

Oftalmología clínica y experimental

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología · Volumen 17 · Suplemento 1 (2024) · ISSNé 2718-7446

CONSENSO LATINOAMERICANO DE LUBRICANTES OCULARES Y OJO SECO (LUBOS)



OCE

17.S1

CAO

Alcon

LUBOS agradece a la División Dry Eye & Ocular Health and Contact Lenses, de Alcon Laboratorios, por la colaboración prestada para desarrollar este consenso.

Consenso latinoamericano de Lubricantes Oculares y Ojo Seco (LUBOS)

Dirección general

María Ximena Núñez

Coinvestigadores

Alejandro Rodríguez García

José Pereira Gomes

Manuel Garza

Alejandro Aguilar

María Alejandra Henríquez

y el Grupo LUBOS de panelistas y colaboradores

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2024, 17 (S1): eS1-eS103

Oftalmología clínica y experimental

La revista *Oftalmología clínica y experimental* es la publicación periódica científica del Consejo Argentino de Oftalmología. Tiene una frecuencia trimestral (cuatro números por año) y su objetivo es brindar acceso a material científico en español, en portugués y en inglés. Contiene trabajos originales de investigación clínico-quirúrgica y básica, comunicaciones breves, informe de casos y series, revisiones sistemáticas, apuntes en medicina basada en la evidencia, bioestadística y prevención de la ceguera, comentarios de resúmenes destacados para la práctica oftalmológica presentados en congresos y reuniones de la especialidad y referencias a publicaciones de otras revistas. Se estimula el envío de correspondencia para la sección de cartas de lectores abierta a todos los profesionales que deseen expresar sus comentarios sobre los

trabajos publicados y observaciones preliminares importantes para la práctica oftalmológica. Los trabajos recibidos son evaluados por profesionales (árbitros o revisores) con conocimiento del tema tratado de acuerdo con normas internacionales. La revista cuenta con un sistema de autoevaluación para contabilizar créditos de educación permanente. Los artículos podrán ser localizados e identificados a través de los buscadores usuales de la web abierta y bases de datos regionales.

El Comité Editorial de la revista adhiere a los principios establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors y se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki y a los principios de cuidados de animales para experimentación de la Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

Equipo

DIRECTOR

Dr. Rodrigo M. Torres (*Paraná*)

DIRECTORES ASOCIADOS

Dr. Franco Benvenuto (*Buenos Aires*)

Dr. Alejandra Carrasco (*Mendoza*)

Dr. Javier Casiraghi (*Buenos Aires*)

Dr. Jeremías Galletti (*Buenos Aires*)

Dr. Emilio Ladeveze (*Rosario*)

Dr. Andrés Lasave (*Mar del Plata*)

Dr. Tomás Ortiz Basso (*La Pampa*)

Dr. Melina Mateos (*Bahía Blanca*)

Dr. Fernando Pellegrino (*Buenos Aires*)

Dr. María Cecilia Sánchez (*Córdoba*)

Dr. Ariel Schlaen (*Buenos Aires*)

DIRECTORES ANTERIORES

Dr. Juan Oscar Croxatto

2007-2011

Dr. Javier Casiraghi

2012-2019

COMITÉ EDITORIAL POR SECCIONES

Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO)

Dr. María Cecilia Sánchez

Asociación Argentina de Glaucoma (ASAG)

Dra. Celina Logioco

Centro Argentino de Estrabismo (CAE)

Dr. Esteban Travellotti

Grupo Argentino de Uveítis (GAU)

Dr. Emilio Dodds

Sociedad Argentina de Córnea, Refractiva y Catarata (SACRyC)

Dr. Gerardo Valvecchia

Sociedad Argentina de Plástica Ocular (SAPO)

Dr. Guillermo Fridrich

Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV)

Dr. Arturo Alezzandrini

Sociedad Argentina de Superficie Ocular (SASO)

Dr. Martín Berra

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dr. Emiliano Becerra

Dr. Alejandro Berra

Dr. Roberto Borrone

Dr. Cristóbal Couto

Dr. Pablo Chiaradía

Dr. Leonardo D'Alessandro

Dr. Juan E. Gallo

Dr. Pablo Larrea

Dr. Arturo Maldonado Bas

Dr. Alberto Naveyra

Dr. Javier Odoriz Polo

Dr. David Pelayes

Dr. Gustavo Piantoni

Dra. Ruth Rosenstein

Dr. Fernando J. Scattini

Dra. Felisa Shokida

Dr. Julio Urrets Zavalía

Dr. Alejo Vercesi

Dr. Ricardo Wainszstein

Dr. Daniel Weil

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. J. Fernando Arévalo, *Estados Unidos*

Dr. Paulo Augusto de Arruda Mello, *Brasil*

Dr. Fernando Gómez Goyeneche, *Colombia*

Dr. Van C. Lansingh, *Estados Unidos*

Dr. Jesús Merayo Lloves, *España*

Dra. Elisabetta Miserocchi, *Italia*

Dra. Cristina Muccioli, *Brasil*

Dra. Claudia Murillo Correa, *México*

Dr. Miguel Pedroza Seres, *México*

Dra. Marlene Vogel G., *Chile*

Dr. Tomás Blanco, *Estados Unidos*

Ing. Acner Camino, *Estados Unidos*

Dr. Roberto Gallego Pinazo, *España*

Dr. Jaime Soria, *Ecuador*

Dr. Alfredo Adán, *España*

Dr. Lihteh Wu, *Costa Rica*

CONSEJEROS EMÉRITOS

Dra. Myriam Berman

Dr. Alberto Ciancia †

Dr. Enrique S. Malbran

Dr. Hugo Dionisio Nano †

Dr. Israel Jaime Yankelevich ☆

Dr. Jorge Zárate

EQUIPO EDITORIAL

Lic. Raúl Escandar

Sra. Mariana Schiffer

Prof. Sebastián Centurión

Lic. Jorge Martins

Lic. Inés Ramírez Bosco



COMITÉ EJECUTIVO 2024-2025

Presidente

Dra. Virginia Zanutigh

Vicepresidente

Dr. Juan Rivero

Secretario

Dr. Fernando Scattini

Tesorero

Dr. Nicolás Garcés

Prosecretaria

Dr. Daniel Sabella

Protesorera

Dra. Adriana Tytiun

Primer vocal

Dr. Santiago Prieto Díaz

Segundo vocal

Dra. Celeste Mansilla

Tercer vocal

Dra. Nadia Flores

Cuarto vocal

Dra. Cecilia Ruades

DIRECTOR EJECUTIVO

2024-2025

Dr. Roberto Ebner

Domicilio editorial:

Consejo Argentino de Oftalmología,

Tte. Gral. J. D. Perón 1479, PB,

1037AAO Buenos Aires, Argentina.

Teléfono: (54-11) 4374-5400 líneas rotativas.

Correspondencia al editor:

secretaria@oftalmologos.org.ar

Número de propiedad intelectual

69974236.

www.revistaoce.com

Propiedad intelectual: ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores. Los editores y miembros del comité asesor no tienen interés comercial, ni patrocinan o acreditan ninguno de los productos comerciales o procedimientos de diagnóstico o tratamiento mencionados en los artículos publicados.

ISSN 1851-2658 (impreso, 2007-2021)

ISSNe 2718-7446 (en línea)

Participantes del Consenso LUBOS 2023

DIRECCIÓN GENERAL



Dra. María Ximena Núñez

*Dirección general e investigadora principal LUBOS 2023
Clínica de Oftalmología de Cali, Colombia.
Profesora en la Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.*

INVESTIGADORES PRINCIPALES



Dr. Alejandro Rodríguez García

*Investigador principal LUBOS 2023.
Tecnológico de Monterrey, Escuela de
Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto
de Oftalmología y Ciencias Visuales.
Monterrey (Nuevo León) México.*



Dr. Manuel Garza

*Investigador principal LUBOS 2023.
Departamento de Ciencias
Clínicas, Universidad de Monterrey,
San Pedro Garza García, Nuevo
León, México.*



**Dr. José Alvaro Pereira
Gomes**

*Investigador principal LUBOS 2023.
Departamento de Oftalmología e
Ciências Visuais da Escola Paulista
de Medicina, Universidade Federal
de São Paulo (UNIFESP),
São Paulo, Brasil.*



Dr. Alejandro Aguilar

*Investigador principal LUBOS 2023.
Consultorio de Superficie Ocular Dr.
Aguilar, San Isidro,
provincia de Buenos Aires,
Argentina.*



**Dra. María Alejandra
Henríquez**

*Investigadora principal LUBOS 2023.
Oftalmosalud Instituto de Ojos,
San Isidro, Lima, Perú.*

PANELISTAS



Dra. María Mercedes Acevedo Velasco

Panelista LUBOS 2023.
Clínica de Oftalmología de Cali, Colombia.
Profesora en la Universidad del Valle,
Cali, Colombia.



Dr. Cristian Cartes-Indo

Oftaméfica, Centro de la Visión; Temuco
y Santiago, Chile.
Facultad de Medicina, Unidad
Oftalmología, Universidad de la Frontera,
Temuco, Chile.



Dr. Renato Ambrósio

Hospital Rio Vision, Rio de Janeiro, Brasil.
Profesor adjunto de Oftalmología en la
Universidade Federal do Estado do Rio de
Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil.



Dr. Dácio Carvalho Costa

Departamento de Oftalmologia, Escola
de Saúde Pública do Ceará, Universidade
Estadual do Ceará, Fortaleza, Brasil.



Dr. Juan Pablo Aparicio

Hospital San Ignacio Universidad
Pontificia Javeriana, Bogotá, Colombia.
Fundación Oftálmica de Santander,
Clínica Carlos Ardila Lülle.
Universidad de los Andes, Bogotá,
Colombia.



Dr. Sergio Felberg

Chefe do Setor de Córnea, Departamento
de Oftalmologia, Santa Casa de São
Paulo, Hospital do Servidor Público
Estadual de São Paulo, Indianópolis, São
Paulo, Brasil.



Dr. Guillermo Ávalos Gaxiola

Instituto Oftalmológico Ávalos,
Guadalajara, Jalisco, México.



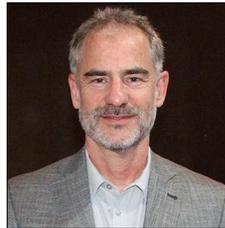
Dra. Denise Fornazari de Oliveira

Hospital de Clínicas da Universidade
Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, São Paulo, Brasil.



Dr. Andrés Benatti

Clínica de Ojos Córdoba, Universidad
Católica de Córdoba, Argentina.
Hospital de la Ceguera, - México
Universidad Nacional Autónoma de
México.



Dr. Gustavo Galperin

Hospital Oftalmológico Dr. Pedro
Lagleyze.
Profesor adjunto de la Universidad
Maimónides.
Docente de la Universidad de Buenos Aires.



Dra. Claudia Blanco

Clínica de Oftalmología de Cali, Colombia.
Facultad de Medicina, Pontificia
Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

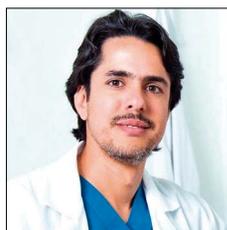


Dra. Ana Mercedes García Albisua

Asociación para Evitar la Ceguera en
México, Universidad Nacional Autónoma
de México, Ciudad de México, México.



Dr. Arturo Eduardo Grau Diez
*Pontificia Universidad Católica de Chile,
Santiago, Chile.*



Dr. Luis Alberto Real Enderica
*Director médico de la Clínica
Oftalmológica Real Visión, Guayaquil,
Ecuador.
Cirujano oftalmólogo en refractiva y
catarata.*



Dr. Erick Hernández-Bogantes
*Centro Ocular de Costa Rica, Universidad
de Costa Rica, San Isidro, Heredia, Costa
Rica.*



Dra. Valeria Sánchez-Huerta
*Asociación para Evitar la Ceguera en
México I.A.P
Adscrito a Sección Córnea y cirugía
refractiva, Ciudad de México, México.*



**Dra. Juana María Londoño
Ruiz**
*Clínica Oftalmológica del Caribe,
Barranquilla, Colombia.
Universidad Simón Bolívar, Barranquilla,
Colombia.*



Dra. Faride Waked Tanos
*Hospital Rio Vision, Santa Casa de
Misericórdia do Rio de Janeiro, Ipanema,
Rio de Janeiro, Brasil.*



**Dr. Ernesto José Otero-
Leongómez**
*Clínica Barraquer de Colombia.
Profesor titular de Segmento Anterior,
Córnea y Refractiva, Bogotá, Colombia.*



Dra. Florencia Valvecchia
*Centro de Ojos Quilmes
Miembro de la Comisión directiva de la
Sociedad Argentina de Superficie Ocular
(SASO), Buenos Aires, Argentina,*



Dra. Claudia Palacio Pastrana
*Salauno Salud Universidad Anahuac
Universidad Westhill, Naucalpan, Estado
de México, México.*



Dr. Daniel Wasilewski
*Ocularis Oftalmologia Avançada,
Universidade Federal do Paraná, Curitiba,
Paraná, Brasil.*

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN



Dr. Lisandro Matías Carnielli
OftalmoUniversity / Revai, Barcelona, España.

GRUPO SOPORTE DE INVESTIGACION CLÍNICA



Dra. Beatriz Eugenia Ossa López
*Clínica de Oftalmología de Cali, Colombia.
Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Cali, Colombia.*



Dra. María Isabel Corrales Martínez
*Clínica de Oftalmología de Cali, Colombia.
Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Cali, Colombia.*



Dr. Carlos Andrés Hernández-Tejada
*Clínica de Oftalmología de Cali, Colombia.
Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Cali, Colombia.*

ASESORÍA EN METODOLOGÍA Y REDACCIÓN CIENTÍFICA



Dr. Rodrigo Martín Torres
ROMAT Creator Center, Colonia Avellaneda, Entre Ríos, Argentina.

Oftalmología clínica y experimental

Volumen 17 • Suplemento 1 • Marzo de 2024

CONSENSO LATINOAMERICANO DE LUBRICANTES OCULARES Y OJO SECO (LUBOS)

Sumario

Resumen	6
Consenso Latinoamericano de Lubricantes Oculares y Ojo Seco (LUBOS) e-S7	¿Cuáles son los niveles de severidad del ojo seco de acuerdo con su etiología? e-S46
1	7
¿Cuáles son los componentes de la película lagrimal y cuál es su función? e-S12	¿Cuál es la función de los componentes de una lágrima artificial? e-S52
2	8
¿Qué es el ojo seco y cómo se encuentra la película lagrimal en ojo seco? e-S23	¿Cuál es la lágrima ideal para cada tipo de ojo seco de acuerdo con su etiología y severidad? e-S69
3	9
¿Cuál es el costo y la carga de la enfermedad de ojo seco? e-S30	¿Cuál es la función de los tratamientos no farmacológicos del ojo seco? e-S73
4	10
¿Cuál es la incidencia/prevalencia del ojo seco y la afectación de la calidad de vida? e-S35	¿Qué mecanismos de acción farmacológica complementan el tratamiento del ojo seco con lubricantes? e-S87
5	11
¿Cuál es la etiología del ojo seco? e-S38	Algoritmo diagnóstico-terapéutico lubos e-S99



Consenso Latinoamericano de Lubricantes Oculares y Ojo Seco (LUBOS)

Alejandro Rodríguez García, María Ximena Núñez, Jose Pereira Gomes, Manuel Garza, Alejandro Aguilar, María Alejandra Henríquez y panelistas LUBOS*

Autor corresponsal

Dra. María Ximena Núñez
Unidad Córnea, Catarata y Cirugía Refractiva
Clínica de Oftalmología de Cali
Carrera 47, #8 C - 94
Cali, Colombia.
(572) 511-0898
ximena@visionsana.com

Agradecimientos

A Alcon Laboratorios por permitirnos desarrollar el presente trabajo con total libertad, de manera de poder generar conocimiento de utilidad práctica para nuestra comunidad de pares.

Resumen

El fluido lagrimal tiene una compleja composición que le permite cumplir múltiples funciones, como por ejemplo ópticas, lubricantes, inmunológicas, endocrinas y neurotróficas, que son indispensables para la salud visual. La alteración de sus componentes, tanto en calidad como en cantidad, afectará su homeostasis repercutiendo también en la superficie ocular, determinando una patología que se llama “ojo seco”. El ojo seco tiene una alta prevalencia global que a su vez se está incrementando por aspectos medioambientales (uso de pantallas principalmente) y también por el aumento de la expectativa de vida. Para su tratamiento existen diversos productos, pero los lubricantes —denominados en forma genérica como “lágrimas artificiales”— resultan fundamentales. Existe una gran variedad de formulaciones lubricantes con diferentes indicaciones que, si se utilizan adecuadamente y acorde con el tipo y grado de severidad del ojo seco, permiten personalizar eficazmente el tratamiento. Considerando la complejidad y la relevancia que tiene este tema, se conformó el Grupo Latinoamericano de Estudio sobre Lubricantes y Ojo Seco (LUBOS). El presente trabajo es un consenso realizado con la finalidad de crear un algoritmo diagnóstico y terapéutico del ojo seco, enfocado en el uso adecuado de lubricantes y que está orientado de forma práctica para el oftalmólogo general.

Palabras clave: película lagrimal, superficie ocular, ojo seco, lágrimas artificiales, lubricantes oculares, consenso, América Latina.

* véase página S2 a S3

Latin American Consensus on Ocular Lubricants and Dry Eye (LUBOS)

Abstract

The tear film has a complex composition allowing it fulfill multiple functions, such as optical, lubrication, immunological, endocrine, and neurotrophic, which are relevant for visual health. Alterations in its components, both in quality and quantity, will affect its homeostasis, also impacting the ocular surface, leading to a condition known as “dry eye”. Dry eye has a high global prevalence, which is further increasing due to environmental factors (mainly screen mainly) and the overall rise in life expectancy. Several products are available for its treatment, but lubricants, generally referred to as “artificial tears”, continue to be crucial. There is a wide variety of lubricant formulations with different indications, which, when used appropriately according to the type and severity of dry eye, allow for effective customized treatment. Considering the complexity and relevance of this issue, the Latin American Study Group on Lubricants and Dry Eye (LUBOS) was formed. This work represents a consensus with the aim of creating a diagnostic and therapeutic algorithm for dry eye, focused on the proper use of lubricants, providing practical guidance for general ophthalmologists.

Keywords: tear film, ocular surface, dry eye, artificial tears, ocular lubricants, consensus, Latin America.

Consenso Latino-americano sobre Lubrificantes Oculares e Olho Seco (LUBOS)

Resumo

O fluido lacrimal possui uma composição complexa que lhe permite cumprir múltiplas funções, como funções ópticas, lubrificantes, imunológicas, endócrinas e neurotróficas, essenciais para a saúde visual. A alteração dos seus componentes, tanto em qualidade quanto em quantidade, afetará a sua homeostase, afetando também a superfície ocular, determinando uma patologia denominada “olho seco”.

O olho seco tem uma elevada prevalência global, que por sua vez está aumentando devido a aspectos ambientais (principalmente uso de telas) e também, devido ao aumento da expectativa de vida.

Existem vários produtos para o seu tratamento, mas os lubrificantes – genericamente conhecidos como

“lágrimas artificiais” – são essenciais. Existe uma grande variedade de formulações de lubrificantes com diferentes indicações que, se utilizadas de forma adequada e de acordo com o tipo e grau de gravidade do olho seco, permitem uma personalização eficaz do tratamento.

Considerando a complexidade e relevância deste tema, foi formado o Grupo Latino-Americano de Estudos sobre Lubrificantes e Olho Seco (LUBOS). O presente trabalho é um consenso feito com o objetivo de criar um algoritmo diagnóstico e terapêutico para olho seco, focado no uso adequado de lubrificantes e orientado de forma prática para o oftalmologista geral.

Palavras-chave: filme lacrimal, superfície ocular, olho seco, lágrimas artificiais, lubrificantes oculares, consenso, América Latina.

Introducción

Expresar que los problemas de superficie ocular son muy frecuentes alrededor del mundo, que el medioambiente, la dieta y el estilo de vida impactan sobre su evolución y que hay muchos y diferentes abordajes terapéuticos, en realidad no nos dice mucho y nos aporta poco desde un aspecto práctico-asistencial. También, y más allá de la globalización, en el ámbito médico existen diferencias en las realidades regionales que pueden afectar la expresión de patologías y sus manejos terapéuticos.

América Latina es una región geográfica extensa que tiene particularidades sociales, culturales, étnicas, políticas, geográficas y ambientales que justifican la realización de consensos médicos de expertos, con la función de evaluar si los conceptos creados en otras partes del mundo pueden aplicarse adecuadamente en su comunidad. En ocasiones pueden requerir de adaptaciones o incluso el desarrollo de diferentes opciones estratégicas para resolver problemas de salud locales. Realizar un consenso científico-médico permite utilizar —mediante la aplicación de una metodología adecuada— la experiencia de los referentes de un tema para revisar la evidencia científica publicada y construir conocimiento que sea de utilidad práctica para la comunidad médica en la toma de decisiones.

En este trabajo se abordará el tema del ojo seco y las lágrimas artificiales, considerando que se trata de una patología frecuente, compleja y multifactorial, que puede expresarse de forma brusca y aguda, pero que generalmente se manifiesta como una condición patológica crónica y evolutiva, donde mayoritariamente se utilizan lágrimas artificiales. Resulta lógico plantear que para contrarrestar la “sequedad” de la superficie ocular se usan terapias que favorecen su hidratación, siendo este el fundamento básico de las lágrimas artificiales. Pero en realidad hasta la actualidad no hay una lágrima artificial que reemplace la sustancia lubricante natural de nuestros ojos: la película lagrimal. Se trata de una sustancia compuesta por elementos que se modifican dinámicamente de forma fisiológica para mantener la homeostasis de la superficie ocular. Cuando esta homeostasis se altera, da lugar a distintos grados de ojo seco, que en realidad no necesariamente significa que no haya lágrimas, sino que puede existir una alteración patológica de sus componentes, por lo que estamos entonces ante una enfermedad cuya solución terapéutica requiere más que “mojar, humectar o lubricar” el ojo con una gota.

Asimismo, el manejo del ojo seco requiere de un alto grado de personalización, tanto en el diagnóstico como en su tratamiento. En respuesta a esto se están desarrollando cada vez más formulaciones tópicas de lubricantes oculares. Esto hace fundamental que el médico oftalmólogo comprenda que tiene a su disposición lágrimas artificiales diferentes y debe conocer sus características para utilizarlas adecuadamente. La elección de una lágrima artificial no debe minimizarse. A pesar de tener generalmente un gran margen de seguridad no son inocuas, porque además del principio activo contienen otras sustancias que pueden ser inadecuadas o incluso tóxicas para la superficie ocular de algunos pacientes. Por otra parte, los lubricantes oculares son recursos terapéuticos ampliamente utilizados por gran parte de la población mundial que generan costos para los pacientes y los sistemas de salud, lo cual resulta también de gran interés para los laboratorios que los desarrollan y producen.

Todo lo anterior ha motivado a conformar un grupo de trabajo para desarrollar un consenso

que pretende ser de utilidad práctica para el médico oftalmólogo, brindándole información actualizada sobre los componentes de los lubricantes y sus funciones en relación con las diferentes necesidades que podrá tener un paciente con ojo seco. Para esto, fue necesario revisar y actualizar otros aspectos relacionados, como lo referente a los componentes de la película lagrimal en diferentes condiciones, temas de prevalencia, epidemiología, costos, las clasificaciones actuales de ojo seco, e incluso se revisaron qué otras opciones terapéuticas existen para esta anomalía (tanto farmacológicas como mediadas por dispositivos). De esta forma se plantea el objetivo de lograr un algoritmo diagnóstico terapéutico del ojo seco enfocado en el uso apropiado de los principios activos de los lubricantes oculares.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio basado en el consenso de expertos que utilizó la metodología Delphi¹ y siguió los principios establecidos en la guía ACCORD². Colombia actuó como país anfitrión, en una convocatoria inicial de la Asociación Colombiana de Catarata y Refractiva (ASOCYR) liderada por la Dra María Ximena Núñez para desarrollar el primer estudio de un grupo de expertos latinoamericanos en **Lubricantes y Ojo Seco (LUBOS)** y con el apoyo del Dr. Ernesto Otero, presidente de ASOCYR. Para su desarrollo se consideraron cuatro rondas de trabajo y se designaron inicialmente a seis investigadores principales de diferentes países latinoamericanos (los doctores Alejandro Rodríguez García, María Ximena Núñez, Jose Pereira Gomes, Manuel Garza, Alejandro Aguilar, María Alejandra Henríquez), quienes trabajaron inicialmente (rondas 1 y 2) y generaron una serie de preguntas bajo la metodología PECOT (sigla que definen los siguientes ítems: pacientes, exposición, comparación, *outcomes* [i.e. resultados, en idioma inglés] y tiempo)³. Brevemente, el método PECOT propone generar preguntas específicas en relación con una patología determinada, que en este caso fue el ojo seco. Al finalizar la etapa 2 quedaron conformadas 10 preguntas y una pregunta extra

Tabla 1. Preguntas generadas y sobre las que se desarrolló consenso del grupo LUBOS.

Preguntas del grupo consenso LUBOS
1. ¿Cuáles son los componentes de la película lagrimal y cuál es su función?
2. ¿Qué es el ojo seco y cómo se encuentra la película lagrimal en ojo seco?
3. ¿Cuál es la incidencia/prevalencia del ojo seco y su afectación en la calidad de vida?
4. ¿Cuál es el costo del ojo seco?
5. ¿Cuáles son las causas etiológicas del ojo seco?
6. ¿Cuáles son los niveles de severidad del ojo seco de acuerdo con su etiología?
7. ¿Cuál es la función de los componentes de una lágrima artificial?
8. ¿Cuál es la lágrima ideal para cada tipo de ojo seco de acuerdo con su etiología y severidad?
9. ¿Cuál es la función de los tratamientos no farmacológicos del ojo seco?
10. ¿Qué mecanismos de acción farmacológica complementan el tratamiento del ojo seco con lubricantes?
11. ¿Cuál es el algoritmo del tratamiento del ojo seco?

(tabla 1) que se respondió mediante el análisis de las respuestas a las 10 preguntas previas. En todo el proceso, un coordinador clínico y asesor metodológico externo, el Dr. Lisandro M. Carnielli, se encargó de coordinar los grupos y sus tareas.

Para la tercera ronda de trabajo se convocó la participación voluntaria de oftalmólogos expertos, quienes fueron preseleccionados por sus antecedentes académicos y experiencia en el tema. Los expertos fueron contactados por correo electrónico y una vez fueran confirmados (febrero de 2023) quedó conformado un grupo de panelistas participantes (ver páginas S2 a S4), incluyendo a los seis investigadores principales. Se realizó un primer encuentro virtual para explicar el propósito, la modalidad metodológica de trabajo y los tiempos de realización. En esta tercera ronda se conformaron diferentes subgrupos de trabajo de forma aleatoria y se distribuyeron las preguntas de forma tal que cada grupo se encargó del desarrollo

de un tema en particular. Para poder trabajar en la tercera ronda, el panel de expertos contó con una base bibliográfica que fue provista por el coordinador, quien priorizó la información acorde con su nivel de evidencia, privilegiando las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos randomizados y controlados, pero también se incluyeron informes como guías y consensos de sociedades científicas relevantes en el tema (por ejemplo, los informes realizados por la Tear Film and Ocular Surface Society)⁴. Asimismo, los propios participantes también podían proponer y aportar nuevas referencias bibliográficas si lo consideraban necesario.

La cuarta ronda se realizó de manera presencial durante dos jornadas que tuvieron lugar en el Club Campestre de Cali, Colombia, los días 6 y 7 de junio de 2023. Aquí cada grupo presentó su tema (una de las preguntas asignadas) ante el resto de los participantes y se realizó un debate sobre cada pregunta donde participaban y opinaban todos los

panelistas. Finalmente se buscó la aprobación del tema mediante consenso por votación (la aprobación requirió tener la mayoría de los votos, siendo de la mitad más 1 del total de los participantes). Por lo tanto, entre todos y por consenso se respondieron a las preguntas de la tabla 1 y en esta misma ronda de trabajo se confeccionó la respuesta general de la pregunta 11, para construir un algoritmo terapéutico de ojo seco y lubricantes oculares.

Todos los participantes declararon no tener conflictos de intereses y se acordó previo al inicio del estudio que no se utilizarían nombres comerciales de los productos lubricantes, mitigando cualquier tipo de sesgo que pudiera existir con los laboratorios fabricantes.

Resultados

A continuación, los resultados de este trabajo se irán presentando por etapas, respuestas a las preguntas planteadas de la 1 a la 10 y en cada una se desarrollará la discusión del tema, para finalmente establecer conceptos finales obtenidos mediante consenso.

La pregunta 11 se transforma en la construcción práctica de todo el consenso, generando un algoritmo diagnóstico-terapéutico y también se enunciarán los aportes prácticos que de forma conceptual se pretende aportar a la comunidad oftalmológica interesada.

Referencias

1. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: how to decide its appropriateness. *World J Methodol* 2021; 11: 116-129.
2. Gattrell WT, Hungin AP, Price A et al. ACCORD guideline for reporting consensus-based methods in biomedical research and clinical practice: a study protocol. *Res Integr Peer Rev* 2022, 7: 3.
3. Baker A, Young K, Potter J, Madan I. A review of grading system for evidence-based guidelines produced by medical specialties. *Clin Med (Lond)* 2010; 10: 358-363.
4. Craig JP, Nelson JD, Azar DT et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 2017; 15: 802-812.

¿CUÁLES SON LOS COMPONENTES DE LA PELÍCULA LAGRIMAL Y CUÁL ES SU FUNCIÓN?

Aspectos generales de las lágrimas

La película lagrimal (PL) se caracteriza por estar compuesta por una compleja mezcla de moléculas (proteínas, lípidos, metabolitos, electrolitos, etc.) y tiene múltiples funciones, tales como regularizar la superficie refractiva corneal, proteger los tejidos con su función antibacteriana e inmunitaria, proveer oxígeno y nutrición, así como realizar la tarea de remover detritus celulares y productos de desecho del metabolismo; en conjunto con el sistema de drenaje, los párpados y la vía lagrimal promueve también los procesos de cicatrización en heridas quirúrgicas o traumatismos de la superficie ocular¹. Pero además, la película lagrimal genera de forma dinámica diferentes tipos de lágrimas con características bioquímicas únicas: las lágrimas basales (que son diferentes entre el estado sueño/vigilia), las lágrimas reflejas (que se liberan en respuesta a estímulos) y también están las lágrimas que se producen y secretan en respuesta a nuestras emociones. La mayoría de componentes de la película lagrimal (como la lactoferrina, la lipocalina-1 y la lisozima) permanecen relativamente constantes entre los diferentes tipos de lágrimas de la misma forma que la osmolaridad²⁻³. Sin embargo, la cantidad total de proteínas, lípidos e IgA secretora varía entre las diferentes lágrimas mencionadas, ya que, por ejemplo, el contenido de proteínas y lípidos es más alto en las lágrimas basales⁴.

Además de los diferentes tipos de lágrimas, existen otros factores no patológicos que determinan variaciones en sus componentes como la edad⁵⁻⁷, los niveles de andrógenos⁸ y la variabilidad interindividual⁸. También existen cambios ante estados patológicos, como la disfunción de las glándulas de Meibomio^{5-6, 10-11}, la infestación palpebral

por Demodex¹², enfermedades sistémicas como el síndrome de Sjögren u otras colagenopatías¹³, el tabaquismo¹⁴ o la realización de procedimientos quirúrgicos refractivos corneales⁶ que pueden modificar la composición de la lágrima y en especial de la capa lipídica.

La superficie de la película lagrimal determina un área entre 1,5 a 2 cm² con un espesor promedio de 3 μm según confirmaron King-Smith et al, quienes modificaron el método usado por Danjo hasta lograr resultados consistentes del espesor, según varios estudios con un rango entre 2–5,5 μm sobre la superficie corneal¹⁵⁻¹⁷. El volumen es de entre 2,23 ± 2,5 μl con un promedio de alrededor de 1 μl. El flujo se considera de 0,15 ± 0,12 μl/min¹⁸ con un total de producción al día, de alrededor de 0,15 ml/día y la máxima secreción por estímulo se ha descrito entre 40-50 μl/min.^{1, 15}. La tasa de recambio lagrimal se estima en 16 ± 5%/min.¹⁵.

Aunque la descripción original de la película lagrimal como una tricapa bien diferenciada con una capa mucinosa interna, una capa acuosa intermedia y una capa lipídica exterior descrita por Wolf en 1949¹⁹ es adecuada para la conceptualización de la película lagrimal, se ha generado suficiente evidencia en los últimos años para sugerir que la película lagrimal es en realidad una estructura bifásica compuesta por una fase lipídica externa que recubre una fase mucoacuesa^{15, 20}. Se verá a continuación en primer lugar las características y composición de la fase mucoacuesa y luego de la fase lipídica de la película lagrimal²¹.

Fase mucoacuesa de la película lagrimal

La fase mucoacuesa constituye el mayor volumen de la lágrima y es fundamental para mante-

ner la función óptica al regularizar la superficie ocular, dar lubricación y protección a la superficie ocular.

Componentes mucinosos

Los componentes mucinosos de esta fase están cercanos en mayor proporción a los epitelios corneales y conjuntivales que los originan y su componente principal son las mucinas, pero además la fase mucosa está compuesta por agua y glicoproteínas de alto peso molecular. Esta capa sirve para mantener la tensión superficial de la película lagrimal en sí, anclándola a las microvellosidades de las células apicales de los epitelios córneo-conjuntivales, la función de barrera, la hidratación, la humectabilidad de las membranas de las células epiteliales superficiales hidrofóbicas y además para disminuir el daño epitelial por la fricción durante el parpadeo²²⁻²³.

Las mucinas asociadas a la membrana (MAM) —también conocida como transmembrana— se producen en las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva, mientras que las mucinas secretoras son producidas por las células caliciformes o globosas, estas últimas se clasifican como mucinas formadoras de gel y mucinas solubles.

- Los subtipos de MAM son MUC1, MUC4, MUC16 y MUC20.
- Los subtipos de mucinas formadoras de gel son MUC2, MUC5AC, MUC6 y la MUC19 y los subtipos solubles corresponden a la MUC7 Y MUC 9.

Las moléculas de agua de la lágrima compiten por la atracción polar de las moléculas de mucina, evitando que las MAM del glicocalix y las mucinas secretoras se adhieran fuertemente formando un gradiente de concentración y dispersión de las mucinas en la fase acuosa. Esta falta de adhesión permite que la lágrima se distribuya fácilmente sobre la superficie ocular durante el parpadeo evitando el microtrauma de la superficie²¹.

Componente acuoso

El componente acuoso de la fase mucoacuosa está compuesto principalmente por agua, la que contiene múltiples componentes con diversas funciones específicas y diferentes gradientes de concentración, entre los que se pueden mencio-

nar a los electrolitos que produce la glándula lagrimal, las glándulas de Krause y Wolfring^{1,24}. Estos son: sodio (120-170 mM), potasio (6-42 mM), magnesio (0,3-1,1 mM), calcio (0,3-1,1 mM), cloro (106-135 mM), bicarbonato (26 mM) y iones fosfato (0,07 mM), que en gran parte son responsables de la osmolaridad lagrimal y cuyo valor en el menisco lagrimal es de 302 ± 6 mOsm/L¹⁵. Los electrolitos ayudan a mantener la estabilidad del pH lagrimal que se considera normal en 7,45, con un rango entre 7,14 y 7,82, estos valores de pH varían de acuerdo con la exposición de la película lagrimal con el aire.

Además, en la fase mucoacuosa existen diferentes tipos de proteínas; las cuatro más importantes en concentración en la lágrima son: la lisozima, la lactoferrina, la lipocalina y la IgA secretoria. La lisozima, la lactoferrina y la lipocalina son secretadas por el tejido acinar de la glándula lagrimal, y la IgA por las células plasmáticas intersticiales embebidas en la glándula lagrimal, pero por fuera de los acinos²⁵.

Las lisozimas representan hasta el 20%-30% de las proteínas totales tanto en lágrimas basales como reflejas, son secretadas por las glándulas lagrimales principal y accesorias, degradan la pared celular bacteriana mediante la hidrólisis de los peptidoglicanos del esqueleto de la pared celular, causando lisis y muerte bacteriana. Además, mediante su alta actividad catiónica se une a los poros cargados negativamente de las membranas celulares bacterianas alterando la permeabilidad celular²⁶.

