Pinto, F. J., Garrote, J., Abengózar, A., Calonge, M., González, M. J. Técnicas diagnósticas para el síndrome de ojo seco. IOBA. 2011. Nº 465.

Puell, M. C., Benitez del Castillo, J. M., Martinez de la Casa, J., Sánchez, C., Vico, E., Pérez, M. J. et al. Contrast sensitivity and disability glare in patients with dry eye. Acta Ophthalmol Scand. 2006;84(4):527-31.

Salvestrini, P. Usuarios de lentes de contacto: cuestionarios validados para el ojo seco. 2018

Silva, C. Síndrome del ojo seco en farmacia comunitaria y en ópticas. [TFG]. Universidad de Sevilla. Departamento de farmacia y tecnología farmacéutica; 2020.

Torras, J., Moreno, S. Lágrimas artificiales. 2006; 14 (2): 70-84.

Tovilla, J.L. Los párpados y sus enfermedades. En*: Graue-Hernández, Graue-Wiechers. Oftalmología en la práctica de la medicina general. 5ª ed. México: McGraw; 2019.

Vico Ruiz, E., Benítez del castillo, J. M. Blefaritis. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2004; 65-76.

Yépez Zambrano, D. Enfermedades más frecuentes relacionadas con el aparato lagrimal. Rev Cien Ec. 2020; 2 (4): 20-25.

Zumieta Santamaria, J. A., Barbarías Salinas, G. Causas y diagnóstico del ojo seco. SF