



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Importancia de las características físico-químicas de las
lágrimas artificiales para la superficie ocular

Autor

Sahar Chiguer

Directores

Alejandro Blasco Martínez

Vicente Polo Llorens

Facultad de Ciencias

2019/2020

ÍNDICE

Índice de abreviaturas

Resumen

1.	Estructura de la Superficie Ocular.....	1
1.1	Fisiología y componentes de la lágrima.....	1
1.2	Conjuntiva.....	1
1.3	Limbo esclero-corneal.....	2
1.4	Córnea.....	2
1.5	Párpados.....	2
2.	Enfermedad de Ojo Seco.....	3
2.1.	Sintomatología, evaluación y diagnóstico.....	4
3.	Clasificación de lágrimas artificiales.....	5
3.1.	Soluciones salinas.....	5
3.2.	Hidrogeles.....	6
3.2.1.	Monosacáridos y disacáridos.....	6
3.2.2-	Polisacáridos.....	6
3.2.2.1-	Dextrano.....	6
3.2.2.2-	Mucílagos.....	6
3.2.2.3-	Mucopolisacáridos.....	7
3.2.3.	Polímeros sintéticos.....	7
3.2.3.1.	Derivados del vinilo.....	7
3.2.3.2.	Derivados del etilenglicol.....	8
3.3.	Lípidos.....	8
3.4.	Otros componentes y combinaciones.....	8
3.5.	Conservantes.....	10
3.5.1.	Conservantes tensioactivos.....	10

3.5.2. Conservantes oxidantes.....	10
4. Tribología.....	11
4.1. Fricción.....	11
4.2. Adhesión.....	12
4.3. Desgaste.....	12
4.4. Lubricación.....	12
5. Reología.....	13
5.1. Viscosidad.....	13
5.1.1. Fluidos Newtonianos.....	15
5.1.2. Fluidos no Newtonianos.....	16
5.2. Tensión superficial.....	16
5.3. Densidad.....	17
6. Variables tribo-reológicas de importancia clínica en la Superficie Ocular	17
6.1. Viscosidad de las lágrimas artificiales en la Superficie Ocular.....	17
6.2. Tribología en ojos sanos.....	17
6.3. Tribología en ojos con alteraciones de la Superficie Ocular.....	18
6.4. Variables oculares de utilidad tribo-reológica.....	18
6.4.1. Espesor lagrimal.....	18
6.4.2. Velocidad de parpadeo.....	19
6.4.3. Amplitud de parpadeo.....	19
6.4.4. Velocidades de cizalla en la Superficie Ocular.....	19
Conclusiones.....	21
Referencias.....	22
Referencias de ilustraciones.....	25

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AH	ácido hialurónico
BAK	El cloruro de benzalconio
BUT	Tiempo de Ruptura Lagrimal
cP	Centipoise
DEQ-5	Dry Eye Questionnaire
Dequest	Perborato de sodio
DEWS	Dry Eye Workshop
EOS	Enfermedad del ojo seco
GenAqua	El perborato de sodio
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
HP-guar	El hidroxipropil-guar
OcuPure	El Complejo de oxiclora estabilizado
OSDA	Ojo Seco por Deficiencia Acuosa
OSDI	Ocular Surface Disease Index
OSE	Ojo Seco Evaporativo
Oxyd	Peróxido de clorito estabilizado
PHMB	Polihexanida o polihexametileno biguanida
POLYQUAD	Polyquaternium-1
Purite	El Complejo de oxiclora estabilizado
PVA	El alcohol polivinílico
PVP	La povidona
SOC	El Complejo de oxiclora estabilizado
TFOS	Enfermedad del ojo seco

RESUMEN

Cada vez son más las personas que sufren de la sintomatología característica de la Enfermedad de Ojo Seco (EOS). La EOS está asociada a molestias e inestabilidad en la visión que pueden limitar la actividad personal y profesional del paciente. El principal tratamiento para combatir esos síntomas son las lágrimas artificiales, que, como su nombre indica, intentan complementar la película lagrimal natural. En este trabajo nos hemos centrado en estudiar los componentes requeridos para su elaboración. En el estudio se ha tenido en cuenta los principios de la tribología y reología de la superficie ocular y su relación con la EOS.

El sistema tribológico del ojo está compuesto por los párpados, la córnea y la lágrima que actúa como lubricante. La lágrima evita el contacto sólido-sólido y proporciona una fricción muy baja y un desgaste insignificante. En la EOS se produce un adelgazamiento de la lágrima natural lo que ocasiona un aumento de la fricción de las superficies yuxtapuestas y por lo tanto su desgaste. Para mantener una correcta lubricación entre las superficies, la formulación química de las lágrimas artificiales debe cumplir una serie de requisitos en cuanto a su osmolaridad, tensión superficial y viscosidad.

El componente principal de las lágrimas artificiales es la base acuosa y se utilizan principios activos y otros componentes que les confieren las características deseadas.

1. ESTRUCTURA DE LA SUPERFICIE OCULAR

La superficie ocular (SO) es una unidad anatómo-fisiológica de diversas estructuras del ojo y de sus anejos. Incluye párpados, pestañas, conjuntiva, córnea, película lagrimal, glándulas lagrimales principal y accesorias, y las glándulas de Meibomio (1).

1.1. FISIOLÓGÍA Y COMPONENTES DE LA LÁGRIMA

La lágrima es un líquido claro, transparente, ligeramente salado y de pH alcalino. Se estructura en dos capas (Fig. 1), lipídica y mucoacuosa (2).

La capa superficial de la película lagrimal corresponde con la lipídica. Deriva del meibum secretado por los márgenes del párpado (2). Está compuesta por esteroides de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Su espesor oscila entre 15 y 157 nm siendo el espesor medio de unos 42 nm (2). Desempeña un papel importante en la estabilización de la película lagrimal (2).

La capa mucoacuosa es la más profunda de la película lagrimal. Está compuesta de mucinas (3,4), glucoproteínas que mantienen la humectabilidad de la SO (4) y se explicaran en el siguiente apartado. Su espesor oscila entre 3 a 40 μm (3,5).

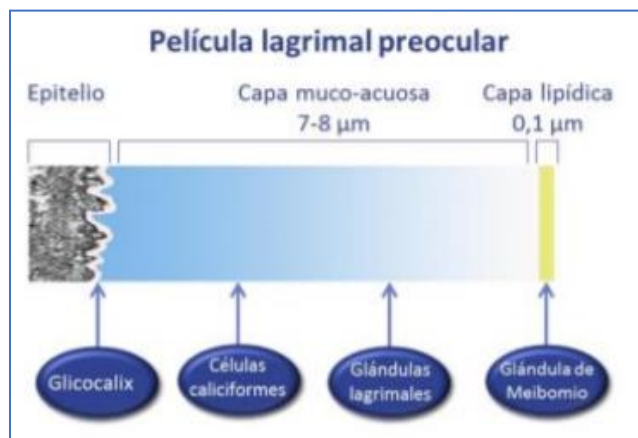


Fig. 1. Estructura de la película lagrimal (1)

La película lagrimal interactúa con el medio ambiente y, por lo tanto, está sujeta a evaporación (3). Las tasas de evaporación más altas tendrían un impacto en la dinámica y estabilidad de la película lagrimal, lo que sugiere que la evaporación podría ser un contribuyente en su adelgazamiento y, por lo tanto, en su inestabilidad e hiperosmolaridad (3). La osmolalidad de la película lagrimal es un índice de su dinámica y representa un valor de equilibrio entre la producción, la evaporación, drenaje y absorción (3). Los valores de osmolaridad lagrimal en un ojo sano varían de 308 mOsm /L a 316 mOsm /L (6).

La tensión superficial normal depende de los lípidos y de algunas proteínas y glucoproteínas de la capa mucoacuosa, en individuos sanos es $43.6 \pm 2.7 \text{ mN / m}$. (7).

1.2. CONJUNTIVA

La conjuntiva es una mucosa delgada y transparente que reviste la superficie interna de los párpados y la porción anterior de la esclera hasta el limbo. El epitelio conjuntival contiene las células caliciformes. Las funciones atribuidas a estas células, como resultado de su secreción de mucinas, son la lubricación, el mantenimiento de la humectación de la SO y la prevención de infecciones (8). Las mucinas son glucoproteínas de alto peso molecular formadas por un núcleo con cadenas laterales extensas de glucano N-acetil galactosamina. Las mucinas presentes en la SO y en la película lagrimal son MUC1, MUC4, MUC16, asociadas a la membrana, y las mucinas

formadoras de gel, MUC19 y MUC5AC. Esta última es secretada principalmente por las células caliciformes. Las mucinas asociadas a la membrana son secretadas por las células epiteliales corneales y conjuntivales (9).

Los pacientes con EOS presentan niveles reducidos de mucinas o una alteración en el grado de su glicosilación (9).

1.3. LIMBO ESCLERO-CORNEAL

Es la zona de transición entre la córnea y la esclerótica (10). Se estima que su radio es 0.27 ± 0.14 mm (11). La córnea y la esclerótica están cubiertas por el epitelio corneal y conjuntival, respectivamente, y bañadas en lágrima. Su función es proteger el ojo de lesiones, infecciones y desecación (12).