Las bacterias Gram-negativas como la *Pseudomona aeruginosa* y la *Escherichia coli* entre otras, son intrínsecamente resistentes a las lisozimas y otras bacterias Gram(-), como también bacterias Gram(+), han desarrollado mecanismos para evadir la acción de las lisozimas, modificando los peptidoglicanos de la pared celular bacteriana haciéndola resistente a la hidrólisis, expresando inhibidores de lisozimas para evitar ser destruidas por estas y cambiando la carga negativa de la envoltura celular bacteriana hacia una carga más neutra, lo que disminuye su unión a las lisozimas²⁶⁻²⁷.

La lactoferrina representa alrededor del 20%-30% de las proteínas totales en las lágrimas basa-

les y reflejas, es secretada por las células acinares de las glándulas lagrimales²⁸⁻²⁹, tiene la capacidad de unirse al hierro libre —que es necesario para el crecimiento bacteriano y la producción de algunas toxinas—, y tiene también una actividad catiónica que ocasiona disrupción de la membrana celular de bacterias, hongos y virus. Tiene propiedades anti-inflamatorias al disminuir la activación del complemento y al eliminar los radicales libres de oxígeno³⁰.

La lipocalina representa 15%-33% de la proteína lagrimal, la producen las células acinares de la glándula lagrimal y posiblemente en las glándulas de Meibomio²⁸. Sus funciones son: ejercer un barrido de lípidos de la superficie corneal y conjuntival que permita mantener una viscosidad que no ocasione disrupción de la superficie durante el parpadeo²⁸, remover lípidos generalmente insolubles en agua y potencialmente dañinos para la superficie ocular y llevarlos al sistema de drenaje lagrimal, ejercer función de endonucleasa al bloquear el ADN viral, y tiene una función antibacteriana y antifúngica al interferir con la capacidad de los patógenos para absorber hierro²⁹.

La IgA es secretora, formada por dos unidades de anticuerpos IgA (dímero), unidos por una proteína de unión (junction). Es el anticuerpo más abundante en la película lagrimal cuyo rol es generar la protección inmunológica de la superficie ocular. Es producida por las células plasmáticas del tejido linfóide asociado a la conjuntiva (conjunctival-associated lymphoid tissue, CALT), como también por las células plasmáticas de la glándula lagrimal y las glándulas lagrimales accesorias. Promueve la erradicación de patógenos, neutralizándolos y evitando su unión a las células huésped²⁵.

Proteínas con función de defensa

Otras proteínas que además tienen función defensiva son:

- **β-defensinas (hBD-2 y hBD-3):** Las defensinas son un pequeño grupo de péptidos que tienen amplio espectro antimicrobiano; se asegura que tiene función cicatrizante epitelial y se regulan positivamente después de la cirugía corneal y en los procesos de enfermedades crónicas³¹.

- **Proteínas S100:** inhiben la adherencia bacteriana a las células epiteliales de la mucosa, están en lágrimas y también aumentan en la inflamación crónica³².
- **Enzima secretora fosfolipasa A2** es activa contra bacterias Gram-positivas, la producen la glándula lagrimal y las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva³³.
- **Inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora:** tiene actividad antiproteasa, pero se sabe que tiene propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas, es activo contra bacterias Gram positivas, Gram negativas, hongos y VIH. Es producido por la glándula lagrimal y las células epiteliales de la superficie ocular⁴.
- **Proteína surfactante (SP):** A y D se unen a los patógenos y regulan la defensa del huésped, producidos por las células de las glándulas lagrimales y también por las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva³⁴.
- **SP-A/D en lágrimas:** facilita la eliminación de patógenos en presencia de neutrófilos³⁵.
- **SP-D:** ayuda a proteger las células epiteliales de la córnea de la invasión de *P. aeruginosa*³⁶.
- **Lectinas de tipo C:** se unen a los carbohidratos en las superficies microbianas y a los receptores en las células fagocíticas, lo que promueve la eliminación microbiana³⁷.

Proteínas con función epiteliotrófica y de soporte

Otras proteínas de la fase mucoacuosa tienen funciones epitelio tróficas y de soporte como veremos a continuación:

- La fase mucoacuosa contiene numerosas proteínas, incluidos factores de crecimiento y de soporte celular. Brindan una función homeostática (por ejemplo, suprimir la inflamación, mantener la inervación o la barrera), mientras que otros participan principalmente en la cicatrización de heridas epiteliales y/o estromales³⁸.
- Los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico, responsable de ayudar en la división de las células epiteliales corneales y el factor transformador de crecimiento β (TGF-β) que regula inhibiendo o estimulando el crecimiento celular, regula el sistema inmune promoviendo la síntesis

y depósito de matriz extracelular durante la reparación de heridas²⁰. Ciertos factores, como el factor de crecimiento epitelial, son secretados por la glándula lagrimal y promueve la migración y proliferación epitelial de células corneales y acelera el proceso de curación de las heridas³⁹. Otros, como el TGF- β , son producidos por el epitelio estratificado de la superficie ocular (TGF- β 1 y β 2) y las células caliciformes (TGF- β 2)⁴⁰⁻⁴¹. Se ha observado que el TGF- β 1 y TGF- β 2 inhiben la proliferación epitelial de la córnea de forma dosis-dependiente⁴².

- Metaloproteinasas de la matriz (MMP): son endoproteasas que degradan la matriz extracelular y la membrana basal, y actúan en procesos de cicatrización. Las que se encuentran en la película lagrimal son MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10 y MMP-13. La MMP-9 es potencialmente destructiva ya que ataca al colágeno. La MMP-8 y MMP-14 se encuentran en altos niveles en lágrima sana e intervienen en la cicatrización⁴.
- Las citoquinas —principalmente: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, e IL-12— son una categoría muy amplia de proteínas muy pequeñas, se encuentran en muy baja concentración en la lágrima normal, pueden comportarse proinflamatorias o disminuyendo la inflamación⁴³.

Fase lipídica de la película lagrimal

La capa lipídica de la película lagrimal es una estructura dinámica que se compacta y expande sobre la superficie ocular en cada parpadeo⁴⁴. Desde su descripción a finales del siglo pasado como una bicapa conformada por lípidos polares internos y no polares externos⁴⁵ se ha transitado a la descripción de una multicapa descrito por King-Smith y colaboradores⁴⁶ que se encuentra en un estado líquido-cristal con proteínas entremezcladas que probablemente surgen de las citoqueratinas⁴⁷.

Al igual que en la fase mucoacuosa, existe una variabilidad de los componentes lipídicos relacionados a la técnica usada⁴⁸⁻⁵⁰, principalmente se utilizan dos tipos de procedimientos de mues-

treo: con material absorbente o por capilaridad. Independientemente del método elegido, en caso de investigaciones asociadas de la superficie ocular, se debe realizar primero una muestra de lágrimas para evitar el lagrimeo reflejo y al menos 2 horas después de despertarse para evitar la recolección de lágrimas con los ojos cerrados. También se debe prestar atención al uso de lentes de contacto y tratamientos continuos, tanto tópicos como sistémicos⁵¹.

Como ya se ha mencionado previamente, la función principal de la capa lipídica de la película lagrimal es la de retrasar la evaporación de la fase mucoacuosa de la lágrima a través de la reducción de la tensión superficial, además de formar una barrera entre la capa mucoacuosa y la conjuntiva palpebral⁵².

Para cumplir su función, la capa lipídica cuyo grosor normal es de 50-100 nm, contiene colesterol, ésteres de cera, ácidos grasos y fosfolípidos que interactúan con la capa acuosa. En gran parte, estos son secretados por las glándulas de Meibomio ubicadas en el margen palpebral⁵³ que son las encargadas de producir los lípidos internos polares y los externos no polares⁵⁴.

Gracias a los avances diagnósticos, en los últimos años se ha avanzado de forma importante en conocer los componentes de la película lagrimal, específicamente en la capa lipídica, el estudio de estos componentes —conocido como “lipidomics” — ha permitido conocer las más de 600 moléculas grasas de 17 clases de lípidos que componen esta capa⁵⁴.

Existen diversas clasificaciones de los lípidos: la más sencilla es la que los clasifica en simples y complejos. A nivel ocular la mayor parte de los estudios han demostrado que los lípidos encontrados en el meibum y la película lagrimal son de tipo complejo⁵⁵. Además, otra clasificación de los lípidos se puede basar en su solubilidad en agua, según la cual se agrupan como lípidos polares (son capaces de ionizarse y/o formar enlaces de hidrógeno con moléculas de agua), no polares (extremadamente poco solubles en agua) y anfifílicos (tienen comportamiento polar y no polar)⁵⁵.

De acuerdo con el estudio de Lam y colaboradores, existen 17 clases de lípidos en la película lagrimal humana (tabla 1)⁵⁴.

Tabla 1. Descripción de lípidos presentes en la película lagrimal humana (adaptado de Lam *et al.*⁵⁴).

Lípidos neutros	Fosfolípidos
Ésteres de colesterol	Fosfatidilcolinas
Ésteres de cera	Fosfatidiletanolaminas
Triacilglicéridos	Fosfatidilserinas
Diacilglicéridos	Ácidos fosfatídicos
Colesteroles libres	Fosfatidilinositoles
Esfingolípidos	Fosfatidilgliceroles
Esfingomielinas	Ácidos liso-bisfosfatídicos
C8-glucosilceramida	Otros lípidos
Ceramidas	Ácidos grasos (0-acil)- ω -hidroxi
NeuAca2-3Gal β 1-	Sulfatos de colesterol
4Glc β -Cer C17-esfingosina-1-fosfato	-----

Lípidos polares

Los lípidos polares están compuestos por fosfolípidos (fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina principalmente) y omega hidroxiaácidos ($\text{HOCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$)⁵⁶. Su función principal está ligada a sus propiedades anfífilas (moléculas con características polares y no polares) que permiten una interfase entre la capa lipídica no polar y la fase mucoacuosa además de que son indispensables para la expansión de la capa lipídica⁵⁷. Esta interfase puede crear estabilidad estructural al reducir la tensión superficial del componente acuoso, aumentar la viscoelasticidad y promover la segregación adecuada de las moléculas de la película lagrimal, lo que permite una distribución normal de las lágrimas y previene la deshidratación de la superficie ocular⁵⁸.

La concentración de fosfolípidos en el meibum se ha reportado hasta en un 16% aunque con una gran variabilidad y en la película lagrimal hasta un 12%⁵⁹, con un predominio de estos en la lágrima sobre el meibum, mientras que los

omega hidroxiaácidos se han reportado en un 3,5% en el meibum y hasta un 4,4% en la película lagrimal⁵⁹⁻⁶⁰. Sin embargo, como ya se mencionó previamente, existe una variabilidad en las concentraciones de estos lípidos entre las diferentes clases de lágrimas. Rohit y colaboradores compararon el perfil de lípidos entre lágrimas basales y reflejas encontrando diferencias tanto en los lípidos polares ($p < 0,05$) como en los lípidos no polares ($p < 0,5$). Las concentraciones de todas las clases de lípidos polares (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, esfingomielina, OAHFA) fueron más altas en las lágrimas basales, y la fosfatidiletanolamina es la clase de lípidos menos abundante⁶¹.

Hasta el momento no se conoce la cantidad mínima de lípidos polares necesaria para realizar su función, Butovich postula que la película lagrimal debe contener al menos un 5% de lípidos polares⁵⁵.

Si bien todos los tipos de lípidos lagrimales polares conocidos han sido implicados en enfermedades oculares, hasta el momento los resulta-

dos solo han podido demostrar correlación y no causalidad⁶⁰.

Lípidos no polares

Consisten en ésteres de cera, ésteres de colesterol, diésteres, triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, esterolios libres y ácidos grasos libres^{56,62}, donde predominan los ésteres de colesterol, ésteres de cera y triglicéridos minoritarios. Clásicamente se considera que estos lípidos evitan la evaporación de las lágrimas, proporcionan una superficie óptica clara y presentan una barrera contra objetos y organismos extraños⁶³, aunque resultados recientes sugieren que su efecto en la evaporación no está bien establecido⁶⁴. Su fuente principal es el meibum y se han descrito más de 140 especies moleculares de ésteres de cera⁶⁵.

Rohit y colaboradores encontraron una mayor concentración de todos los lípidos no polares (ésteres de colesterol, colesterol libre, ésteres de cera, triacilglicerol) en las lágrimas basales, donde los de colesterol son los más abundantes⁶¹.

Al igual que los lípidos polares, se han descrito alteraciones en la concentración y componentes de los lípidos no polares en diversas condiciones clínicas como el ojo seco⁶⁶⁻⁶⁷ o empañamiento en usuarios de lentes de contacto escleral⁶⁸; sin embargo, el uso de lentes de contacto no parece producir una modificación de estos parámetros⁶⁹.

Otros componentes

Además de los lípidos ya descritos, recientemente se han realizado múltiples investigaciones con el objetivo de encontrar nuevos biomarcadores para distintas enfermedades como el ojo seco de tipo evaporativo, donde se encontró que los ésteres de cera de bajo peso molecular y los que contienen restos de ácidos grasos saturados se redujeron específicamente con la enfermedad y se correlacionaron significativamente con varios parámetros clínicos de ojo seco⁷⁰. En otras enfermedades, como la disfunción de glándulas de Meibomio, seis de los mediadores lipídicos estaban significativamente elevados en los participan-

tes un 20% y tres veces más en los participantes con expresividad reducida⁷¹. Incluso al comparar las lágrimas de controles sanos con pacientes con pterigión se encontraron eicosanoides proinflamatorios y angiogénicos como las prostaglandinas derivadas de la COX (PGE2 y TxB2), los leucotrienos derivados de la lipoxigenasa (LOX) y el ácido 12-(R)-hidroxieicosatetraenoico (12-HETRE) derivado de CYP, los que a su vez fueron indetectables en las lágrimas de los controles sanos⁷².

Los productos de peroxidación de lípidos en las lágrimas están siendo ampliamente investigados por su papel como biomarcadores de enfermedades. Estos incluyen malondialdehído (MDA), 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) y hexanoil-lisina (HEL)⁷³. La oxidación de ácidos grasos insaturados omega-6 produce HEL, que es un nuevo biomarcador de peroxidación de lípidos⁷⁴.

Proteómica y metabolómica

El desarrollo de los campos de la proteómica y la metabolómica, abren un nuevo rumbo en la investigación de la película lagrimal, de manera que se podrán utilizar nuevos biomarcadores, definidos como indicadores de un proceso biológico normal o patológico o de la respuesta a un tratamiento determinado⁷⁵ que nos permitirá diferenciar patologías entre sí, hacer diagnósticos más tempranos y también dilucidar los mecanismos de ciertas patologías tanto oculares como sistémicas, y en consecuencia mejorar el enfoque del tratamiento⁷⁶⁻⁷⁷.

El uso de biomarcadores ya ha sido estudiado: Liyan Chen et al. realizaron una revisión sobre los últimos avances en la aplicación de la metabolómica para tratar de identificar estos biomarcadores en patologías oculares como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada a la edad, ojo seco y queratocono entre otros⁷⁸. Su aplicación real en la práctica clínica aún está por implementarse, pero estudios como el de Lopez-Lopez et al., quienes encontraron que las proteínas más alteradas en pacientes con queratocono estaban involucradas en los principales procesos fisiopatológicos de la enfermedad como inflama-

Tabla 2. Listado de las 50 proteínas más frecuentemente encontradas en lágrimas de seres humanos (adaptación de Jones *et al.*⁷⁷).

Proteínas en lágrimas				
Lactotransferrina	Zinc-alfa-2-glicoproteína	Anexina A1	Queratina tipo II citoesquelética 5	Proteína-glutamina gamma-glutamyl transferasa 2
Lipocalina-1	Ig de cadena liviana, constante kappa	Proteína suprimida en tumores cerebrales malignos 1	Glutación S-transferasa P	Ig de cadena pesada, constante Mu
Albúmina	Cistatina S	Complemento C3	Actina, alfa cardíaca muscular 1	Inhibidor de la elastasa leucocitaria
Proteína prolactina-inducible	Mamaglobina B	Serotransferrina	Cistatina-SA	Mucina-5AC
Ig de cadena pesada, constante alfa-1	Proteína rica en prolina 4	Ig lambda, simipolipéptido 5	Ig de cadena pesada, constante gamma-3	Queratina, tipo II citoesquelética 6A
Lisozima C	Cistatina SN	Subunidad 3 del complejo activador de la señal cointegradora 1	Piruvato quinasa PKM	Ceruloplasmina
Receptor polimérico de Ig	Queratina, tipo II citoesquelética 4	Ig de cadena pesada, constante gamma-1	Ig de cadena J	Aldehído deshidrogenasa 1A1
Glicoproteína extracelular lacritina	Prepropéptido opiorfina	Ig de cadena liviana, constante lambda 2	Proteína del núcleo del proteoglicano de heparán sulfato	Ig de cadena pesada, constante gamma-4
Ig de cadena liviana, constante kappa	Actina, citoplasmática 1	Queratina, tipo I citoesquelética 13	Anexina A2	Ig de cadena pesada, constante gamma-2
Ig de cadena pesada, constante alfa-2	Alfa-enolasa	Queratina, tipo I citoesquelética 19	Ig de cadena pesada, constante Mu	Queratina, tipo I citoesquelética 7

*Ig: inmunoglobulina.

ción, estrés oxidativo, proteólisis de la matrix y la homeostasis del hierro, estos hallazgos nos van acercando a un conocimiento más práctico y aplicable clínicamente⁷⁹.

En las dos últimas décadas, con el desarrollo en las técnicas cromatográficas y de espectrometría de masas se han logrado identificar cientos de péptidos y proteínas de la lágrima. De Souza reportó en 2006 la identificación de 491 nuevas proteínas⁸⁰, listado que progresivamente se fue ampliando con los estudios de Zhou *et al.*, que identificaron 1543 proteínas en la película lagrimal de personas sanas⁸¹. El grupo de Garrett Jones logró identificar más de 3000 proteínas únicas, no

todas encontradas en todos los sujetos de estudio⁸². En la tabla 2 se muestran los hallazgos de Jones *et al.* de las 50 proteínas más importantes identificadas en las muestras utilizando la indigestión de proteínas in-strip y la fragmentación HCD⁷⁷.

El análisis metabólico de la lágrima fue utilizado por primera vez por Nakatsukasa *et al.* para identificar y caracterizar los aminoácidos en la lágrima de ojos normales y en ojos con diferentes patologías de la córnea, la esclera y la superficie ocular⁸³.

Liyan Chen *et al.* publicaron en 2011 por primera vez la descripción metabólica global de

la lágrima, lo que fue un desafío por tratarse de muestras muy pequeñas para estudio y por las tecnologías para el análisis, que están teniendo un mejor desarrollo en la actualidad. Chen *et al* identificaron unos 60 metabolitos de la lágrima, muchos de los cuales no habían sido descritos anteriormente. Brevemente mencionamos algunos de los grupos de metabolitos encontrados: aminoácidos, amino-alcoholes, amino-cetonas, ácidos aromáticos, carbohidratos, carnitinas, aniones cíclicos, ácidos dicarboxílicos, nucleósidos, nucleótidos, péptidos, fosfolípidos, purinas y derivados, piridoxinas y derivados, aminas cuaternarias y ácidos tricarboxílicos⁸⁴.

Conceptos finales

Las lágrimas son sustancias sumamente complejas cuyos componentes se encuentran en un equilibrio dinámico que reacciona a las diferentes necesidades de la superficie ocular. Constantemente se encuentran nuevos componentes y se descubren nuevas funciones que a su vez nos ayudan a esclarecer aspectos fisiopatológicos del ojo seco. Por las características previamente mencionadas, hasta la actualidad no hay un producto artificial que pueda reemplazar nuestras lágrimas.

Sinopsis

Información actual

- El fluido lagrimal es una sustancia compleja.
- Se descubren constantemente componentes con funciones oculares y generales.
- La presencia y concentración de sus componentes es dinámica.

Necesidades futuras

- Desarrollar métodos accesibles para determinar componentes lagrimales en la práctica diaria.
- Investigar sobre compuestos lagrimales de salud general (además de salud ocular).

Referencias

1. Tiffany JM. The normal tear film. *Dev Ophthalmol* 2008; 41: 1-20.
2. Dartt DA, Willcox MDP. Complexity of the tear film: importance in homeostasis and dysfunction during disease. *Exp Eye Res* 2013; 117: 1-3.
3. Abusharha AA, AlShehri TM, Hakami AY *et al*. Analysis of basal and reflex human tear osmolarity in normal subjects: assessment of tear osmolarity. *Ther Adv Ophthalmol* 2018; 10: 2515841418794886
4. Fu R, Klinngam W, Heur M. Tear proteases and protease inhibitors: potential biomarkers and disease drivers in ocular surface disease. *Eye Contact Lens* 2020; 46 (Suppl 2): S70-S83.
5. Shrestha RK, Borchman D, Foulks GN *et al*. Analysis of the composition of lipid in human meibum from normal infants, children, adolescents, adults, and adults with meibomian gland dysfunction using ¹H-NMR spectroscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7350-7358.
6. Suzuki T, Kitazawa K, Cho Y *et al*. Alteration in meibum lipid composition and subjective symptoms due to aging and meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2022; 26: 310-317.
7. Butovich IA, Suzuki T. Effects of aging on human meibum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62: 23.
8. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Impact of androgen deficiency on the lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506: 449-558.
9. Brown SHJ, Kunnen CME, Papas EB *et al*. Intersubject and interday variability in human tear and meibum lipidomes: a pilot study. *Ocul Surf* 2016; 14: 43-48.
10. Sanchez V, Galor A, Jensen K *et al*. Relationships between ocular surface sphingomyelinases, meibum and tear sphingolipids, and clinical parameters of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2022; 25: 101-107.
11. Galor A, Sanchez V, Jensen A *et al*. Meibum sphingolipid composition is altered in individuals with meibomian gland dysfunction—a side by side comparison of meibum and tear sphingolipids. *Ocul Surf* 2022; 23: 87-95.

12. Gao H, Chen H, Xie HT *et al.* Changes in meibum lipid composition with ocular demodex infestation. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10: 6.
13. Ewurum A, Veligandla SR, Swindle JS *et al.* A spectroscopic approach to measuring meibum lipid composition and conformation in donors with Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res* 2021; 210: 108713.
14. Miglio F, Naroo S, Zeri F *et al.* The effect of active smoking, passive smoking, and e-cigarettes on the tear film: an updated comprehensive review. *Exp Eye Res* 2021; 210: 108691.
15. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA *et al.* TFOS DEWS II tear film report. *Ocul Surf* 2017; 15: 366-403.
16. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM *et al.* The thickness of the tear film. *Curr Eye Res* 2004; 29: 357-368.
17. Chen Q, Wang J, Tao A *et al.* Ultrahigh-resolution measurement by optical coherence tomography of dynamic tear film changes on contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 1988-1993.
18. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996; 103: 664-669.
19. Wolff E. *Anatomy of eye and orbit including the central connections, development, and comparative anatomy of the visual apparatus.* London: Lewis, 1954.
20. Holly FJ, Lemp MA. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 1971; 11: 239-250.
21. Masoudi S. Biochemistry of human tear film: a review. *Exp Eye Res* 2022; 220: 109101.
22. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Exp Eye Res* 2020; 197: 108115.
23. Johnson ME, Murphy PJ. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23: 449-474.
24. Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom* 2012; 95: 3-11.
25. McDermott AM. Antimicrobial compounds in tears. *Exp Eye Res* 2013; 117: 53-61.
26. Hanstock HG, Edwards JP, Walsh NP. Tear lactoferrin and lysozyme as clinically relevant biomarkers of mucosal immune competence. *Front Immunol* 2019; 10: 1178.
27. Sack RA, Nunes I, Beaton A, Morris C. Host-defense mechanism of the ocular surfaces. *Biosci Rep* 2001; 21: 463-480.
28. Glasgow BJ, Gasymov OK. Focus on molecules: tear lipocalin. *Exp Eye Res* 2011; 92: 242-243.
29. Dartt DA. Tear lipocalin: structure and function. *Ocul Surf* 2011; 9: 126-138.
30. Siqueiros-Cendón T, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF *et al.* Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35: 557-566.
31. Garreis F, Schlorf T, Worlitzsch D *et al.* Roles of human beta-defensins in innate immune defense at the ocular surface: arming and alarming corneal and conjunctival epithelial cells. *Histochem Cell Biol* 2010; 134: 59-73.
32. Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* 2002; 7: d1356-d1368.
33. Robciuc A, Rantamä AH, Jauhiainen M, Holopainen JM. Lipid-modifying enzymes in human tear fluid and corneal epithelial stress response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 16-24.
34. Bräuer L, Kindler C, Jäger K *et al.* Detection of surfactant proteins A and D in human tear fluid and the human lacrimal system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3945-3953.
35. Awashi S. Surfactant protein (SP)-A and SP-D as antimicrobial and immunotherapeutic agents. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2010; 5: 115-123.
36. Ni M, Evans DJ, Hawgood *et al.* Surfactant protein D is present in human tear fluid and the cornea and inhibits epithelial cell invasion by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 2005; 73: 2147-2156.
37. Guzman-Aranguéz A, Argüeso P. Structure and biological roles of mucin-type O-glycans at the ocular surface. *Ocul Surf* 2010; 8: 8-17.
38. Klenkler B, Sheardown H, Jones L. Growth factors in the tear film: role in tissue maintenance, wound healing, and ocular pathology. *Ocul Surf* 2007; 5: 228-239.
39. Jones DT, Monroy D, Pflugfelder SC. A novel method of tear collection: comparison of

glass capillary micropipettes with porous polyester rods. *Cornea* 1997; 16: 450-458.

40. Yoshino K, Garg R, Monroy D *et al.* Production and secretion of transforming growth factor beta (TGF-beta) by the human lacrimal gland. *Curr Eye Res* 1996; 15: 615-624.

41. Torricelli AAM, Santhanam A, Wu J *et al.* The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury. *Exp Eye Res* 2016; 142: 110-118.

42. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I *et al.* Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 113-129.

43. Huan JF, Zhang Y, Rittenhouse KD *et al.* Evaluations of tear protein markers in dry eye disease: repeatability of measurement and correlation with disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 4556-4564.

44. Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res* 1961; 1: 39-45.

45. McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997; 95: 79-93.

46. King-Smith PE, Bailey MD, Braun RJ. Four characteristics and a model of an effective tear film lipid layer (TFLL). *Ocul Surf* 2013; 11: 236-245.

47. Butovich IA, Lu H, McMahon A *et al.* Biophysical and morphological evaluation of human normal and dry eye meibum using hot stage polarized light microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 87-101.

48. Pucker AD, Nichols JJ. Analysis of meibum and tear lipids. *Ocul Surf* 2012; 10: 230-250.

49. Butovich IA. On the lipid composition of human meibum and tears: comparative analysis of nonpolar lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3779-3789.

50. Kunnen CME, Brown SHJ, Lazon de la Jara P *et al.* Influence of Meibomian gland expression methods on human lipid analysis results. *Ocul Surf* 2016; 14: 49-55.

51. Khanna RK, Catanese S, Emond P *et al.* Metabolomics and lipidomics approaches in human tears: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2022; 67: 1229-1243.

52. Khanal S, Millar TJ. Nanoscale phase dynamics of the normal tear film. *Nanomedicine* 2010; 6: 707-713.

53. Garza-León M, Ramos-Betancourt N, de la Vega FB-D, Hernández-Quintela E. Meibografía: nueva tecnología para la evaluación de las glándulas de Meibomio. *Rev Mex Oftalmol* 2017; 91: 165-171.

54. Lam SM, Tong L, Duan X *et al.* Extensive characterization of human tear fluid collected using different techniques unravels the presence of novel lipid amphiphiles. *J Lipid Res* 2014; 55: 289-298.

55. Butovich IA. The Meibomian puzzle: combining pieces together. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28: 483-498.

56. Chen J, Green-Church KB, Nichols KK. Shotgun lipidomic analysis of human meibomian gland ecretions with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6220-6231.

57. Rantamäki AH, Seppänen-Laakso T, Oresic M *et al.* Human tear fluid lipidome: from composition to function. *PLoS One* 2011; 6: e19553.

58. Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res* 2003; 26: 89-94.

59. Brown SHJ, Kunnen CME, Duchoslav E *et al.* A comparison of patient matched meibum and tear lipidomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 7417-7424.

60. Pucker AD, Haworth KM. The presence and significance of polar meibum and tear lipids. *Ocul Surf* 2015; 13: 26-42.

61. Rohit A, Stapleton F, Brown SHJ *et al.* Comparison of tear lipid profile among basal, reflex, and flush tear samples. *Optom Vis Sci* 2014; 91: 1391-1395.

62. Butovich IA, Uchiyama E, Di Pascuale MA, McCulley JP. Liquid chromatography-mass spectrometric analysis of lipids present in human meibomian gland secretions. *Lipids* 2007; 42: 765-776.

63. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1922-1929.

64. Rantamäki AH, Javanainen M, Vattulainen I, Holopainen JM. Do lipids retard the evaporation of the tear fluid? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 6442-6447.
65. Butovich IA. Lipidomics of human Meibomian gland secretions: chemistry, biophysics, and physiological role of Meibomian lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 278-301.
66. Chen J, Keirse JK, Green KB, Nichols KK. Expression profiling of nonpolar lipids in meibum from patients with dry eye: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 2266-2274.
67. Ham BM, Jacob JT, Keese MM, Cole RB. Identification, quantification and comparison of major non-polar lipids in normal and dry eye tear lipidomes by electrospray tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 2004; 39: 1321-1336.
68. Walker MK, Bailey LS, Basso KB, Redfern RR. Nonpolar lipids contribute to midday fogging during scleral lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023; 64: 7.
69. Masoudi S, Mitchell TW, Willcox MD. Profiling of non-polar lipids in tears of contact lens wearers during the day. *Exp Eye Res* 2021; 207: 108567.
70. Lam SM, Tong L, Reux B *et al.* Lipidomic analysis of human tear fluid reveals structure-specific lipid alterations in dry eye syndrome. *J Lipid Res* 2014; 55: 299-306.
71. Ambaw YA, Timbadia DP, Raida M *et al.* Profile of tear lipid mediator as a biomarker of inflammation for meibomian gland dysfunction and ocular surface diseases: standard operating procedures. *Ocul Surf* 2022; 26: 318-327.
72. Fox T, Gotlinger KH, Dunn MW *et al.* Dysregulated heme oxygenase-ferritin system in pterygium pathogenesis. *Cornea* 2013; 32: 1276-1282.
73. Choi W, Lian C, Ying L *et al.* Expression of lipid peroxidation markers in the tear film and ocular surface of patients with non-Sjogren syndrome: potential biomarkers for dry eye disease. *Curr Eye Res* 2016; 41: 1143-1149.
74. Sakai K, Kino S, Masuda A *et al.* Determination of HEL (Hexanoyl-lysine adduct): a novel biomarker for omega-6 PUFA oxidation. *Subcell Biochem* 2014; 77: 61-72.
75. Muñoz-Hernández AM, Galbis-Estrada C, Santos-Bueso E *et al.* Human tear metabolome. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2016; 91: 157-159.
76. Teo AWJ, Zhang J, Zhou L, Liu YC. Metabolomics in corneal diseases: a narrative review from clinical aspects. *Metabolites* 2023; 13: 380.
77. Jones G, Lee TJ, Glass J *et al.* Comparison of different mass spectrometry workflows for the proteomic analysis of tear fluid. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2307.
78. Chen L, Gao Y, Wang LZ *et al.* Recent advances in the applications of metabolomics in eye research. *Anal Chim Acta* 2018; 1037: 28-40.
79. López-López M, Regueiro U, Bravo SB *et al.* Shotgun proteomics for the identification and profiling of the tear proteome of keratoconus patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2022; 63: 12.
80. de Souza GA, Godoy LMF, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biol* 2006; 7: R72.
81. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK *et al.* In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics* 2012; 75: 3877-3885.
82. Jones G, Lee TJ, Glass J *et al.* Comparison of Different Mass Spectrometry Workflows for the Proteomic Analysis of Tear Fluid. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2307.
83. Nakatsukasa M, Sotozono C, Shimbo K *et al.* Amino acid profiles in human tear fluids analyzed by high-performance liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 799-808.e1.
84. Chen L, Zhou L, Chan ECY *et al.* Characterization of the human tear metabolome by LC-MS/MS. *J Proteome Res* 2011; 10: 4876-4882.

¿QUÉ ES EL OJO SECO Y CÓMO SE ENCUENTRA LA PELÍCULA LAGRIMAL EN OJO SECO?

Iniciaremos este capítulo directamente respondiendo a la primera parte de la pregunta con una definición original creada por el presente grupo de trabajo tras haber revisado la evolución de las diferentes definiciones que nos explican qué es el ojo seco. Continuaremos respondiendo la segunda parte de la pregunta —respecto a cómo se encuentra la película lagrimal— dado que en realidad el desarrollo de ambos conocimientos a lo largo del tiempo ha sido en la comprensión de esta enfermedad y su posterior manejo terapéutico.

Definición LUBOS de ojo seco

El grupo de expertos reunidos para el presente consenso, tras haber revisado toda la evidencia científica actual, analizar nuevos conceptos fisiopatológicos y discutir aspectos relacionados con la práctica clínica, originaron la definición de LUBOS que se sustenta por los siguientes cuatro enunciados:

- *El ojo seco es una enfermedad multifactorial que afecta la superficie ocular y se caracteriza por una alteración en la homeostasis de la película lagrimal.*
- *Puede tener un origen evaporativo, hiposecretor o mixto.*
- *Está acompañado por diversos grados de síntomas oculares, visuales y/o signos donde la inestabilidad de la película lagrimal y factores como la hiperosmolaridad, la inflamación, el daño tisular y las anormalidades neurosensoriales juegan un rol importante en su etiopatogenia.*
- *El estilo de vida y las condiciones ambientales son elementos desencadenantes o agravantes de la enfermedad.*

Cada uno de los cuatro enunciados LUBOS de esta nueva definición de ojo seco tiene su validación científica y se sustenta por el contenido que se ha desarrollado en el resto del presente trabajo, como veremos a continuación.

Evolución de la definición de ojo seco en el tiempo

La primera definición propuesta de ojo seco es relativamente reciente y fue realizada por un grupo de expertos y redactada por Lemp *et al.* en 1995¹. Desde entonces, se han reportado múltiples definiciones y revisaremos las más importantes.

En 2007 se publicó la definición de ojo seco del Taller de ojo seco de TFOS (Tear Film and Ocular Surface Society) conocido como TFOS DEWS I². Diez años después, la misma sociedad y como resultado de un taller en el que participaron especialistas en la enfermedad de ojo seco, investigadores académicos, optometristas y oftalmólogos, propuso una nueva definición centrada en los efectos clínicos y los signos asociados³. Ese mismo año, el 2017, la Asian Dry Eye Society (ADES) publicó su definición de ojo seco⁴. En 2018, la American Academy of Ophthalmology (AAO) propuso los nuevos Patrones de Práctica Preferidos (PPP) para el síndrome del ojo seco⁵.

En 2020, Tsubota y colegas propusieron otra definición basada en un consenso entre expertos en la enfermedad de ojo seco en diferentes regiones del mundo considerando la definición anterior (TFOS DEWS II, ADES y AAO PPP)⁶. En 2022, un Consenso Mexicano revisó la definición del ojo seco y su problemática, proponiendo clasificar la enfermedad en base a su gravedad en leve, moderado y severo, mediante una

Tabla 1. Principales autores y/o grupos involucrados en consensos y/o revisiones para establecer las definiciones de ojo seco.

GRUPOS	AÑO
NEI/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye ¹	1995
Pflugfelder ⁹	2003
Japanese Dry Eye Research Group ¹⁰	2006
TFOS DEWS I ²	2007
Korean Corneal Disease Study Group ¹¹⁻¹²	2014
Chinese Medical Association Ophthalmic Branch Corneal Group ¹³	2013
Japanese Dry Eye Research Group ¹⁴	2016
Asian Dry Eye Society ⁴	2017
TFOS DEWS II ³	2017
Dry Eye Syndrome PPP ⁵	2018
Tsubota <i>et al.</i> ⁶	2020
Mexican Dry Eye Disease Expert Panel	2022
Lubos	2023

NEI: National Eye Institute. TFOS: Tear Film & Ocular Surface Society. DEWS: International Dry Eye Workshop. PPP: Preferred Practice Patterns.

metodología capaz de diagnosticar y clasificar al ojo seco de una manera objetiva, práctica y accesible a cualquier especialista, así como las directrices de tratamiento en base a la gravedad de la enfermedad⁷.

En las tablas 1 y 2 se describen y muestran las definiciones propuestas por diferentes grupos.

A pesar de las diversas definiciones propuestas de la enfermedad de ojo seco, no existe un único consenso mundial y, como es evidente, a lo largo de los años ha sufrido variaciones según el grupo, la región y el enfoque. La primera definición de 1995 usó el término “trastorno” (*disorder*) y no “enfermedad” (*disease*)²⁻³ y fue el taller original de TFOS DEWS el primero en reconocer que el ojo seco era de hecho una enfermedad, con una etiología multifactorial²⁻³.

En la definición de la enfermedad de ojo seco de TFOS I, los síntomas (síntomas de incomodidad y síntomas de alteración visual transitoria) se reconocieron como primordiales. Las secuelas del ojo seco se describieron en términos de sín-

tomas e inestabilidad de la película lagrimal, y el aumento de la osmolaridad y la inflamación de la película lagrimal acompañaron a la enfermedad. En esta definición no se incluyó el mecanismo o la etiología de la enfermedad de ojo seco. En concreto, el aumento de la osmolaridad y la inflamación se describieron como marcadores casuales y no causales de la enfermedad².

En la definición de TFOS DEWS II hubo acuerdo en que el elemento unificador en el ojo seco es la pérdida de “homeostasis” de la película lagrimal³. Los síntomas oculares (malestar y/o alteración visual) permanecieron como una característica central de la enfermedad y transmitieron que los roles etiológicos claves de inestabilidad de la película lagrimal, hiperosmolaridad, inflamación y daño de la superficie ocular se consideraron valiosos en el reconocimiento del proceso cíclico de la enfermedad con sus varios puntos de entrada. Además, también se consideró el papel de las anomalías neurosensoriales en la etiología de la enfermedad³.

Tabla 2. Definición de ojo seco según los grupos relacionados en la tabla 1.

GRUPO	DEFINICIÓN DE OJO SECO
The NEI/Industry workshop (1995) ¹	El ojo seco es un trastorno de la película lagrimal debido a una deficiencia de lágrimas o a una evaporación excesiva de las mismas que provoca daños en la superficie ocular interpalpebral y se asocia a síntomas de incomodidad ocular.
TFOS (2007) ²	El ojo seco es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que provoca síntomas de incomodidad, alteraciones visuales e inestabilidad de la película lagrimal con posibles daños en la superficie ocular. Se acompaña de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal y de inflamación de la superficie ocular.
ADES (2017) ⁴	Enfermedad multifactorial caracterizada por una película lagrimal inestable que causa una variedad de síntomas y/o alteraciones visuales, potencialmente acompañada de daños en la superficie ocular.
TFOS-DEWS II (2017) ³	El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad de la película lagrimal y la hiperosmolaridad, la inflamación y el daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos.
AAO-PP (2018) ⁵	La enfermedad del ojo seco (también conocida como síndrome del ojo seco) se refiere a un grupo de trastornos de la película lagrimal que se debe a la reducción de la producción de lágrimas o a la inestabilidad de la película lagrimal, asociados con molestias oculares y/o síntomas visuales y enfermedades inflamatorias de la superficie ocular.
Tsubota <i>et al.</i> (2020) ⁶	El ojo seco es una enfermedad multifactorial caracterizada por una película lagrimal persistentemente inestable y/o deficiente que causa molestias y/o alteraciones visuales, acompañada de un grado variable de epitelopatía de la superficie ocular, inflamación y anomalías neurosensoriales.
LUBOS (2023)	El ojo seco es una enfermedad multifactorial que afecta la superficie ocular y se caracteriza por una alteración en la homeostasis de la película lagrimal. Puede tener un origen evaporativo, hiposecretor o mixto. Está acompañado por diversos grados de síntomas oculares y/o visuales y/o signos, donde la inestabilidad de la película lagrimal y factores como la hiperosmolaridad, la inflamación, el daño tisular y las anomalías neurosensoriales, juegan un rol importante en su etiopatogenia. El estilo de vida y las condiciones ambientales son elementos desencadenantes o agravantes de la enfermedad.

NEI: National Eye Institute. TFOS: Tear Film & Ocular Surface Society. DEWS: International Dry Eye Workshop. PPP: Preferred Practice Patterns. ADES: Asia Dry Eye Society.

La definición de ADES pone énfasis en la inestabilidad de la película lagrimal, así como la importancia de la discapacidad visual, destacando el tiempo de ruptura de la película lagrimal como un examen esencial para la evaluación de la enfermedad⁴. La definición de la enfermedad de ojo seco descrita en el AAO-PPP se refiere a la enfermedad de ojo seco como a un grupo de trastornos de la película lagrimal que se deben a la producción reducida de lágrimas o a la inestabilidad de la película lagrimal⁵. Tsubota *et al.*

subrayaron la importancia de la película lagrimal inestable, la inflamación, las molestias y la discapacidad visual donde también se incluyeron la epitelopatía y las anomalías neurosensoriales⁶.

El último workshop de TFOS titulado “A lifestyle epidemic: ocular surface disease” pone énfasis en cómo el estilo de vida y el ambiente provocan alteraciones de la superficie ocular⁸. Este workshop describe elementos tan importantes como la contaminación del aire, los nutrientes, los cosméticos y otros factores que afectan la

enfermedad de ojo seco. Es por esta razón que en cualquier definición moderna de ojo seco se deben considerar estos factores inherentes a la vida cotidiana de los pacientes. En este sentido, es importante recordar la definición y el esquema propuesto por DEWS I en que los factores asociados eran parte fundamental de la forma de definir y considerar la enfermedad de ojo seco.

Nuestro grupo de estudio, después de analizar todas las definiciones anteriores y actuales, acentuó los siguientes aspectos que se consideraron para la construcción de la definición de LUBOS:

1. El ojo seco es una “enfermedad multifactorial” de la superficie ocular.
2. La afectación de la película lagrimal es fundamental y con ello se optó por la “pérdida de homeostasis” como término preferente para referirse a ella abarcando todas las alteraciones posibles.
3. El origen de la enfermedad puede ser evaporativa, hiposecretora o mixta.
4. La hiperosmolaridad y/o inflamación y/o daño tisular y/o las anormalidades neurosensoriales juegan un rol importante en su etiopatogenia.
5. Pueden existir diversos grados de síntomas oculares y/o visuales y/o signos, pudiendo existir pacientes sin síntomas visuales y/o oculares y con signos oculares. En esta situación es necesario primero descartar una sensibilidad corneal reducida.
6. Se deben considerar los factores ambientales y de estilo de vida como elementos desencadenantes y/o agravantes de la enfermedad.

Película lagrimal: alteraciones en la enfermedad de ojo seco

A continuación y luego de haber revisado la evolución de la definición de ojo seco, vamos a revisar cómo se encuentra la película lagrimal y cuáles son sus alteraciones en la enfermedad de ojo seco.

La película lagrimal en el ojo seco se encuentra inestable, con alteraciones en su homeostasis que favorecen procesos inflamatorios y daño tisular, lo que deriva en una pérdida de sus fun-

ciones normales de lubricación, defensa, reparación, cicatrización de la superficie ocular y de su rol fundamental como parte del sistema óptico visual³.

Fisiológicamente la homeostasis se describe como el estado de equilibrio en el cuerpo, sistema, órgano o tejido con respecto de las funciones fisiológicas y la composición de tejidos y fluidos^{3, 15}. Una homeostasis alterada abarca la posibilidad de múltiples cambios que pueden ocurrir en la película lagrimal y la superficie ocular como respuesta a una o varias causas subyacentes^{3, 15}. Los cambios fisicoquímicos que se producen a nivel de la película lagrimal en el ojo seco están estrechamente relacionados con la pérdida de la homeostasis de sus componentes¹⁶.

Muchos avances se han logrado desde que se comenzó a considerar la enfermedad de ojo seco como una patología relevante, prevalente y con evidencia de incremento de su incidencia en la población. Sin embargo, y a pesar del advenimiento de nuevas pruebas diagnósticas, equipos de medición y mejor entendimiento de la histo-fisiopatología de la enfermedad, el carácter complejo de los diferentes componentes, sus diferentes vías de interacción y regulación aún presentan un reto diagnóstico y terapéutico para la oftalmología y un vasto campo de trabajo investigativo por desarrollar.

Actualmente se ha demostrado que la película lagrimal está compuesta por numerosas y variadas sustancias que incluyen, entre otros: agua, lípidos, proteínas, mucinas y electrolitos, que en la enfermedad de ojo seco sufren alteraciones en su composición, proporción, estructura y regulación. Específicamente anormalidades en el proteoma, el metaboloma y el lipidoma de la película lagrimal ocurren en el ojo seco¹⁶⁻¹⁷.

Anormalidades relacionadas al proteoma

Las proteínas de la película lagrimal (proteoma) muestran alteraciones en la enfermedad de ojo seco³. Más de 1800 proteínas han sido identificadas como integrantes del proteoma y múltiples estudios relacionados con ella se han publicado. Primordialmente en esta enfermedad se ven alterados: factor de crecimiento epidérmico¹⁸⁻²⁰, interleuquina 1 (IL-1 α)²¹, interleuquina

6 (IL-6)²²⁻²³, lactoferrina (LTF)²⁴, lipocalina 1 (LCN1)²⁵⁻²⁶, metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9)²¹, MUC5AC²⁷⁻²⁸, actividad de la plasmina a partir del plasminógeno (PLG)²⁹, fosfolipasa A2 del grupo IIA (PLA2G2A)³⁰⁻³¹.

Anormalidades relacionadas al metaboloma

La capa mucoacuosa de la película lagrimal contiene electrolitos (como sodio, potasio, calcio, magnesio, cloro, fosfato y bicarbonato) y fragmentos de proteínas como péptidos y metabolitos (como aminoácidos, urea, glucosa y lactato). Más de 85 metabolitos han sido identificados en las lágrimas^{17, 32-34}. Alteraciones de muchos de ellos están presentes en la enfermedad de ojo seco, entre ellos: carnitina, taurina, metionina y arginina, polifosfatos de diadenosina, glucosa, lactato, ácido fórmico, N-acetilglucosamina y serotonina³³.

La osmolaridad tiende a estar aumentada generando cambios estructurales y funcionales que se traducen en un daño progresivo a nivel epitelial de la córnea y la conjuntiva. Variaciones de la osmolaridad de la película lagrimal con rango de ± 10 mOsm/L se aceptan actualmente dentro de la normalidad³⁵. Esta variabilidad está ligada a fenómenos evaporativos pues, al disminuir la cantidad de solvente (componente acuoso) de la lágrima, naturalmente tiende a aumentar la cantidad de solutos, incrementando así su concentración.

El componente acuoso de la película lagrimal se ve afectado por 2 vías principales que se yuxtaponen y/o se sinergizan: disminución en la producción del componente acuoso y aumento en su evaporación. Una disminución de la producción por lo general se ve asociada a un trastorno o lesión que afecta la glándula lagrimal muy frecuentemente de origen autoinmune como el síndrome de Sjögren y un aumento en la evaporación está íntimamente relacionado con alteraciones del componente lipídico³⁶.

Lipidoma

La alteración del componente lipídico más frecuentemente asociada es la disfunción de las glándulas de Meibomio³⁷. Al alterarse los conductos glandulares se favorece la proliferación bacteriana que a su vez excreta lipasas y esterases,

aumentando la viscosidad y temperatura necesarias para licuar el meibum, completando el ciclo vicioso de obstrucción del conducto glandular e inflamación³⁸. Las asociaciones con enfermedades cutáneas como la rosácea y con los ciclos hormonales juegan un papel importante en la alteración del componente lipídico³⁹⁻⁴⁰.

Conceptos finales

Como se ha comentado, definir una patología cuyo nombre parece simple (ojo seco) conlleva una gran complejidad dado que se trata de una enfermedad que aunque se exprese localmente, manifiesta cambios y reacciones de todo nuestro organismo. Si bien existen varias definiciones muy apropiadas, la definición LUBOS de ojo seco se ha creado adaptando lo mejor de la evidencia actual pero también considerando aspectos prácticos del oftalmólogo general. La complejidad del ojo seco se expresa en parte en los misterios que aún quedan por revelar respecto de los cambios ocurridos en la película lagrimal, ya que si bien se han identificado aspectos característicos y relevantes desde un punto de vista práctico — como que el pH de la lágrima aumenta en el ojo seco⁴¹—, hay muchos temas no resueltos.

Sinopsis

Información presente

- LUBOS desarrolló una definición de ojo seco unificando y actualizando conceptos.
- Se trata de una enfermedad multifactorial, de origen evaporativo, hiposecretor o mixto.
- Tiene diferentes grados de severidad y puede generarse o agravarse por condiciones ambientales y estilo de vida.

Necesidades futuras

- Unificar terminología y conceptos de ojo seco en la comunidad médica de América Latina.
- Divulgar, trasladar e incorporar estos conceptos a los médicos en los distintos niveles de formación.

Referencias

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995; 21: 221-332.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 75-92.
- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK *et al.* TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017; 15: 276-283.
- Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J *et al.* New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf* 2017; 15: 65-76.
- Akpek EK, Amescua G, American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cornea and External Disease Panel *et al.* Dry eye syndrome Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* 2019; 126: P286-P334.
- Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z *et al.* Defining dry eye from a clinical perspective. *Int J Mol Sci* 2020 4; 21: 9271.
- Rodriguez-Garcia A, Babayan-Sosa A, Ramírez-Miranda A *et al.* A practical approach to severity classification and treatment of dry eye disease: a proposal from the Mexican Dry Eye Disease Expert Panel. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 1331-1355.
- Craig JP, Alves M, Wolffsohn JS *et al.* TFOS lifestyle report introduction: a lifestyle epidemic-ocular surface disease. *Ocul Surf* 2023; 28: 304-309.
- Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 337-342.
- Shimazaki J. Definition and diagnosis of dry eye 2006. *Atarashii Ganka* 2007; 24:181-184.
- Hyon JY, Kim HM, Korean Corneal Disease Study Group *et al.* Korean guidelines for the diagnosis and management of dry eye: development and validation of clinical efficacy. *Korean J Ophthalmol* 2014; 28: 197-206.
- Liu, Z. The preliminary recommendations on the name and classification of dry eye. *Chin J Eye Otolaryngol* 2004; 3: 4-5.
- The Chinese Corneal Society. The consensus on clinical diagnosis and treatment of dry eye. *Chin J Ophthalmol* 2013; 49: 73-75.
- Shimazaki J. Definition and diagnostic criteria of dry eye disease: historical overview and future directions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: DES7-DES12.
- Merriam-Webster Dictionary 2016. <http://www.merriam-webster.com>
- Kannan RJ, Das S, Shetty R *et al.* Tear proteomics in dry eye disease. *Indian J Ophthalmol* 2003; 71: 1203-1214.
- Jacson CJ, Gundersen KG, Tong L, Utheim TP. Dry eye disease and proteomics. *Ocul Surf* 2022; 24: 119-128.
- Ohashi Y, Ishida R, Kojima T *et al.* Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 291-299.
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z *et al.* Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999; 19: 201-211.
- Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME *et al.* Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis* 2010; 16: 862-873.
- Solomon A, Dursun D, Liu Z *et al.* Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2283-2292.
- Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007; 26: 431-437.
- Tishler M, Yaron I, Geyer O *et al.* Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105: 2327-2379.
- Danjo Y, Lee M, Horimoto K, Hamano T. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72: 433-437.
- Navone R, Lunardi C, Gerli R *et al.* Identification of tear lipocalin as a novel autoantigen target in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2005; 25: 229-234.

26. Yamada M, Mochizuki H, Kawai M *et al.* Decreased tear lipocalin concentration in patients with meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 803-805.
27. Schlegel I, De Göyüyon Matignon de Pontourade CMF, Lincke JB *et al.* The human ocular surface microbiome and its associations with the tear proteome in dry eye disease. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 14091.
28. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 2001; 20: 873-877.
29. Virtanen T, Konttinen YT, Honkanen N *et al.* Tear fluid plasmin activity of dry eye patients with Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 137-141.
30. Aho VV, Nevalainen TJ, Saari KM. Group IIA phospholipase A2 content of basal, nonstimulated and reflex tears. *Curr Eye Res* 2002; 24: 224-227.
31. Chen D, Wei Y, Li X *et al.* sPLA2-IIa is an inflammatory mediator when the ocular surface is compromised. *Exp Eye Res* 2009; 88: 880-888.
32. Jung GT, Kim M, Song JS *et al.* Proteomic analysis of tears in dry eye disease: a prospective, double-blind multicenter study. *Ocul Surf* 2023; 29: 68-76.
33. Koduri MA, Prasad D, Pingali T *et al.* Optimization and evaluation of tear protein elution from Schirmer's strips in dry eye disease. *Indian J Ophthalmol* 2023; 71: 1413-1419.
34. Peral A, Carracedo G, Acosta MC *et al.* Increased levels of diadenosine polyphosphates in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4053-4058.
35. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 2039-2047.
36. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 438-510.
37. Sheppard JD, Nichols KK. Dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction: focus on tear film characteristics and the therapeutic landscape. *Ophthalmol Ther* 2023; 12: 1397-1418.
38. Lam SM, Tong L, Reux B *et al.* Lipidomic analysis of human tear fluid reveals structure-specific lipid alterations in dry eye syndrome. *J Lipid Res* 2014; 55: 299-306.
39. Barbosa EB, Tavares CM, da Silva DFL *et al.* Characterization of meibomian gland dysfunction in patients with rosacea. *Arq Bras Oftalmol* 2023; 86: 365-371.
40. Wang LX, Deng YP. Androgen and meibomian gland dysfunction: from basic molecular biology to clinical applications. *Int J Ophthalmol* 2021; 14: 915-922.
41. Fischer FH, Wiederholt M. Human precorneal tear film pH measured by microelectrodes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982; 218: 168-170.

¿CUÁL ES EL COSTO Y LA CARGA DE LA ENFERMEDAD DE OJO SECO?

Según el informe DEWS II (Dry Eye Workshop II), la prevalencia de la enfermedad de ojo seco varía según la población y los criterios diagnósticos utilizados. En general, se estima que afecta aproximadamente entre el 5% y el 50% de la población adulta de todo el mundo. A pesar de la variedad en la estimación por las diferencias en la definición y los criterios diagnósticos utilizados en diferentes estudios, se espera un alto costo de la enfermedad¹.

El costo de las enfermedades y sus intervenciones en salud generan implicaciones socioeconómicas considerables provenientes de un costo total que incluye la suma del costo directo, el costo indirecto y el costo intangible. En el costo directo se incluyen los gastos hospitalarios convencionales, los cuidados alternativos y el transporte; dentro del costo indirecto está la baja productividad y en el último grupo del costo intangible su principal contribuyente es la discapacidad por dolor. En este panorama se afectan 3 dolientes: el sistema de salud, la sociedad y el paciente². A continuación, se desarrollarán estos aspectos.

Costo directo de la enfermedad del ojo seco

Estos costos se extrapolan al ojo seco tal como lo menciona Pflugfelder *et al.*, refiriéndose a los costos generados por las visitas médicas, las prescripciones, las gafas especializadas, los procedimientos médicos, el menor tiempo laboral efectivo, la baja productividad, los cambios en el tipo de trabajo, la reducción en la calidad de vida, el tiempo de ocio perdido, el deterioro social y emocional y el funcionamiento físico³.

En Estados Unidos entre 1997 y 1998 reportaron costos económicos de US\$ 228 por paciente

durante 6 meses, de los cuales más del 70% fue por visitas al médico. Además, en encuestas han obtenido valores de costos directos para el paciente con ojo seco de aproximadamente US\$ 25 por mes.

En Estados Unidos en 2011 reportaron el costo directo por paciente con ojo seco de 783 dólares anuales y de acuerdo con la prevalencia de la enfermedad se calcula un valor aproximado de 3,4 billones de dólares. Se estima que el costo anual para tratar una paciente varía según la severidad de ojo seco ya sea leve, moderado o severo con valores de US\$ 678; US\$ 771 y US\$ 1.267 respectivamente⁴.

En el escenario asiático durante los años 2008 y 2009 se obtuvieron datos de las bases de datos de inventario de farmacias y clínicas del Centro Nacional de Ojos de Singapur. Los resultados globales indicaron que el gasto total anual en el tratamiento del ojo seco fue de US\$ 1.509.372,20 en 2008 y de US\$ 1.520.797,80 en 2009, respectivamente. El tratamiento farmacológico supone el 99,2% del gasto total, donde los lubricantes representan el 79,3% del tratamiento farmacológico. El costo por paciente por año fue de US\$ 55,86 en 2008 y de US\$ 56,16 en 2009⁵.

De esta zona, específicamente en la China, en tres centros asistenciales se encontró que el costo por paciente por año del tratamiento de ojo seco fue de US\$ 4.422,60, US\$ 391,30 y US\$ 265,40 respectivamente, y al compararlo con el ingreso per cápita en ese año (2018), equivalió al 3,16%, al 2,31% y al 2,44%, respectivamente a cada centro. Se plantea que el costo del ojo seco está influido por el estatus económico y por los centros asistenciales donde se haga la evaluación⁶.

En Europa, las encuestas encontraron que el costo total anual de la atención médica de mil

pacientes con síndrome de ojo seco tratados por oftalmólogos varía entre 270 mil dólares en Francia y 1.10 millones de dólares en el Reino Unido.

Se ha observado que, en comparación con estudios previos, el costo anual por paciente en los años 2003 y 2004 parece ser más elevado en el Reino Unido (US\$ 1100 por paciente), seguido de España (US\$ 800 por paciente), Italia (US\$ 600 por paciente), Alemania (US\$ 500 por paciente), Suecia (US\$ 400 por paciente) y Francia (US\$ 300 por paciente). Estos costos incluyen todos los gastos relacionados con la atención, tales como consultas, tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Las visitas a especialistas representaron el principal factor en Francia, Alemania y España, con un 40% del costo total anual; mientras que las pruebas diagnósticas fueron el factor predominante en Italia y Suecia; y los medicamentos con fórmula médica lo fueron en el Reino Unido⁷.

Respecto del uso de ciclosporina y taponos lagrimales en el tratamiento de ojo seco se considera que tiene un mayor costo anual con su uso, en cada grupo de severidad de la enfermedad: US\$ 2.964 para casos leves, US\$ 2.959 para casos moderados y US\$ 2.698 para casos severos, con un costo promedio anual por paciente de 783 dólares⁴.

La ciclosporina ha sido propuesta como una estrategia para reducir el costo de la enfermedad de ojo seco, reduciendo las visitas al médico y la necesidad de taponos lagrimales. La ciclosporina tópica aborda el proceso inflamatorio subyacente en el ojo seco y tendría el potencial de disminuir la carga económica de la enfermedad al reducir las visitas al médico y el uso de otros medicamentos, como por ejemplo las lágrimas artificiales. En un estudio fase tres encontraron que la ciclosporina disminuyó la necesidad de lágrimas artificiales, lo que impacta no solo en el costo de las lágrimas sino también en la calidad de vida de los pacientes⁸⁻⁹.

Calidad de vida, costo intangible y costo indirecto de la enfermedad de ojo seco

En el impacto económico del ojo seco, además de medir la eficacia de los lubricantes y/o dispositivos, debemos incluir variables de productividad y calidad de vida de los pacientes. ¿A

qué hacemos referencia al hablar de calidad de vida? Para la Organización Mundial de la Salud la calidad de vida es un concepto multifacético que incorpora de forma compleja la salud física de la persona, su estado fisiológico, el nivel de independencia, sus relaciones sociales y la relación con el entorno¹⁰. La enfermedad de ojo seco genera un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes al afectar no solo la salud física y el bienestar psicológico, sino también el nivel de independencia y el impacto ambiental de las personas. El dolor y la incomodidad ocular, la visión borrosa por la producción inadecuada y/o la mala calidad de las lágrimas, y la mala calidad del sueño asociado al ojo seco son los principales responsables del impacto negativo sobre la salud física. A nivel psicológico la asociación frecuente con ojos hiperémicos crónicos, especialmente aquellos asociados con rosácea ocular influyen negativamente en la salud emocional y provoca incluso trastornos de ansiedad y fobias sociales¹¹.

También se encuentran dificultades del pensamiento, aprendizaje, memoria y concentración atribuibles en su mayoría al efecto negativo en los procesos cognitivos generados por el dolor ocular y la interrupción de las tareas que requieren de concentración visual¹². Al tratarse de una afección crónica incurable, la duración del tratamiento genera cargas adicionales secundarias a su integración con las actividades de la vida diaria, generando una disminución de la percepción del nivel de independencia de los pacientes como aquellos con poca destreza manual por patologías neurodegenerativas y/o autoinmunes, sin olvidar la percepción de los pacientes de dependencia al uso de medicamentos y la disminución de la capacidad de trabajo.

Finalmente, un impacto ambiental determinado por la disminución de los recursos económicos y la participación de la recreación dado por el contacto con factores que pueden exacerbar la enfermedad¹⁰.

Al evaluar la afectación de la productividad de los pacientes de ojo seco nos ubicamos directamente en el tema del costo indirecto de la enfermedad y allí se abordan dos conceptos: el ausentismo y el presentismo. El ausentismo entendido como la no presencia de los empleados a nivel

laboral mientras se encuentran enfermos, lo que genera menores costos económicos, versus el concepto de presentismo donde los empleados están presentes en el trabajo, pero no están cumpliendo sus funciones y tienen menor productividad generando mayores costos económicos; un fenómeno más difícil de evaluar.

Para evaluar el impacto del ausentismo y el presentismo en Japón, utilizaron una escala de 0 a 100 que cuantifica la dificultad nula o total en diferentes aspectos del trabajo, y calcularon el impacto económico basándose en la pérdida de ventas y el salario por persona¹³, encontrando que los pacientes con diagnóstico definitivo de ojo seco pierden aproximadamente 3,1 días laborables al año, lo que supone una pérdida por productividad por persona por año de US\$ 6.160 en los pacientes con ojo seco y US\$ 2.444 en los pacientes con ojo seco probable, lo que puede traducirse en pérdidas de 1,38 millones de dólares al año en el grupo evaluado¹³.

En Canadá evaluaron el presentismo y el ausentismo durante siete días utilizando como herramienta el cuestionario de Productividad Laboral y Actividad (WPAI), donde el presentismo resultó ser el mayor contribuyente de la enfermedad¹⁴. Los costos reportados en dólares canadienses de 2018 ascienden a CAD\$ 2.324 en el costo directo y CAD\$ 24.331 en el costo indirecto por paciente por año, de los cuales el 79,34% se atribuye al presentismo y el 11,11% al ausentismo, lo que muestra el mayor impacto del costo indirecto sobre el directo en la enfermedad del ojo seco y la importancia de tener en cuenta estos factores al calcular los costos de la enfermedad. También es importante considerar el aumento del costo debido a la severidad del ojo seco y a la presencia o ausencia de síndrome de Sjögren.

Para clasificar la severidad del ojo seco usaron la escala Eye Dryness Score Visual Analog Scale (EDS VAS) de 0 a 100, desde no discomfort hasta máximo discomfort. Se consideraron leves los puntajes menores de 40, moderados los que estaban entre 40 y 60, y severos los mayores de 60. En casos leves, moderados y severos el costo directo fue CAD\$ 957, CAD\$ 1.302 y CAD\$ 2.766, respectivamente. El costo indirecto fue de CAD\$ 5.960, CAD\$ 16.525 y CAD\$ 25.485 respectivamente.

En casos con síndrome de Sjögren, el costo directo fue de CAD\$ 2.689 y CAD\$ 2.203 en los pacientes no Sjögren, y para el costo indirecto fue de CAD\$ 41.093 con Sjögren y CAD\$ 17.694 los no Sjögren.

En Reino Unido en 2021 examinaron pacientes para evaluar la gravedad de su enfermedad ocular y su impacto en la calidad de vida¹⁵. Entre los cuestionarios utilizados se encontraba el de 25 ítems del Instituto Nacional del Ojo sobre la función visual (NEI VFQ-25), que incluía seis ítems adicionales (A3-A8). Otros cuestionarios utilizados fueron el cuestionario de 5 dimensiones y 5 niveles de EuroQol (EQ-5D-5L), el cuestionario de impacto del ojo seco en la vida cotidiana (IDEEL), el cuestionario de 5 ítems sobre el ojo seco (DEQ-5) y el cuestionario de evaluación estandarizada del paciente sobre la sequedad ocular (SPEED). Se tomaron en cuenta también el índice de confort ocular (OCI), el índice de productividad laboral y deterioro de la actividad (WPAI) y la escala de sequedad ocular con su escala visual análoga (EDS VAS).

Se encontró que más del 80% de los pacientes informó usar pantallas digitales o realizar actividades diarias como la lectura. El 25,1% de los pacientes con ojo seco reportó estar expuesto a corrientes de aire acondicionado o aire recirculante, frente al 15,4% de los pacientes sin esta afección. El 32,3% informó estar expuesto a viento o aire en movimiento, frente al 12,3% de los pacientes sin ojo seco; y el 17,6% frente al 8,4% a ventilación forzada o calefacción. En cuanto a la exposición a factores ambientales, el 13,5% de los pacientes comunicó estar expuesto a polución, frente al 7,6% de los pacientes sin ojo seco; y el 15,0% frente al 5,8% a baja humedad¹⁶.

Es evidente que los pacientes con ojo seco tienen mayores limitaciones y dificultades para el funcionamiento socioemocional que las personas sin la enfermedad, según el funcionamiento visual en el cuestionario VFQ-28R, los pacientes con ojo seco son propensos a mayores dificultades con la movilidad, el autocuidado y las actividades usuales, así como presentan más dolor o discomfort y más ansiedad o depresión en el ED-5D-5L¹⁵.

La exposición a pantallas se ha asociado con la aparición de síntomas de ojo seco debido a la dis-

minución de la frecuencia de parpadeo, el parpadeo incompleto y el aumento de la evaporación de la lágrima¹⁶. El mecanismo fisiopatológico ha sido ampliamente descrito y las revoluciones tecnológicas relacionadas con el aumento generalizado del uso de pantallas como medio de trabajo han hecho que esto merezca una mención especial. La prevalencia de ojo seco en pacientes usuarios de pantalla varía entre el 26% y el 70%, con la consideración del hallazgo de que la prevalencia de la enfermedad aumenta a medida que aumenta la edad laboral. Es importante resaltar que una de las posibles causas de la alta prevalencia encontrada en esta revisión puede estar asociada con el uso de lentes de contacto, aires acondicionados, control inadecuado del clima en las oficinas o baja humedad¹⁶.

Los países que conforman América Latina alcanzaron una población combinada estimada en 616 millones de habitantes en el año 2022¹⁷. Estos países se caracterizan por tener factores socio-económicos y geoambientales diferentes a los de países de los otros continentes estudiados anteriormente, lo que puede afectar la magnitud y el impacto de la carga socio-económica del ojo seco. Por el momento, no existen datos confiables relativos al costo económico del ojo seco en los países latinoamericanos. La caracterización de la prevalencia y la incidencia del ojo seco en esta región permitirá conocer mejor la carga de esta afección. Considerando lo dicho anteriormente, estamos ante la imperiosa necesidad de la elaboración de estudios socio-económicos poblacionales, particularmente realizados por instituciones de salud pública y privada donde se refleje el costo económico, directo e indirecto para mejorar la utilización de los recursos disponibles por los diversos gobiernos e instituciones de salud visual en el futuro¹⁸.

El mayor impacto económico del ojo seco está en el costo indirecto y desde el punto de vista de salud pública no debería ser un objetivo único disminuir el costo directo de los tratamientos para ojo seco, sino que se debería buscar la eficacia de los tratamientos para obtener la disminución del costo total al impactar el costo indirecto.

Adicionalmente, se debe resaltar que el costo directo e indirecto del ojo seco es de tipo variable

y dinámico, de acuerdo con el estadio del ojo seco, sin olvidar la cronicidad que se puede presentar en cada estadio y es importante una detección e intervención temprana eficiente para evitar presentaciones atróficas que generan un mayor costo al sistema de salud.

Conceptos finales

Gran parte de la población tiene algún grado de ojo seco y además están aumentando los factores de riesgo relacionados con el medio ambiente y el estilo de vida. Esto significa que la enfermedad del ojo seco tiene realmente un gran impacto económico que además está en aumento, no sólo por el costo directo de su atención médica, sino también por el costo indirecto relacionado con la afectación en la calidad de vida, rendimiento visual en tareas laborales y la posibilidad de producir una discapacidad visual transitoria o permanente. Revisar este tema y ponerlo en nuestro contexto territorial nos permitió detectar que existe la necesidad de incluir en los estudios latinoamericanos de ojo seco, consideraciones relacionadas con su impacto económico. Realizar este tipo de estudios permitirá generar información y evidencias de gran utilidad para tomar decisiones en salud.

Sinopsis

Información actual

- Por sus características, la enfermedad del ojo seco tiene un gran impacto económico a nivel mundial.
- Existe un costo directo, por su manejo médico y también un costo indirecto (potencialmente importante por alteración del rendimiento visual y la calidad de vida).

Necesidades futuras

- Realizar investigaciones que incluyan variables económicas en América Latina para medir el impacto directo e indirecto de la enfermedad del ojo seco.

- Comunicar estos datos a otros organismos relacionados con la salud, que tal vez desconocen el real impacto económico del ojo seco en la comunidad general.

Referencias

1. Stapleton F, Alves M, Bunya VY *et al.* TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 334-365.
2. Fautrel B, Boonen A, de Wit M *et al.* Cost assessment of health interventions and diseases. *RMD Open* 2020; 6: e001287.
3. Pflugfelder SC. Prevalence, burden, and pharmacoeconomics of dry eye disease. *Am J Manag Care* 2008; 14 (3 Suppl): S102-S106.
4. Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea* 2011; 30: 379-387.
5. Waduthantri S, Yong SS, Tan CH *et al.* Cost of dry eye treatment in an Asian clinic setting. *PLoS One* 2012; 7: e37711.
6. Yang W, Luo Y, Wu S *et al.* Estimated annual economic burden of dry eye disease based on a multi-center analysis in China: a retrospective study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 771352.
7. Clegg JP, Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. *Ophthalmic Epidemiol* 2006; 13: 263-274.
8. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000; 107: 631-639.
9. Cross WD, Lay LF Jr, Walt JG, Kozma CM. Clinical and economic implications of topical cyclosporin A for the treatment of dry eye. *Manag Care Interface* 2002; 15: 44-49.
10. Guo OD LW, Akpek E. The negative effects of dry eye disease on quality of life and visual function. *Turk J Med Sci* 2020; 50: 1611-1615.
11. Wan KH, Chen LJ, Young AL. Depression and anxiety in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)* 2016; 30: 1558-1567.
12. Karakus S, Mathews PM, Agrawal D *et al.* Impact of dry eye on prolonged reading. *Optom Vis Sci* 2018; 95: 1105-1113.
13. Uchino M, Uchino Y, Dogru M *et al.* Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka Study. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 294-300.
14. Chan C, Ziai S, Myageri V *et al.* Economic burden and loss of quality of life from dry eye disease in Canada. *BMJ Open Ophthalmol* 2021; 6: e000709.
15. Hossain P, Siffel C, Joseph C *et al.* Patient-reported burden of dry eye disease in the UK: a cross-sectional web-based survey. *BMJ Open* 2021; 11: e039209.
16. Fjaervoll H, Fjaervoll K, Magno M *et al.* The association between visual display terminal use and dry eye: a review. *Acta Ophthalmol* 2022; 100: 357-375.
17. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. *World population prospects 2022* [en línea]. New York: United Nations, [2023]. Disponible en: <https://population.un.org/wpp/>
18. Chen H, McCann P, Lien T *et al.* Prevalence of dry eye and Meibomian gland dysfunction in Central South America: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2024; 24: 50.

¿CUÁL ES LA INCIDENCIA/PREVALENCIA DEL OJO SECO Y LA AFECTACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA?

Prevalencia de ojo seco

Determinar la prevalencia/incidencia del ojo seco es complejo ya que no existe una definición homogénea, constante y consistente de ojo seco en los distintos estudios poblacionales examinados. Los estudios que reportan prevalencia e incidencia en distintas regiones del mundo varían entre sí en la cantidad de variables interrogadas y/o analizadas (signos, síntomas o signos y síntomas combinados). Para el presente trabajo hemos revisado una serie de estudios y meta-análisis para determinar la prevalencia de ojo seco alrededor del mundo incluyendo a América Latina. Estos describen la prevalencia del ojo seco e intentan identificar variables como edad, sexo, uso de computadores y la distribución geográfica.

Prevalencia de ojos seco según sexo, edad y características geográficas

Un meta-análisis que evaluó la prevalencia de ojo seco por sexo, edad y características geográficas en China mostró en 2010 una prevalencia de 13,55% cuando se evaluaron pacientes con signos y síntomas en conjunto y de 31,4% cuando se consideraron solo los síntomas de ojo seco¹. En China, dada la enormidad de su población, esto corresponde a 170 y 394 millones de personas respectivamente. Se consideraron como factores de riesgo para una mayor prevalencia de sequedad ocular el sexo femenino, la edad avanzada y las latitudes geográficas más elevadas².