Separando físicamente el epitelio corneal y el epitelio conjuntival hay una banda estrecha de epitelio limbar que rodea la córnea, contiene las células madre (*Stem cells*) (12). Se encargan de renovar el epitelio corneal y conjuntival (12).

1.4. CÓRNEA

La córnea es un tejido conectivo avascular transparente que actúa como la principal barrera infecciosa y estructural del ojo (13). Consta de 6 capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, capa Dúa (14), membrana de Descemet y endotelio (13). El epitelio está cubierto por una película lagrimal, que es ópticamente importante para suavizar las microirregularidades de la superficie epitelial anterior (13). La capa mucínica de la película lagrimal interactúa con el glucocálix de las células epiteliales corneales para permitir la propagación hidrofílica de la película lagrimal en cada parpadeo (13).

1.5. PÁRPADOS

Los párpados (superior e inferior) son pliegues cutáneos móviles especializados. Protegen el globo ocular, regulan la luz, permiten el reposo ocular y la distribución y mantenimiento de la lágrima (15). Las características del parpadeo, como la amplitud, la duración y la velocidad máxima, varían significativamente entre los ojos sanos y los alterados (16). Las medidas de apertura palpebral oscilan entre 7,4 y 12,8 mm con una media de $9,8 \pm 0,2$ mm en ojos sanos (16). La amplitud palpebral influye en la velocidad de evaporación (2).

La frecuencia de parpadeo se expresa en el número de parpadeos por minuto. En adultos sanos, la frecuencia palpebral oscila entre 15 y 20 parpadeos por minuto (2). La frecuencia de parpadeo aumenta en la EOS, donde se cree que desempeña un papel compensatorio en la renovación de la película lagrimal (2).

Durante el parpadeo espontáneo completo, la velocidad media de deslizamiento de los párpados superior e inferior oscila entre 17 y 18 cm/s y la máxima es alrededor de 40 cm/s (17). La fuerza del párpado que se aplica sobre la superficie corneal durante la fase de cierre es más alta que durante la apertura (17). En ojos sanos no hay desgaste entre las superficies

deslizantes gracias a la presencia de la película lagrimal. Por lo contrario, en ojos secos, las altas velocidades de parpadeo pueden conducir a mayores velocidades de corte, lo que resulta en desgaste de las superficies deslizantes (17).

2. ENFERMEDAD DEL OJO SECO (EOS)

La sociedad Tear Film Ocular Surface (TFOS) en 2017 publicó su segundo informe del Dry Eye Workshop (DEWS II). En este informe define la Enfermedad de Ojo Seco (EOS) de la siguiente manera:

"El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos" (1).

A diferencia de la definición anterior del DEWS I (2007), se considera como una enfermedad multifactorial (1) ya que se produce una alteración de una estructura o función y se inicia a partir de una serie de distintas causas interrelacionadas. Está ligada a la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal (1).

La EOS se inicia con una hiperosmolaridad lagrimal que desencadena cambios en las células epiteliales. Esto genera respuestas inflamatorias que desembocan en daños crónicos en la SO (1).

Se clasifica etiológicamente en dos categorías predominantes (1) (Fig. 2): Ojo Seco por Deficiencia Acuosa (OSDA) y Ojo Seco Evaporativo (OSE). La mayoría de los ojos secos son de naturaleza evaporativa. La presencia de una categoría no excluye la otra, siendo lo más común una EOS mixta (1).

- Ojo seco por deficiencia acuosa (OSDA):
 - Asociado al síndrome de Sjögren: La EOS del síndrome de Sjögren se debe a un déficit de secreción lagrimal por destrucción epitelial e infiltración inflamatoria de las glándulas lagrimales (2).
 - No asociado al síndrome de Sjögren: Es un ojo seco por deficiencia acuosa sin las características autoinmunes sistémicas del síndrome de Sjögren. El ojo seco puede ser causado por una variedad de intervenciones iatrogénicas, que incluyen medicamentos tópicos o sistémicos, el uso de lentes de contacto y procedimientos oftálmicos quirúrgicos y no quirúrgico (2,18).
- Ojo seco evaporativo (OSE): Se produce como resultado de una pérdida de la función de la barrera de evaporación de las lágrimas o debido a la reducida humectabilidad de la SO (2). Esto ha llevado a su subclasificación en OSE relacionado con el parpadeo y OSE relacionado con la SO (2).
 - OSE relacionado con el parpadeo puede deberse a una disfunción de la glándula meibomiana o a la logoftalmos (2,5).

- OSE relacionado con la SO: Los trastornos de la SO pueden deberse a varias causas, entre ellas, la hipovitaminosis A y las enfermedades alérgicas (2).

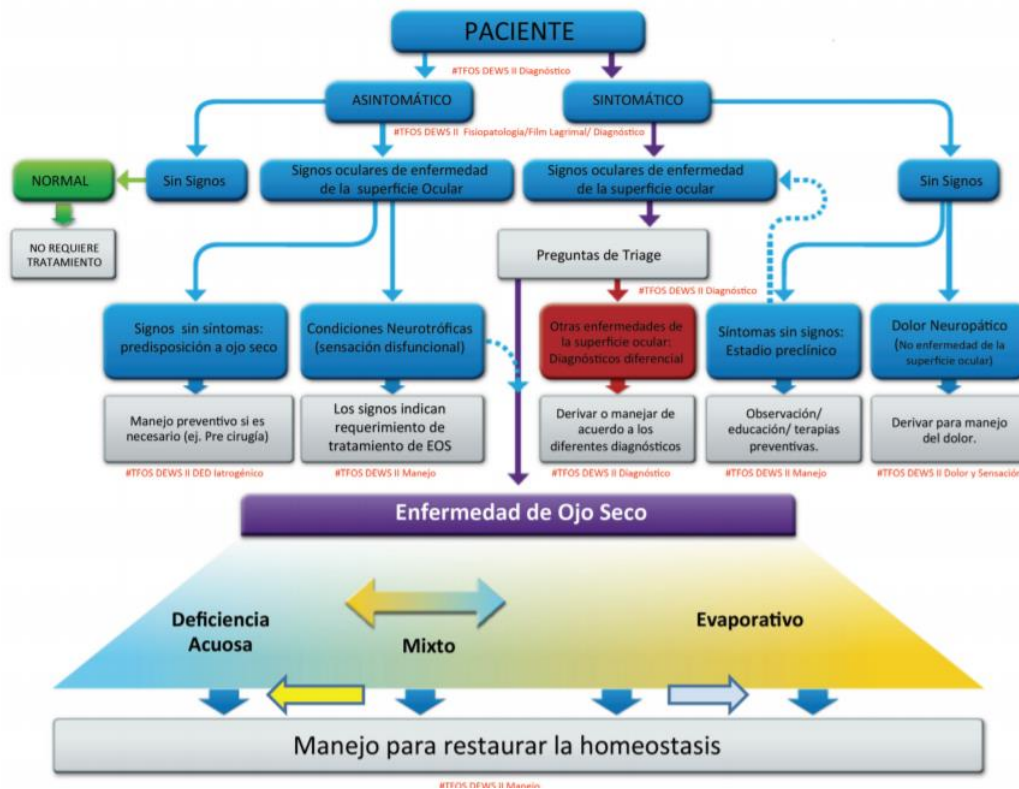


Fig. 2. Clasificación de la enfermedad del ojo seco (2)

2.1. SINTOMATOLOGÍA, EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO)

La EOS es sintomática pero pasa por una fase en la que las características subjetivas de la enfermedad no son tan evidentes y el paciente se muestra asintomático (2). La EOS afecta tanto a la visión y a la calidad de vida del paciente (19). Las quejas más comunes de los pacientes incluyen sequedad o irritación, sensibilidad a la luz, sensación de cuerpo extraño, ojos rojos, visión deficiente, limitaciones en la vida diaria y fluctuación de los síntomas en diferentes condiciones ambientales (19). Los síntomas del ojo seco se han estandarizado mediante el uso de cuestionarios (19). En el DEWS II se recomienda el cuestionario *Ocular Surface Disease Index (OSDI®)*, patentado por Allergan®, debido a que es el más reportado en estudios, y el cuestionario *Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)* (20). El OSDI consta de doce preguntas que se puntúan de 0 (nunca) a 4 (siempre); una puntuación ≥ 13 se considera diagnóstica de EOS. El DEQ-5 consta de cinco preguntas y una puntuación ≥ 6 indica EOS (20). No se ha observado una fuerte correlación entre los signos y síntomas, por lo cual, el diagnóstico clínico del ojo seco incorpora pruebas objetivas como:

- La meniscometría: Se considera como normal una altura del menisco lagrimal de $274.30 \pm 79.28 \mu\text{m}$ (21).

- La osmolaridad lagrimal: Se considera que un resultado es anómalo cuando es ≥ 308 mOsm / L en cualquiera de los ojos (20). Da una idea del posible estado inflamatorio de la SO (20).
- Estabilidad de la película lagrimal: El valor de referencia para el diagnóstico de EOS cuando se hace el Tiempo de Ruptura Lagrimal (BUT) con fluoresceína varía desde un tiempo de corte < 10 s o < 5 s cuando se usan volúmenes de fluoresceína más pequeños y controlados (20).
El Tiempo de Ruptura Lagrimal No Invasivo (NIBUT) un valor de corte ≤ 10 s es indicativo de EOS (20).
- Daños en la SO a través de tinciones epiteliales: Se utiliza fluoresceína, verde de Lisamina y/o rosa de bengala (20). La tinción con fluoresceína ocurre cuando las células experimentan un compromiso con su integridad, como una interrupción en las uniones estrechas de células superficiales o un glucocálix defectuoso (20). El rosa de bengala tiñe las células epiteliales de la SO que no están protegidas por mucina o glicocálix, así como las células muertas o degeneradas (20). Sin embargo, produce picor en la instilación e induce lagrimeo reflejo (20). Por otro lado, el verde de Lisamina es menos tóxico para la SO y, en consecuencia, es tan bien tolerado como la fluoresceína; tiñe las células epiteliales sólo si la membrana celular está dañada (20). Para registrar la gravedad de la SO, existen varios sistemas de clasificación según la cantidad de puntos teñidos, uno de ellos es el sistema Oxford (20).
- La producción de lágrimas evaluada por las pruebas de Schirmer sin y con anestésico: Los individuos normales en la prueba de Schirmer sin anestésico tienden a tener valores ≥ 10 mm en 5 minutos (22) y con anestésico se han propuesto varios valores normales, ≥ 5 mm / 5 min o ≥ 10 mm / 5 min (20).

3. CLASIFICACIÓN DE LÁGRIMAS ARTIFICIALES

Para disminuir la sintomatología del paciente con ojo seco se utilizan lágrimas artificiales. Son productos administrados por vía tópica ocular con la finalidad de aumentar la hidratación de la SO además de lubricar el movimiento del parpadeo (23). Su clasificación más extendida es según la composición química de su principio activo principal (23).

3.1. SOLUCIONES SALINAS

Consisten en una dilución de sales minerales con agua bidestilada normalmente isoosmolar con la lágrima (300 mOsm/l) (23). La más conocida es el suero fisiológico, dilución de cloruro sódico (NaCl) al 0,9%. Es la base de la mayoría de preparados comerciales (23). Alivia los síntomas de EOS pero a corto plazo ya que su alta tensión superficial y su baja viscosidad hacen que su tiempo de permanencia en contacto con la SO sea reducido (23).

3.2. HIDROGELES

3.2.1. Mono y disacáridos: Tienen propiedades osmoprotectoras, lubricantes y nutritivas (23). El monosacárido más utilizado es el sorbitol presente en lágrimas como Systane® (23). Otros son la dextrosa, la glicerina o glicerol, uno de los componentes de Optava® (23) y la trehalosa, uno de los componentes de Thealoz . Actualmente la mayoría se usan en combinación con otros hidrogeles (24).

3.2.2. POLISACÁRIDOS

3.2.2.1. Dextrano: Es un polímero ramificado de glucosa ligeramente ácido (23). Tiene una gran capacidad de retención de agua (25) y ejerce una alta presión oncótica (26). Como efecto secundario puede ser alergénico (23,25). Es uno de los componentes de Bion Tears® (24) (Fig. 3).

3.2.2.2. Mucílagos (gomas): Son polímeros espesantes de origen vegetal (23). Los más comunes son los derivados de la celulosa (23). Aumentan la viscosidad sin influir en la tensión superficial, ni en la presión osmótica (23). Pueden producir visión borrosa en función de su viscosidad, la cual aumenta rápidamente con aumentar levemente su concentración (23). Los sustitutos lagrimales derivados de celulosa más usados son (23):

- La hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa): Presenta propiedades viscoelásticas con posibles propiedades antioxidantes según algunos estudios. Está disponible en una amplia variedad de concentraciones (de 0,2 a 0,8%) (26), la mayoría son de 0,3% (23). Un ejemplo sería Acuolens® (24).
- La carmelosa o carboximetilcelulosa (CMC): Se caracteriza por unirse a las células epiteliales corneales y promover su curación (26) y retener gran cantidad de agua (23). Su viscosidad es estable para un rango amplio de pH, atribuyéndole más bioadhesividad que otros mucílagos. Estimula la migración epitelial mediante la unión a la fibronectina y a proteínas de la matriz extracelular sin estimular la proliferación (23). Un ejemplo sería Viscofresh® 0,5% (24).
- El hidroxipropil-guar (HP-guar): Es un mucílago derivado de la goma guar, a pH=7,0 es totalmente líquido mientras que a pH algo más alcalino y en presencia de ion borato se produce una reacción química de gelificación (aumenta su viscosidad) (23). El gel resultante aumenta el tiempo de contacto con el epitelio córneo-conjuntival, posibilitando una mayor humectación y reparación (23). Los productos basados en HP-guar mejoran sintomatología, aumentan el grosor de la capa mucosa, reducen la inflamación y protegen la SO (26). Systane® ULTRA es un producto basado en HP-guar (23).

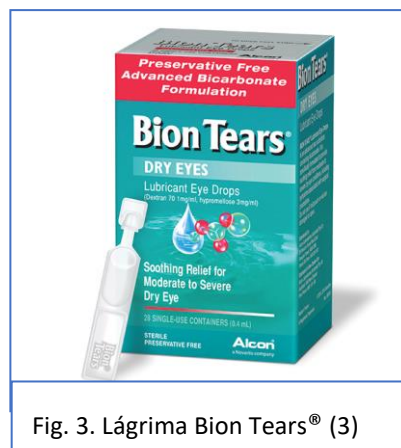


Fig. 3. Lágrima Bion Tears® (3)

- **3.2.2.3. Mucopolisacáridos:** Se trata de sustancias viscoelásticas con un comportamiento reológico no newtoniano tixotrópico, ya que su viscosidad varía según la velocidad de cizalla a la que se someta, por ejemplo, por el parpadeo (23). De esta manera, a velocidades de cizalla bajas (por ejemplo, con el ojo abierto), la viscosidad es mayor que a velocidades altas (durante el parpadeo). Por esta razón produce menor visión borrosa que los polímeros de celulosa (23). Su tensión superficial también es mucho menor, asemejándose más a la de la lágrima humana (23). El mucopolisacárido más utilizado como sustituto lagrimal es el ácido hialurónico (AH) comercializado a gran variedad de concentraciones (23), por ejemplo 0,15% (Lubristil®) o 0,4% (Aquoral®) (Fig. 4).



En general a mayor concentración, mayor viscosidad y menor tensión superficial, y por tanto mayor contacto con la SO (23). Hay que tener en cuenta la longitud de la cadena del AH, ya que las cadenas más largas retendrían mayor número de moléculas de agua y por tanto hidratarían mejor. A igualdad de concentración, una longitud de cadena más larga determina una mayor viscosidad, mayor capacidad de hidratación de la SO y mayor tiempo de permanencia (23). La goma xantana es otro polímero caracterizado por sus propiedades mucoadhesivas (27). Proporciona estabilidad a la lágrima y prolonga su tiempo de estancia en la SO (27). Es el componente principal en Eyestil Protection® (24)

3.2.3. POLÍMEROS SINTÉTICOS

3.2.3.1. Derivados del vinilo: Se utilizan derivados del vinilo a los que se unen grupos funcionales diversos que le confieren las características deseadas.

- El alcohol polivinílico (PVA): Es un polímero sintético de alcohol vinílico que se obtiene por hidrólisis del acetato de polivinilo (23). Posee una baja viscosidad, aunque una buena adhesión al epitelio dada su baja tensión superficial (23). Se emplea frecuentemente en los colirios a una concentración del 1,4% (23). Está presente en el colirio Liquifilm lagrimas (23).
- La povidona (PVP): Es un polímero lineal de 1-vinil-2-pirrolidona. Actúa como un surfactante no iónico reduciendo la tensión superficial de la solución salina en la que está disuelto facilitando así su extensión sobre el epitelio de la SO y así la humectación (23). Es poco viscoso y lo podemos encontrar a diferentes concentraciones (23) por ejemplo al 1% en Avizor Comfort Drops® (24).
- El ácido acrílico (carbómero): Es un polímero de alto peso molecular que confiere mayor viscosidad respecto a los otros derivados del vinilo manteniendo la baja tensión superficial y la alta hidrofiliya de este grupo (23). Los más usados son el carbomer 934P,

carbomer 940 y carbomer 974P a una concentración de 0,3%, 0,2% y 0,25% respectivamente (23). Producen visión borrosa transitoria (23). Lacryvisc® es una lágrima que contiene carbomer 934P (24).

3.2.3.2. Derivados del etilenglicol: La viscosidad del óxido de etileno aumenta con el peso molecular (23), tiene buenas propiedades surfactantes por lo que disminuye la tensión superficial y posee una buena adhesión a las mucosas (23). El polietilenglicol 400 (0,4%) es un componente de Hypotears®, mientras que el polipropilenglicol (0,3%) forma parte de Systane® (23).