En Canadá se enviaron cuestionarios electrónicos a 124.469 personas buscando síntomas de ojo seco en todas las edades³. De estos se obtuvo respuesta de 5.163 personas y 1.135 presentaban sequedad ocular. Lo que los investigadores

encontraron es que la prevalencia aumentaba con la edad. Un 18,4% entre los 25 y 34 años y un 24,7% entre los 55 y 64 años de edad tenía ojo seco, diferencia que fue clínicamente significativa ($p < 0,05$). Encontraron también una prevalencia mayor en mujeres con un 24,7%, lo que es también clínicamente significativa ($p < 0,001$).

Un estudio de prevalencia de ojo seco en 75.000 personas mayores de 18 años en los Estados Unidos en 2013 y conducido electrónicamente encontró que 5.051 sujetos presentaban ojo seco⁴. Con estos resultados se obtuvo que la prevalencia general del ojo seco diagnosticado en la población estadounidense fue de 6,8%, que corresponde aproximadamente a 16.4 millones de personas en ese país. La prevalencia fue mayor en el grupo de personas mayores o igual a 50 años con un 72%, lo que coincidió con el hallazgo de la población china y canadiense. Adicionalmente el sexo femenino tuvo una mayor tendencia con un 62%. Las diferencias encontradas en las variables sexo y edad fueron clínicamente significativas ($p < 0,01$).

A propósito de la edad, existe un estudio realizado en ancianos (Ural Eye Study) donde evaluaron 1.493 individuos de 85 años o mayores y encontraron que un 34,3% de los pacientes tenía un Schirmer menor a 5 mm y un 31,4% presentaba disfunción de las glándulas de Meibomio. Además en mujeres se observó mayoría de casos con un odds ratio de 2,36¹.

Un meta-análisis publicado en 2021 proporcionó estimaciones de la prevalencia de la enfermedad del ojo seco a nivel mundial y en subgrupos definidos por: criterio diagnóstico, sexo, ubicación geográfica y edad utilizando un enfoque bayesiano⁵. La prevalencia mundial de la enfermedad del ojo seco se estimó en un 11,59% (DE = 0,04). La estimación de

ojo seco sintomático fue del 9,12% (DE = 0,04), con mujeres del 9,5% (DE = 0,05) y hombres del 6,8% (DE = 0,06). La prevalencia fue menor en Norteamérica, 4,6% (DE = 0,03) y mayor en África, 47,9% (DE = 1,8). En cuanto a los signos de ojo seco, la prevalencia fue del 35,2% (DE = 0,3), con un 34,7% en mujeres (DE = 0,7) y un 37,6% en hombres (DE = 0,7). Norteamérica de nuevo mostró la prevalencia regional más baja con 3,5% (DE = 0,4), y Asia oriental la más alta con 42,8% (DE = 0,4). Empleando los criterios diagnósticos del TFOS DEWS II, la prevalencia global fue del 29,5% (DE = 0,8), con un 28,1% de mujeres (DE = 1,2) y un 24,9% de hombres (DE = 1,4).

Una revisión sistemática y meta-análisis recién publicada (2024) que incluye 14 estudios (11.594 participantes) latinoamericanos con ojo seco provenientes de México, Brasil y Chile, mostró una prevalencia del 41% (IC-95 39-44%) en México y del 13% (IC-95 12-14%) según un estudio cada uno⁶. La prevalencia de ojo seco era del 70% (IC-95 56-80%) entre trabajadores de interiores, del 71% (IC-95 65-77%) entre estudiantes, y del 83% (IC-95 77-88%) en clínicas oftalmológicas generales.

Dos estudios informaron de la prevalencia de DGM que fue del 68% entre los pacientes de clínicas oftalmológicas terciarias y del 23% entre los residentes de cirugía. En ambos estudios se observó que la prevalencia de ojo seco evaluada mediante el OSDI era superior a la prevalencia de DGM.

Prevalencia de ojo seco en usuarios de computador, ordenadores o dispositivos electrónicos con pantallas

En los últimos años ha tomado importancia el ojo seco asociado al uso prolongado de pantallas y ha venido aumentando el interés por este factor y definir si constituye un riesgo o es un factor asociado. Se encontró un meta-análisis que intenta responder a esta pregunta y llama la atención que de los 9.049 estudios encontrados, solo 16 de estos estudios fueron incluidos para su evaluación en los cuales hay 11.365 usuarios de computador⁷. Para medir la prevalencia de

ojo seco se utilizaron 2 criterios y se obtuvo un 54%, pero cuando se utilizaban 3 criterios de ojo seco, esta prevalencia disminuía a 11,6%. También encontraron que la prevalencia aumentaba en mujeres y con la edad. Los autores concluyeron que dada la heterogeneidad para definir el diagnóstico de ojo seco, algunos estudios carecen de confiabilidad.

Por lo anterior, la prevalencia de ojo seco (i.e. número de casos en una población determinada) varía entre 6,8% y 54% según los distintos estudios y meta-análisis revisados. Sin embargo, hay unas consideraciones importantes de mencionar: si los estudios se enfocan en los síntomas únicamente, la prevalencia tiende a ser mayor, pero si los estudios incluyen los signos, la prevalencia tiende a ser menor. Consistentemente en todos los estudios, la prevalencia de ojo seco es mayor en mujeres y aumenta con la edad.

Conceptos finales

Considerando la relevancia del tema y que aún hay mucho por investigar, sobre todo en América Latina, es de gran importancia diseñar estudios epidemiológicos poblacionales con cuestionarios homogéneos y definiciones precisas para poder determinar una prevalencia más ajustada a la realidad. Los datos globales siguen validando que es más frecuente en mujeres y que se asocia al envejecimiento; sin embargo, aspectos relacionados con el estilo de vida como el uso de pantallas digitales está incrementando la prevalencia en jóvenes, aspectos muy relevantes a considerar por su potencial implicación en la alteración de la calidad de vida y costos para las áreas de salud.

Sinopsis

Información actual

- La enfermedad de ojo seco es más frecuente en mujeres y se incrementa con el envejecimiento.
- Se observa un aumento de su aparición en jóvenes, en parte por el uso de dispositivos digitales (pantallas).

Necesidades futuras

- Realizar estudios epidemiológicos en cada región de América Latina para poder comparar datos y mejorar la comprensión de esta enfermedad.
- Unificar tareas de registro y seguimiento entre países, como también tareas de educación y prevención para la población general.

Referencias

1. Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Rakhimova EM *et al.* The prevalence of dry eye in a very old population. *Acta Ophthalmol* 2022; 100: 262-268.

2. Song P, Xia W, Wang M *et al.* Variations of dry eye disease prevalence by age, sex and geographic characteristics in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2018; 8: 020503.

3. Caffery B, Srinivasan S, Reaume CJ *et al.* Prevalence of dry eye disease in Ontario, Canada: a population-based survey. *Ocul Surf* 2019; 17: 526-531.

4. Farrand KF, Fridman M, Stillman IÖ, Schaumberg DA. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the united states among adults aged 18 years and older. *Am J Ophthalmol* 2017; 182: 90-98.

5. Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: a Bayesian view. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2021; 41: 1254-1266.

6. Chen H, McCann P, Lien T *et al.* Prevalence of dry eye and Meibomian gland dysfunction in Central and South America: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2024; 24: 50.

7. Courtin R, Pereira B, Naughton G *et al.* Prevalence of dry eye disease in visual display terminal workers: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6: e009675.

¿CUÁL ES LA ETIOLOGÍA DEL OJO SECO?

Conceptos generales de fisiopatología

Los mecanismos centrales de la fisiopatología del ojo seco son la inestabilidad y la hiperosmolaridad de la película lagrimal¹. Se definen desde el punto de vista etiológico dos tipos predominantes de ojo seco: el *ojo seco hiposecretor* y *ojo seco evaporativo*². En el caso del hiposecretor, el mecanismo principal es una reducción en la producción lagrimal, mientras que en el evaporativo la fisiopatología se explica por una deficiencia lipídica lagrimal que produce aumento de la evaporación lagrimal, y está habitualmente asociado a la disfunción de glándulas de Meibomio³.

La hiperosmolaridad es un factor central en ambos tipos de ojo seco⁴. Puede ser producto de una disminución de la secreción lagrimal o secundaria a un aumento de la evaporación, lo que facilita una cascada inflamatoria que contribuye a la apoptosis de células epiteliales conjuntivales y corneales, y además de células caliciformes⁵. La producción lagrimal se regula para mantener constante la osmolaridad⁶. La inervación trigeminal de la superficie ocular (epitelio de córnea, conjuntiva y márgenes palpebrales) constituye la rama nerviosa aferente. Está conformada por receptores que reaccionan a una amplia gama de estímulos que incluyen dolor, temperatura, cambios químicos y mecánicos⁷. Por otro lado, la inervación parasimpática secretomotora de la glándula lagrimal principal y accesorias, células caliciformes y de las glándulas de Meibomio es el eje eferente del sistema⁷⁻⁸. La evidencia sugiere que los termorreceptores de modalidad fría son capaces de reaccionar a la hiperosmolaridad y enfriamiento corneal producida por el aumento de la evaporación lagrimal, lo que estimula la secreción, la frecuencia de parpadeo y la percep-

ción ocular que en algunos individuos puede llegar incluso a sensación de malestar^{1,9}. Además, la secreción lagrimal está influenciada por los estímulos ambientales y el ritmo circadiano¹⁰. De hecho, experimenta su mínimo valor después de un período prolongado de cierre ocular como por ejemplo al dormir¹¹.

Se ha postulado que el ojo seco representa una enfermedad inflamatoria local originada por desbalances en las vías inmunoreguladoras de la superficie ocular. Se produce, por tanto, un círculo vicioso donde la activación temprana de la protein-quinasa activada por mitógenos (MAPK) y el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF κB) inician una cascada de eventos inflamatorios que favorecen la transcripción de genes que codifican a metaloproteinasas de matriz (MMP), especialmente MMP-9 y otros factores pro-apoptóticos¹²⁻¹⁴. En la figura 1 se presenta el desarrollo fisiopatológico del ojo seco propuesto por LUBOS.

La inflamación de la superficie ocular puede causar ojo seco por diversos mecanismos. Se postula la ocurrencia de una alteración de la composición de la película lagrimal mediante daño directo de la superficie córneo-conjuntival y de las estructuras accesorias como las glándulas de Meibomio y las células caliciformes. De esta forma, el fenómeno inflamatorio puede quebrantar la producción y secreción normal de los lípidos y mucinas esenciales para mantener la estabilidad de la película lagrimal¹⁴⁻¹⁶. Esto resulta en un incremento de la evaporación y la subsecuente perpetuación del ciclo vicioso negativo hiperosmolaridad-inflamación¹¹⁷⁻¹¹⁸.

Por otra parte, los mediadores inflamatorios pueden afectar directamente la función de la

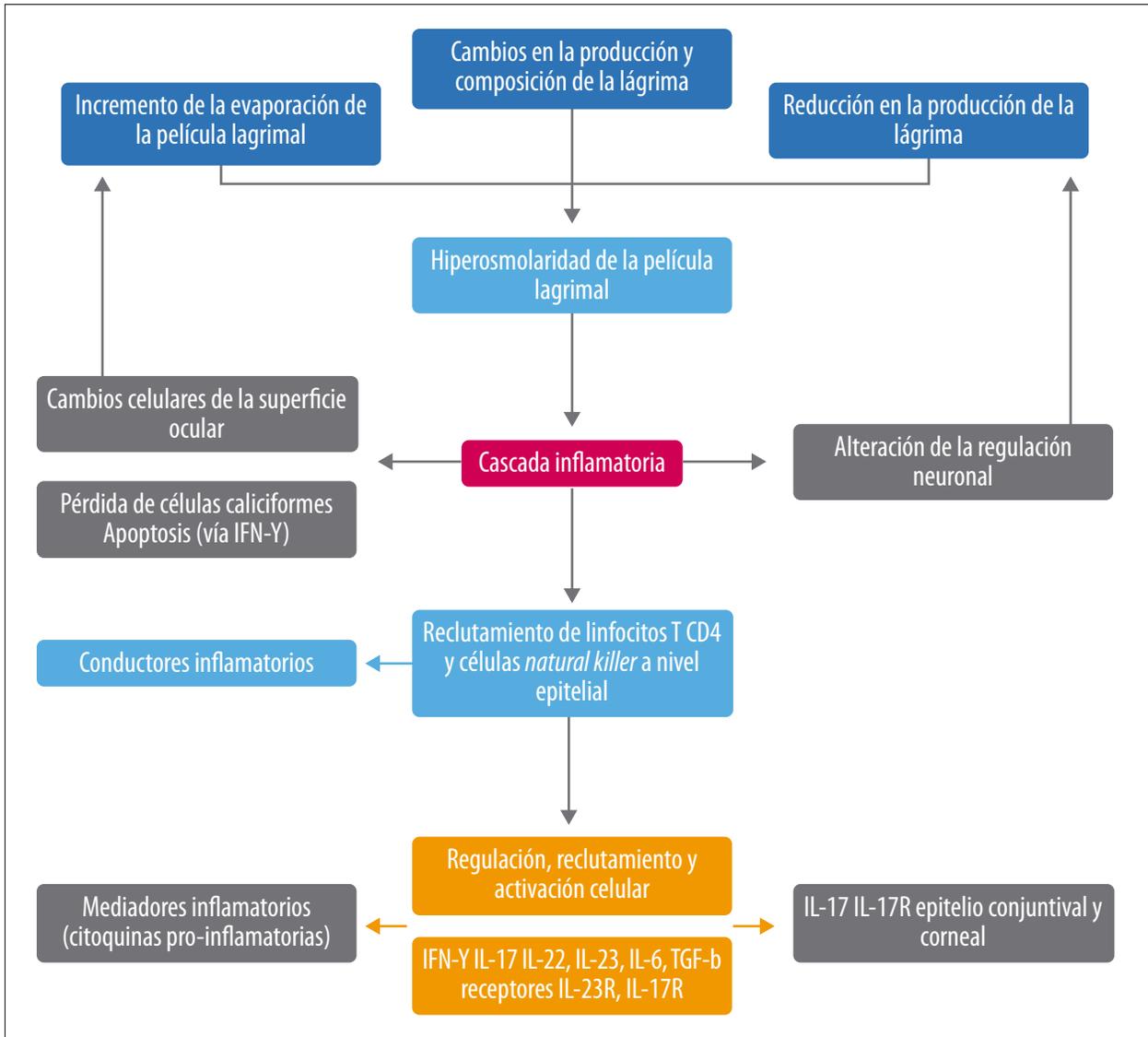


Figura 1. Diagrama LUBOS de la fisiopatología del ojo seco.

glándula lagrimal y las vías neurales que controlan la secreción lagrimal, lo que puede resultar en la reducción del lagrimeo tanto basal como reflejo^{8,19}.

Ojo seco hiposecretor

El mecanismo central del ojo seco hiposecretor —también conocido como acuodeficiente— es la disminución en la producción lagrimal. Enfermedades que afectan tanto la vía sensorial aferente, la eferente o las propias del efector

(glándula lagrimal) pueden provocar este tipo de ojo seco²⁰. Un ejemplo de compromiso de la vía aferente puede causarse por el abuso crónico de anestésicos locales, daño directo al nervio trigémino o cirugía queratorrefractiva. Por otra parte, la patología de la glándula lagrimal en sí misma como la alteración secundaria de su sistema de drenaje, que se presenta en enfermedades oculares cicatriciales como el penfigoide o el tracoma, puede provocar una hiposecreción lagrimal y alterar la dinámica de la película lagrimal. Otro factor relevante que puede causar una reducción

de la secreción lagrimal son los medicamentos utilizados sistémicamente (antihistamínicos, betabloqueantes, diuréticos y ciertos medicamentos psicotrópicos, entre otros) así como también la edad.

Una causa frecuente del ojo seco hiposecretor es la infiltración inflamatoria de las glándulas lagrimales en relación con una enfermedad autoinmunitaria como el síndrome de Sjögren. Dado lo anterior, consensos relevantes como el TFOS DEWS II clasificaron las causas de ojo seco hiposecretor en: asociadas a síndrome de Sjögren y en entidades no asociadas¹. Respecto del primer grupo, destaca el Sjögren primario y otras enfermedades reumatológicas autoinmunes asociadas. En las causas no asociadas a Sjögren se pueden encontrar enfermedades congénitas como la alacrimia, la hiposecreción asociada a la edad, la deficiencia intrínseca de la glándula lagrimal, patología inflamatoria/infiltrativa (sarcoidosis, linfoma e infecciosas), conjuntivitis cicatriciales, estados hiposecretorios, enfermedad injerto contra huésped y enfermedades sistémicas como por ejemplo la diabetes mellitus.

Ojo seco evaporativo

La disfunción de glándulas de Meibomio se ha descrito como el factor fisiopatológico principal de ojo seco evaporativo y se caracteriza por una forma hiposecretora u obstructiva (más común) debida a inflamación y a cambios estructurales de la porción distal de los ductos excretores glandulares y una forma hipersecretora primaria o asociada a desórdenes en la producción de meibum, como en la blefaritis seborreica. Esto resulta en una capa lipídica inadecuada y como consecuencia, una mayor evaporación lagrimal. Las causas de ojo seco evaporativo se puede clasificar en relación con el compromiso directo palpebral con afectación primaria (seborrea meibomiana) y obstructiva (disfunción cicatricial/no-cicatricial) o secundaria de la glándulas de Meibomio²¹. Las secundarias se relacionan a cuadros locales palpebrales (blefaritis anterior, inflamación de la superficie ocular y lentes de contacto), enfermedades dérmicas (rosácea, dermatitis seborreica, psoriasis), exposición química (retinoides, antiandro-

génicos), síndromes genéticos (agenesia de glándulas de Meibomio y síndrome de Turner)²²⁻²⁶. Por otro lado, puede ser secundaria a una alteración de la frecuencia, congruencia y dinámica del parpadeo como por ejemplo en la enfermedad de Parkinson o en alteraciones de la superficie ocular secundarias a conjuntivitis alérgica, déficit de vitamina A y ojo seco posquirúrgico. Además, enfermedades anatómicas o funcionales del borde palpebral como el lagoftalmo, entropión, ectropión y laxitud palpebral, pueden ser agentes causales de ojo seco evaporativo. En este tipo de enfermedades, la alteración primaria no es a nivel directo de la glándula de Meibomio inicialmente sino de la motilidad palpebral y falla en la compresión de los ductos excretores para la expulsión del meibum que llevan a un aumento de la evaporación lagrimal¹.

Ojo seco hiposecretor y evaporativo (mixto) en la práctica clínica

Desde un punto de vista fisiopatológico, tiene sentido realizar una división entre ojo seco hiposecretor y evaporativo. Sin embargo, es más probable que ambas formas de ojo seco coexistan en un mismo paciente, teniendo en cuenta que múltiples factores —como por ejemplo el envejecimiento— están relacionados con causas de ambos subtipos²⁷⁻²⁸. Además, es habitual que en las formas de ojo seco hiposecretor exista inflamación crónica persistente que conlleva a obstrucción de los ductos excretores glandulares y, por ende, a una mayor evaporación lagrimal con el tiempo²⁹. Por tanto, desde un punto de vista del inicio de la enfermedad, la clasificación en los dos subtipos podría ser de utilidad; sin embargo, con la progresión, en general todo ojo seco presentará un componente evaporativo²⁰.

El ojo seco es una patología compleja donde las características del individuo, su historia médica y ocular y su carga genética tienen un rol central en la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, existen otras dimensiones de gran relevancia que es fundamental incluir para el entendimiento de ojo seco. Dentro de las anteriores encontramos las relacionadas con el estilo de vida y los factores

Tabla 1. Agentes activos tópicos considerados causantes o agravantes de ojo seco.

Hipotensores	(ejemplos)
Betabloqueadores	timolol, betaxolol
Análogos de prostaglandinas	bimatoprost, latanoprost, travoprost
Agonistas adrenérgicos	apraclonidina, brimonidina
Inhibidores de anhidrasa carbónica	brinzolamida, dorzolamida
Agentes colinérgicos	pilocarpina
Antialérgicos	olopatadina
Antivirales	aciclovir, trifluridina
Descongestionantes	nafazolina, tetrahidrozolina, oximetazolina
Midriáticos	ciclopentolato, tropicamida
Mióticos	dapiprazol
Anestésicos	proximetacaína, tetracaína, proparacaína
Antinflamatorios no esteroideos	nepafenaco, quetorolaco, diclofenaco, bromfenaco

Adaptado de Gomes *et al.*³⁵.

sociales, condiciones de trabajo y de vida, condiciones socioculturales ambientales y conexión con el mundo digital. Existen diversos factores de estilo de vida que se han relacionado con el ojo seco³⁰. Por ejemplo, existe correlación entre patología psiquiátrica como depresión y trastorno de estrés postraumático y ojo seco³¹⁻³³. Por otra parte, es fundamental comprender que dadas las características de composición de la lágrima y su micro volumen, las condiciones ambientales internas y externas y la actividad del individuo son relevantes en la fisiopatología del ojo seco. Por tanto, las condiciones ambientales que incluyen temperatura, humedad y velocidad del viento, y el comportamiento personal y las costumbres del individuo (frecuencia de parpadeo, apertura ocular, posición de mirada y uso de medicamentos) tienen un rol fundamental en la patogenia del ojo seco³⁴.

Ojo seco iatrogénico

La enfermedad de ojo seco puede ser causada por una variedad de intervenciones iatrogénicas

que incluyen el uso de medicamentos, lentes de contacto y procedimientos quirúrgicos³⁵. Existen diversos grupos de fármacos tanto locales como sistémicos que pueden estar relacionados con el ojo seco (tablas 1 y 2). Además, las sustancias conservantes como el cloruro de benzalconio (BAK) se han reconocido como importantes agentes causales de enfermedad de ojo seco debido a su efecto tóxico y proinflamatorio³⁶⁻³⁷. Con respecto al uso de lentes de contacto, se han relacionado con la capa lipídica más delgada e irregular, inestabilidad de la película lagrimal, menor nivel basal de renovación lagrimal y disminución del menisco lagrimal³⁸⁻³⁹.

La cirugía fotorrefractiva se describe tradicionalmente como causa frecuente de ojo seco iatrogénico. Se postula que en estos casos el ojo seco se origina como consecuencia de una lesión de los nervios corneales⁴⁰. La hiposensibilidad de la córnea después de un procedimiento láser refractivo puede ser secundaria a un daño directo en los nervios corneales o una remodelación neuronal anormal, lo que provoca una alteración en la aferencia con la secundaria pérdida de sensibilidad corneal e hiposecreción lagrimal⁴¹. Por

Tabla 2. Agentes activos sistémicos considerados causantes o agravantes de ojo seco.

Analgésicos	
Antirreumáticos	aspirina, ibuprofeno
Canabinoides	dronabinol, tetrahidrocannabinol
Opioides	fentanilo, metadona, morfina
Anestésicos	
éter, óxido nitroso	
Anticolinérgicos	
Antihistamínicos	cetirizina, clorfenamina, desloratadina, quetotifeno
Antiarrítmicos	atropina
Antidepresivos	amitriptilina, bupropión, duloxetina, fluoxetina, paroxetina, sertralina
Antiparkinsoniano	levodopa
Antipsicótico	clozapina, haloperidol, carbonato de litio, olanzapina, quetiapina, risperidona
Antiespasmódico	homatropina, oxibutinina
Descongestionantes	oximetazolina, fenilefrina
Antihipertensivos	
Bloqueo adrenérgico	atenolol, carvedilol, clonidina, propranolol
Diuréticos	hidroclorotiazida, politiazida
Antimaláricos	hidroxicloroquina
Antineoplásicos	ciclofosfamida, interferón, metotrexato, mitomicina c
Ansiolíticos	alprazolam, lorazepam, zopiclona
Quelante de calcio	alendronato, pamidronato
Vitaminas	isotretinoína, niacina
Terapia hormonal	finasteride, tamsulosina, estrógeno, progesterona
Neurotoxina	toxina botulínica a y b, fenobarbital

Adaptado de Gomes *et al.*³⁵.

otra parte, existe un aumento de los parpadeos parciales con una alteración en la distribución de la película lagrimal y en la expresión de las glándulas de Meibomio con el consecuente aumento de la evaporación lagrimal⁴².

Otros procedimientos oftalmológicos se han relacionado con ojo seco iatrogénico: estos incluyen: queratoplastias, cirugía de cataratas, cirugía de glaucoma, cirugía retinal, cirugía de estrabismo y procedimientos oculoplásticos y

reconstructivos⁴³. Los procedimientos quirúrgicos pueden generar disfunción de la película lagrimal como consecuencia de la reducción de la sensibilidad de la córnea, la pérdida de células caliciformes, el aumento de mediadores inflamatorios y los efectos de los colirios usados en el pre y postoperatorio que contienen sustancias conservantes y anestésicos⁴¹. Además, los procedimientos de reconstrucción pueden generar cambios morfológicos en los párpados y las glán-

dulas meibomianas y alteración en la dinámica de parpadeo.

métodos de evaluación del paciente con ojo seco.

Conceptos finales

Comprender por qué se produce la enfermedad del ojo seco nos permitirá mejorar su manejo terapéutico y también su prevención. Las condiciones que determinen un ojo seco evaporativo, hiposecretor o mixto pueden ser muy diferentes e involucrar sólo problemas oculares locales o tratarse de una manifestación oftalmológica de una enfermedad general. Asimismo, en la práctica clínica existen causas de ojo seco secundario a fármacos, antecedentes quirúrgicos o condiciones ambientales. Dilucidar la etiología de la enfermedad de ojo seco en un paciente puede ser algo simple y rápido cuando la causa es evidente, pero también puede ser una tarea ardua y de constante evaluación, como sucede en el diagnóstico de las uveítis, requiriendo interconsultas con médicos de otras especialidades, quienes a su vez también podrán colaborar en terapias específicas, sean principales o complementarias.

Sinopsis

Información actual

- LUBOS desarrolló un diagrama actualizado, simple y práctico, sobre la fisiopatología del ojo seco.
- En la práctica clínica se deben abordar tanto causas oculares como generales que alteren la calidad y cantidad de la película lagrimal.
- Es importante recordar el potencial impacto que tienen algunos fármacos de uso frecuente sobre la secreción lagrimal.

Necesidades futuras

- Investigar la fisiopatología del ojo seco y nuevas asociaciones con trastornos generales de la salud.
- Poner énfasis y educar a la comunidad médica sobre la importancia de la anamnesis y los

Referencias

1. Hakim FE, Farooq AV. Dry eye disease: an update in 2022. *JAMA* 2022; 327: 478-479.
2. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 75-92.
3. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008; 27: 1142-1147.
4. Liu H, Begley C, Chen M *et al*. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3671-3679.
5. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM *et al*. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013; 11: 246-258.
6. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C *et al*. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 792.e1-798.e1.
7. Bron AJ. The Doyné Lecture. Reflections on the tears. *Eye (Lond)* 1997; 11: 583-602.
8. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM *et al*. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 2017; 15: 404-437.
9. Schargus M, Geerling G. Das "feuchte" trockene Auge [The "wet" dry eye]. *Ophthalmologie* 2009; 106: 235-238, 240-241.
10. Jordan A, Baum J. Basic tear flow: does it exist? *Ophthalmology* 1980; 87: 920-930.
11. Sack RA, Beaton A, Sathe S *et al*. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 649-668.
12. Luo L, Li DQ, Doshi A *et al*. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 4293-4301.

13. Li DQ, Chen Z, Song XJ *et al.* Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 4302-4311.
14. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A *et al.* Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2001; 73: 449-459.
15. Argüeso P, Balaram M, Spurr-Michaud S *et al.* Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1004-1011.
16. Yeh S, Song XJ, Farley W *et al.* Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 124-129.
17. Periman LM, Perez VL, Saban DR *et al.* The immunological basis of dry eye disease and current topical treatment options. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020; 36: 137-146.
18. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P *et al.* Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 300-306.
19. Villani E, Magnani F, Viola F *et al.* In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 576-586.
20. Bron AJ, Yokoi N, Gafney E, Tiffany JM. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. *Ocul Surf* 2009; 7: 78-92.
21. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1930-1937.
22. Lee SY, Lee K, Park CK *et al.* Meibomian gland dropout rate as a method to assess meibomian gland morphologic changes during use of preservative-containing or preservative-free topical prostaglandin analogues. *PLoS One* 2019; 14: e0218886.
23. Suhaim JL, Parfitt GJ, Xie Y *et al.* Effect of desiccating stress on mouse meibomian gland function. *Ocul Surf* 2014; 12: 59-68.
24. Moy A, McNamara NA, Lin MC. Effects of isotretinoin on Meibomian glands. *Optom Vis Sci* 2015; 92: 925-930.
25. Fasanella V, Agnifili L, Mastropasqua R *et al.* In vivo laser scanning confocal microscopy of human Meibomian glands in aging and ocular surface diseases. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7432131.
26. Golebiowski B, Badarudin N, Eden J *et al.* Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye? *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 218-222.
27. Khanal S, Tomlinson A, Diaper CJM. Tear physiology of aqueous deficiency and evaporative dry eye. *Optom Vis Sci* 2009; 86: 1235-1240.
28. Alghamdi YA, Mercado C, McClellan AL *et al.* Epidemiology of Meibomian gland dysfunction in an elderly population. *Cornea* 2016; 35: 731-735.
29. Shimazaki J, Goto E, Ono M *et al.* Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105: 1485-1488.
30. Galor A, Britten-Jones AC, Feng Y *et al.* TFOS lifestyle: impact of lifestyle challenges on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023; 28: 262-303.
31. Labbé A, Wang YX, Jie Y *et al.* Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1399-1403.
32. Galor A, Feuer W, Lee DJ *et al.* Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States Veterans Affairs administrative database. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 340.e2-346.e2.
33. Qian L, Wei W. Identified risk factors for dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17: e0271267.
34. Alves M, Asbell P, Dogru M *et al.* TFOS lifestyle report: impact of environmental conditions on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023; 29: 1-52.

35. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C *et al.* TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017; 15: 511-538.
36. Rosin LM, Bell NP. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 2131-2135.
37. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 1409-1425.
38. Capote-Puente R, Bautista-Llamas MJ, Sánchez-González JM. Tear film dynamics between low and high contact lens dry eye disease questionnaire (CLDEQ-8) score with a lehilcon A silicone hydrogel water gradient contact lens: a non-invasive methodology approach. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13: 939.
39. Kojima T. Contact lens-associated dry eye disease: recent advances worldwide and in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: DES102-DES108.
40. Ambrósio R Jr, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg* 2008; 24: 396-407.
41. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014; 12: 32-45.
42. Toda I. Dry eye after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: DES109-DES115.
43. Naderi K, Gormley J, O'Brart D. Cataract surgery and dry eye disease: a review. *Eur J Ophthalmol* 2020; 30: 840-855.
44. Mencucci R, Vignapiano R, Rubino P *et al.* Iatrogenic dry eye disease: dealing with the conundrum of post-cataract discomfort: a PICASSO board narrative review. *Ophthalmol Ther* 2021; 10: 211-223.

¿CUÁLES SON LOS NIVELES DE SEVERIDAD DEL OJO SECO DE ACUERDO CON SU ETIOLOGÍA?

Consideraciones generales sobre severidad y etiología del ojo seco

La enfermedad de ojo seco es una patología con alta prevalencia global como hemos mencionado anteriormente; sin embargo, a pesar de los esfuerzos colaborativos para unificar criterios de clasificación y diagnóstico, aún existen falencias a nivel mundial que se pueden evidenciar en los diferentes criterios diagnósticos utilizados en diversos estudios¹. Al realizar una clasificación es importante que la etiología se relacione directamente con el manejo terapéutico. La clasificación TFOS DEWS II, que hemos mencionado anteriormente —la más conocida y utilizada— tiene como base la etiología dividiendo el ojo seco en: evaporativo, acuodeficiente y mixto, lo cual está muy claro en la teoría, pero en la práctica el oftalmólogo general encuentra dificultades en realizar la estadificación y tomar decisiones acertadas de manejo.

Otros grupos a nivel internacional han realizado esfuerzos para estandarizar la clasificación de gravedad de la enfermedad del ojo seco, entre los cuales se incluyen el panel mexicano de ojo seco², el grupo italiano³ y la sociedad de ojo seco asiática⁴. En cada uno de ellos se ha procurado definir rigurosamente las modalidades de categorización y se puede evidenciar que tienden a clasificar el ojo seco en una gama de 2 a 4 estadios de gravedad. En general esta clasificación guarda relación con los hallazgos clínicos observados en pacientes con ojo seco, consideran la frecuencia de presentación, el impacto en la calidad de vida y la función visual, aspectos que intrínsecamente están vinculados con esta patología.

Desde el año 2005, Murube *et al.* presentaron una clasificación que abarca factores etiopatogénicos, glándulas o tejidos afectados y el nivel

de severidad⁵. Sin embargo, una clasificación tan amplia plantea ciertas dificultades en su aplicación y resulta poco práctica para los oftalmólogos en su consulta habitual.

En el enfoque propuesto por Barabino *et al.* se sugiere incorporar elementos inflamatorios junto con los signos y síntomas en la clasificación del ojo seco³. Aunque estos elementos son importantes, este tipo de exámenes, como la medición de interleuquinas y osmolaridad, deberían reservarse para contextos de investigación, dado que su empleo requiere de tecnologías no accesibles universalmente, tiene un alto costo y carece de practicidad en el manejo clínico rutinario del ojo seco. De manera valiosa se subraya la importancia de llevar a cabo la clasificación independientemente del agente causal, permitiendo así una guía hacia una opción terapéutica óptima.

Por otra parte, el grupo liderado por Tsubota de la Sociedad Asiática de Ojo Seco presentó una clasificación basada en la película lagrimal y su estabilidad independientemente de los mecanismos subyacentes que puedan perturbar la homeostasis ocular⁴. Esta aproximación busca simplificar la toma de decisiones terapéuticas a través de una categorización más automatizada. Además del patrón de ruptura lagrimal, evalúa los signos clínicos incluidas la alteración visual presentada por el paciente, las patologías relacionadas y las posibles correlaciones clínicas.

Rodríguez-García y el panel de expertos mexicanos proponen un enfoque basado en criterios cualitativos, cuantitativos y no invasivos para la evaluación de los pacientes². Dentro de este contexto se consideran nueve criterios específicos: la frecuencia y duración de los síntomas, cuestionarios orientados al ojo seco, el tiempo de ruptura de la película lagrimal, la tinción de la superficie ocu-

Criterio	Escala de gravedad*			
	LUBOS - I Leve	LUBOS-II Moderado	LUBOS-III Severo	LUBOS-IV Plus
Cuestionario OSDI	13-22 puntos	23-32 puntos	33-100 puntos	LUBOS-III, más cualquiera de estos criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Daño irreversible de la superficie ocular. • Test de Schirmer: I = 0 mm/5 minutos en al menos un ojo. • Lagofthalmos con erosión epitelial o defecto epitelial. • Formación de simbléfaron que afecta más de la mitad de la superficie corneal. • Anestesia corneal. • Queratinización de la superficie corneal >50%.
Tiempo de ruptura lagrimal †	8-10 sec	5-7 sec	< 5 sec	
Tinción de la superficie ocular (SICCA OSS)‡	3-4	5-8	9-12	
Funcionalidad de las glándulas de Meibomio §	++	+++	++++	

* Ponderación de gravedad: ≥ 2 criterios de la escala de gravedad más alto del peor ojo.
 OSDI: índice de enfermedades de la superficie ocular; SICCA: Alianza clínica colaborativa internacional de Sjögren⁶.
 † Bajo tinción con fluoresceína, se le pide al paciente que no parpadee mientras se observa la película lagrimal bajo un haz amplio de iluminación azul cobalto. El TBUT se registra como el número de segundos que transcurren entre el último parpadeo y la aparición de la primera mancha seca en la película lagrimal.
 ‡ + 1 a 4 minutos después de la instilación de la fluoresceína para reducir la difusión del tinte, usando luz azul cobalto (filtros de excitación = 465-495 nm).
 § Altered expressibility and secretion quality (Nichols KK *et al.*⁷).
 • Considere condiciones agravantes y aspectos del estilo de vida: factores ambientales, entorno digital, nutrición, desafíos sociales y cosméticos.