3.3. LÍPIDOS

Los lípidos son sustancias no hidrosolubles y esto hace difícil su uso como lágrimas artificiales (23). Los más usados en el tratamiento del ojo seco son de la familia de las ceras como el petrolatum (parafina, vaselina) y la lanolina (23). Estos productos no contienen agua y, por lo tanto, no humectan directamente la SO ni reponen la lágrima, pero reponen ceras o aceites que evitan la evaporación y reducen la fricción (28). Este tipo de lubricantes dispone de alta viscosidad que a menudo conduce a una visión borrosa tras su aplicación (28). Su uso está limitado a los ojos secos severos y normalmente se restringe su uso a aplicaciones nocturnas, por su menor interferencia con la visión (12, 14). Un ejemplo es Xilin Night® (fig. 5)(24).



Fig. 5. Xilin Night® (5)

Los liposomas son vesículas lipídicas grandes (30) . Están compuestos principalmente por fosfatidilcolinas (fosfolípidos) y otros constituyentes como el colesterol y polímeros conjugados con lípidos (30). El spray liposomal se aplica en el exterior de los párpados, y los fosfolípidos polares se difunden desde la superficie del párpado hasta la película lagrimal. Esto proporciona lubricación, ayuda a prevenir la evaporación de la película lagrimal y alivia los síntomas de la EOS. Un ejemplo de esta categoría sería Clarimist® (30).

Para imitar y complementar mejor la película lagrimal se han desarrollado emulsiones (gotas más pequeñas) que contienen agua y lípidos (31). Las emulsiones pueden ser microemulsiones o nanoemulsiones, según el tamaño de estas gotas de lípido. A su vez pueden ser aniónicas (cargadas negativamente) o catiónicas (cargadas positivamente). La carga positiva de las catiónicas permite una mayor adherencia a las células de la SO porque éstas presentan carga negativa (31). Systane® Balance es un ejemplo de una emulsión aniónica (26).

3.4. OTROS COMPONENTES Y COMBINACIONES

La formulación química de las lágrimas artificiales, como hemos visto, incluyen polímeros u otras sustancias que definen sus propiedades lubricantes, humectantes y mucoadhesivas, constituyendo el verdadero principio activo de las mismas (23). Otro de los componentes primarios de todas las lágrimas artificiales es el agua, alcanza entre el 97% y 99% de su

concentración (23). En la lágrima natural el agua constituye el 98,3% (23). Además, las lágrimas artificiales contienen una amplia variedad de tampones y electrolitos. Para controlar el pH se incluyen tampones de citrato, fosfato y borato (26). Algunas de las sales de electrolitos de uso común son cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de zinc, borato de sodio, fosfato de sodio y ácido bórico (26).

Para mejorar la lubricación de la SO se combinan agentes viscosantes (26). Los agentes que mejoran la viscosidad utilizados incluyen carbómero 940, CMC, AH, HP-guar, PVA, PVP y polietilenglicol (Tabla 1). A estas combinaciones de principios activos se les añaden otras sustancias que les atribuyen propiedades protectoras como lípidos para retrasar la evaporación (aceite mineral, triglicéridos, fosfolípidos) y extractos vegetales que actúan como agentes calmantes (26). La mayoría de las lágrimas artificiales actuales incorporan en su composición la trehalosa. Es un disacárido natural que protege las células corneales de la desecación (26).

Las lágrimas artificiales se comercializan en formatos monodosis o multidosis, que generalmente requieren conservantes (26).

Nombre	Principio activo	Conservantes	Composición
Artelac COMPLETE	AH 0,24% Carbomero 0,06% Triglicéridos	No (Mono y multidosis)	Glicerol
Dulcilarmes	AH PVP 1,5%	No (Mono y multidosis)	NaCl edetato de sodio fosfatos sódicos agua
Gotas Irritacion Ocular	AH HPMC Extractos vegetales	PHMB (Multidosis)	Eufrasia edetato de sodio fosfatos sódicos NaCl agua
Neovis Total	AH 0,18% HPMC Triglicéridos Fosfolípidos	No (Mono y multidosis)	Ácido lipoico citrato de sodio NaOH ácido cítrico NaCl agua
Thealoz DUO GEL	AH 0,15% Trehalosa 3% Carbomero 974P 0,25g	No (Monodosis)	Sorbitol NaOH agua
Systane Hidratacion	AH Polietilenglicol 400 Propilenglicol HP-guar	POLYQUAD (Multidosis)	Edetato de sodio sorbitol aminometilpropanol ácido bórico bórax citrato sódica KCl NaCl.

Tabla 1. Ejemplos de lágrimas artificiales de AH y otros principios activos.

3.5. CONSERVANTES

Como se ha mencionado anteriormente, los colirios multidosis con envase tradicional requieren conservantes para prevenir el crecimiento microbiano (26). Los conservantes de soluciones oftálmicas pueden clasificarse en tensioactivos y oxidantes. Los tensioactivos, o detergentes, dañan la pared celular de los microorganismos. Son efectivos, pero en mayor o menor medida son tóxicos para las células de la SO. Los conservantes oxidantes son moléculas pequeñas, alteran la función enzimática interna del patógeno (32).

3.5.1. Conservantes tensioactivos

- El cloruro de benzalconio (BAK): Es un tensioactivo catiónico de amonio cuaternario. Combina la ventaja de una acción antimicrobiana con una penetración ocular limitada y una excelente estabilidad de la solución (32). Su concentración suele ir entre 0,004-0,02% (23). El BAK puede inducir apoptosis de células epiteliales corneales y conjuntivales, dañar los nervios corneales, retrasar la cicatrización de la herida corneal, interferir en la estabilidad de la película lagrimal y causar la pérdida de células caliciformes (26). La acción conservadora una vez abierto el envase dura un mes. Se sigue utilizando para algunas lágrimas multidosis y para algunos colirios de glaucoma (24).
- Bromuro de cetrimonio (cetrimida): Es de la misma familia que el BAK. La acción conservadora una vez abierto el frasco es de 4 a 6 semanas y también se usa como limpiador y desinfectante para lentes de contacto (23,24).
- Polihexanida o polihexametileno biguanida (PHMB): Actúa frente a las amebas y es usado como producto desinfectante de lentes de contacto blandas (23). Su toxicidad para la SO es baja. La acción conservadora una vez abierto el envase dura hasta 3 meses (24).
- Polyquaternium-1 (POLYQUAD®): Es un compuesto de amonio cuaternario con un espectro de actividad principalmente contra bacterias y con alguna actividad antifúngica contra levaduras. Aunque es similar al BAK demuestra menos toxicidad (32). La acción conservadora una vez abierto el envase dura 6 meses (23,24).
- Derivados mercuriales: Han caído en desuso por contaminación ambiental y por ser alergénicos tras un uso crónico.

3.5.2. Conservantes oxidantes

- El Complejo de oxiclora estabilizado (SOC) (Purite®) (OcuPure®): Es una combinación de dióxido de cloro, clorito y clorato. Ha demostrado actividad antimicrobiana contra bacterias, virus y algunos hongos. Debido a su propensión a generar radicales libres, es un oxidante eficaz y también se descompone rápidamente en la SO (32). Se convierte en iones de sodio y cloro, oxígeno y agua. Es tóxico si no se elimina en el tejido antes de 72h (24).

- El perborato de sodio (GenAqua): Es otro conservante oxidativo que actúa formando peróxido de hidrógeno, un poderoso agente oxidante y antimicrobiano, cuando se combina con agua produce un mecanismo de acción similar al SOC (32). Su viabilidad disminuye a las 72 horas o más si no se elimina en el tejido (24).
- Peróxido de clorito estabilizado (Oxyd): Conservante antimicrobiano transformándose, tras el contacto de las enzimas de la SO, en cloruro sódico, agua y oxígeno. Una vez abierto el envase, la solución tiene una vida útil de 60 días (23,24).
- Perborato de sodio (NaBo_3): Al entrar en contacto con la SO se transforma en agua y oxígeno. Una marca registrada en concreto de este complejo es Dequest®. Su viabilidad disminuye a las 72h o más si no se elimina en el tejido (24).
- Peróxido de hidrógeno (H_2O_2): Al entrar en contacto con la SO se transforma en agua y oxígeno. Es irritante para la córnea (24).

4. TRIBOLOGÍA

La palabra tribología deriva del término griego “*tribos*” que significa “frotamiento o rozamiento”, por tanto, es la ciencia que estudia fenómenos de fricción, adhesión, desgaste y lubricación de superficies en movimiento relativo. Es un área de conocimiento amplia que abarca la física, la química y la tecnología de materiales (33).

La SO puede entenderse también como es un sistema tribológico con dos superficies moviéndose entre sí. Generalmente esto ocurre en presencia de un lubricante con viscosidad y con diferentes grados de interacción (fricción, adhesión, etc.) entre las superficies. En el caso del ojo, durante el parpadeo, las superficies son los párpados (superior e inferior) y la córnea, y el lubricante es la película lagrimal (17).

4.1. FRICCIÓN

La fricción es la resistencia al movimiento relativo que se produce entre dos cuerpos que están en contacto y se mueven tangencialmente (33). El coeficiente de fricción es un valor escalar y adimensional que describe la proporción de la fuerza de fricción existente en los dos cuerpos (34). Existen dos tipos de fricción (33).

- Fricción seca o de Coulomb: Describe la fuerza de contacto que existe cuando dos superficies tienden a moverse una con respecto a otra en ausencia de un lubricante. La fuerza de fricción actúa tangente a las superficies de contacto (33).
- Fricción fluida: Describe la fuerza de contacto que existe entre dos superficies cuando se mueven una respecto a otra en presencia de un fluido lubricante en la interfase (33).

4.2- ADHESIÓN

Es el fenómeno que ocurre cuando dos superficies resultan unidas debido a fuerzas que se desarrollan entre ellas (33). La adhesión se produce tanto en contacto de un sólido con otro como en dos sólidos interpuestos por un líquido (33). Con superficies bien lubricadas, generalmente se observa una adhesión débil (33). Las fuerzas adhesivas entre dos sólidos mediadas por líquido pueden dividirse en dos (33): fuerza de menisco debido a la tensión superficial y una fuerza viscosa dependiente de la velocidad. Las fuerzas de cizalla entre las dos superficies sólidas aumentan significativamente la adhesión.

4.3- DESGASTE

El desgaste podría definirse como la eliminación de materia de la superficie de una o ambas superficies sólidas como resultado del movimiento de una respecto a otra (33). El daño producido sin cambio en el peso o volumen, también constituye desgaste (33). Ocurre por medios mecánicos y / o químicos y generalmente se acelera por fricción y por calentamiento(33).

Algunos tipos de desgaste que podrían darse en la SO son:

- Desgaste por adherencia: Se produce cuando dos superficies, lubricados o no, están en contacto y se deslizan una sobre otra, estableciendo fuerzas adhesivas, lo que puede provocar la separación de un fragmento de una superficie y su unión a la otra superficie (33). A medida que continúa el deslizamiento se forman partículas sueltas de desgaste (33).
- Desgaste por abrasión: Ocurre cuando las partículas de una superficie rugosa y dura o partículas duras se deslizan sobre una superficie más blanda y la dañan por deformación plástica o fractura (33). Hay dos situaciones para el desgaste por abrasión. La primera situación, abrasión de dos cuerpos, la superficie más dura produce abrasión de la superficie más blanda (33). La segunda situación, abrasión de tres cuerpos (33). El tercer cuerpo es una pequeña partícula atrapada entre las dos superficies y lo suficientemente dura como para producir abrasión en una o ambas superficies (33).
- Desgaste químico: Ocurre cuando en el deslizamiento entre dos superficies tiene lugar un ambiente corrosivo. Se forma una película de óxido en la superficie y al ser una capa de óxido frágil, se expone a los fenómenos de deslizamiento y es removida (33).

4.4- LUBRICACIÓN

El objetivo de la lubricación es interponer un agente lubricador entre dos superficies en contacto con un determinado movimiento relativo (33). Evita el contacto sólido-sólido y proporciona una fricción muy baja y un desgaste insignificante (33). Regímenes de la lubricación:

- Hidrostática: Consiste en bombear lágrima a presión entre los párpados y la córnea con el fin de evitar contacto entre ellos (33).
- Hidrodinámica: El lubricante tiene el espesor suficiente para evitar el contacto directo entre las superficies (33). Es considerada la lubricación ideal, ya que proporciona baja fricción y mínimo desgaste (33). La lubricación hidrodinámica se aplica a aquellas condiciones de velocidad relativamente alta (2). En el ojo, esto se produce durante el parpadeo y los movimientos oculares rápidos (2).
- Elastohidrodinámica: Se da cuando existe una deformación elástica en un elemento (33). Ocurre tanto en la zona de lubricación mixta como en la zona de lubricación hidrodinámica (33).
- Mixta: Entre la zona hidrodinámica y la zona de lubricación límite nos encontramos con una zona de tránsito entre ellas denominada zona mixta, en esta zona las características del contacto entre las dos estructuras (párpados y cornea) son combinaciones de los efectos de la lubricación límite y fluida (33).
- Lubricación límite: Las superficies no están completamente separadas por la película lubricante por lo que existe un contacto directo entre las superficies sólidas que produce calor y desgaste debido a la alta fricción (33). Aun así, existe una fina capa de lubricante adherida a las superficies (33). En el ojo se da cuando el movimiento relativo entre las superficies yuxtapuestas es lento, es decir, cuando los ojos están fijos o se dirigen hacia objetos que se mueven lentamente (2).

5. REOLOGÍA

Un fluido se define como una sustancia que se deforma continuamente bajo la aplicación de esfuerzos cortantes. Las características reológicas de un fluido son uno de los criterios esenciales en el desarrollo de productos en el ámbito industrial (35).

La reología es la ciencia que estudia el flujo y la deformación de los materiales. La deformación y el flujo se denominan esfuerzo de corte y velocidad de deformación, respectivamente, e indican la distancia por la cual se mueve un cuerpo bajo la influencia de un esfuerzo o una fuerza externos (36).

5.1. VISCOSIDAD

La viscosidad se define como una medida de la resistencia a la deformación de un fluido (35).

Relaciona el esfuerzo cortante con la velocidad de deformación, Ley de Newton (35):

$$\tau = \mu \cdot \gamma \quad \left\{ \begin{array}{l} \tau: \text{esfuerzo cortante} \\ \mu: \text{viscosidad} \\ \gamma: \text{velocidad de deformación} \end{array} \right.$$

Las unidades de viscosidad en el sistema cegesimal son g/cm·s, llamadas poise o centipoise (cP). En el Sistema Internacional, la viscosidad se expresa en Pa.s (N·s/m² o kg/m·s). Las unidades más utilizadas son los milipascales por segundo [mPa·s].

Sistema de Unidades	Viscosidad dinámica		Viscosidad cinemática	
Sistema internacional	$\frac{N \cdot s}{m^2}$	Pa.s	$\frac{m^2}{s}$	
Sistema Británico de Unidades	$\frac{lb - s}{pies^2}$	$\frac{slug}{pies - s}$	$\frac{pies^2}{s}$	
Sistema cegesimal	Poise = $\frac{dina \cdot s}{cm^2}$	Centipoise	Stoke = $\frac{cm^2}{s}$	Centistoke

Tabla 2. Resumen de las unidades de la viscosidad dinámica y cinemática (35)

Algunas veces, la viscosidad se expresa como μ/ρ o viscosidad cinemática, en m²/s o cm²/s, donde ρ es la densidad del fluido.

Existen tres tipos de viscosidad:

- La viscosidad dinámica o absoluta (η_a): Si se representa la curva de fluidez (esfuerzo cortante frente a velocidad de deformación) se define como la pendiente en cada punto de dicha curva (Fig. 6) (35).

$$\eta_a = \frac{F D}{A v_0} = \frac{dina \cdot seg}{cm^2} = Poise$$

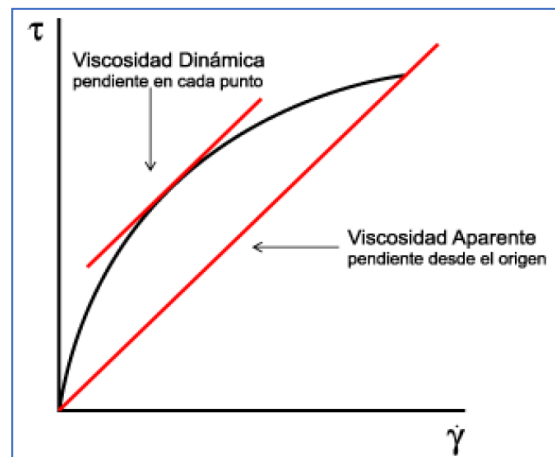


Fig. 6: Curva de fluidez (6)

- La viscosidad aparente (η): Se define como el cociente entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación (35).
- Viscosidad cinemática (η_r): Relaciona la viscosidad dinámica con la densidad del fluido utilizado (35).

$$\eta_r = \frac{\eta_a}{\rho} = \frac{Poise}{\frac{g}{cm^3}} = Stoke$$

La viscosidad puede estar afectada por variables como la velocidad de deformación, la temperatura y la presión entre otros, siendo éstas las más importantes (35). La viscosidad en un líquido aumenta exponencialmente con la presión (35). El agua a menos de 30 ° C es el único caso en que disminuye (35). Por lo contrario, la viscosidad disminuye con la temperatura, conforme aumenta la temperatura, las fuerzas viscosas son superadas por la energía cinética, dando lugar a una disminución de la viscosidad (35).

5.1.1- FLUIDOS NEWTONIANOS

Los fluidos que obedecen la ley de viscosidad de Newton ($\tau = \mu \cdot \dot{\gamma}$) se llaman fluidos Newtonianos. En estos fluidos existe una relación lineal entre el esfuerzo de corte y el gradiente de velocidad de deformación. Esto significa que la viscosidad es constante e independiente de la velocidad de deformación (Fig. 7) (35).