Figura 1. Niveles de gravedad LUBOS de la enfermedad de ojo seco.

lar, el test de Schirmer, la hiperemia conjuntival, el estado palpebral y la restauración de la superficie ocular. Estos criterios convergen en la propuesta de una clasificación que abarca tres niveles de severidad: leve, moderada y severa. Además, el grupo recomienda una estrategia de manejo que se apoya en estas categorías y se alinea con un enfoque de tratamiento escalonado, adaptado a la gravedad de la afección².

Clasificación del grupo LUBOS: cuatro niveles de severidad

El grupo LUBOS propone su propia clasificación de gravedad de la enfermedad, estable-

ciendo cuatro niveles: leve, moderado, severo y plus. Este último complementa al estadio severo que aborda casos más complejos que implican un manejo terapéutico más agresivo desde la primera valoración (fig. 1).

Los criterios que se emplearon en la elaboración de la clasificación LUBOS han sido cuidadosamente seleccionados teniendo como principio la necesidad de proveer a cualquier especialista las herramientas prácticas y efectivas para estratificar a los pacientes que se encuentran bajo su cuidado diario. En consonancia con esto, se ha asignado relevancia a los síntomas de los pacientes a través del cuestionario OSDI, la medición del tiempo de ruptura lagrimal (idealmente debe hacerse de manera no

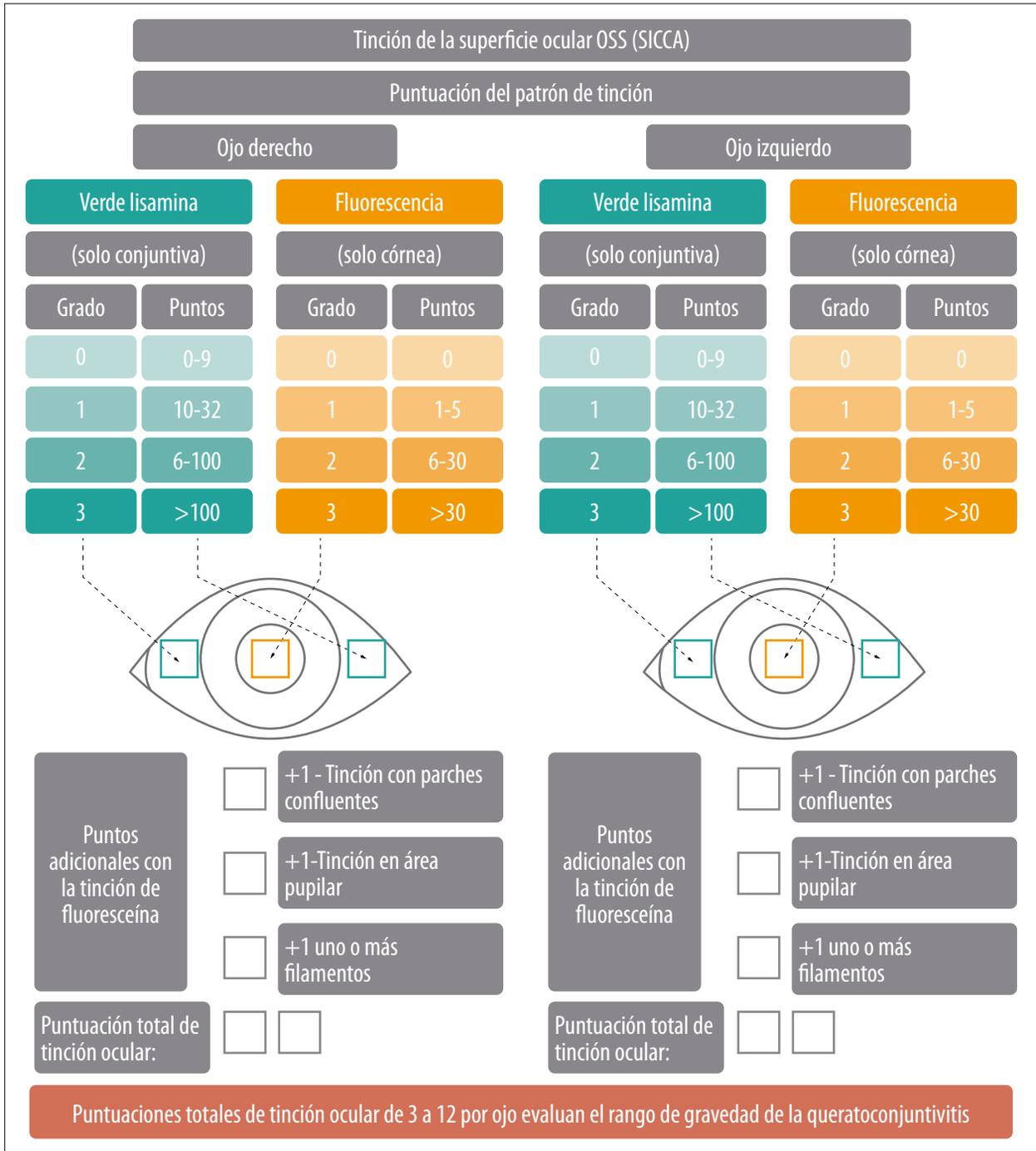


Figura 2. Esquema SICCA para evaluar el nivel de afectación de la superficie ocular mediante tinciones (este esquema mantiene los lineamientos propuestos por su autor, Whitcher JP *et al.*⁶).

invasiva mediante algún dispositivo objetivo, de lo contrario también se puede calcular de forma manual y subjetivamente), tinción de la superficie ocular empleando el de la tinción de la super-

ficie ocular (OSS, por sus siglas en inglés), también conocido como SICCA por el grupo que lo originó: el Sjögren International Collaborative Clinical Alliance⁶, como se presenta esquemáti-

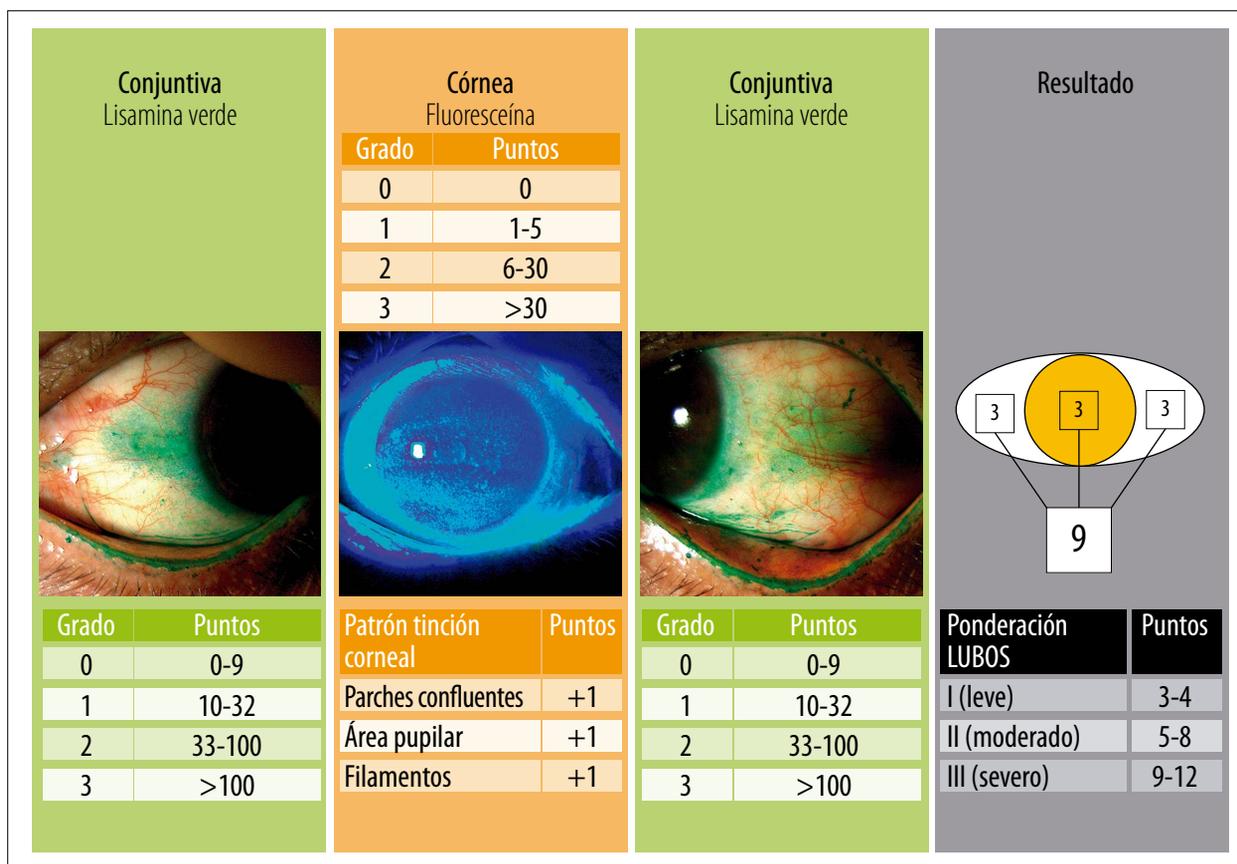


Figura 3. Representación que complementa el sistema de puntuación de la tinción de la superficie ocular acorde con el sistema OSS (SICCA), agregando el sistema de puntuación de LUBOS (abajo a la derecha).

camente en la figura 2 y se complementa con la figura 3 (donde se presenta también la ponderación LUBOS). Por lo tanto, resulta importante seguir las recomendaciones para la aplicación de las tinciones como se explica a continuación:

Tinción corneal con fluoresceína

- Utilizar tiras de papel impregnadas con fluoresceína de sodio, mojándolas con solución salina balanceada (SSB), eliminando ligeramente el exceso de humedad mediante un ligero golpeteo para reducir la extinción del tinte de fluoresceína.
- Tiempo de evaluación: 1-4 minutos después de la instilación de la fluoresceína para permitir la difusión del tinte, utilizando luz azul cobalto (filtro de excitación = 465 -495 nm) disponible en la mayoría de las lámparas de hendidura.

Tinción conjuntival con lisamina verde

- Utilizar tiras de papel impregnadas con lisamina verde humedecidas con SSB, eliminando ligeramente el exceso de humedad mediante un ligero golpeteo para reducir la sobrecoloración con lisamina verde. Se recomienda bajar el párpado inferior para instilar el tinte, con el paciente mirando hacia arriba, monitoreando posibles derrames con un pañuelo en el fórnix inferior y pidiendo al paciente que cierre los ojos y los mueva alrededor.
- Tiempo de evaluación: 2-4 minutos después de la impregnación con lisamina verde para evitar la decoloración del tinte con luz blanca bajo un difusor.

Tinción simultánea (fluoresceína + lisamina verde)

- La mezcla de 2% de fluoresceína y 1% de lisamina verde proporciona una tinción óptima sin

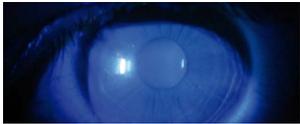
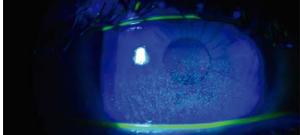
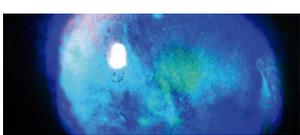
Estadio	Grado de disfunción de las glándulas de Meibomio		Tinción corneal	
1	+ (expresibilidad y calidad de secreción mínimamente alteradas)		Ninguna	
2	++ (expresibilidad y calidad de secreción ligeramente alteradas)		Ninguna a limitada	
3	++ (expresibilidad y calidad de secreción moderadamente alteradas)		Leve a moderada; principalmente periférica	
4	++ (expresibilidad y calidad de secreción severamente alteradas)		Marcado; compromiso central	
Plus	Trastornos coexistentes o asociados a la superficie ocular y/o los párpados.			

Figura 4. Niveles de disfunción (expresión y calidad del meibum) de las glándulas de Meibomio (esquema adaptado en base a Nichols KK *et al.*⁷).

sensaciones adversas. Para observar la tinción cambie entre luz blanca para lisamina verde y aumento de la magnificación y filtro azul de cobalto para fluoresceína.

- La doble tinción con una mezcla de tintes tiene el potencial de demostrar de manera más rápida y eficiente la tinción de la superficie ocular. La tinción es visible con ambos tintes por lo que no ocurre ningún efecto de cancelación.

Finalmente, como guía para clasificar el número de cruces, anexamos un esquema que adopta la clasificación usada por Nichols y colaboradores⁷ que representa los niveles de afectación tomando aspectos de la funcionalidad de las glándulas de Meibomio (fig. 4).

Conceptos finales

En conclusión, se han establecido por consenso los criterios de la clasificación LUBOS, concebidos con el propósito de dotar a los profesionales de la oftalmología con una herramienta

precisa y pragmática para estratificar y abordar adecuadamente la complejidad de la enfermedad del ojo seco en su práctica clínica diaria con conocimientos actualizados basados en evidencias científicas.

Sinopsis

Información actual

- Establecer niveles de severidad de ojo seco ayuda a tomar decisiones terapéuticas.
- LUBOS establece cuatro niveles: leve, moderado, severo y plus.
- Se considera el test de OSDI, el esquema OSS (SICCA) y el grado de disfunción de las glándulas de Meibomio.

Necesidades futuras

- Difundir y utilizar la graduación de severidad LUBO en América Latina y comprobar su utilidad en el tiempo.

- Realizar estudios clínicos que incorporen los niveles de severidad de ojo seco LUBOS.

Referencias

1. Honavar SG. Dry eye disease = DED = a disease eluding diagnosis. *Indian J Ophthalmol* 2023; 71: 1059-1061.
2. Rodríguez-García A, Babayán-Sosa A, Ramírez-Miranda A *et al.* A Practical approach to severity classification and treatment of dry eye disease: a proposal from the Mexican dry eye disease expert panel. *Clin Ophthalmol* 2022; 16:1331-1355.
3. Barabino S, Aragona P, di Zazzo A, Società Italiana di Dacriologia e Superficie Oculare. Updated definition and classification of dry eye disease: renewed proposals using the nominal group and Delphi techniques. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31: 42-48.
4. Tsubota K, Yokoi N, Asia Dry Eye Society *et al.* A new perspective on dry eye classification: proposal by the Asia Dry Eye Society. *Eye Contact Lens* 2020; 46 Suppl 1: S2-S13.
5. Murube J, Németh J, Hüh H *et al.* The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 660-667.
6. Whitcher JP, Shiboski CH, Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups *et al.* A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 405-415.
7. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1922-1929.

¿CUÁL ES LA FUNCIÓN DE LOS COMPONENTES DE UNA LÁGRIMA ARTIFICIAL?

Introducción sobre lágrimas artificiales

Los lubricantes oculares —también llamados lágrimas artificiales— constituyen la primera línea de tratamiento del ojo seco. Para esto, sus diversos componentes deben permitirles ejercer una serie de funciones generales, tales como:

- Lubricar e hidratar la superficie ocular.
- Inferir osmoprotección a los epitelios córneo-conjuntivales.
- Evitar la evaporación de la fase acuo-mucinoso.
- Permanecer en la superficie (tiempo de retención o residencia) resistiendo las fuerzas reológicas del parpadeo.
- Reducir de manera indirecta la inflamación de la superficie ocular.
- Aminorar la sintomatología de la enfermedad de ojo seco.
- Restaurar la homeostasis de la película lagrimal.

Existe actualmente una diversa y creciente cantidad de productos farmacológicos que se agrupan bajo la denominación de lágrimas artificiales. Tal cantidad de productos a veces pueden generar confusión a la hora de elegir en lugar de ser una ventaja que le permita al médico mejorar la elección terapéutica para establecer un tratamiento personalizado. El médico oftalmólogo debe comprender las diferencias básicas de los lubricantes oculares disponibles para poder emplearlos de manera adecuada, sustentando su uso en base a evidencias objetivas. Al tratarse generalmente de productos con un alto margen de seguridad, las lágrimas artificiales suelen prescribirse de manera indiscriminada por diversos motivos, minimizando realmente su utilidad e incluso incluyendo su utilización a modo de “pseudo-placebo” (médicos que prescriben lágrimas para que el paciente perciba que ha sido tratado). En este capítulo, se comentarán aspectos generales de las

formulaciones de lubricantes oculares y se describirán los componentes de las lágrimas artificiales y su función propuesta.

Formulaciones de lubricantes oculares: aspectos generales.

Las enfermedades que afectan a la superficie ocular se tratan esencialmente por la vía tópica, dado que las soluciones oftálmicas confieren mayor concentración y eficacia directa al liberarse en el sitio del problema. En cualquier formulación tópica, una vez abierto el frasco y expuesto su contenido al medio ambiente, deben desecharse tras un plazo adecuado; dependiendo de la formulación y la presencia o no de conservantes es generalmente de un mes. Además, el envase debe mantenerse limpio, en un lugar fresco y apartado de la luz directa o las altas temperaturas para evitar su descomposición o contaminación. Del mismo modo, los productos oftálmicos deben fabricarse en un entorno estéril y libre de pirógenos y envasarse correctamente para garantizar una buena conservación¹.

El objetivo de la dosificación tópica es administrar suficientes principios activos farmacéuticos para que se absorban en la superficie ocular, pero no demasiados como para provocar un derrame excesivo, motivo por el cual el volumen óptimo de una gota administrada en el ojo oscila entre 5 a 20 μL . Sin embargo, los volúmenes típicos administrados por frascos goteros comerciales son mayores y oscilan entre 25 y 56 μL ².

Los frascos multidosis para gotas oftálmicas deben ser lo suficientemente flexibles para permitir la compresión, pero lo adecuadamente rígidos para evitar la inundación de la superficie

ocular y el desperdicio del producto. Además, el grosor de la pared del envase debe impedir la pérdida de agua durante el almacenamiento a largo plazo. La manipulación del frasco también es importante y los dispensadores de gotas individuales muy pequeños y rígidos pueden resultar difíciles de utilizar para las personas mayores o con enfermedades reumáticas³. Por lo general, al presionar las paredes del frasco se libera un volumen aproximado de 30-40 μL , según el ángulo de la punta y de la tensión superficial de la formulación. Los conservantes como el cloruro de benzalconio alteran el tamaño de la gota y las soluciones viscosas tardan más tiempo en formar la gota en la punta dosificadora³⁻⁴.

Por otra parte, tales frascos multidosis de plástico presentan algunos problemas: la adsorción de agentes antimicrobianos, el efecto erosivo del BAK en la pared del envase de polietileno y la lixiviación de tintas a través de las etiquetas, y los plastificantes de la pared al contenido del frasco. El polietileno no resiste la esterilización en autoclave por lo que se utilizan alternativas como el óxido de etileno o la radiación⁴⁻⁵.

La **contaminación de la punta del gotero** es un problema grave. El paciente debe liberar la dosis cerca del ojo, lo que aumenta la posibilidad de contaminación con las pestañas y, a medida que se relaja la presión del frasco con el dedo pulgar, el resto contaminado de la gota vuelve a la solución interna por succión (presión negativa)⁵⁻⁶.

El cumplimiento de las instrucciones de manejo puede reducir la incidencia del contacto de la punta con las pestañas o los párpados. La fuerza de presión necesaria para dispensar una sola gota varía significativamente entre los distintos tipos de frascos, oscilando entre 0,5 y 5,34 kg/f en 17 frascos monodosis diferentes con el frasco en posición vertical. Por lo tanto, la omisión completa del ojo es un hecho común y la autoadministración de formulaciones oculares suele plantear dificultades. Al menos el 50% de los pacientes admite tener dificultades para instilarse sus propios colirios y coordinar la puntería y la presión, e incluso, en estudios realizados en pacientes con glaucoma indican que solo 5/165 pacientes no fallaron la instilación

en el ojo por completo, mientras que 49/165 tocaron los párpados al administrar la gota. En otro estudio, el 12% de los pacientes no le atinaron a poner la gota en el ojo y el 42% tocaron la superficie ocular o los párpados y las pestañas⁶.

La **dificultad física de la dosificación** se puede ver exacerbada por temor relacionado con la respuesta protectora natural del paciente que es un reflejo instintivo de apartar la cara y parpadear cuando un objeto se acerca al ojo. Es relevante tener cuidado de no dañarse el ojo con la punta del frasco. La mala visión, la escasa fuerza de agarre y la incapacidad para mantener la tensión muscular podrán agravar el problema. Hoy en día existen múltiples sistemas dispensadores de gotas. El Xal-Ease (SHL Medical) se coloca sobre el frasco gotero y ayuda a retirar el tapón y a colocar el fármaco sobre el ojo. El Autosqueeze™ Eye Drop Dispenser (Owen Mumford) es un dispositivo con pinzas para ayudar a apretar el frasco. Existen plataformas basadas en ampollitas que permiten la administración precisa de un volumen en el ojo de 10 a 50 μL de polvos o líquidos, prácticamente en cualquier orientación de la mano/cabeza. También se han utilizado frascos con zonas flexibles o con acción de bomba para facilitar la acción de dispensar una gota con precisión⁷⁻⁸.

Conceptos y clasificación de las formulaciones oftálmicas tópicas

Si intentamos simplificar, podemos expresar que una lágrima artificial es un producto médico farmacológico desarrollado para aplicarse de forma tópica a nivel ocular, compuesto generalmente por un *principio activo* y un *conjunto de sustancias* destinadas a favorecer el efecto de este principio activo, resguardando su esterilidad. Por lo tanto, para el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular se emplean varias formulaciones tópicas que deben ser estériles para evitar potenciales infecciones.

Las formulaciones oftálmicas de las lágrimas artificiales se podrán clasificar de acuerdo con su forma farmacéutica de presentación en: *soluciones*, *suspensiones*, *geles* y *ungüentos*.

La administración tópica de un lubricante ocular puede producir visión borrosa, sensación de frío, irritación y ardor. Tales efectos no deseados se presentan según el tipo de formulación, el componente activo, el peso molecular y la saturación de la fórmula, su pH, así como los agentes amortiguadores y conservantes que contenga. Además, la gota puede percibirse en la nariz y la boca debido al drenaje nasolagrimal¹.

Las **soluciones oftálmicas** son las formulaciones más empleadas y contienen al elemento activo disuelto en un medio líquido; en cambio, en las **suspensiones** el elemento activo está finamente dividido y suspendido (no disuelto) en un medio líquido. Las suspensiones son útiles cuando un elemento activo es inestable en solución diluida, cuando no es diluible o cuando se requiere su efecto sostenido¹.

Las consideraciones de **tonicidad** o **solubilidad** suelen limitar la concentración del principio activo a alrededor del 2% p/v, lo que equivale a una dosis de 500-600 µg en una sola gota. Con mayor frecuencia se emplean soluciones de 0,5% a 1%¹. Igualmente este aspecto de tonicidad se tratará con mayor detalle más adelante, en este mismo capítulo.

Concepto de saturación

Todos los componentes apropiados deben incorporarse a la gota para producir una fórmula de dosificación sólida. Estos componentes son: amortiguador (sustancia buffer), potenciador de solubilidad, regulador del pH, ingrediente activo, EDTA, conservante y polímero. La inclusión de cada uno de ellos varía según se trate de una presentación monodosis o multidosis¹.

Estado físico del ingrediente activo

Puede generar variables adicionales, como la presentación en forma de soluciones, geles, suspensiones y ungüentos. Normalmente se elige una sal adecuada para garantizar una buena solubilidad o se utiliza un excipiente solubilizante. También existen otras estrategias químicas, como el uso de profármacos¹.

Agentes que mejoran la viscosidad (lubricación/hidratación)

Denominados demulcentes, son los ingredientes más utilizados y además componen la mayor parte de la formulación en los lubricantes oculares. Existen al menos seis categorías de estos agentes que pueden utilizarse en formulaciones⁹:

1. Derivados de la celulosa
2. Dextrano
3. Gelatina
4. Polioles líquidos
5. Alcohol polivinílico
6. Povidona

Los demulcentes aumentan el espesor de la película lagrimal (mucoviscosidad) y la retención (mucoadherencia) de los lubricantes oculares en la superficie ocular. Actúan como agentes de retención de agua (propiedades higroscópicas) que les permiten hidratar la superficie ocular impidiendo la pérdida de agua¹⁰⁻¹¹. Estos agentes son mucoadhesivos y mucoiméticos debido a su estructura ramificada similar a la mucina-1, amina formada por las células caliciformes que desempeña una función protectora de la superficie ocular¹²⁻¹³. Por lo tanto, los agentes que aumentan la viscosidad pueden utilizarse para reponer y ayudar a mantener la fase de mucina de la película lagrimal causada por patologías que producen una deficiencia de mucinas. La fuente y las propiedades de estos agentes (ejemplo: su peso molecular) varían y pueden influir en su interacción con la superficie ocular.

La **hidroxi-propil-metilcelulosa (HPMC)** es un polisacárido a base de celulosa. Debido a su peso molecular es menos viscosa que la carboximetilcelulosa, por lo que se usa en combinación con dextrano. Debido a su diferencia con el pH de la superficie ocular, forma una redícula al ser instilada permitiendo la lubricación⁹⁻¹².

La **carboximetilcelulosa (CMC)** es un derivado de la celulosa de alto peso molecular. Posee una alta carga aniónica con propiedades muco-adhesivas y muco-viscosas, proporcionando excelente humectación y lubricación⁹⁻¹².

El **dextrano** es un polisacárido complejo y ramificado formado por numerosas moléculas de glucosa que forman unidades en cadenas de longitud variable. Funciona como emoliente de alto peso molecular que tiene un efecto mínimo en el aumento de la viscosidad, por lo que se emplea únicamente en combinación con otros demulcentes⁹⁻¹².

Los **polioles** se emplean mayormente en los lubricantes. Actualmente son: el propilenglicol (PG), polietilenglicol (PEG), la glicerina y el HP-guar. Estos compuestos coadyuvan a reducir la inflamación y la irritación de la superficie ocular al formar geles protectores. Algunos de estos agentes que aumentan la viscosidad pueden experimentar una transición de solución-gelificante (sol-gel) al entrar en contacto con la superficie ocular y al cambio de pH, como el carbómero o la goma HP-guar. Administrados como líquido en el ojo, estos “sistemas gelificantes in situ” forman un gel (a mayor pH-alcalinidad, mayor gelificación) cuando se mezclan con las lágrimas¹⁴⁻¹⁵.

Los agentes potenciadores de la viscosidad podrían ayudar a aumentar el tiempo de retención de los lubricantes en la superficie ocular y compensar, al menos parcialmente, la fase mucinosa en casos de su deficiencia¹⁶.

La **povidona** es un polímero soluble en agua con peso molecular y viscosidad variables. Se utiliza para aumentar el tiempo de contacto de los productos oftálmicos al aumentar la viscosidad (espesor) de las soluciones farmacológicas y también actúa como un lubricante eficaz¹⁷. El uso de lubricantes oftálmicos a base de povidona al 2% sin conservantes se asoció a una mejoría de los síntomas: cansancio ocular, sequedad y dificultad de enfoque asociados con el síndrome visual por computadora. Además, mantuvo inalterada la superficie corneal y mejoró la agudeza visual dinámica¹⁸.

Agentes tonificantes y concepto de tonicidad

La lágrima es una secreción glandular isotónica con la sangre a partir de la cual se forma como un ultrafiltrado. Contiene una mezcla de electrolitos,

ácidos orgánicos débiles y proteínas, y es capaz de neutralizar las soluciones no fluidas mediante una combinación de contribuciones de proteínas y el sistema corporal de bicarbonato y dióxido de carbono¹⁹.

La adición de agentes tonificantes permite formular productos con tonicidades equivalentes al intervalo de 0,7 a 1,5% en peso de cloruro de sodio. Sin embargo, la mayoría de las soluciones se eliminan rápidamente del ojo con una vida media de aproximadamente 20 segundos para una solución acuosa simple, medida a través de cintigrafía lagrimal²⁰.

Las fases posteriores de retención —medidas en la región corneal central— reflejan la forma en que los polímeros como el ácido hialurónico pueden ayudar a estabilizar la película lagrimal. La membrana conjuntival actúa como reservorio secundario del fármaco y lo mantiene durante unos minutos. Cuando se administran varias gotas individuales es importante esperar 5 minutos entre la administración de las gotas. Esto también justifica las combinaciones de dosis para reducir el tiempo entre aplicaciones y permitir mayor comodidad y cumplimiento del paciente²⁰.

Electrolitos y su rol en lágrimas artificiales

Los electrolitos excretados naturalmente constituyen una parte importante de la película lagrimal, ya que mantienen el equilibrio osmótico de la superficie ocular. Por este motivo, los electrolitos (sodio, potasio, cloruro, magnesio y calcio) se utilizan en los lubricantes oculares para reproducir el perfil electrolítico de la película lagrimal sana²¹⁻²². Por lo tanto, los electrolitos juegan un papel crucial en el mantenimiento de una osmolaridad saludable de la película lagrimal al proporcionar iones esenciales para la homeostasis de las células epiteliales de la córnea, contrarrestando la hiperosmolaridad de la película lagrimal inducida por la enfermedad del ojo seco. Diversas sustancias hipoosmolares se han empleado en la formulación de sustitutos lagrimales para contrarrestar la hiperosmolaridad producida por el ojo seco²³.

Por otra parte, algunos electrolitos, como el borato, pueden actuar como amortiguadores para estabilizar el pH de las formulaciones o como agentes conservantes cuando se combinan con sorbitol, zinc y propilenglicol²⁴⁻²⁵.

Amortiguadores de pH

La mayoría de los fármacos oftálmicos son bases débiles o ácidos débiles porque para atravesar el epitelio y el estroma corneal y conjuntival se requiere de una mezcla de carácter ionizable y lipofílico para esparcirse en el epitelio²⁶.

La película lagrimal en principio tiene buena capacidad de amortiguación del pH, aunque es muy importante mencionar que el pH de la lágrima en el ojo seco se incrementa. Asimismo, las lágrimas artificiales pueden formularse tanto en soluciones no amortiguadas como también se les pueden añadir agentes amortiguadores para aumentar su estabilidad y promover la distribución del producto en los tejidos²⁶⁻²⁷.

La recuperación del pH de la película lagrimal tras la instilación de una gota se debe en gran medida a la renovación de la lágrima y la fuerza amortiguadora influye directamente en la sensación de confort ocular del paciente. Por este motivo es deseable que los amortiguadores utilizados en las formulaciones oftálmicas sean débiles. Entre los aniones más comunes se encuentran el maleato, los citratos, los acetatos, los boratos y los fosfatos^{26, 28}.

El ácido bórico es un ácido de Lewis con un pK de 8,9-9,2 que reacciona reversiblemente con alcoholes como el alcohol polivinílico y se utiliza en fórmulas oftálmicas para aumentar la eficacia antimicrobiana (conservante), por ejemplo en soluciones de lentes de contacto²⁷. Una concentración elevada de fosfatos podría causar problemas, ya que el límite de solubilidad del fosfato cálcico es bajo y puede producir calcificación de la córnea¹⁹. Dentro de los agentes amortiguadores con mayor toxicidad en formulaciones oftálmicas, afectando la viabilidad del epitelio corneal y conjuntival, se encuentran el citrato y el fosfato¹⁹.

Osmoprotección

Para evitar la inflamación y la apoptosis celular ocasionada por la hiperosmolaridad en el ojo seco se han utilizado osmoprotectores en algunas formulaciones de lubricantes oculares. Los osmoprotectores son solutos compatibles con la capacidad osmótica para atraer agua que penetra en la célula y permite restablecer las funciones del epitelio. Son compuestos pequeños, hidrofílicos y osmóticamente activos con capacidad para modificar la captación de agua celular y proteger la superficie ocular contra la inflamación inducida por la hiperosmolaridad. Su función es salvaguardar las células epiteliales de la superficie ocular del estrés hiperosmolar, la desnaturación de proteínas, el daño celular y la apoptosis. Los osmoprotectores también reducen la síntesis de metaloproteinasas de matriz (MMP) y el estrés oxidativo y pueden regular el proceso autofágico²⁹⁻³¹.

Dentro de los osmoprotectores se incluyen los polioles (eritritol, glicerina, sorbitol); las metil-aminas (betaína, glicina) y ciertos aminoácidos (L-carnitina, taurina) y la trehalosa. Más recientemente, una combinación de betaína, L-carnitina y taurina han demostrado *in vitro* proteger células epiteliales expuestas al estrés hiperosmótico³⁰⁻³¹.

La **trehalosa** es un disacárido que lleva a cabo sus propiedades de regulación del agua, formando una capa protectora de gel alrededor de los organelos durante la deshidratación celular (función de anhidrobiosis). Protege a las células frente a diversas amenazas, como la inflamación y la desregulación del proceso de autofagia. Por lo tanto, desempeña una función citoprotectora para las células epiteliales corneales y conjuntivales con el fin de evitar su apoptosis³²⁻³³.

El **eritritol**, un poliol formado por cuatro carbonos, es un edulcorante biológico con aplicaciones en la industria farmacéutica. Es lo suficientemente pequeño para penetrar el epitelio corneal a través de las acuaporinas, que son canales de agua presentes en la membrana celular. El eritritol estabiliza las proteínas y reduce las proteínas activadas por mitógenos, teniendo un efecto positivo

sobre la funcionalidad de las células epiteliales de la córnea sometidas a estrés hiperosmótico^{28, 30}.

La **L-carnitina** (gamma-trimetil-beta-hidroxi-butirobetaína) es un aminoácido que se encuentra en diversos alimentos y se sintetiza en el hígado. Es una molécula pequeña con una amplia presencia en todas las células. Su penetración en la célula depende de transportadores ubicados en la membrana celular. La hiperosmolaridad interrumpe el sistema de defensa antioxidante al reducir la producción de enzimas antioxidantes como la superóxido-dismutasa y la glutatión-peroxidasa, entre otras. Sin embargo, la L-carnitina puede restaurar los niveles de estas enzimas antioxidantes^{28, 30}.

El **glicerol**, un polialcohol con tres grupos hidroxilo, es un intermediario importante en el metabolismo de procarionotas y células eucariotas. Tiene un efecto osmo-protector sobre células epiteliales de la córnea^{28, 30}.

La combinación de ácido hialurónico y carboximetilcelulosa han demostrado tener un importante efecto osmoprotector, reduciendo la sintomatología de pacientes con enfermedad de ojo seco²⁸.

Agentes que favorecen el tiempo de retención o residencia de los lubricantes oculares

El tiempo de retención (residencia) es un elemento crucial en la eficacia de una gota lubricante ocular, particularmente a la hora de elegir la estrategia de tratamiento más adecuada para cada paciente, considerando la gravedad de la enfermedad del ojo seco y los cambios ambientales a los que los ojos están sujetos durante el día y la noche.

La goma **Guar hidroxipropílica** (HP-Guar o HPG) es un polisacárido de muy alto peso molecular con un comportamiento de sustancia *no newtoniana*; es decir que su viscosidad es cambiante acorde con las fuerzas reológicas del parpadeo. Tal característica juega un papel clave en el aumento del tiempo de retención de la capa acuo-mucinoso de la película lagrimal en pacientes con ojo seco³⁴. El HP-Guar es un com-

puesto semisintético que contiene numerosos grupos hidroxilo y que promueve la retención de otros demulcentes (PG y PEG) al formar una red (malla protectora) sobre las microvellosidades de las células epiteliales apicales de la córnea, emulando a la glucocálix y estabilizando así a la lágrima³⁵. En condiciones de un pH alcalino del ojo seco, el HPG interactúa con el borato una vez que se deslinda del sorbitol (agente amortiguador) formando una red polimérica de viscosidad variable, acorde con el pH lagrimal y las fuerzas de fricción del parpadeo, incrementando sus propiedades bioadhesivas y promoviendo la retención de los demulcentes. Este polímero complejo proporciona resistencia elástica, electrostática y osmótica a la compresión y forman una interfaz que se puede cortar fácilmente, lo que asegura su retención en la superficie ocular³⁵.

Agentes oleosos-lípidos

Los agentes oleosos se presentan principalmente en forma de liposomas y de nanogotas oleosas. Su función es reemplazar o emular a la capa lipídica de la película lagrimal^{31, 36}. Los liposomas están compuestos por fosfolípidos que forman una vesícula esférica que constituye una o más bicapas lipídicas concéntricas con el mismo número de compartimentos acuosos y se aplican sobre la superficie ocular en forma de aerosol³⁷.

Otro tipo de formulación sustitutiva de la lágrima que contiene agentes oleosos son las emulsiones de aceite en agua. Estas emulsiones están formadas por gotas oleosas estabilizadas en agua mediante tensioactivos o emulgentes. Se han utilizado varios tipos de aceites y tensioactivos para crear emulsiones oftálmicas³⁸⁻³⁹. Las emulsiones pueden ser no iónicas, aniónicas o catiónicas según los componentes añadidos en la formulación. Una característica interesante de las emulsiones catiónicas es que las gotas de aceite cargadas positivamente pueden interactuar con la capa de mucina de la película lagrimal cargada negativamente, lo que ayuda a estabilizar la película lagrimal⁴⁰⁻⁴².