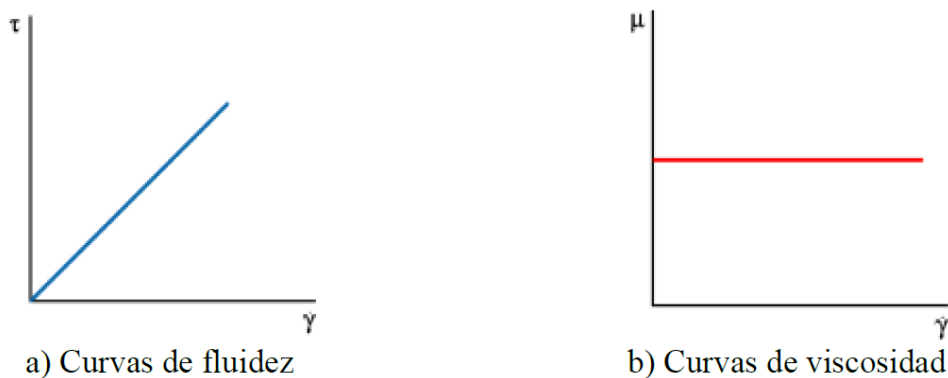


Fig. 7. Curvas características para un fluido newtoniano (6)

5.1.2- FLUIDOS NO NEWTONIANOS

En fluidos no newtonianos, la relación entre el esfuerzo cortante y el gradiente de velocidad de deformación no es lineal. Es decir, la viscosidad no se mantiene constante, sino que está en función de la velocidad de deformación (35). Los fluidos no newtonianos se clasifican en fluidos independientes del tiempo de aplicación, dependientes del tiempo de aplicación y en viscoelásticos (35).

Los fluidos independientes del tiempo de aplicación se clasifican según necesitan o no un mínimo esfuerzo de corte para que el fluido se ponga en movimiento (35):

- Fluidos sin esfuerzo umbral:
 - Fluidos pseudoplásticos: Se caracterizan por una disminución de su viscosidad, y de su esfuerzo de corte, con la velocidad de deformación (35).
 - Fluidos dilatantes: Son suspensiones en las que se produce un aumento de la viscosidad con la velocidad de deformación (35).

- Fluidos con esfuerzo umbral (viscoplásticos): Se comportan como un sólido hasta que sobrepasan un esfuerzo cortante mínimo (esfuerzo umbral) y a partir de dicho valor se comportan como un líquido (35).

Los fluidos dependientes del tiempo de aplicación se clasifican en dos tipos:

- Los fluidos tixotrópicos: Su viscosidad disminuye al aumentar el tiempo de aplicación del esfuerzo de corte, recuperando su estado inicial después de un reposo prolongado (Fig. 8) (35).
- Los fluidos reopécticos: Su viscosidad aumenta con el tiempo de aplicación de la fuerza y vuelven a su estado anterior tras un tiempo de reposo (Fig. 8) (35).

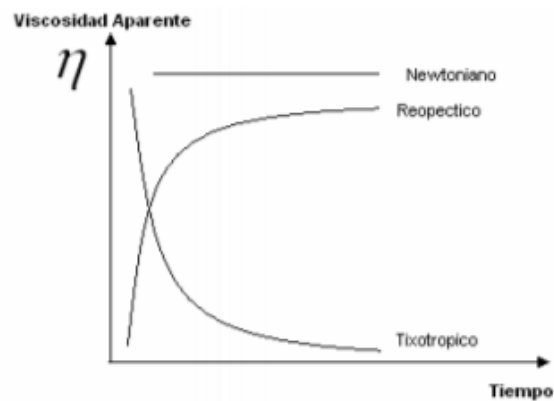


Fig. 8. Representación gráfica de como varía la viscosidad aparente con el tiempo en fluidos tixotrópicos y reopécticos (7)

- Fluidos viscoelásticos: Se caracterizan por presentar a la vez propiedades viscosas y elásticas. Esta mezcla de propiedades puede ser debida a la existencia en el líquido de moléculas muy largas y flexibles o también a la presencia de partículas líquidas o sólidos dispersos (35).

5.2- TENSION SUPERFICIAL

la tensión superficial es una propiedad de la superficie de un líquido (37). Es causada por los efectos de las fuerzas intermoleculares que existen en la interfase (37). Los líquidos cuyas moléculas tengan fuerzas de atracción intermoleculares fuertes tendrán una tensión superficial elevada (37). En general, la tensión superficial disminuye con la temperatura, ya que las fuerzas de cohesión disminuyen al aumentar la agitación térmica. Se mide en J/m² o en N/m (37).

La tensión superficial de una composición líquida es importante ya que, si se contamina o cambia su composición de modo no deseado, se producirán cambios en su tensión superficial.

5.3- DENSIDAD

La densidad es una propiedad intensiva de la materia definida como la relación de la masa de un objeto dividida por su volumen.

6.VARIABLES TRIBO-REOLÓGICAS DE IMPORTANCIA CLÍNICA EN LA SUPERFICIE OCULAR

6.1. VISCOSIDAD DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES EN LA SUPERFICIE OCULAR

La lágrima humana se clasifica como un fluido no newtoniano ya que su viscosidad depende de la velocidad de cizalla (38). Es ligeramente más viscosa que el agua (39) en el rango de 1 a 10 mPa.s, en comparación con 1 mPa.s para el agua a 20 ° C (40).

Cuando el ojo está abierto, la SO se beneficia de una mayor viscosidad lagrimal para evitar el drenaje y la rotura de la película lagrimal, mientras que durante el parpadeo se beneficia de una menor viscosidad lagrimal para prevenir daños en el epitelio corneal y conjuntival (41). Por lo tanto, la composición ideal de la lágrima artificial debe tener una viscosidad reducida (o adelgazamiento por cizalla) a altas tasas de cizalla, como ocurre durante el parpadeo (41).

Las lágrimas artificiales mejores son las isoviscosas o hiperviscosas ligeras puesto que aportan una mejor lubricación. Si son excesivamente viscosas, ofrecen una excesiva resistencia a ser extendidas por el parpadeo y por tanto producen visión borrosa (24).

La visión borrosa se produce cuando se utilizan lágrimas artificiales con una viscosidad que supera el límite de borrosidad (20-30 cP) (41).

6.2. TRIBOLOGÍA EN OJOS SANOS

Durante el parpadeo, las superficies que interactúan son los párpados (superior e inferior) y la córnea, y el lubricante es la película lagrimal (17). El esfuerzo de corte (y el coeficiente de fricción) entre la córnea y el párpado se ven afectados por la fuerza normal ejercida por el parpado, la distribución de cizallamiento dentro del sistema de película lagrimal / mucina, y la medida en que los socios deslizantes hacen contacto entre sí (por ejemplo, a través de en una capa de mucina incompleta) (17). En sujetos sanos, se supone que cualquier parpadeo completo pasa rápidamente de la lubricación límite a lubricación hidrodinámica, por lo tanto, no hay desgaste entre las superficies yuxtapuestas y cualquier fricción entre los párpados y la córnea depende principalmente de las propiedades de la película lagrimal, como su viscosidad (17).

De esto, se puede concluir que, en sujetos sanos, las superficies yuxtapuestas pueden tolerar altas tasas de cizallamiento sin ningún evento adverso (17).

6.3. TRIBOLOGÍA EN OJOS CON ALTERACIONES DE LA SUPERFICIE OCULAR

En el ojo seco, la insuficiencia de la película lagrimal causa fricción durante los parpadeos (17). En un paciente con ojo seco, se espera que la capa de mucina sea delgada o ausente y los cepillos del glucocálix estén colapsados, dañados y menos hidratados (17). Esto dará como resultado un mayor coeficiente de fricción a bajas velocidades de deslizamiento (17). Además, el aumento anormal de la viscosidad de la película lagrimal también dará como resultado una presión hidrodinámica significativamente mayor a altas velocidades (17). Así, la curva teórica (Fig. 9) extraída de esta hipótesis se aproxima a la curva clásica de Stribeck (17). Varias variables pueden contribuir a una mayor fricción durante los parpadeos en pacientes con ojo seco (17). Dichas variables pueden incluir los cepillos de los socios deslizantes, la viscosidad de la película lagrimal, la presión que ejercen los párpados, la velocidad de parpadeo, la rugosidad y textura de la superficie y el espesor de la película lagrimal (17).