Varias formulaciones han incluido tensioactivos polares similares a los lípidos, como el cloruro

de cetalconio (CKC) y el dimiristoil-fosfatidilglicerol. Los agentes oleosos y tensioactivos representan una categoría de ingredientes beneficiosos que son importantes para complementar el grosor de la capa lipídica alterada debido al ojo seco evaporativo, la categoría más común de ojo seco generalmente inducida por la disfunción de las glándulas de Meibomio. Además, los agentes oleosos pueden ayudar a proporcionar una superficie óptica lisa para la córnea que ayuda a mantener una buena calidad de visión⁴³⁻⁴⁷.

Antioxidantes

En formulaciones de sustitutos lagrimales también se emplean antioxidantes o eliminadores de radicales libres de oxígeno, como la vitamina A, la vitamina E, la coenzima-Q10 o el ácido lipoico⁴⁸.

El eritritol y la trehalosa, que ya se utilizan como osmoprotectores en los sustitutos de las lágrimas, también pueden proteger la célula del estrés oxidativo⁴⁹.

Un estudio reciente también reveló que la taurina puede proteger las células epiteliales de la córnea del estrés oxidativo⁵⁰.

El uso de ácido lipoico como antioxidante también se ha evaluado en pacientes con ojo seco, mejorando la estabilidad de la película lagrimal⁵¹.

Conservantes

Las unidades multidosis suelen requerir el uso de conservantes para evitar el crecimiento microbiano dentro de la botella y aumentar su estabilidad y vida útil²⁸. Los pacientes con enfermedades oculares crónicas y graves como el síndrome de Sjögren, la enfermedad injerto versus huésped, el síndrome de Stevens-Johnson y el penfigoide de membranas mucosas oculares pueden instilarse gotas con mucha frecuencia (incluso hasta cada 20 minutos), por lo cual es relevante comprender y diferenciar conservantes dado que pueden generar daño y alteraciones tóxicas en superficie ocular²².

Los conservantes modernos más utilizados son los perboratos, polyquad y los oxiclóritos. El borato tiene una actividad antimicrobiana leve y un 1,2%

p/v de borato a pH 7 tiene una actividad inhibidora contra el crecimiento de *Staphylococcus* y *Pseudomonas spp.*⁵³.

El cloruro de benzalconio (BAK) es el conservante más utilizado y es un eficaz bactericida y fungicida. Se trata de una mezcla de cloruros de alquilbencil-dimetilamonio de diferentes longitudes de cadena alquílica, de C8 a C18, pero principalmente C12 y C14. Al tratarse de una mezcla de tensioactivos catiónicos, el conservante lisa la membrana externa del patógeno, pero también afecta a las células huésped, lo que provoca la pérdida de células corneales y el aumento de la permeabilidad del fármaco¹. Con un 0,01% p/v, el BAK es útil en toda la gama de pH de las formulaciones oftálmicas y es estable en autoclave. Con el uso diario, la exposición continua al BAK supone un efecto acumulativo y un riesgo, asociándose a un empeoramiento de los síntomas oculares incluida la queratitis punctata superficial en la enfermedad del ojo seco. También puede generar síntomas de alergia, eccema y blefaritis⁵⁴.

El **policuaturnio** induce una citotoxicidad in vitro significativamente menor en comparación con el BAK y el peróxido de hidrógeno. Sin embargo, reduce el número de células caliciformes, lo que afecta a las mucinas de la película lagrimal⁵⁴. Se ha demostrado que la ausencia de conservantes mejora la cicatrización de heridas corneales *ex vivo*, lo que no se observó ni siquiera con el uso de conservantes suaves como el hipoclorito⁵⁵⁻⁵⁷.

El **perborato sódico** es un conservante oxidativo que, convertido en peróxido de hidrógeno en solución, tiene un efecto bactericida por estrés oxidativo y desnaturaliza a las proteínas bacterianas⁵⁸.

Entre los conservantes más antiguos que apenas se utilizan se encuentran la clorhexidina, el ácido sórbico o los sorbatos, el benzalclorobutanol y los conservantes mercuriales, como el timerosal. Los parabenos siguen presentes en algunos preparados, pero su uso está disminuyendo. La similitud de las mucosas nasal y oftálmica indica que se utilizan formulaciones similares para ambas vías⁵⁹.

Más recientemente, el uso de formulaciones sin conservantes ha demostrado una disminución

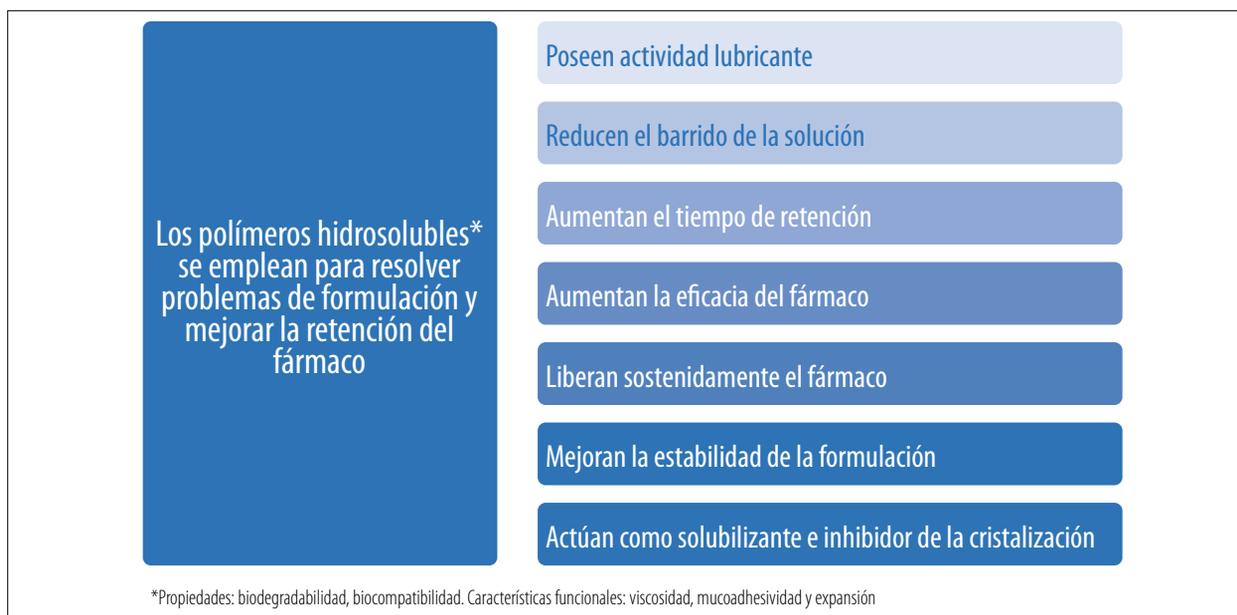


Figura 1. Funciones esenciales de los polímeros hidrosolubles sintéticos y naturales empleados en formulaciones lubricantes oftálmicas.

de los síntomas adversos⁶⁰. Los enfoques de dispositivos incluyen la incorporación de un filtro de 0,2 µm para evitar el reflujo de organismos desde la punta contaminada a la solución (sistema ABAK) y un sistema sellado con bomba sin aire y antirretorno⁶¹.

El **ácido etilendiaminotetracético (EDTA)** aumenta la eficacia de los conservantes ya que es un agente quelante de calcio y magnesio, necesarios para el metabolismo bacteriano o fúngico. En varias combinaciones se ha demostrado que tiene una baja toxicidad para las células corneales cultivadas; causa efectos similares (aunque más leves) al BAK, incluida la disrupción de la membrana plasmática, aumentando generalmente la permeabilidad celular. En combinación con un ácido hialurónico de alto peso molecular, estos efectos nocivos parecen reducirse⁶².

Agentes que favorecen la cicatrización y reducen la inflamación

Se ha demostrado *in vivo* que el ácido hialurónico, especialmente el de alto peso molecular, acelera la cicatrización del epitelio tras el desbri-

damiento y abrasión de la córnea y en las quemaduras por álcali⁶³⁻⁶⁴. También mejora el tiempo de ruptura de la película lagrimal y permite reducir la apoptosis de las células de la superficie ocular en comparación con el ácido hialurónico de bajo peso molecular⁶⁵. El ácido hialurónico también se ha combinado con otros agentes para mejorar la reepitelización. T-LysYal, un sistema supramolecular compuesto por ácido hialurónico de lisina, timina y cloruro sódico, se investigó en estudios *in vitro* y demostró su potencial para restaurar las células corneales dañadas por la enfermedad de ojo seco y mostró actividad antiinflamatoria⁶⁶⁻⁶⁷.

Excipientes (polímeros)

Los excipientes son usualmente sustancias inactivas que se añaden a una formulación para darle forma y consistencia. Las sales, los azúcares, los rellenos, los aglutinantes y los lubricantes entran en esta categoría. En composiciones oftálmicas, los polímeros celulósicos, el alcohol polivinílico y los derivados de la goma se emplean habitualmente como excipientes viscosificantes (fig. 1).

Los compuestos hidrófilos, como los celulósicos, retienen el agua mediante enlaces de hidrógeno débiles y humedecen las superficies, resistiendo el secado superficial. Los excipientes interpenetran las mucinas lagrimales y superficiales: la longitud de la cadena, la flexibilidad del polímero y la movilidad de los segmentos de la cadena son propiedades clave de los polímeros no iónicos¹. Ofrecen una amplia gama de viscosidades (400-15,000 cps) y son compatibles con muchos fármacos de aplicación tópica. El alcohol polivinílico también es un vehículo de administración de fármacos muy utilizado y un componente de los preparados de lubricantes oculares. Este polímero puede reducir la tensión superficial en la interfaz aceite/agua mejorando la rehumectación de la superficie. Las soluciones poliméricas son, por tanto, ingredientes funcionales en la suplementación de lágrimas deficientes en mucina en el ojo seco posmenopáusico¹.

Aunque el efecto de la viscosidad sobre la retención ocular es obvio, otra ventaja es que se ralentiza la exposición al fármaco no absorbido. Existe un punto de máxima ventaja; por ejemplo, para la hidroxietilcelulosa (HEC) a una concentración superior al 0,3%; se produce un aumento significativo del tiempo de contacto que alcanza un máximo utilizable al 0,5% p/v⁶⁸.

El alcohol polivinílico es un polímero que se utiliza habitualmente en soluciones oftálmicas en concentraciones del 0,25% al 3% p/p en función del peso molecular. Los grados de calidad farmacéutica disponibles son los de baja viscosidad (20,000 g mol), media viscosidad (130,000 g mol) y alta viscosidad (200,000 g mol)¹. Cuando se produce un enlace extenso de hidrógeno entre un polímero y una superficie o una macromolécula de soluto, el polímero se clasifica como bioadhesivo. La bioadhesión es un fenómeno en el que un polímero sintético o natural se adhiere a un sustrato biológico por medio de fuerzas interfaciales; sin embargo, si la viscosidad es demasiado alta, la formulación perderá resistencia al parpadeo y resultará incómoda¹.

Un objetivo común en la formulación oftálmica es buscar polímeros que se adhieran a la mucina o a una membrana mucosa como la conjuntiva o la córnea, permaneciendo en contacto

con los tejidos precorneales hasta que la mucina de la superficie se recambie. Las cadenas poliméricas deben ser lo suficientemente largas y móviles para facilitar el entrelazamiento molecular. El umbral se ha definido en torno de los 100.000 Da en polímeros de cadena flexible. Cuando se utilizan polímeros aniónicos, la interacción máxima se produce a un pH ácido, lo que sugiere que el polímero debe estar en su forma protonada para que se produzca una sinergia viscoelástica con las mucinas superficiales¹. Las soluciones tixotrópicas muestran un adelgazamiento por cizallamiento, lo que supone una ventaja en la formulación ocular. Esencialmente, esta característica imita las propiedades de la mucina¹.

El hialuronato sódico es un polímero de alto peso molecular —de 1-3 Mda— extraído mediante un proceso patentado. Consiste en un glicosaminoglicano polianiónico lineal, no ramificado y no sulfatado, compuesto por una unidad disacárida repetida de d-glucuronato sódico y N-acetil-d-glucosamina. Forma una configuración flexible de espiral abierta con una orientación aleatoria de las moléculas que proporciona una alta resistencia al cizallamiento a bajas velocidades de fricción. El polímero es mucoadhesivo: los grupos carboxilo del hialuronato forman enlaces de hidrógeno con los grupos hidroxilo del azúcar de la mucina, lo que produce un contacto íntimo con la córnea. El comportamiento pseudoplástico (donde la viscosidad es mayor en la fase de reposo) proporciona una película lagrimal más espesa, ralentiza el drenaje y garantiza una mejor distribución en la córnea durante el parpadeo⁶⁹.

El hialuronato de sodio y el ácido hialurónico son los humectantes más comunes que actúan como agentes higroscópicos para mejorar la retención de agua en la superficie ocular.

El ácido hialurónico es un polisacárido (glucosa-amino-glucano natural) de alto peso molecular que está presente en el humor acuoso, el líquido sinovial y el tejido conectivo. Como humectante, el ácido hialurónico aumenta 100 veces su peso molecular en agua (retenedor de agua), sufriendo cambios en su viscosidad debido a su naturaleza de fluido con propiedades no newtonianas ante el cizallamiento⁶⁹⁻⁷⁰.

El hialuronato de sodio, una sal de sodio semisintética derivada del ácido hialurónico con un menor peso molecular, tiene propiedades muco-adhesivas responsables de aumentar su tiempo de residencia en la superficie ocular, además de sus características humectantes. Estructuralmente compuesto de carboxilo y grupos hidroxilo, el hialuronato de sodio es una versión más estable del ácido hialurónico que absorbe grandes cantidades de agua para permitir la estabilización de la capa mucoacuosa de la película lagrimal. El hialuronato de sodio también juega un papel importante en el mantenimiento de una función de barrera protectora en las células epiteliales de la córnea debido a su estructura molecular similar a la estructura de la mucina⁶⁹⁻⁷⁰.

Al mezclar hialuronato sódico con las gomas Xantana o HP-guar se obtiene una formulación más parecida a la lágrima natural, cuyo objetivo es producir un mimético lagrimal de la mucina con propiedades viscoelásticas y rehumectantes similares. Esas formulaciones proporcionan tiempos de permanencia hasta 8 veces más largos en humanos en comparación con la solución salina^{69, 71}.

Los sistemas de gelificación *in situ* permiten una permanencia prolongada en el ojo gracias a la transición sol-gel. Esto puede desencadenarse por un cambio en el pH (ejemplo, HP-guar), la temperatura (ejemplo, poloxámero F127) o la fuerza iónica⁷¹⁻⁷².

La goma Gellan es un polisacárido aniónico formulado en solución acuosa que forma geles transparentes bajo la influencia de un aumento de la fuerza iónica. La gelificación aumenta proporcionalmente a la cantidad de cationes monovalentes o divalentes. La concentración de sodio en las lágrimas humanas (~2,6 µg/µL) es particularmente adecuada para inducir la gelificación de la goma gellan tras la instilación tópica en el saco conjuntival. La lagrimación refleja aumenta aún más la viscosidad de la goma gellan al aumentar su volumen y por lo tanto, la concentración de cationes. Estudios centellográficos demostraron que Gelrite (0,6% p/v) prolonga significativamente la retención ocular en humanos al formar un depósito gelificado en el margen escleral⁷³.

Los carbómeros son polímeros (ácido poliacrílico) cuya estructura cambia en función de la temperatura y del pH. Son dispersiones acuosas ácidas de baja viscosidad que se transforman en geles rígidos cuando se instilan en el saco conjuntival. Cuando los polímeros aniónicos interactúan con la mucina (que también es aniónica), la fuerza adhesiva interactiva máxima se produce a un pH ácido, lo que sugiere que el mucoadhesivo en su forma protonada es responsable de la mucoadhesión. La residencia precorneal observada de la formulación de carbómero en un estudio centellográfico se atribuyó a este tipo de interacción⁷³. Los carbómeros ofrecen varias ventajas para la administración oftálmica, entre las que se incluyen: altas viscosidades a bajas concentraciones, fuerte adhesión a la mucosa, propiedades espesantes, compatibilidad con muchos principios activos y perfiles de baja toxicidad. El polímero es más fluido a pH 5,0 y por lo tanto, más fácil de dispensar a este pH⁷⁴.

Existe producto comercial que contiene un polímero sintético de ácido poliacrílico reticulado que estabiliza las moléculas de fármaco en una matriz acuosa, manteniendo las dosis terapéuticas de un fármaco en la superficie ocular hasta 6 horas. Esta tecnología se utiliza en una solución oftálmica de azitromicina para su administración ocular en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana una vez al día, y además se modificó con una fracción adicional de quitosano para reducir el aclarado⁷⁵.

Emulsiones lipídicas

Las emulsiones a base de lípidos se presentan en tres tipos⁷⁶:

- emulsiones de aceite en agua (las más comunes)
- emulsiones de agua en iones
- emulsiones lipídicas bicontinuas

Las emulsiones se estabilizan con un tensioactivo adecuado, como por ejemplo una emulsión lipídica aniónica que contiene 0,05% de cicloporina A, utilizada para el tratamiento del ojo seco crónico⁷⁷.

Muchos de los sistemas oleosos más recientes se clasifican como nanotransportadores lipídi-

cos e incluyen nanoemulsiones y liposomas³⁴. La carga positiva de una formulación liposomal reduce notablemente el aclaramiento en conejos, en comparación con los liposomas de carga negativa o neutra⁷⁶.

Ungüentos

Los ungüentos oculares son útiles para la aplicación nocturna antes de que el paciente duerma, considerando que la base de vaselina blanca/vaselina líquida provoca una visión borrosa persistente. Gracias a su larga retención, son ideales para el tratamiento de ojo seco como lubricantes en casos de sequedad ocular grave. El mercado ha adoptado alternativas no grasas como los geles a base de polímeros. Una ventaja de los ungüentos es que pueden utilizarse en forma anhidra, lo que sería útil para los fármacos hidrolábiles¹.

Vehículos no acuosos y no lípidos

Existe interés por nuevos vehículos no acuosos y no lipófilos basados en los perfluoroalcanos que se utilizaron por primera vez como sustitutos de la sangre, ya que el líquido disuelve el oxígeno.

La perfluorodecalina puede usarse externamente como una forma novedosa de administrar una suspensión en gotas pequeñas que muestra una dispersión instantánea en el ojo. Como el tamaño de la gota es pequeño, la tensión superficial es extremadamente baja y las partículas suspendidas están secas, el sistema se dispersa instantáneamente hasta el borde del ojo y dosifica el margen de la glándula de Meibomio. Esto sugiere que podría utilizarse para tratar las células secretoras de mucosidad de los bordes de las pestañas. El vehículo se está investigando en varios sistemas nuevos de administración de ciclosporina⁷⁸⁻⁷⁹.

Suspensiones

El vehículo de dosificación preferido es una solución, pero la estabilidad en soluciones diluidas puede limitar la vida útil del elemento activo.

Además, importantes anti-inflamatorios como la dexametasona y la prednisolona tienen mayores distribuciones en el epitelio corneal y consiguen más flujo a partir de suspensiones, en comparación con las sales solubles en agua⁸⁰.

El tamaño de las partículas es importante porque las de $\geq 15 \mu\text{m}$ son irritantes. En consecuencia, las especificaciones típicas son un 95% de tamaño medio de partícula inferior a $10 \mu\text{m}$. En teoría, las partículas más grandes prolongan el efecto debido al mayor tamaño del depósito; sin embargo, existe el riesgo de irritación y de que las partículas en suspensión sean arrastradas antes de la disolución, lo que reduce la biodisponibilidad. Se ha demostrado que en el caso de la dexametasona marcada radiactivamente, administrada en suspensiones de 5, 7,5, 11,5 y $22 \mu\text{m}$, la disolución con el tamaño de partícula mayor era tan lenta que las partículas se expulsaban del ojo antes de que se completara la disolución⁸⁰.

Otra complicación es la aglomeración. Las mucinas de la película lagrimal recubren las partículas con glicoproteína provocando la concreción de la masa que posteriormente se expulsa. Esto puede reducirse mediante la incorporación de polímeros como el alcohol polivinílico o la polivinil-pirrolidona como inhibidores de la cristalización y viscosificadores que también mantienen la dispersión. Las suspensiones son cinéticamente estables pero térmicamente inestables como sistema y los problemas aparecen cuando se dejan debido a la exposición cíclica al calor y al frío, que puede favorecer el crecimiento de cristales y la sedimentación en el fondo del frasco gotero. Por lo tanto, es importante que la partícula se encuentre en un estado desfloculado⁸¹.

Nanotecnología aplicada a formulaciones oftálmicas

La administración asistida por nanotecnologías emplea moléculas anfifílicas que incluye la administración de nanomicelas, liposomas, dendrímeros, nanoesferas y nanocápsulas. Estos sistemas se sitúan en la frontera entre los mecanismos de entrada intracelular y la membrano-fusión. Se han propuesto mecanismos endocitóticos

para explicar el aumento de la permeabilidad. Las nanopartículas colocadas externamente se eliminarán por drenaje linfático⁸².

Las fórmulas liposomales, que pueden suministrar fosfolípidos y otros factores estabilizadores de la lágrima, se han investigado ampliamente como portadores ya que pueden encapsular

fármacos tanto hidrófobos como hidrófilos. El punto isoelectrónico de la córnea es de 3,2 y por lo tanto está cargado negativamente con respecto de la mayoría de los portadores. Esto puede aprovecharse en esta tecnología, ya que los liposomas cargados positivamente atraen más a la córnea que los neutros o cargados negativamente⁸³.

Declaración del consenso LUBOS sobre lágrimas artificiales

A continuación, en base a los contenidos previamente enunciados se han elaborado una serie de conceptos finales para ser tenidos en consideración a la hora de la elección de lubricantes oculares.

1. Los agentes que aumentan la viscosidad son eficaces para reponer y estabilizar la capa acuosa de la película lagrimal. Además, la adición de electrolitos permite reproducir mejor la composición de la capa acuosa natural. Por lo tanto, los sustitutos lagrimales que contienen estas dos categorías de ingredientes pueden entrar en la categoría de “agentes humectantes”.
2. El uso de agentes oleosos y tensioactivos es beneficioso para complementar y estabilizar la capa lipídica de la película lagrimal, que es deficiente en la mayoría de los pacientes con ojo seco evaporativo.
3. Los osmoprotectores son beneficiosos para contrarrestar la hiperosmolaridad de la película lagrimal y los sustitutos lagrimales hipotónicos representan otra estrategia para corregir la osmolaridad. Los sustitutos lagrimales que contienen lípidos u osmoprotectores pueden considerarse “sustitutos lagrimales multiacción”, ya que tienen más efectos que la simple reposición de la capa lipídica.
4. Los antioxidantes pueden utilizarse para prevenir la apoptosis celular causada por el estrés oxidativo, aunque es necesario realizar más estudios clínicos para demostrar su eficacia en los signos de la enfermedad del ojo seco.
5. Las emulsiones catiónicas y el ácido hialurónico reducen la expresión y secreción de factores proinflamatorios, por lo tanto parecen adecuados para reducir la inflamación ocular inducida por el ojo seco y promoviendo la cicatrización. Los sustitutos lagrimales compuestos por estos ingredientes pueden considerarse “moduladores de la superficie ocular”, aunque deberían realizarse estudios *in vivo* para validar esta clasificación. En consecuencia, estos ingredientes pueden ser especialmente beneficiosos para los

pacientes con signos de ojo seco tras una intervención quirúrgica. Los ingredientes que componen los sustitutos lagrimales pueden actuar sobre las principales causas etiológicas de la enfermedad de ojo seco.

6. La elección y la concentración de cada ingrediente deben seleccionarse cuidadosamente para proporcionar un producto seguro y eficaz para el paciente. Por un lado, los electrolitos pueden ser beneficiosos para los pacientes con ojo seco acuodeficiente a fin de reproducir la capa acuosa natural. Por el contrario, el uso de electrolitos aumenta la osmolaridad de los lubricantes, lo que puede exacerbar (o, en el mejor de los casos, no reducir) la hiperosmolaridad de la película lagrimal.

Sinopsis

Información actual

- Existen diferentes lubricantes oculares que tienen diferentes características y funciones.
- No existe por el momento nada que reemplace a las lágrimas naturales de un ser humano.
- Preferir el uso de lubricantes sin conservantes o con conservantes suaves.

Necesidades futuras

- Desarrollar un lubricante que pueda cumplir más funciones y con efecto más prolongado.
- Realizar más investigación multicéntrica internacional sobre el uso de lubricantes y su eficacia en diferentes situaciones.

Referencias

1. Wilson C.G. Ophthalmic formulation. En: Tovey GD (ed.). *Specialized pharmaceutical formulation: the science and technology of dosage forms*. 1st ed. London: Royal Society of Chemistry, 2022, p. 1-44.
2. Sklupalová Z, Zatloukal Z. Systematic study of factors affecting eye drop size and dosing variability. *Pharmazie* 2005; 60: 917-921.
3. Kumar S, Karki R, Meena M *et al*. Reduction in drop size of ophthalmic topical drop

preparations and the impact of treatment. *J Adv Pharm Technol Res* 2011; 2: 192-194.

4. Lederer CM Jr, Harold RE. Drop size of commercial glaucoma medications. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 691-694.

5. Gibson M. *Pharmaceutical preformulation and formulation: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form*. New York: Informa Healthcare, 2009, p. 443-467.

6. Moore DB, Hammer JD, Akhtari R *et al*. Squeeze me if you can: variability in force requirements to extract a drop from common glaucoma bottles. *J Glaucoma* 2016; 25: 780-784.

7. Connor A, Severn P. Force requirements in topical medicine use: the squeezability factor. *Eye (Lond)* 2011; 25: 466-469.

8. Davies I, Williams AM, Muir KW. Aids for eye drop administration. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 332-345.

9. Labetoulle M, Benítez-del-Castillo JM, Barabino S *et al*. Artificial tears: biological role of their ingredients in the management of dry eye disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2434.

10. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ophthalmic drug products for over-the-counter human use. En: *CFR-Code of Federal Regulations Title 21* [en línea]. Washington, D.C.: FDA, Dec. 22, 2023. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=349&showFR=1>

11. Jones L, Downie LE, Korb D *et al.* TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017; 15: 575-628.
12. Agarwal P, Craig JP, Rupenthal ID. Formulation considerations for the management of dry eye disease. *Pharmaceutics* 2021, 13: 207.
13. Eftimov P, Yokoi N, Melo AM *et al.* Interactions of meibum and tears with mucomimetic polymers: a hint towards the interplay between the layers of the tear film. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2747.
14. Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson HA. Effects of a hyaluronic acid/hydroxypropyl guar artificial tear solution on protection, recovery, and lubricity in models of corneal epithelium. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31: 491-497.
15. Ng A, Keech A, Jones L. Tear osmolarity changes after use of hydroxypropyl-guar-based lubricating eye drops. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 695-700.
16. Huth S, Tran D, Skotnitsky C *et al.* Wavelength-dependent optical interferometry measurements of change in thickness of apical corneal tear film following eye drop instillation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 108.
17. Patel Dipti H, Patel Manish P, Patel Madhabhai M. Formulation and evaluation of drug-free ophthalmic films prepared by using various synthetic polymers. *J Young Pharm* 2009; 1: 116-120.
18. Guillon M, Maissa C, Pouliquen P, Delval L. Effect of povidone 2% preservative-free eyedrops on contact lens wearers with computer visual syndrome: pilot study. *Eye Contact Lens* 2004; 30: 34-39.
19. Schuerer N, Stein E, Inic-Kanada A *et al.* Implications for ophthalmic formulations: ocular buffers show varied cytotoxic impact on human corneal-limbal and human conjunctival epithelial cells. *Cornea* 2017; 36: 712-718.
20. Wilson CG. Topical drug delivery in the eye. *Exp Eye Res* 2004; 78: 737-743.
21. Li Y, Cui L, Lee HS *et al.* Comparison of 0.3% hypotonic and isotonic sodium hyaluronate eye drops in the treatment of experimental dry eye. *Curr Eye Res* 2017; 42: 1108-1114.
22. Gilbard JP, Rossi SR. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1992; 99: 600-604.
23. Troiano P, Monaco G. Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. *Cornea* 2008; 27: 1126-1130.
24. Novartis Pharmaceuticals Corporation (Basilea, Suiza). *Travatan Z: product information*, 2020.
25. Bachman WG, Wilson G. Essential ions for maintenance of the corneal epithelial surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1484-1488.
26. Yamada M, Kawai M, Mochizuki H *et al.* Fluorophotometric measurement of the buffering action of human tears in vivo. *Curr Eye Res* 1998; 17: 1005-1009.
27. Lopalco A, Lopedota AA, Laquintana V *et al.* Boric acid, a Lewis acid with unique and unusual properties: formulation implications. *J Pharm Sci* 2020; 109: 2375-2386.
28. Barabino S, Benitez-Del-Castillo JM, Fuchsluger T *et al.* Dry eye disease treatment: the role of tear substitutes, their future, and an updated classification. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 8642-8652.
29. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM *et al.* Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013; 11: 246-258.
30. Corrales RM, Luo L, Chang EY, Pflugfelder SC. Effects of osmoprotectants on hyperosmolar stress in cultured human corneal epithelial cells. *Cornea* 2008; 27: 574-579.
31. López-Cano JJ, González-Cela-Casamayor MA, Andrés-Guerrero V *et al.* Combined hyperosmolarity and inflammatory conditions in stressed human corneal epithelial cells and macrophages to evaluate osmoprotective agents as potential DED treatments. *Exp Eye Res* 2021; 211: 108723.
32. Chen W, Zhang X, Liu M *et al.* Trehalose protects against ocular surface disorders in experimental murine dry eye through suppression of apoptosis. *Exp Eye Res* 2009; 89: 311-318.
33. Matsuo T, Tsuchida Y, Morimoto N. Trehalose eye drops in the treatment of dry eye syndrome. *Ophthalmology* 2002; 109: 2024-2029.

34. Srinivasan S, Manoj V. A decade of effective dry eye disease management with Systane ultra (polyethylene glycol/propylene glycol with hydroxypropyl guar) lubricant eye drops. *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 2421-2435.
35. Christensen MT, Cohen S, Rinehart J *et al.* Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004; 28: 55-62.
36. Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JSW. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Cont Lens Anterior Eye* 2010; 33: 83-87.
37. Acar D, Molina-Martínez IT, Gómez-Ballesteros M *et al.* Novel liposome-based and in situ gelling artificial tear formulation for dry eye disease treatment. *Cont Lens Anterior Eye* 2018; 41: 93-96.
38. Gokul A, Wang MTM, Craig JP. Tear lipid supplement prophylaxis against dry eye in adverse environments. *Cont Lens Anterior Eye* 2018; 41: 97-100.
39. Khanal S, Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA. Effect of an oil-in-water emulsion on the tear physiology of patients with mild to moderate dry eye. *Cornea* 2007; 26: 175-181.
40. Lallemand F, Daull P, Benita S *et al.* Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. *J Drug Deliv* 2012; 2012: 604204.
41. Daull P, Amrane M, Ismail D *et al.* Cationic emulsion-based artificial tears as a mimic of functional healthy tear film for restoration of ocular surface homeostasis in dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020; 36: 355-365.
42. Georgiev GA, Yokoi N, Nencheva Y *et al.* Surface chemistry interactions of cationic compounds with films by human meibum and tear film compounds. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1558.
43. Pucker AD, Haworth KM. The presence and significance of polar meibum and tear lipids. *Ocul Surf* 2015; 13: 26-42.
44. Benelli U. Systane lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 783-790.
45. Amrane M, Creuzot-Garcher C, Robert PY *et al.* Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease: a randomised comparative study. *J Fr Ophthalmol* 2014; 37: 589-598.
46. Garrigue JS, Amrane M, Faure MO *et al.* Relevance of lipid-based products in the management of dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017; 33: 647-661.
47. Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV *et al.* The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 594-601.
48. Augustin AJ, Spitznas M, Kaviani N *et al.* Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 694-698.
49. Hua X, Su Z, Deng R *et al.* Effects of L-carnitine, erythritol and betaine on pro-inflammatory markers in primary human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress. *Curr Eye Res* 2015; 40: 657-667.
50. Bucolo C, Fidilio A, Platania CBM *et al.* Antioxidant and osmoprotecting activity of taurine in dry eye models. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018; 34: 188-194.
51. Stopyra W. The impact of alpha lipoic acid eyedrops on tear break-up time in patients with dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: 2090.
52. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001; 18: 205-215.
53. Houlsby RD, Ghajar M, Chavez GO. Antimicrobial activity of borate-buffered solutions. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 803-806.
54. Coroi MC, Bungau S, Tit M. Preservatives from the eye drops and the ocular surface. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59: 2-5.
55. Brignole-Baudouin F, Riancho L, Liang H, Baudouin C. Comparative in vitro toxicology study of travoprost polyquad-preserved, travoprost BAK-preserved, and latanoprost BAK-preserved ophthalmic solutions on human conjunctival epithelial cells. *Curr Eye Res* 2011; 36: 979-988.
56. Schrage N, Frentz M, Spoeler F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite-preserved versus unpreserved eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 1333-1340.

57. Ingram PR, Homer NZM, Smith RA *et al.* The interaction of sodium chlorite with phospholipids and glutathione: a comparison of effects in vitro, in mammalian and in microbial cells. *Arch Biochem Biophys* 2003; 410: 121-133.
58. Freeman PD, Kahook MY. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol* 2009; 4: 59-64.
59. Elder DP, Crowley PJ. Antimicrobial preservatives part one: choosing a preservative system. *Am Pharm Rev*, Jan 1st, 2012. Disponible en: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/38886-Antimicrobial-Preservatives-Part-One-Choosing-a-Preservative-System/>
60. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 418-423.
61. Figus M, Agnifili L, Lanzini M *et al.* Topical preservative-free ophthalmic treatments: an unmet clinical need. *Expert Opin Drug Deliv* 2021; 18: 655-672.
62. Ye J, Wu H, Wu Y *et al.* High molecular weight hyaluronan decreases oxidative DNA damage induced by EDTA in human corneal epithelial cells. *Eye (Lond)* 2012; 26: 1012-1020.
63. Nakamura M, Hikida M, Nakano T. Concentration and molecular weight dependency of rabbit corneal epithelial wound healing on hyaluronan. *Curr Eye Res* 1992; 11: 981-986.
64. Yang G, Espandar L, Mamalis N, Prestwich GD. A cross-linked hyaluronan gel accelerates healing of corneal epithelial abrasion and alkali burn injuries in rabbits. *Vet Ophthalmol* 2010; 13: 144-150.
65. Kojima T, Nagata T, Kudo H *et al.* The effects of high molecular weight hyaluronic acid eye drop application in environmental dry eye stress model mice. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 3516.
66. Barabino S, De Servi B, Aragona S *et al.* Efficacy of a new ocular surface modulator in restoring epithelial changes in an in vitro model of dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2017; 42: 358-363.
67. Meloni M, Carriero F, Ceriotti L, Barabino S. Development of a novel *in vitro* immuno-competent model of dry eye disease and its use to evaluate the efficacy of an ocular surface modulator. *Ocul Immunol Inflamm* 2022; 30: 1816-1824.
68. Wilson CG. Assessing ocular drug delivery with lacrimal scintigraphy. *Pharm Sci Technol Today* 1999; 2: 321-326.
69. Aragona P, Simmons PA, Wang H, Wang T. Physicochemical properties of hyaluronic acid-based lubricant eye drops. *Transl Vis Sci Technol* 2019; 8: 2.
70. Carlson E, Kao WWY, Ogundele A. Impact of hyaluronic acid-containing artificial tear products on reepithelialization in an in vivo corneal wound model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018; 34: 360-364.
71. Snibson GR, Greaves JL, Soper ND *et al.* Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye (Lond)* 1990; 4: 594-602.
72. Gurny R, Ibrahim HA, Aebi A *et al.* Design and evaluation of controlled release systems for the eye. *J Controlled Release* 1987; 6: 367-373.
73. Wilson CG, Zhu YP, Frier M *et al.* Ocular contact time of a carbomer gel (GelTears) in humans. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1131-1134.
74. Kompella UB, Kadam RS, Lee VHL. Recent advances in ophthalmic drug delivery. *Ther Deliv* 2010; 1: 435-456.
75. Liu Y, Lin X, Tang X. Lipid emulsions as a potential delivery system for ocular use of azithromycin. *Drug Dev Ind Pharm* 2009; 35: 887-896.
76. Gan L, Wang J, Jiang M *et al.* Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers. *Drug Discov Today* 2013; 18: 290-297.
77. Gao D, Da Z, Yang K, Shi Y. Comparison of seven cyclosporine A formulations for dry eye disease: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022; 13: 882803.
78. Peyman GA, Schulman JA, Sullivan B. Perfluorocarbon liquids in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 375-395.
79. Zhu Y, Wilson CG, Meadows D *et al.* Dry powder dosing in liquid vehicles: ocular tolerance and scintigraphic evaluation of a per-

fluorocarbon suspension. *Int J Pharm* 1999; 191: 79-85.

80. Schoenwald RD, Stewart P. Effect of particle size on ophthalmic bioavailability of dexamethasone suspensions in rabbits. *J Pharm Sci* 1980; 69:391-394.

81. Ali Y, Lehmussaari K. Industrial perspective in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 1258-1268.

82. Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular drug delivery systems: an overview. *World J Pharmacol* 2013; 2: 47-64.

83. Fitzgerald P, Hadgraft J, Wilson CG. A gamma scintigraphic evaluation of the precorneal residence of liposomal formulations in the rabbit. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39: 487-490.

¿CUÁL ES LA LÁGRIMA IDEAL PARA CADA TIPO DE OJO SECO DE ACUERDO CON SU ETIOLOGÍA Y SEVERIDAD?

Introducción

En el capítulo anterior hemos revisado conceptos sobre los componentes y las funciones de las formulaciones oftálmicas para el tratamiento del ojo seco. A partir de eso se resalta que la sustitución de lágrimas mediante lubricantes oculares denominados comúnmente “lágrimas artificiales” constituye una parte fundamental del tratamiento de pacientes con ojo seco, siendo la primera línea terapéutica junto con la educación del paciente sobre la condición que padece y con la modificación de factores ambientales, consideraciones sobre estilo de vida, consideración de suplementos nutricionales y evaluación de factores de riesgo agravantes como patologías concomitantes y uso de medicación tópica o sistémica¹.

Los objetivos principales de la indicación de lágrimas artificiales son aliviar los síntomas, estabilizar la película lagrimal y recomponer la superficie ocular². Sin embargo, no existe un tipo de lágrima ideal para todos los pacientes: su elección debe basarse en el cuidadoso examen del cuadro clínico de cada individuo en particular y considerar los aspectos explicados en el capítulo anterior. De esta forma, a partir de la evaluación se identificará el tipo de ojo seco predominante, su grado de severidad y en consecuencia se elegirá la composición de la lágrima artificial más adecuada³.

Se debe recordar que la mayor parte de los pacientes padece de ojo seco de tipo evaporativo, en menor porcentaje hiposecretor y aunque se considera que un 35% es de tipo mixto, este porcentaje puede ser mucho mayor en condiciones crónicas, llegando hasta el 70% por solapamiento de las dos condiciones^{1, 4-5}.

También debe evaluarse con base en un interrogatorio (cuestionario OSDI o similar) la severidad

de los síntomas y cuáles son los factores externos que los incrementan, como ya se ha hecho énfasis en la propuesta de la clasificación LUBOS del grado de severidad. Ciertamente el resultado de esta evaluación condiciona en gran medida el tipo de formulación a utilizar (composición del colirio, frecuencia y grado de viscosidad)⁶⁻⁷.

El 90% de las formulaciones oftálmicas son gotas tópicas, pero por los diferentes mecanismos protectores del ojo se disminuye la biodisponibilidad de estas aplicaciones haciendo necesario su uso frecuente y por largos períodos, hecho que disminuye la adherencia al tratamiento o cumplimiento. Por otro lado es importante recordar que para evaluar la efectividad del tratamiento, éste se debe utilizar no menos de un mes con estricta vigilancia de su consumación, lo que significa evaluar la tolerancia y la frecuencia real del uso del producto⁸.

Aspectos a considerar para seleccionar una lágrima artificial

En forma general podríamos considerar que desde el punto de vista de su formulación, la lágrima artificial debería⁹:

- Ser pH neutro.
- Iso o hipotónica con respecto de la osmolaridad de la película lagrimal.
- Contener osmoprotectores.
- Contener polímeros que favorezcan la retención y biodisponibilidad de la formulación y la regeneración epitelial.
- Ser libre de conservantes o con la menor toxicidad posible.
- No debería afectar la visión del paciente luego de la instilación.

- Idealmente poder combinar componentes con fines terapéuticos diferentes para mejorar efectividad, biodisponibilidad y cumplimiento, disminuyendo efectos colaterales.

Además, y acorde con la severidad del cuadro clínico, se deberá pensar y considerar formulaciones con sistema de retención prolongada (colirios de alta viscosidad) del compuesto en la película lagrimal para uso diurno y para uso nocturno (geles) en casos severos. Algunos autores sugieren lograr este objetivo mediante modificaciones catiónicas que facilitan la solubilidad o con vehículos no acuosos⁹.

Selección de lubricantes según el tipo de ojo seco

Ojo seco hiposecretor

En el ojo seco acuodeficiente o hiposecretor deberá tener capacidad mucomimética con potencialidad de restablecer la salud de las células mucoscretantes. Presentar en la composición demulcentes que logren hidratar, proteger los epitelios corneal y conjuntival; osmoprotectores para neutralizar la hiperosmolaridad y ser libre de conservantes o con conservantes de baja o ninguna toxicidad. Es importante la presencia de pH, osmolaridad y composición electrolítica similar a lo fisiológico.

Ojo seco evaporativo

Para el caso de que el paciente presente ojo seco evaporativo, el lubricante debería tener también capacidad de proteger el epitelio corneal y conjuntival, y sobre todo poseer componente lipídico. Se recomienda que este componente sea bajo la forma de emulsión que permita permanecer en la película lagrimal sin alterar la visión y evitar la evaporación del componente acuoso. La forma habitual es en nano o microemulsiones. Esto permite conservar la agudeza visual ya que el tamaño de las gotas de lípidos es menor a la longitud de onda de la luz visible²⁶¹. Si bien se podría pensar que los colirios con componente lipídico podrían generar algún problema para ser instilados durante el uso de lentes de contacto,

existe evidencia en estudios como el de Bayhan *et al.* o el de Guthrie *et al.* que demuestran lo contrario¹⁰⁻¹¹.

Ojo seco mixto

Esta es la situación más frecuente (paciente con ojo seco de patogenia mixta) y se deben tener en cuenta todos los componentes enunciados anteriormente, porque aunque existen formulaciones de lágrimas artificiales que poseen en su composición todos los requisitos enumerados, su eficacia terapéutica debe evaluarse en cada caso, considerando la tolerancia de cada paciente al producto que se le haya prescrito¹²⁻¹⁵. En estos casos es frecuente combinar y alternar la administración de diferentes formulaciones enfocadas en resolver la acuodeficiencia (agentes iso o hiposmolares con propiedades higrópicas) con formulaciones que contengan lípidos. Es extremadamente complejo, por no decir imposible, generar una formulación que tenga todos los ingredientes necesarios para ambos subtipos de ojo seco —acuodeficiente y evaporativo— sin saturar la fórmula y volverla inestable e intolerable a su aplicación.

En estos casos es frecuente combinar y alternar la administración de diferentes formulaciones enfocadas en resolver la acuodeficiencia (agentes iso o hiposmolares con propiedades higrópicas) con formulaciones que contengan lípidos. Es extremadamente complejo —por no decir imposible— generar una formulación que tenga todos los ingredientes necesarios para ambos subtipos de ojo seco, acuodeficiente y evaporativo, sin saturar la fórmula y volverla inestable e intolerable a su aplicación.

Objetivo final del uso terapéutico de lágrimas artificiales

En base a lo estudiado por el grupo de expertos, el objetivo final del tratamiento con lágrimas artificiales en todos los pacientes debe ser:

- Disminuir síntomas y signos de ojo seco.
- Aumentar el tiempo de ruptura de la película lagrimal al producir su estabilidad.

- Disminuir el grado de tinción de la superficie ocular.
- Aumentar el volumen del menisco lagrimal.
- No afectar la visión del paciente a su instilación, evitando comprometer su calidad de vida.

Relevancia de analizar el uso o no de los conservantes

Como hemos tratado en el capítulo anterior, el aspecto de los conservantes resulta relevante. Es importante recordar que lo ideal es la utilización de colirios lubricantes sin conservantes, aunque existe evidencia de que algunos conservantes — excluyendo el cloruro de Benzalconio (BAK)— presentan baja toxicidad para la superficie ocular¹⁶.

El tratamiento con lubricantes sin conservantes presenta como desventajas la incomodidad de uso en cuanto a descarte de monodosis, la dificultad en la manipulación de los frascos goteros multidosis con sistema de filtrado y el costo. En caso de utilizar conservantes es necesario usar los que por diversos mecanismos logran ser mínimamente tóxicos a la superficie. Estos conceptos tienen especial relevancia cuando se usan con frecuencia mayor a 4 veces al día por períodos largos de tiempo y con superficie alterada por cronicidad de la enfermedad de ojo seco o utilización de otras medicaciones tópicas (antiglaucomatosos).

Tendencias futuras

El uso de glicoproteínas similares a la mucina (lacritina y lubricin) aplicadas como gotas oftálmicas permitirá disminuir la inflamación de la superficie ocular y los síntomas y signos del ojo seco, de acuerdo con los resultados de estudios preliminares².

Recientemente se ha propuesto como estrategia de manejo de la enfermedad de ojo seco a la inducción de la producción de lágrimas y sus diferentes componentes por medio de secretagogos más que a su reemplazo, lo que resulta algo lógico de pensar aunque no tan simple de conseguir. En esta línea, existen actualmente en el mercado fármacos secretores de mucina como el rebamipide y

el diquafosol sódico, y se encuentran bajo investigación preclínica y clínica productos orientados a la neuroestimulación de la glándula lagrimal para inducir secreción acuosa².

Los derivados biológicos usados tópicamente como albúmina sérica humana, hormonas esteroides, células mesenquimales, extracto de membrana amniótica, hemoderivados, suero autólogo y plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento, son otras alternativas de manejo tópico del ojo seco con efectividad terapéutica, por actuar sobre los factores fisiopatológicos de la enfermedad de ojo seco².

La nanomedicina entró al campo de manejo de esta patología a través de numerosos tipos de nanoportadores, algunos ya comerciales y otros en investigación².

Así, cuando el uso de lágrimas artificiales junto con las medidas ambientales, detección y corrección de factores agravantes sea insuficiente para nuestro paciente, se deberán implementar medidas de mayor eficacia en casos complejos¹⁷. El uso de nuevos y mejores antiinflamatorios tópicos, tratamientos médicos no tópicos e incluso procedimientos quirúrgicos serán propuestos según el nivel de severidad del cuadro.

Concepto final

Finalmente, y como conclusión, se debe poner énfasis en la imposibilidad de generalizar tratamientos. Al contrario, la amplia disponibilidad de diferentes lubricantes oculares permite individualizar la terapia a través de la selección del más adecuado no sólo para cada paciente sino también para los diferentes momentos y etapas de severidad y evolución de un paciente con ojo seco.

Sinopsis

Información actual

- Un lubricante debe disminuir síntomas y mejorar los signos de ojo seco sin afectar la visión.
- Se debe personalizar la selección de lubricantes, acorde al caso y al grado de severidad.

- Indicar lubricantes de forma dinámica modificando y controlando su utilización según evolución y necesidad.

Necesidades futuras

- Investigar sobre algoritmos basados en inteligencia artificial para indicar lubricantes basados en síntomas y signos.
- Herramientas objetivas que determinen cuándo aumentar o disminuir su uso (tal vez mediante biosensores asociados a lubricantes).

Referencias

1. Weng J, Fink MK, Sharma A. A Critical Appraisal of the Physicochemical Properties and Biological Effects of Artificial Tear Ingredients and Formulations. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 2758.
2. Kim M, Lee Y, Mehra D *et al.* Dry eye: why artificial tears are not always the answer. *BMJ Open Ophthalmol* 2021; 6: e000697.
3. Zhang X, Vimalin Jeyalatha M, Qu Y *et al.* Dry eye management: targeting the ocular surface microenvironment. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1398.
4. Mohamed HB, Abd El-Hamid BN, Fathalla D, Fouad EA. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: a review. *Eur J Pharm Sci* 2022; 175: 106206.
5. Sheppard J, Lee BS, Periman LM. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Ann Med* 2023; 55: 241-252.
6. Şimşek C, Dođru M, Kojima T, Tsubota K. Current management and treatment of dry eye disease. *Turk J Ophthalmol* 2018; 48: 309-313.
7. Matossian C, Crowley M, Periman L, Sorkin S. Personalized management of dry eye disease: beyond artificial tears. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 3911-3918.
8. Huang R, Su C, Fang L *et al.* Dry eye syndrome: comprehensive etiologies and recent clinical trials. *Int Ophthalmol* 2022; 42: 3253-3272.
9. Agarwal P, Craig JP, Rupenthal ID. Formulation considerations for the management of dry eye disease. *Pharmaceutics* 2021; 13: 207.
10. Bayhan SA, Bayhan HA. Lipid-containing osmoprotective eye drops in contact lens wearers. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 2091-2093.
11. Guthrie SE, Jones L, Blackie CA, Korb DR. A comparative study between an oil-in-water emulsion and nonlipid eye drops used for rewetting contact lenses. *Eye Contact Lens* 2015; 41: 373-377.
12. Yang YJ, Lee WY, Kim YJ, Hong YP. A meta-analysis of the efficacy of hyaluronic acid eye drops for the treatment of dry eye syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 2383.
13. Roszkowska AM, Inferrera L, Spinella R *et al.* Clinical efficacy, tolerability and safety of a new multiple-action eyedrop in subjects with moderate to severe dry eye. *J Clin Med* 2022; 11: 6975.
14. Garofalo R, Kunnen C, Rangarajan R *et al.* Relieving the symptoms of dry eye disease: update on lubricating eye drops containing hydroxypropyl-guar. *Clin Exp Optom* 2021; 104: 826-834.
15. Guillon M, Shah S. Rationale for 24-hour management of dry eye disease: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2019; 42: 147-154.
16. Ribeiro MVMR, Barbosa FT, Ribeiro LEF *et al.* Effectiveness of using preservative-free artificial tears versus preserved lubricants for the treatment of dry eyes: a systematic review. *Arq Bras Oftalmol* 2019; 82: 436-445.
17. Essa L, Laughton D, Wolffsohn J. Can the optimum artificial tear treatment for dry eye disease be predicted from presenting signs and symptoms? *Cont Lens Anterior Eye* 2018; 41: 60-68.

¿CUÁL ES LA FUNCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS DEL OJO SECO?

Si bien el presente consenso se ha centrado en el rol de las lágrimas artificiales y su función en el manejo terapéutico del ojo seco, también se han revisado las principales estrategias terapéuticas no farmacológicas. Éstas van desde las maniobras de masaje e higiene palpebral, tratamientos mediados por dispositivos médicos, hasta consideraciones sobre estilo de vida y nutrición. En este capítulo no se mencionarán marcas ni nombres particulares de productos comerciales, pero se especificarán los fundamentos y/o principios que sirven de sustento para su utilización, quedando en el listado de referencias los datos para que el lector interesado pueda profundizar sobre el tema. Asimismo, se desea destacar que en cada país existen aspectos regulatorios que pueden ser diferentes, por lo que un dispositivo puede estar autorizado en un país pero en otro no. Esto no necesariamente se relaciona con la eficacia o seguridad de un dispositivo sino que está en relación con el interés del fabricante y/o las empresas importadoras/distribuidores en realizar los trámites administrativos en cada país. Siempre antes de utilizar un procedimiento terapéutico se recomienda verificar con la entidad regulatoria local y las entidades científico-académicas que pudieran en todo caso avalar el uso *off-label* de algún dispositivo y/o tratamiento.

A. Párpados, vías lagrimales y tratamientos mediados por dispositivos médicos

Introducción

Como se verá a continuación, varias de estas estrategias terapéuticas se orientan al cuidado de los párpados, considerando que la disfunción de glándulas de Meibomio es (DGM) una de las cau-

sas más frecuentes de ojos secos. Revisaremos en primer lugar algunos conceptos para comprender los fundamentos terapéuticos del ojo seco en relación a la disfunción de dichas glándulas. En 2011, el *International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction* convocado por la *Tear Film and Ocular Surface Society* propuso una definición de la disfunción: “La disfunción es una anomalía crónica y difusa de las glándulas de Meibomio, comúnmente caracterizada por la obstrucción del conducto terminal y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular. Esto puede dar lugar a una alteración de la película lagrimal, síntomas de irritación ocular, inflamación clínicamente aparente y enfermedad de la superficie ocular”¹. Desde entonces se han desarrollado diversos dispositivos para el diagnóstico y el tratamiento de la DGM, lo que implica una nueva variedad de recursos terapéuticos que podrán elegirse y/o combinarse acorde con cada paciente y en función de la gravedad de la afección.

La fluidez del meibum es esencial para el drenaje eficaz de las estructuras glandulares y su distribución en la superficie ocular². Mientras que el meibum de personas sanas tiene una temperatura de transición de fase de unos 28°C, se ha observado que el meibum de pacientes con disfunción de glándulas de Meibomio necesita 32°C para alcanzar la misma fluidez³⁻⁴. Esta diferencia en la temperatura de transición equivale a consistencias sustancialmente diferentes del meibum a temperaturas fisiológicas en las que los párpados suelen mantener una temperatura en torno de los 33°C⁴⁻⁵. La diferencia en las propiedades del meibum también se observa a temperaturas más elevadas. El meibum de sujetos con DGM mostró una viscosidad similar a 38,5°C que el meibum

de pacientes sanos calentado a 36,0°C^{4,6}. Por lo tanto, muchos tratamientos de DGM están basados en aumentar la temperatura de los párpados, ya que de esta forma se reduce la viscosidad y se facilita la secreción de meibum de la estructura glandular^{4,7-8}. La aplicación de calor en los párpados favorece la fusión del meibum alterado de los pacientes con DGM y la dilatación de los orificios glandulares, favoreciendo que la secreción oleosa fluya sin restricciones como sucede en los individuos sanos. Recientemente se ha descubierto que la temperatura mínima efectiva para esta terapia es de 41,5°C⁶.

Se pueden utilizar varios métodos para suministrar calor y humedad a los párpados y diluir la secreción de las glándulas de Meibomio: desde métodos caseros, como la aplicación de toallas o compresas calientes sobre los párpados cerrados, hasta dispositivos médicos capaces de mantener la temperatura adecuada de forma estandarizada y reproducible⁹. Veremos a continuación algunos de estos métodos con mayor detalle.

Compresas calientes

En un estudio se observó que la aplicación de una toalla caliente a 45°C durante un total de al menos cuatro minutos, con sustitución de la toalla por una nueva a la misma temperatura cada dos minutos, producía un calentamiento de los párpados suficiente para derretir el meibum en individuos con DGM¹⁰. Pero es probable que un procedimiento de este tipo no sea reproducible y confiable para la realización de una terapia de compresas calientes por parte de todos los pacientes en su domicilio. Por lo tanto, aunque la aplicación de una toalla caliente es el método más sencillo de tratamiento con compresas calientes, este enfoque no se ha estandarizado para el tratamiento de la DGM y los pacientes aplican la toalla durante distintos tiempos a distintas temperaturas y con distintos grados de cumplimiento⁹⁻¹³. Además, a pesar de la eficacia demostrada de las compresas calientes en muchos estudios clínicos, el cumplimiento suele ser escaso debido al tiempo necesario y a la dificultad de mantener la temperatura de la compresa durante un período prolongado⁷.

Mascarillas térmicas y dispositivos de aire caliente húmedo con cámara basados en vapor y en calor radiante

Algunos dispositivos pueden ser manipulados por los propios pacientes en casa, utilizando el microondas o el horno para calentar las mascarillas. Otros modelos se fabrican para ser utilizados en la consulta del médico. Se estudiaron varias máscaras, demostrando su eficacia y superioridad sobre el uso de compresas y toallas calientes, y también hay informes de beneficios en cuanto a la posible reducción de la cantidad de *Demodex folliculorum*¹⁴⁻¹⁵. Algunas mascarillas producen calor mediante una reacción térmica sostenida que proporciona una temperatura de 35° a 50°C durante 10 a 30 minutos en un plazo de 30 a 60 segundos inmediatamente después de su activación y pueden reutilizarse¹⁶⁻¹⁹. Lo mismo aplica al uso de antifaces térmicos electrificados, controlando la temperatura (ideal, 45°C) y el tiempo de aplicación (10-15 minutos) a través de un controlador digital. Algunos modelos de antifaces eléctricos también dan la opción de calor seco o húmedo y masaje²⁰⁻²¹. La accesibilidad económica a ellos hoy en día es factible por la gran cantidad de oferta en el mercado mundial en línea.

Dispositivos de aire caliente húmedo con cámara basados en vapor y en calor radiante

Manteniendo el concepto de utilizar calor, se han desarrollado dispositivos térmicos como las cubiertas oculares térmicas que suelen considerarse la primera línea de tratamiento de la disfunción de glándulas de Meibomio, procedimientos clasificados en el estadio I de la estrategia de gestión del TFOS DEWS II para la disfunción leve²². Requieren de un uso y un cumplimiento diarios para mantener su eficacia. Las gafas con cámara de humedad se clasificaron en el estadio 2 de la estrategia TFOS DEWS II para el tratamiento del ojo seco²³. Existen en el mercado diferentes diseños de gafas con perfiles de calentamiento activo o calor latente para calentar el margen palpebral con el fin de facilitar el drenaje y desobstruir los orificios de las glándulas de Meibomio. Algunos dispositivos utilizan elementos térmicos precalentados para templar los insertos anulares humedecidos, de

modo que el interior de las gafas alcance el 100% de humedad y la temperatura deseada de unos 42°C. Las gafas deben enchufarse a una toma de corriente durante 15 minutos antes de su aplicación para permitir que los elementos térmicos alcancen los 50°C²⁴. Las gafas permiten a los pacientes parpadear libremente favoreciendo la excreción natural de meibum. Los dispositivos de calentamiento de párpados con cámara de aire caliente y húmedo parecen ser seguros y eficaces para elevar la temperatura de los párpados a niveles terapéuticos de manera controlada y mejorar los signos y síntomas del ojo seco en estudios a corto y largo plazo. En los estudios de tratamiento, los síntomas mejoraron sistemáticamente con 2 semanas a 3 meses de tratamiento, mientras que la mejoría de los signos clínicos varió según los estudios, aunque no está claro si aportan un beneficio mayor que otras terapias de calentamiento de los párpados⁴.

Dispositivos de calor y presión

Similar a lo comentado anteriormente, algunos dispositivos utilizados para el tratamiento de la DGM dirigidos a casos moderados y graves pueden proporcionar simultáneamente una combinación de calor y además ejercen presión durante un tiempo variado, demostrando lograr una mejoría de los síntomas y de la estabilidad de la película lagrimal²⁵⁻²⁶. Debido a la capacidad de estos dispositivos para mantener la mejoría de los signos y síntomas del ojo seco durante un largo período de tiempo, pueden ser adecuados para pacientes que no se adhieren al tratamiento diario con compresas calientes. La mayoría de estos dispositivos utilizan componentes desechables al final de cada sesión, lo que aumenta el coste de este tipo de tratamiento. Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad, sus características patológicas asociadas, la adhesión del paciente al tratamiento, los costes y los posibles efectos adversos deben tenerse en cuenta a la hora de tomar decisiones sobre qué método utilizar²²⁻²⁷.

Expresión manual de las glándulas de Meibomio

La expresión física de las glándulas de Meibomio con fines terapéuticos es un procedimiento que se lleva a cabo en la consulta desde

hace al menos un siglo, la que se consigue apretando con fuerza los párpados entre sí o entre un objeto rígido (como un bastoncillo de algodón o una paleta metálica) en la superficie interna del párpado y el dedo pulgar u otro objeto rígido en la superficie externa⁹. La cantidad de fuerza necesaria para exprimir las glándulas obstruidas puede ser considerable, variable dependiendo el caso y suele estar limitada por el dolor asociado²⁸. Sin embargo, a pesar del dolor, varios estudios demostraron la eficacia de la expresión manual de las glándulas de Meibomio para el tratamiento de la DGM^{16-17,24}. Se recomienda realizar el procedimiento diariamente, de preferencia por las noches e inmediatamente después de aplicar el calor sobre los párpados para su mayor eficacia y hasta que se resuelva la disfunción de la glándula⁹.

Higiene del párpado

A menudo se recomienda a los pacientes con DGM que practiquen la higiene de los párpados en combinación con la aplicación de calor y el masaje de los párpados en el entorno doméstico^{25,29}. Debe indicarse a los pacientes que, tras la aplicación de una compresa caliente, se laven los párpados, especialmente alrededor de los cilios, con movimientos laterales de un dedo y con agua tibia o mediante toallitas higiénicas especiales para los párpados. De este modo, se comprobó que el lavado de los párpados y el masaje aumentan la estabilidad de la película lagrimal en pacientes con DGM²⁹. Los productos de limpieza de los párpados, como un limpiador de párpados y un champú para la higiene de los párpados, mejoraron los síntomas oculares y redujeron la inflamación de la superficie ocular en pacientes con blefaritis o DGM. El champú para la higiene de los párpados y la limpieza con pomada oftálmica también mejoraron la estabilidad de la película lagrimal. También se observó que la limpieza con almohadillas oftálmicas mejoraba el estado del margen del párpado en lo que respecta a la tinción del margen del párpado y la expresión de las glándulas de Meibomio²⁹. Asimismo, la higiene de los párpados se considera importante debido a la asociación de los ácaros *Demodex* con la DGM³⁰. La práctica a largo plazo de la higiene

de los párpados es necesaria en individuos con infestación por *Demodex*, ya que se trata de una afección crónica que requiere un tratamiento crónico; veremos en el próximo capítulo que además de la higiene se pueden utilizar productos farmacológicos tópicos para mejorar la eficacia terapéutica¹⁴⁻¹⁵.

Sondaje intraductal

El procedimiento de sondaje intraductal con una microcánula se realiza en la consulta y tiene por finalidad abrir los orificios de la glándula y ofrecer alivio sintomático a los pacientes con DGM obstructiva. Este procedimiento, realizado con la ayuda de la lámpara de hendidura, consiste en pasar una sonda de 2 mm directamente en el orificio de cada glándula para permitir la salida del meibum³¹. Este procedimiento es invasivo y doloroso, y puede causar algunas alteraciones como hemorragia del párpado y además algunos pacientes pueden requerir repetidas sesiones de tratamiento³²⁻³³. La mayoría de los estudios que han evaluado este procedimiento cuentan con períodos de seguimiento cortos y no se ha comparado con otros tratamientos como el calentamiento de los párpados, la higiene de los párpados o la expresión de las glándulas de Meibomio. Por lo tanto, son necesarios más estudios para confirmar la seguridad y eficacia de este procedimiento a mediano y largo plazo³¹⁻³³.

Tapones lagrimales y canaliculares

El fundamento de este tratamiento consiste en obtener la obstrucción del drenaje lagrimal para retener las lágrimas en la superficie ocular. La oclusión, que originalmente se realizaba quirúrgicamente mediante sutura y después por cauterización puntal, ha sido sustituida en gran medida por los tapones de silicona y su eficacia para el tratamiento de los signos y síntomas del ojo seco se demostró rápidamente³⁴. La principal indicación de los tapones lagrimales es la sequedad ocular moderada o grave por deficiencia de componente acuoso. Permiten mejorar los signos clínicos y el estado de la superficie ocular

al tiempo que disminuyen el uso de sustitutos lagrimales, que complementan en pacientes mal controlados³⁴. El desarrollo de nuevos materiales biocompatibles seguidos de materiales absorbibles ha mejorado considerablemente la tolerancia de estos dispositivos como también su colocación. Estas mejoras han ampliado las indicaciones a diferentes desórdenes de la superficie ocular³⁵. Sin embargo, un meta-análisis criticó la heterogeneidad de las metodologías utilizadas en los estudios clínicos existentes ya que impedía extraer evidencia científica confiables³⁶.

El uso de tapones lagrimales en la DGM es controvertido y el número de publicaciones sobre el tema es muy limitado³⁷. Con o sin disfunción, los tapones dieron lugar a una extensión más homogénea de la película lagrimal y a un aumento del grosor de la capa lipídica, lo que sugiere la posible utilidad de los tapones lagrimales en la disfunción sin inflamación importante, especialmente cuando existe una deficiencia acuosa asociada³⁷. La oclusión puntal es también una terapia coadyuvante muy útil para las enfermedades inmunitarias con afectación de la superficie ocular y se ha demostrado su eficacia en el ojo seco asociado al síndrome de Sjögren³⁸⁻³⁹, en la queratoconjuntivitis límbica superior y en la afectación ocular de la enfermedad de injerto contra huésped^{38, 40-42}. La oclusión también tiene cabida en el tratamiento de la conjuntivitis cicatricial asociada a enfermedades dermatobullosas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y penfigoide de membranas mucosas ocular)⁴³. No obstante, la gravedad de estas enfermedades requiere de una combinación de enfoques terapéuticos y se recomienda no insertar los tapones hasta que la inflamación de la superficie ocular esté controlada⁴⁴. Los tapones lagrimales están contraindicados en pacientes con alergia al material, casos con obstrucción de las vías lagrimales, ectropión o infección ocular activa (conjuntivitis, queratitis), habiéndose informado entre sus complicaciones la pérdida y extrusión parcial, el síndrome de lágrima tóxica, el granuloma piógeno, la epífora, la estenosis puntal, la irritación local, la migración distal y la canaliculitis^{7, 13, 45}.

Luz pulsada intensa

La tecnología de luz pulsada intensa (IPL) fue utilizada inicialmente por dermatólogos y cirujanos plásticos para rejuvenecimiento, hiperpigmentación, problemas vasculares, entre otras patologías, pero hace más de dos décadas se describieron pacientes con rosácea tratados con luz pulsada intensa e informaron de una mejoría de los síntomas del ojo seco. Desde entonces, numerosos estudios han confirmado que la terapia con luz pulsada combinada con la expresión de las glándulas de Meibomio puede mejorar los síntomas, las características de la película lagrimal y los signos clínicos de la DGM⁴⁶⁻⁴⁹.

Los sistemas de luz pulsada intensa contienen fuentes de luz de alta intensidad que emiten luz policromática y no coherente, que va del espectro visible (515 nm) al espectro infrarrojo (1200 nm). La luz se dirige al tejido y la estructura diana la absorbe selectivamente produciendo calor. Se pueden seleccionar las longitudes de onda adecuadas en función de la absorción y la profundidad de penetración de la luz, y se pueden elegir filtros específicos, con lo que se produce un suministro selectivo de calor. La longitud de onda producida puede interactuar con diversos cromóforos, como la melanina (400-750 nm) y la hemoglobina (578 nm)⁴⁷. La luz pulsada intensa disminuye la inflamación en pacientes con enfermedad de ojo seco secundaria a DGM al dirigirse a esta vía a través de la lisis fototérmica selectiva, que coagula las telangiectasias del margen del párpado interrumpiendo la liberación de marcadores inflamatorios. Sus mecanismos subyacentes pueden inducir un efecto térmico, permitiendo la licuefacción del meibum y su posterior excreción. La reducción de los niveles de IL-17 e IL-6 puede tener una correlación significativa con la mejoría de los signos y síntomas⁴⁸.

Debe evaluarse el fototipo del paciente (Fitzpatrick) para ajustar los parámetros^{47, 49-50}. Los pacientes con piel más clara (puntuación de Fitzpatrick más baja) requieren de más energía que los de piel más oscura. Los parámetros como el filtro, la longitud de onda, la duración del pulso y la fluencia se seleccionan en función del objetivo que se desee alcanzar. La mayoría de los dispositivos, por motivos de seguridad, no recomiendan

el tratamiento con luz pulsada intensa en pacientes con piel más oscura (por encima de IV). Sin embargo, se han aprobado nuevos dispositivos para su uso en fototipos V con energía reducida⁴⁹. Igualmente antes de iniciar la sesión se debe examinar toda la cara del paciente y cubrir las lesiones pigmentadas^{46, 50}. Se realiza una limpieza de la región a tratar (infraorbitaria y temporal) y se colocan protectores oculares. A continuación se aplica gel de ultrasonidos en las regiones infraorbitaria y temporal para proteger la piel y conducir la luz, aunque el uso de gel no siempre es necesario. Durante los destellos, tanto el médico como el paciente llevan gafas protectoras. El número de pulsos (normalmente de 4 a 6) varía según las indicaciones de cada fabricante. El número de tratamientos también es un factor esencial. Las pruebas actuales sugieren que la eficacia de la terapia con luz pulsada intensa está relacionada con el número de sesiones. Cada ciclo de tratamiento consta de 3 o 4 sesiones (normalmente cada tres semanas) que pueden ir seguidas de una sesión de mantenimiento al cabo de 4 a 12 meses. Se recomienda una consulta de seguimiento seis meses después del último tratamiento. Al final de cada procedimiento puede realizarse una expresión manual de las glándulas de Meibomio bajo la lámpara de hendidura⁴⁹.

En un estudio prospectivo multicéntrico se comparó la eficacia de la luz pulsada intensa combinada con la expresión de las glándulas de Meibomio y el calor local instantáneo combinado con la expresión para tratar la DGM. Se concluyó que la luz pulsada intensa combinada con la expresión de las glándulas de Meibomio era significativamente más eficaz que las compresas calientes simultáneas seguidas de expresión, lo que sugiere que la luz pulsada contribuye realmente a mejorar los signos y síntomas de la disfunción lagrimal evaporativa⁵⁰. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados cuyo objetivo era evaluar la seguridad y eficacia de la luz pulsada intensa combinada con la expresión de glándulas de Meibomio concluyó que la combinación es más segura y eficaz que la expresión sola en el tratamiento de pacientes con ojo seco relacionado con la DGM⁵¹. Según la bibliografía, la luz pulsada intensa debe realizarse en casos

de ojo seco refractaria a las modalidades de tratamiento convencionales, como la higiene de los párpados, el uso de lubricantes y el masaje, habiéndose demostrado que es una opción segura en los tipos de piel I-IV cuando se siguen correctamente los protocolos de seguridad, sin tener efectos adversos relevantes⁴⁹⁻⁵⁰. La mayoría de los estudios muestran mejoría de los síntomas y de los indicadores objetivos como el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TBUT) y el grosor de la capa lipídica⁵².

También se ha estudiado la terapia con luz pulsada pero de baja intensidad (LLLT). Ésta es un tipo de fotobiomodulación en la que se aplica luz roja monocromática de baja potencia durante un período más prolongado, lo que favorece la reparación tisular y reduce la inflamación⁵³. Se realizó un estudio observacional en el que se comparó el tratamiento de IPL solo con el tratamiento de luz pulsada intensa más luz pulsada de baja intensidad para evaluar la seguridad y la eficacia. Los resultados mostraron la eficacia objetiva y subjetiva de la intensa en el tratamiento de pacientes con DGM, que puede estar asociada con una menor inflamación de los párpados y una mejor calidad de la película lagrimal después del tratamiento. Se concluyó que la luz pulsada intensa es eficaz y segura en el tratamiento de la disfunción, y su combinación con la de baja intensidad puede mejorar aún más la función de la glándula lagrimal y la producción de lágrimas, pero se requieren más estudios para confirmar este hallazgo⁵³.

Otros tratamientos no farmacológicos

Existen más opciones que se están evaluando para el manejo del ojo seco mediante dispositivos y/o procedimientos diferentes a los farmacológicos, incluso muchos de los cuales se plantean por el momento como terapias alternativas, tal como describió Mittal⁵⁴. En ese trabajo se incluyen la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, la estimulación magnética transcraneal, la terapia con células madre o la terapia con jalea real, bloqueos nerviosos cutáneos, toxina botulínica e incluso la acupuntura y agentes antibacterianos tópicos como la miel de Manuka, el factor de cre-

cimiento nervioso, los productos ricos en plaquetas, la neurotización corneal y los ácidos grasos poliinsaturados. También hay varias opciones quirúrgicas, destacando como la más tradicional a la tarsorrafia, particularmente en casos de lagofthalmos con queratopatía por exposición⁵⁵. Incluso el uso de lentes de contacto terapéuticas también puede resultar un complemento en algunas etapas severas de afectación epitelial persistente o las nuevas aplicaciones que se están evaluando, principalmente en las lentes de apoyo escleral⁵⁶. Sin duda, estas opciones deberán actualizarse en un futuro cercano.

Este consenso sólo cumple la función de informar que esta área terapéutica existe y está en franca expansión, algo que se origina en general por los grandes avances tecnológicos de las últimas décadas y por el impulso que tiene la investigación en este sector de las ciencias de la visión.