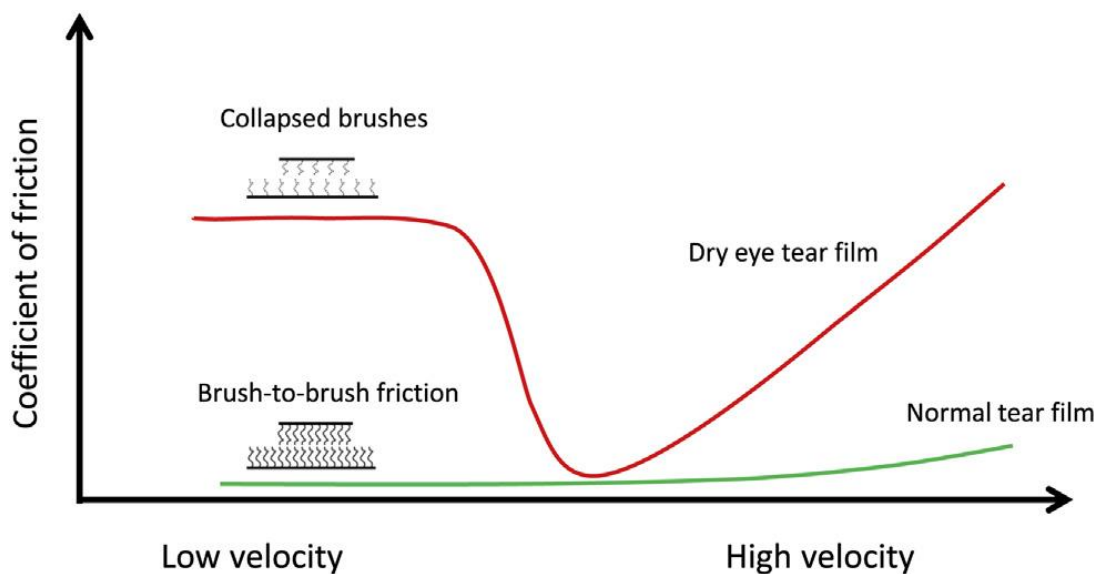


Fig. 9. Esquema que muestra la fricción en condiciones sanas (curva verde) y en ojo seco (curva roja) (8).

6.4. VARIABLES OCULARES DE UTILIDAD TRIBO-REOLÓGICA

6.4.1. ESPESOR LAGRIMAL

Una película lagrimal anormalmente delgada es importante ya que causa daño y da lugar a muchos de los síntomas del ojo seco (38). Durante el parpadeo y los movimientos oculares se produce fricción entre los párpados y el globo ocular (2). El grado de fricción entre estas dos superficies va a depender, entre otras cosas, de la presencia de lubricación (2).

Se cree que el espesor de la película lagrimal es diferente entre pacientes con ojo seco y en pacientes sanos. El grosor normal de la película lagrimal está cerca de 3 μm , mientras que el

espesor de la película lagrimal de los pacientes con ojo seco puede ser similar o cercano a 2 μm (17).

6.4.2. VELOCIDAD DE PARPADEO

En tribología, la velocidad de parpadeo es un parámetro vital en la curva de Stribeck (17). Pult realizó un estudio sobre la relación que hay entre la velocidad de parpadeo y la fricción (39). Ha demostrado que los pliegues conjuntivales paralelos al parpado se correlacionan positivamente con la velocidad de parpadeo del párpado superior y negativamente con la velocidad de parpadeo del párpado inferior (39). En personas con pliegues conjuntivales observó una mayor velocidad de cierre del párpado superior que en el párpado inferior (39). Esto puede deberse a muchas razones; sin embargo, una hipótesis fue que una mayor velocidad de parpadeo del párpado superior, combinada con una película lagrimal más viscosa, da como resultado un mayor esfuerzo de corte y presión hidrodinámica que afecta a la conjuntiva, produciendo pliegues conjuntivales (39). La velocidad del párpado inferior se ve reducida por los pliegues conjuntivales (39).

En sujetos sanos la velocidad máxima promedio del parpado superior es 180 mm/s en parpadeos completo y 120 mm/s en parpadeos incompletos. Y la velocidad máxima promedio del parpado inferior es 60 mm/s en parpadeos completos y 45 mm/s en parpadeos incompletos (42).

6.4.3. AMPLITUD DE PARPADEO

Según la totalidad del parpadeo podemos distinguir entre parpadeos completos e incompletos. Un parpadeo incompleto conduce a una distribución inadecuada de los lípidos sobre la SO, lo que puede aumentar la evaporación (39). Como se ha comentado anteriormente, la evaporación es un contribuyente en el adelgazamiento de la película lagrimal (3), por lo tanto, el grado de fricción entre los parpados y el globo ocular va a ser mayor (2).

La posición de mirada también influye en la tasa de evaporación (2). Tsubota y Nakamori examinaron el efecto de la posición de la mirada en la velocidad de evaporación y mostraron que la pérdida por evaporación es 3,4 y 2,5 veces mayor al mirar hacia arriba y hacia adelante que al mirar hacia abajo. Lo que sugiere que a medida que aumenta el área a cubrir, el espesor de la película lagrimal se adelgaza (2). Las áreas a cubrir por la película lagrimal $1,2 \pm 0,27$, $2,2 \pm 0,39$ y $3,0 \pm 0,33 \text{ cm}^2$ con los pacientes mirando hacia abajo, hacia adelante y hacia arriba, respectivamente. Las tasas de evaporación de lágrimas correspondientes fueron de $7,0 \pm 3,5$, $17,6 \pm 6,6$ y $23,7 \pm 6,3 \times 10^{-7} \text{ g/s}$, respectivamente (2).

6.4.4. VELOCIDADES DE CIZALLA EN LA SUPERFICIE OCULAR

La fuerza de cizalla en la SO ocurre durante el parpadeo (40). Debido a estas fuerzas los lípidos de la película lagrimal están sometidos a una tensión constante. Sin embargo, la película lagrimal es capaz de resistir la rotura inmediata y permanece intacta durante múltiples parpadeos. En casos patológicos, como los que padecen el síndrome del ojo seco, el tiempo de

rotura de las lágrimas puede ser inferior a 10 s (43). La propiedad de adelgazamiento por cizallamiento de la lágrima humana, estimuladas y no estimuladas, es una de las propiedades de la capa mucoacuosa. Como puede verse en la figura 10, a velocidades de cizallamiento $\geq 6 \text{ s}^{-1}$, tiene una viscosidad similar al agua ($\sim 1 \text{ cP}$). Durante el parpadeo evita la fricción seca entre la parte posterior del párpado y el epitelio corneal (44). Por el contrario, cuando se deja en reposo, la viscosidad puede aumentar hasta los 9 cP que resiste el adelgazamiento inducido por el menisco (4).

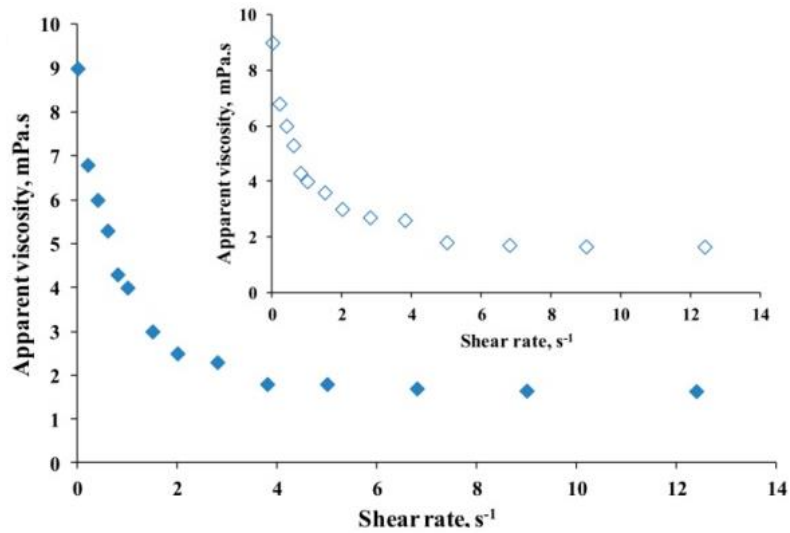


Fig. 10. Viscosidad en función de la velocidad de cizalla para lágrimas estimuladas (puntos abiertos) y no estimuladas (puntos rellenos) (9).

CONCLUSIÓN

La SO es un sistema tribológico sometido a las leyes de la fricción. El grado de fricción entre las superficies en contacto depende de las propiedades de la lágrima.

El adelgazamiento de la película lagrimal causa un aumento de la fricción. Depende de las tasas de evaporación y esta a su vez depende de la amplitud de parpadeo y del estado de la capa lipídica de la lágrima.

El adelgazamiento de la película lagrimal aumenta la fricción por esfuerzo de cizalla, y está muy relacionado con el estado del gel mucínico.

La viscosidad del lubricante es inversamente proporcional a la velocidad de cizalla en los primeros regímenes de la curva de Stribeck. No obstante, como se observa en el último estadio de dicha curva, si la viscosidad es muy alta pueden darse fenómenos de fricción por la propia viscosidad del fluido.

La alta fricción de las superficies da lugar a su desgaste y se relaciona con las molestias de pacientes con EOS.

REFERENCIAS

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Vol. 15, *Ocular Surface*. Elsevier Inc.; 2017. p. 276–83.
2. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Vol. 15, *Ocular Surface*. Elsevier Inc.; 2017. p. 438–510.
3. Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2020 Apr 26];95(1):3–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1444-0938.2011.00634.x>
4. Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Contribution of mucins towards the physical properties of the tear film: A modern update [Internet]. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019 [cited 2020 Aug 29]. Available from: </pmc/articles/PMC6941008/?report=abstract>
5. Leiske DL, Leiske CI, Leiske DR, Toney MF, Senchyna M, Ketelson HA, et al. Temperature-induced transitions in the structure and interfacial rheology of human meibum. *Biophys J* [Internet]. 2012 Jan 18 [cited 2020 Aug 19];102(2):369–76. Available from: <http://www.cell.com/article/S0006349511054191/fulltext>
6. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Bentez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):792-798.e1.
7. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. Vol. 15, *Ocular Surface*. Elsevier Inc.; 2017. p. 366–403.
8. Gipson IK. Goblet cells of the conjunctiva: A review of recent findings. Vol. 54, *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd; 2016. p. 49–63.
9. Shamloo K, Barbarino A, Alfuraih S, Sharma A. Graft versus host disease-associated dry eye: Role of ocular surface mucins and the effect of rebamipide, a mucin secretagogue. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Aug 19];60(14):4511–9. Available from: <https://doi.org/>
10. Utheim O, Islam R, Lyberg T, Roald B, Eidet JR, De La Paz MF, et al. Serum-free and xenobiotic-free preservation of cultured human limbal epithelial cells. *PLoS One*. 2015 Mar 3;10(3).
11. Jesus DA, Iskander DR. On the methods for estimating the corneoscleral limbus. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017 Aug 1;64(8):1826–33.
12. Ramos T, Scott D, Ahmad S. An Update on Ocular Surface Epithelial Stem Cells: Cornea and Conjunctiva. Vol. 2015, *Stem Cells International*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
13. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588–98.
14. Kocluk Y, Burcu A, Sukgen E. Demonstration of cornea Dua's layer at a deep anterior

- lamellar keratoplasty surgery. *Oman J Ophthalmol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2020 Aug 18];9(3):179. Available from: <http://www.ojonline.org/text.asp?2016/9/3/179/192296>
15. Lu GN, Pelton RW, Humphrey CD, Kriet JD. Defect of the Eyelids. Vol. 25, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 377–92.
 16. Kwon KA, Shipley RJ, Edirisinghe M, Ezra DG, Rose G, Best SM, et al. High-speed camera characterization of voluntary eye blinking kinematics. *J R Soc Interface*. 2013 Aug 1;10(85).
 17. Pult H, Tosatti SGP, Spencer ND, Asfour JM, Ebenhoch M, Murphy PJ. Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint. *Ocul Surf*. 2015;13(3):236–49.
 18. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. Vol. 15, *Ocular Surface*. Elsevier Inc.; 2017. p. 511–38.
 19. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
 20. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Vol. 15, *Ocular Surface*. Elsevier Inc.; 2017. p. 539–74.
 21. Park D II, Lew H, Lee SY. Tear meniscus measurement in nasolacrimal duct obstruction patients with Fourier-domain optical coherence tomography: novel three-point capture method. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2020 May 13];90(8):783–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1755-3768.2011.02183.x>
 22. Karampatakis V, Karamitsos A, Skriapa A, Pasiadis G. Comparison between normal values of 2- and 5-minute schirmer test without anesthesia. *Cornea* [Internet]. 2010 May [cited 2020 Aug 18];29(5):497–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299972/>
 23. Torras J, Alarcón Portabella S. Actualización en lágrimas artificiales. *Ann d’oftalmologia òrgan les Soc d’Oftalmologia Catalunya, Val i Balear*. 2016;24(1):3–19.
 24. Blasco-Martinez A. *Vademécum de Lágrimas Artificiales* [Internet]. Grupo de investigación e Innovación Miguel Servet Oftamología (Gimso). 2019 [cited 2020 May 4]. Available from: <http://www.lagrimasartificiales.info/index2.php>
 25. Winkler AM. Albumin and Related Products. In: *Transfusion Medicine and Hemostasis*. Elsevier; 2019. p. 229–33.
 26. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. Vol. 15, *Ocular Surface*. Elsevier Inc.; 2017. p. 575–628.
 27. Pérez-Balbuena AL, Ochoa-Tabares JC, Belalcazar-Rey S, Urzúa-Salinas C, Saucedo-Rodríguez LR, Velasco-Ramos R, et al. Efficacy of a fixed combination of 0.09 % xanthan gum/0.1 % chondroitin sulfate preservative free vs polyethylene glycol/propylene glycol

- in subjects with dry eye disease: A multicenter randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2020 Sep 8];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27645318/>
28. Garrigue JS, Amrane M, Faure MO, Holopainen JM, Tong L. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease. Vol. 33, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. Mary Ann Liebert Inc.; 2017. p. 647–61.
 29. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016. p. CD009729.
 30. Garrigue JS, Amrane M, Faure MO, Holopainen JM, Tong L. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease [Internet]. Vol. 33, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. Mary Ann Liebert Inc.; 2017 [cited 2020 Aug 20]. p. 647–61. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2017.0052>
 31. Garrigue JS, Amrane M, Faure MO, Holopainen JM, Tong L. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease [Internet]. Vol. 33, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. Mary Ann Liebert Inc.; 2017 [cited 2020 Aug 14]. p. 647–61. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2017.0052>
 32. Tu EY. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J Ophthalmol*. 2014 Jul 1;28(3):182–7.
 33. Schwärzet R. Berthold fege/werner gringmuth/günter schulze, die hauptstadt berlin und ihre wirtschaft. Vol. 31, *Jahrbuch fur Wirtschaftsgeschichte*. 1990. 220–221 p.
 34. Definición de fricción - Qué es, Significado y Concepto [Internet]. [cited 2020 Sep 8]. Available from: <https://definicion.de/friccion/>
 35. Sebastian Ramirez J. Introduccion a La Reologia De Alimentos. *Propiedades Reol Los Aliment*. 2006;(June 2006).
 36. Butt HJ. Controlling the flow of suspensions. Vol. 331, *Science*. 2011. 868–869 p.
 37. Mak SY, Wong KY. The measurement of surface tension by the method of direct pull. *Am J Phys* [Internet]. 1990 Aug 4 [cited 2020 Aug 16];58(8):791–2. Available from: <http://aapt.scitation.org/doi/10.1119/1.16362>
 38. Azartash K, Kwan J, Paugh JR, Nguyen AL, Jester J V., Gratton E. Pre-corneal tear film thickness in humans measured with a novel technique. *Mol Vis* [Internet]. 2011 [cited 2020 Aug 26];17:756–67. Available from: <http://www.molvis.org/molvis/v17/a86>
 39. Kawashima M, Tsubota K. Tear lipid layer deficiency associated with incomplete blinking: A case report. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2013 Dec 16 [cited 2020 Aug 26];13(1):34. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2415-13-34>
 40. Hampel U, Garreis F, Burgemeister F, Eßel N, Paulsen F. Effect of intermittent shear stress on corneal epithelial cells using an in vitro flow culture model. *Ocul Surf*. 2018 Jul 1;16(3):341–51.

41. Aragona P, Simmons PA, Wang H, Wang T. Physicochemical properties of hyaluronic acid-based lubricant eye drops. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Sep 9];8(6). Available from: [/pmc/articles/PMC6827422/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111111/)
42. [Measurement of spontaneous blinks with a high-speed blink analyzing system] - PubMed [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19157026/>
43. Patterson M, Vogel HJ, Prenner EJ. The effect of repeated lateral compression and expansions mimicking blinking on selected tear film polar lipid monofilms. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 2017 Mar 1;1859(3):319–30.
44. Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Contribution of mucins towards the physical properties of the tear film: A modern update. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.

REFERENCIAS DE LAS ILUSTRACIONES

1. Blasco-Martinez A. "Principios de tribología de la superficie ocular y su relación con el ojo seco y las lentes de contacto". En: 35º Congreso de la Sociedad Española de contactología.
2. Clasificación del Ojo Seco - Blog Instituto Oftalmológico Fernández Vega [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: <https://fernandez-vega.com/blog/como-clasificar-el-ojo-seco/>
3. Bion Tears Lubricant Eye Drops 28 x 0.4ml - OnlineChemist [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: <https://onlinechemist.co.nz/products/bion-tears-lubricant-eye-drops-28-x-0-4ml>
4. Comprar ESTEVE AQUORAL® Multidosis (10ml) a precio online [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: <https://www.farmaciasoler.com/esteven-aquoral-multidosis-10ml-p-14425.html>
5. Xilin gel 10g | PromoFarma [Internet]. [cited 2020 Sep 10].
6. Sebastian Ramirez J. Introduccion a La Reologia De Alimentos. Propiedades Reol Los Aliment. 2006;(June 2006).
7. Esquerre Ariibasplata W. Tranvase del chocolate en fase fluida viscosa no newtoniana cálculo del equipo de bombeo de una planta de chocolate. 2005.
8. Pult H, Tosatti SGP, Spencer ND, Asfour JM, Ebenhoch M, Murphy PJ. Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint. *Ocul Surf.* 2015;13(3):236–49.
9. Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Structure-function relationship of tear film lipid layer: A contemporary perspective. Vol. 163, *Experimental Eye Research*. Academic Press; 2017. p. 17–28.