B. Consideraciones sobre el estilo de vida y el entorno local

En 2023, la *Tear Film Ocular Surface Society* (TFOS) publicó un informe completo donde se revisaron detalladamente la relevancia y el impacto que tiene el estilo de vida y el entorno local de una persona en relación con los desórdenes de la superficie ocular⁵⁷. El estilo de vida define la forma como vivimos. Nuestra manera de vivir puede influir en nuestro entorno. También ese entorno puede influir en nuestra forma de vivir y ambos pueden afectar a nuestra salud. El medioambiente de nuestro mundo está cambiando por múltiples factores, pero principalmente en relación con los cambios en la industria agroalimentaria mundial, la utilización de recursos energéticos, nuevas tecnologías de construcción y desarrollos arquitectónicos, junto a nuevas tecnologías que tienden a la digitalización de nuestro entorno. A partir de estos cambios, se han implicado varios factores en el síndrome del ojo seco, como lo son las condiciones desecantes del ambiente, la polución del aire, la nutrición, el uso de dispositivos digitales, los cosméticos, el uso de lentes de contacto, además de los efectos que pueden tener los medicamentos sistémicos y

tópicos a modo de efectos adversos e interacciones^{7,58}. Cada uno de estos aspectos es realmente muy interesante y extenso, por lo cual a continuación simplemente deseamos mencionar conceptos básicos que cualquier médico debe tener presente a la hora de evaluar a un paciente con ojo seco, ya que, independientemente de la terapéutica farmacológica indicada, un medio ambiente desfavorable podrá contrarrestar parcial o totalmente cualquier esfuerzo médico. Conocer y pensar sobre estos aspectos expresan que también son temas para indagar dentro del interrogatorio médico en el proceso de la anamnesis inicial. Sólo a modo de ejemplo es importante conocer el ámbito laboral, las horas de uso de dispositivos digitales y los aspectos relacionados con la cantidad y la calidad del sueño en la vida de un paciente con ojo seco.

La tecnología y la digitalización de contenidos está cambiando la forma en la cual nos relacionamos, aprendemos, trabajamos y nos entretendemos. El uso prolongado de dispositivos digitales y pantallas de ordenador reduce significativamente la tasa de parpadeo e induce tensión ocular⁵⁸. La humidificación es esencial junto con un parpadeo activo y deliberado. Ciertas actividades profesionales son peligrosas, por lo que los empleados deben tomar precauciones con cuidado ante la reducción de la producción de lágrimas o el aumento de la tasa de evaporación. Algunos medicamentos reducen la producción de lágrimas, principalmente los prescritos para la hipertensión, la depresión, la isotretinoína o los antihistamínicos⁵⁹⁻⁶⁰.

Un estudio realizado por Morthen *et al.* concluyó que la enfermedad del ojo seco tiene un impacto significativo en el funcionamiento laboral, el ausentismo y la preocupación por la pérdida del empleo. Además, el ojo seco muy sintomático tenía un impacto sustancial en el funcionamiento laboral, comparable al de la depresión. Resulta especialmente interesante el hecho de que el ojo seco no diagnosticado se asocia a un funcionamiento laboral inferior al del ojo seco diagnosticado con una carga sintomática similar⁶¹.

Lo comentado hasta aquí es sólo para expresar la importancia que tienen estos temas en el cuidado de la salud ocular y su impacto en la

superficie ocular y el ojo seco. Tomar acciones educativas con la población son a la vez acciones preventivas y terapéuticas, ya que la modificación de cualquier aspecto en el estilo de vida que se considere un potencial factor de riesgo, podrá ser de gran utilidad para complementar el cuidado de una persona con ojo seco ya establecido y/o evitar que una alteración transitoria de la superficie ocular en una persona sana se transforme en una patología crónica, que a su vez afecte la calidad de vida de la persona.

C. Dieta y complementos nutricionales

Recién mencionamos aspectos del estilo de vida y el entorno de una persona y cómo estos pueden relacionarse con desórdenes de la superficie ocular desencadenando una patología; pero no se mencionó el tema de la alimentación, un aspecto altamente relevante que fue considerado por Markoulli *et al.* en un capítulo aparte dentro del informe de TFOS 2023 sobre el estilo de vida y su impacto en la superficie ocular⁶². La alimentación —como acto voluntario— y la nutrición —como capacidad involuntaria y fisiológica de aprovechar los nutrientes adquiridos al alimentarnos— resultan muy relevantes a la hora de estudiar y comprender los problemas de la superficie ocular. Además, existe un variado y extenso grupo de productos comerciales que buscan complementar la dieta y la nutrición de una persona y que no entran ni dentro de la definición de alimentos ni de medicamentos, sino que se denominan *nutracéuticos*. A continuación mencionaremos algunos de los conceptos conocidos y que la evidencia científica ha corroborado, junto a principios de la alimentación y a los aspectos nutricionales más relevantes en relación con el ojo seco. Pero en realidad, en cada persona en particular se deberá evaluar mediante estudios médicos y análisis bioquímicos cuál es el o los nutrientes que deben estabilizarse o complementarse. No siempre se trata de un déficit de un nutriente en particular, sino que generalmente es un desequilibrio entre micronutrientes generado por múltiples causas, incluso por trastornos digestivos de malabsorción; por lo

que si eso no se investiga y se maneja de forma interdisciplinaria, ni la buena alimentación ni un suplemento multivitamínico podrá aprovecharse hasta solucionar el trastorno digestivo de base, como puede ser la realización del diagnóstico y manejo terapéutico de la enfermedad celíaca⁶³. Dado que excede el objetivo de este consenso, en este trabajo no se mencionan dosis, proporciones ni marcas de productos comerciales de suplementos nutricionales, con la función de resaltar que un suplemento nutricional no es un placebo, sino que es un complemento de la terapéutica para el tratamiento del ojo seco que debe indicarse en los casos apropiados. En muchos pacientes puede ser recomendable y necesario realizar la interconsulta con un especialista en nutrición.

Agua

Ciertamente la mayor parte de nuestro cuerpo está formado por agua, por lo que es simple comprender que ante un desbalance hídrico podría llegar a un estado que pudiera afectar nuestra producción de lágrimas, pero no está claro que tomar agua en abundancia resulte un factor protector del ojo seco. De hecho, su exceso podría resultar perjudicial, como concluyeron Nguyen *et al.* en un estudio donde evaluaron a más de 50.000 participantes y demostraron que el consumo normal de agua no se asoció a una disminución del riesgo de tener ojo seco, pero encontraron que en las personas con mayor consumo de agua existía una mayor expresión de síntomas relacionados la sequedad ocular⁶⁴. Este estudio resulta muy interesante principalmente para incentivar el estudio de este tema, pero a su vez es muy complejo de abordar por lo dinámico de nuestro metabolismo y por la gran cantidad de factores muy difíciles de homologar entre la población de estudio, que podrían afectar las observaciones, como ser el estado metabólico de cada persona, algo particular y variable. Por lo tanto, aunque es un buen consejo médico sugerir beber abundante agua, es necesario tener presente que su exceso en ciertas personas podría no ser beneficioso para el ojo seco, al contrario de lo que por sentido común se podría pensar.

Ácidos grasos

Los omega-3 y omega-6 son ácidos grasos esenciales poliinsaturados que se absorben de los alimentos y que están incluidos en todas las membranas celulares del cuerpo; sin embargo, el omega-3 compite con el omega-6 para su inclusión según su ingesta dietética⁶⁵. El ácido araquidónico —que es uno de los componentes de los ácidos grasos omega-6— se transforma en mediadores proinflamatorios una vez que estímulos externos activan las células. Este mediador disminuye cuando el omega-3 desplaza al omega-6 como resultado del aumento en la ingesta de omega-3. Este es el principal mecanismo antiinflamatorio del omega-3 y clínicamente se observó una relación entre la proporción de omega-6 a omega-3 y la estabilidad de la película lagrimal, donde aumentar esta proporción exacerba los síntomas de la enfermedad de ojo seco y, por otra parte, sus signos y síntomas mejoraron con un mayor consumo de suplementos dietéticos de omega-3. Se recomienda una dosis oral de 500 mg/día de ácidos grasos omega-3 (ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y ácido alfa-linolénico) para pacientes con ojo seco asociado a trastornos inflamatorios autoinmunitarios sistémicos. También hay datos de que aumentar la ingesta de ácidos grasos omega-3 puede incrementar el riesgo de cáncer de próstata. De hecho, este es un aspecto que sigue generando controversias, como se observa en la revisión sistemática de la serie Cochrane publicada en 2019, que investigó el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 y concluyó que tras haber evaluado la evidencia disponible en ese entonces, el omega-3 tenía una potencial utilidad, pero con datos que resultan inconsistentes e insuficientes⁶⁵. Esto es algo que sucede muchas veces en la ciencia, sobre todo en estudios que son complejos de realizar, ya que se requiere de una muestra extensa de personas participando con un largo período de seguimiento. De hecho, en 2022, en una nueva revisión sistemática que analizó nuevos estudios que incluyeron sólo ensayos clínicos aleatorizados y controlados de más de 1.100 casos, concluyeron que existía

evidencia suficiente —considerando la metodología GRADE— de que la suplementación con omega-3 mejoraba los síntomas de ojo seco⁶⁶. Brevemente, la razón por la que el omega-3 tiene un rol en el tratamiento del ojo seco es por su efecto antioxidante⁶⁷.

Suplementos de vitamina D

La relevancia de la vitamina D en la salud está principalmente relacionada con el metabolismo óseo; sin embargo, también tiene un rol en la superficie ocular dado que existe suficiente evidencia que ha mostrado que su déficit se asoció al aumento de síntomas de ojo seco como también a una disminución del tiempo de ruptura lagrimal⁶⁸. También, su suplementación mediante nutracéuticos se asoció con mejoría, aunque resulta más complejo terminar de comprender realmente su mecanismo de acción detallado, habiéndose postulado que su efecto benéfico estaría mediado por la mejora del sistema inmune de la superficie ocular inhibiendo la secreción de citoquinas proinflamatorias en lágrimas y favoreciendo el medio antioxidante.

Es interesante destacar que este déficit de vitamina D y su impacto en el ojo seco también están en contexto con la falta de exposición al sol en actividades laborales o entornos de vida que limitan la vida al aire libre, lo que es más severo en mujeres en estado posmenopáusico⁶⁹⁻⁷⁰.

Vitamina A

El trabajo publicado por Faustino *et al.* realizó una muy interesante revisión de la función de la vitamina A en el ojo, destacando que su déficit ocasiona una alteración severa de la superficie ocular denominada xeroftalmía⁷¹. En este cuadro se produce una sequedad ocular extrema que además, y aun en la actualidad, también es una causa de ceguera en algunas regiones del mundo, principalmente por desnutrición infantil y alteraciones en el desarrollo del sistema visual⁷². Por lo tanto, al considerar la utilización de este suplemento en los casos indicados, existen beneficios terapéuticos que exceden al

problema del ojo seco, resaltando aún más su relevancia.

Zinc

La función de este micronutriente a nivel ocular está muy estudiada y asociada a su efecto antioxidante y principalmente protector de procesos degenerativos de la retina^{67, 73}. Su función específica en cuanto a desórdenes de la superficie ocular en general y a la enfermedad del ojo seco es algo más bien confuso en la actualidad, aunque se están estudiando formulaciones nutracéuticas donde se combina con otros nutrientes⁷⁴. En la actualidad no hay evidencia suficiente para comprender completamente el rol del zinc en el ojo seco, aunque posiblemente juegue una posición relevante en la inmunobiología de la superficie ocular.

Luteína y zeaxantina

Como mencionamos con el zinc, la luteína y la zeaxantina son dos micronutrientes cuyo rol se ha estudiado y asociado a la degeneración macular asociada a la edad⁷⁵. Se trata de sustancias con efecto antioxidante, por lo que justamente se considera que también pueden ser propicias como complemento en formulaciones de nutracéuticos específicamente desarrollados para el ojo seco, aunque los más recientes estudios se orientan a investigar su aplicación directamente tópica en superficie ocular⁷⁶⁻⁷⁸.

Microbioma intestinal

La relevancia del microbioma intestinal en la salud en general es un tema actual, extenso y en crecimiento, que también abarca su repercusión en la superficie ocular y en el ojo seco⁷⁹⁻⁸³. Su alteración podrá afectar la absorción de los nutrientes, pero también a una homeostasis psico-neuro-inmuno-endocrina, por lo que su comprensión y manejo es relevante en enfermedades autoinmunes que producen ojo seco, como sucede con el síndrome de Sjögren e incluso con el penfigoide de las membranas mucosas. En el

trabajo de revisión de Muravchik se abordó este tema de manera integral, pensando en la relevancia del microbioma en el contexto de una oftalmología sistémica, algo que se justifica especialmente en el abordaje de los problemas de la superficie ocular por su relación con otras alteraciones sistémicas y el medioambiente, como hemos visto previamente en este trabajo⁸³.

Conceptos finales

Existen varias opciones terapéuticas que no son farmacológicas y que el médico oftalmólogo debe conocer, ya que pueden ser fundamentales para el tratamiento del ojo seco. Generalmente, la mayoría de las terapias para ojo seco mediadas por dispositivos resultan complementarias a los tratamientos farmacológicos, recomendaciones relacionadas con el estilo de vida y con la nutrición adecuada. Tanto para el uso de dispositivos como para la prescripción de productos nutracéuticos se deberá constatar en cada país su debido registro ante las entidades regulatorias para evitar su indicación inadecuada o un uso no autorizado. En el caso de ser dispositivos autorizados en su región, resulta relevante adherirse a las indicaciones del uso establecidas por el fabricante. En el caso de suplementos nutricionales, para su empleo adecuado debe considerarse la interconsulta con el especialista en nutrición a fin seleccionar la proporción adecuada de nutrientes que no siempre están disponibles en formulaciones multivitamínicas. Finalmente, todos los mencionados son aspectos terapéuticos muy interesantes, sostenidos por un gran auge de investigaciones y desarrollos que está generando cambios dinámicos en conceptos y conocimientos, por lo que es relevante mantenerse actualizado y realizar una lectura crítica y cautelosa para identificar las evidencias científicas que sustenten nuestras futuras toma de decisiones.

Sinopsis

Información actual

- Existen tratamientos no farmacológicos del ojo seco que son de gran utilidad complementaria.

- Destacar que el cuidado de los párpados y las vías lagrimales se pueden realizar mediante variados dispositivos médicos.
- El medio ambiente, el estilo de vida, la dieta y la posibilidad de utilizar complementos nutricionales deben ser siempre considerados.

Necesidades futuras

- Incrementar estudios de alto nivel de evidencia sobre dispositivos médicos, como también realizar controles de su funcionamiento en el tiempo.
- Unificar aspectos regulatorios en América Latina sobre dispositivos médicos para el tratamiento del ojo seco.
- Realizar y/o monitorear el nivel de evidencia de estudios sobre ojo seco y productos nutricionales, alimentación, estilo de vida y medio ambiente.

Referencias

1. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1922-1929.
2. Butovich IA. Meibomian glands, meibum, and meibogenesis. *Exp Eye Res* 2017; 163: 2-16.
3. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC *et al.* Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 3805-3817.
4. Magno MS, Olafsson J, Beining M *et al.* Chambered warm moist air eyelid warming devices: a review. *Acta Ophthalmol* 2022; 100: 499-510.
5. Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids: a review. *Curr Eye Res* 2008; 33: 405-420.
6. Borchman D. The optimum temperature for the heat therapy for meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2019; 17: 360-364.
7. Jones L, Downie LE, Korb D *et al.* TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017; 15: 575-628.

8. Asbell PA, Stapleton FJ, Wickström K *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the clinical trials subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2065-2085.
9. Geerling G, Tauber J, Baudouin C *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2050-2064.
10. Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV *et al.* Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci* 2008; 85: 675-683.
11. Bitton E, Lacroix Z, Léger S. In-vivo heat retention comparison of eyelid warming masks. *Cont Lens Anterior Eye* 2016; 39: 311-315.
12. Lacroix Z, Léger S, Bitton E. Ex vivo heat retention of different eyelid warming masks. *Cont Lens Anterior Eye* 2015; 38: 152-156.
13. Blackie CA, McMonnies CW, Korb DR. Warm compresses and the risks of elevated corneal temperature with massage. *Cornea* 2013; 32: e146-e149.
14. Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-Mckernan A. The efficacy of warm compresses in the treatment of meibomian gland dysfunction and *Demodex folliculorum* blepharitis. *Curr Eye Res* 2020; 45: 563-575.
15. Arita R, Morishige N, Shirakawa R *et al.* Effects of eyelid warming devices on tear film parameters in normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2015; 13: 321-330.
16. Lam SM, Tong L, Duan X *et al.* Longitudinal changes in tear fluid lipidome brought about by eyelid-warming treatment in a cohort of meibomian gland dysfunction. *J Lipid Res* 2014; 55: 1959-1969.
17. Sim HS, Petznick A, Collaborative Research Initiative for Meibomian Gland Dysfunction (CORIM) *et al.* A randomized, controlled treatment trial of eyelid-warming therapies in meibomian gland dysfunction. *Ophthalmol Ther* 2014; 3: 37-48.
18. Wang MTM, Jaitley Z, Lord SM, Craig JP. Comparison of self-applied heat therapy for Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 2015; 92: e321-e326.
19. Wang MTM, Gokul A, Craig JP. Temperature profiles of patient-applied eyelid warming therapies. *Cont Lens Anterior Eye* 2015; 38: 430-434.
20. Bzovey B, Ngo W. Eyelid warming devices: safety, efficacy, and place in therapy. *Clin Optom (Auckl)* 2022; 14: 133-147.
21. Vigo L, Pellegrini M, Carones F *et al.* Short-term effects of a novel eye mask producing heat and vibration for the treatment of Meibomian gland dysfunction: a pilot study. *J Ophthalmol* 2012; 2021: 1370002.
22. Wang DH, Liu XQ, Hao XJ *et al.* Effect of the meibomian gland squeezer for treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2018; 37: 1270-1278.
23. Craig JP, Nelson JD, Azar DT *et al.* TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 2017; 15: 802-812.
24. Doan S, Chiambaretta F, Baudouin C, ES-POIR study group. Evaluation of an eyelid warming device (Blephasteam) for the management of ocular surface diseases in France: the ESPOIR study. *J Fr Ophthalmol* 2014; 37: 763-772.
25. Gupta PK, Holland EJ, Hovanesian J *et al.* TearCare for the treatment of meibomian gland dysfunction in adult patients with dry eye disease: a masked randomized controlled trial. *Cornea* 2022; 41: 417-426.
26. Hu J, Zhu S, Liu X. Efficacy and safety of a vectored thermal pulsation system (Lipiflow®) in the treatment of meibomian gland dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022; 260: 25-39.
27. Greiner JV. Long-Term (3 year) effects of a single thermal pulsation system treatment on meibomian gland function and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2016; 42: 99-107.
28. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland therapeutic expression: quantifying the applied pressure and the limitation of resulting pain. *Eye Contact Lens* 2011; 37: 298-301.
29. Arita R, Fukuoka S. Non-pharmaceutical treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 2020; 103: 742-755.

30. Gao H, Chen H, Xie HT et al. Changes in meibum lipid composition with ocular Demodex infestation. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10: 6.
31. Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010; 29: 1145-1152.
32. Wladis EJ. Intraductal meibomian gland probing in the management of ocular rosacea. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2012; 28: 416-418.
33. Magno M, Moschowits E, Arita R et al. Intraductal meibomian gland probing and its efficacy in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 2021; 66: 612-622.
34. Best AL, Labetoulle M, Legrand M et al. Punctal and canalicular plugs: indications, efficacy and safety. *J Fr Ophtalmol* 2019; 42: e95-e104.
35. Gilbard JP, Rossi SR, Azar DT, Heyda KG. Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. *CLAO J* 1989; 15: 216-218.
36. Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD006775.
37. Goto E, Tseng SCG. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1897-1905.
38. Liu Y, Hirayama M, Cui X et al. Effectiveness of autologous serum eye drops combined with punctal plugs for the treatment of Sjögren syndrome-related dry eye. *Cornea* 2015; 34: 1214-1220.
39. Sakamoto A, Kitagawa K, Tatami A. Efficacy and retention rate of two types of silicone punctal plugs in patients with and without Sjögren syndrome. *Cornea* 2004; 23: 249-254.
40. Yang HY, Fujishima H, Toda I et al. Lacrimal punctal occlusion for the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 80-87.
41. Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ et al. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea* 2002; 21: 135-139.
42. Sivaraman KR, Jivrajka RV, Sooin K et al. Superior limbic keratoconjunctivitis-like inflammation in patients with chronic graft-versus-host disease. *Ocul Surf* 2016; 14: 393-400.
43. Kaido M, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Punctal occlusion in the management of chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2004; 111: 895-900.
44. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J et al. Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 25-32.
45. Song JS, Woo IH, Eom Y, Kim HM. Five misconceptions related to punctal plugs in dry eye management. *Cornea* 2018; 37 Suppl 1: S58-S61.
46. Dell SJ. Intense pulsed light for evaporative dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 1167-1173.
47. Raulin C, Greve B, Grema H. IPL technology: a review. *Lasers Surg Med* 2003; 32: 78-87.
48. Vergés C, Salgado-Borges J, March de Ribot F. Prospective evaluation of a new intense pulsed light, thermaeye plus, in the treatment of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. *J Optom* 2021; 14: 103-113.
49. Barbosa Ribeiro B, Marta A, Ponces Raimalhão J et al. Pulsed light therapy in the management of dry eye disease: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 3883-3893.
50. Leng X, Shi M, Liu X et al. Intense pulsed light for meibomian gland dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259: 1-10.
51. Yan S, Wu Y. Efficacy and safety of intense pulsed light therapy for dry eye caused by meibomian gland dysfunction: a randomised trial. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 7857-7865.
52. Liu C, Zhou Q, Gao ZQ. Efficacy of intense pulsed light and meibomian gland expression treatments in meibomian gland dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e32292.
53. Marques JH, Marta A, Baptista PM et al. Low-level light therapy in association with intense pulsed light for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 4003-4010.
54. Mittal R, Patel S, Galor A. Alternative therapies for dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32: 348-361.

55. Møller-Hansen M, Utheim TP, Heegaard S. Surgical procedures in the treatment of dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2023; 39: 692-698.
56. Chaudhary S, Ghimire D, Basu S *et al.* Contact lenses in dry eye disease and associated ocular surface disorders. *Indian J Ophthalmol* 2023; 71: 1142-1153.
57. Craig JP, Alves M, Wolffsohn JS *et al.* TFOS lifestyle report introduction: a lifestyle epidemic-ocular surface disease. *Ocul Surf* 2023; 28: 304-309.
58. Wolffsohn JS, Wang MTM, Vidal-Rohr M *et al.* Demographic and lifestyle risk factors of dry eye disease subtypes: a cross-sectional study. *Ocul Surf* 2021; 21: 58-63.
59. Verjee MA, Brissette AR, Starr CE. Dry eye disease: early recognition with guidance on management and treatment for primary care family physicians. *Ophthalmol Ther* 2020; 9: 877-888.
60. Amescua G, Akpek EK, American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cornea and External Disease Panel *et al.* Blepharitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* 2019; 126: P56-P93.
61. Morthen MK, Magno MS, Utheim TP *et al.* The work-related burden of dry eye. *Ocul Surf* 2023; 28: 30-36.
62. Markoulli M, Ahmad S, Arcot J *et al.* TFOS lifestyle: impact of nutrition on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023; 29: 226-271.
63. Uzel MM, Citirik M, Kekilli M, Cicek P. Local ocular surface parameters in patients with systemic celiac disease. *Eye (Lond)* 2017; 31: 1093-1098.
64. Nguyen L, Magno MS, Utheim TP *et al.* The relationship between habitual water intake and dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2023; 101: 65-73.
65. Downie LE, Ng SM, Lindsley KB, Akpek EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD011016.
66. O'Byrne C, O'Keeffe M. Omega-3 fatty acids in the management of dry eye disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2022 Sep 22.
67. Rodella U, Honisch C, Gatto C *et al.* Antioxidant nutraceutical strategies in the prevention of oxidative stress related eye diseases. *Nutrients* 2023; 15: 2283.
68. Chan HN, Zhang XJ, Ling XT *et al.* Vitamin D and ocular diseases: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 4226.
69. Malik D, Garg R, Sethi S *et al.* Serum vitamin D levels and dry eye disease in postmenopausal women: a case-control study at a tertiary care center in rural Haryana. *Int J Appl Basic Med Res* 2023; 13: 83-88.
70. Gorimanipalli B, Shetty R, Sethu S, Khamar P. Vitamin D and eye: current evidence and practice guidelines. *Indian J Ophthalmol* 2023; 71: 1127-1134.
71. Faustino JF, Ribeiro-Silva A, Dalto RF *et al.* Vitamin A and the eye: an old tale for modern times. *Arq Bras Oftalmol* 2016; 79: 56-61.
72. Aghaji AE, Duke R, Aghaji UCW. Inequitable coverage of vitamin A supplementation in Nigeria and implications for childhood blindness. *BMC Public Health* 2019; 19: 282.
73. Blasiak J, Pawlowska E, Chojnacki J *et al.* Zinc and autophagy in age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 4994.
74. Rossi GCM, Scudeller L, Bettio F, Milano G. A pilot, phase II, observational, case-control, 1-month study on asthenopia in video terminal operators without dry eye: contrast sensitivity and quality of life before and after the oral consumption of a fixed combination of zinc, l-carnitine, extract of elderberry, currant and extract of *Eleutherococcus*. *Nutrients* 2021; 13: 4449.
75. Mrowicka M, Mrowicki J, Kucharska E, Majsterek I. Lutein and zeaxanthin and their roles in age-related macular degeneration-neurodegenerative disease. *Nutrients* 2022; 14: 827.
76. Faustine G, Prijanti AR, Wibowo H. Effect of lutein on ocular goblet cell, IFN- γ , and IL-17 concentration in dry eye-induced mice model. *Cureus* 2023; 15: e42009.
77. Huang Y, Shi C, Li J. The protective effect of zeaxanthin on human limbal and conjunctival epithelial cells against UV-induced cell death and oxidative stress. *Int J Ophthalmol* 2019; 12: 369-374.
78. Chen YZ, Chen ZY, Tang YJ *et al.* Development of lutein-containing eye drops for the

treatment of dry eye syndrome. *Pharmaceutics* 2021; 13: 1801.

79. Moon J, Yoon CH, Choi SH, Kim MK. Can gut microbiota affect dry eye syndrome? *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8443.

80. Thakur S, Sheppard JD. Gut microbiome and its influence on ocular surface and ocular surface diseases. *Eye Contact Lens* 2022; 48: 278-282.

81. Elhusseiny AM, Fakhari H, Bishhehsari F *et al.* A gut connection in mucous membrane

pemphigoid: insights into the role of the microbiome. *Ocul Surf* 2019; 17: 615-616.

82. Trujillo-Vargas CM, Schaefer L, Alam J *et al.* The gut-eye-lacrimal gland-microbiome axis in Sjögren syndrome. *Ocul Surf* 2020; 18: 335-344.

83. Muravchik J. El microbioma y el ojo: ¿es posible una oftalmología sistémica? *Oftalmol Clin Exp* 2023; 16: e222-e232.

¿QUÉ MECANISMOS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA COMPLEMENTAN EL TRATAMIENTO DEL OJO SECO CON LUBRICANTES?

El manejo de las enfermedades del ojo seco es multifacético e involucra el uso de varias opciones terapéuticas farmacológicas. Estos tratamientos fueron desarrollados no sólo para lubricar el ojo sino también considerando la patología subyacente, incluyendo el proceso inflamatorio, la hiperosmolaridad y la disfunción de las glándulas de Meibomio. A continuación veremos algunas de estas líneas terapéuticas farmacológicas, más allá de los lubricantes.

Agentes antiinflamatorios

La inflamación juega un rol crucial en el ojo seco y el uso de agentes antiinflamatorios puede ayudar en el alivio de los síntomas y a mejorar la estabilidad de la película lagrimal. Se considera relevante enfocarse en la patogénesis del proceso inflamatorio de la superficie ocular y el rol que tienen los elementos secretados por el sistema lagrimal. La inflamación afecta en gran parte la composición de las lágrimas y estas lágrimas inflamadas dan lugar a un proceso cíclico que deriva posteriormente en su déficit de cantidad, proceso que al cronificarse va acentuando su severidad.

Corticoides

Es uno de los principales recursos terapéuticos antiinflamatorios para el ojo seco en sus diferentes niveles de severidad y existen diversas formulaciones, como fue evaluado en la revisión sistemática de Liu *et al.* publicada en 2022¹. Destacamos a modo resumido que para casos

de ojo seco moderado a severo, el uso de corticoides de superficie en gotas, preferentemente sin conservantes durante 2 a 4 semanas —como por ejemplo el fosfato de fluorometolona, el loteprednol etabonato, el fosfato de dexametasona o la hidrocortisona— han demostrado una gran mejoría en los síntomas y en los signos clínicos de ojo seco. Pero en tratamientos largos, los corticoides pueden producir efectos adversos como el desarrollo de cataratas y el aumento de la presión intraocular, por lo que sólo se indican en cortos períodos de tiempo². La hidrocortisona se recomienda para casos de ojo seco severo como en el síndrome de Sjögren, aunque se debe estar alerta a los potenciales efectos adversos³⁻⁴. También se puede considerar el uso del loteprednol, que potencialmente tiene menos impacto sobre el aumento de la PIO y del desarrollo de cataratas⁵.

En casos de enfermedades inflamatorias generales o autoinmunes, como por ejemplo el síndrome de Sjögren, se recomienda el uso de corticoides sistémicos en pulsos cortos, pero siempre bajo supervisión y control clínico¹. Generalmente, la utilización de corticoides tópicos y/o sistémicos mejora los síntomas y los signos del ojo seco.

Ciclosporina

La ciclosporina (CsA) es un inhibidor de calcineurina que tiene propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras mediadas para prevenir la activación de linfocitos T, inhibiendo la producción de IL-2 y la producción de citoquinas inflamatorias⁶. A modo de extracto de lo presentado en la revisión publicada por Tong *et al.*, la aplicación de ciclosporina tópica (0,05%) mejora

los valores del test de Schirmer, la tinción corneal con fluoresceína y aumenta la densidad de las células globosas o caliciformes⁶. Por lo que su uso permite aliviar síntomas y signos de la enfermedad de ojo seco en casi un 50% de los pacientes, aunque la aplicación de esta droga se asocia usualmente con irritación⁶. Un estudio comparativo de tratamiento tópico de ojo seco moderado-grave con CsA en dos concentraciones (0,05% y 0,1%) produjo mejoras significativamente contra el vehículo en la tinción corneal con fluoresceína y valores de Schirmer. Además, la CsA al 0,05% también produjo mejoras significativas en visión borrosa, necesidad de lágrimas artificiales concomitantes y evaluación del médico a la respuesta global al tratamiento⁷.

Una revisión sistemática de Cochrane sobre la eficacia y la seguridad de la CsA 0,05% tópica encontró que a pesar del uso generalizado de la CsA tópica para tratar el ojo seco, las pruebas sobre su efecto en las molestias oculares y los parámetros de la superficie ocular y la película lagrimal como tinción corneal con fluoresceína, prueba de Schirmer y TRPL son inconsistentes y en ocasiones no muestran diferencia contra el vehículo o lágrimas artificiales en los estudios comunicados. La CsA tópica puede aumentar el número de células caliciformes conjuntivales. Sin embargo, las pruebas actuales no apoyan que la mejora en la producción mucinosa conjuntival se traduzcan en mejoría de síntomas o parámetros de la superficie ocular y la película lagrimal⁸.

Tacrolimus

El tacrolimus es otro agente inmunomodulador que es 100 veces más potente que la CsA y que también puede utilizarse de forma tópica en el tratamiento de diferentes enfermedades de la superficie ocular, incluyendo la enfermedad de ojo seco severa, ya que está asociada a inflamación⁹. El tacrolimus 0,03% actúa primariamente sobre los linfocitos-T. El tacrolimus se une a una proteína intracelular llamada FK-binding protein 12 (FKBP12) y este complejo droga-proteína luego se une e inhibe a la enzima llamada calcineurina, que es crítica para la activación de los linfocitos-T¹⁰. Normalmente, la calcineu-

rina activada desfosforila al factor nuclear de los linfocitos-T activados (NFAT) impidiendo la producción de interleuquina-2 (IL-2), citoquina que promueve la proliferación de linfocitos-T. Esto permite aliviar la inflamación asociada a la enfermedad de ojo seco severa, conduciendo a la reducción de los síntomas⁹.

Un estudio aleatorizado y controlado de pacientes con síndrome de Sjögren encontró superioridad significativa del tacrolimus 0,03% en la mejoría de la prueba de Schirmer, el TRPL, la tinción corneal con fluoresceína y la tinción conjuntival con rosa de bengala contra el vehículo¹¹.

En otro estudio comparativo realizado en pacientes con ojo seco severo no se demostraron diferencias significativas en los puntajes del cuestionario OSDI, la tinción de la superficie ocular (OSS-SICCA) y la prueba de Schirmer, entre la CsA al 0,05% y el tacrolimus al 0,03%¹².

Debido a su alto peso molecular e hidrofobicidad, el tacrolimus 0,03% ha sido acoplado a la goma aniónica Gellan en una nanoformulación y también a liposomas catiónicos para mejorar su tiempo de residencia y biodisponibilidad¹³⁻¹⁴.

Antagonista de la integrina asociada a la función linfocitaria del antígeno 1 (LFA-1)

La solución oftálmica de lifitegrast 5% es la primera en una nueva clase de drogas denominadas antagonistas de las integrinas, específicamente en contra del LFA-1 para el tratamiento de los síntomas y signos del ojo seco¹⁵. Al bloquear a la integrina LFA-1, principal ligandina de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), bloquea la migración y la quimiotaxis de células efectoras del sistema inmune adaptativo, principalmente linfocitos-T y monocitos del torrente sanguíneo hacia el intersticio, inhibiendo así su acción inflamatoria en la superficie ocular en pacientes con ojo seco, especialmente asociado a enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren y la enfermedad injerto contra huésped¹⁶.

La eficiencia y seguridad del lifitegrast para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco viene

evaluándose en distintos estudios multicéntricos aleatorizados y controlados incluyendo una gran cantidad de casos ($n = 2464$) contra placebo (vehículo), los cuales comprendieron el estudio original de fase 2 de lifitegrast, tres ensayos de fase 3: OPUS-1, OPUS-2 y OPUS-3, así como un estudio de seguridad a 1 año (SONATA).

En estos ensayos —analizados en conjunto— se encontró una mejoría significativa de los síntomas y signos de ojo seco en pacientes tratados con lifitegrast contra placebo. Sin embargo, no se obtuvieron datos de eficacia terapéutica a largo plazo de lifitegrast en el estudio de fase 2 y los OPUS-1, 2 y 3, ya que dichos ensayos solo tuvieron una duración de 12 semanas¹⁷.

Por otro lado, un meta-análisis publicado recientemente —que evaluó la eficacia terapéutica y la seguridad de lifitegrast para el tratamiento del ojo seco en 10 estudios: 5 estudios aleatorizados y controlados, un estudio de casos y controles y 4 estudios longitudinales o retrospectivos ($n = 3197$ participantes) e incluyó los tres estudios OPUS y el SONATA— demostró que el lifitegrast fue superior al placebo, mejorando la tinción corneal con fluoresceína, la tinción nasal con lisamina verde, el tiempo de ruptura lagrimal, la puntuación de molestias oculares, la puntuación de sequedad ocular y el puntaje del OSDI. Sin embargo, el lifitegrast también mostró un mayor riesgo de eventos adversos oculares y no oculares durante el tratamiento en lo general, aunque en un nivel leve o moderado¹⁸.

Finalmente, el análisis combinado de dichos estudios sobre la seguridad y tolerancia del lifitegrast publicado por Nichols *et al.* demostró eventos adversos oculares al tratamiento en $>5\%$ en cualquiera de los grupos, consistiendo en irritación de la zona de instilación (lifitegrast, 15,2%; placebo, 2,8%), reacción en la zona de instilación (lifitegrast, 12,3%; placebo, 2,3%) y dolor en la zona de instilación (lifitegrast, 9,8%; placebo, 2,1%). El efecto adverso no ocular más frecuente fue la disgeusia (lifitegrast, 14,5%; placebo, 0,3%). Sin embargo, al igual que los hallazgos del meta-análisis previamente comentado, la mayoría de dichos eventos adversos fueron leves y moderados¹⁷.

Mucinas secretagogas

Las mucinas secretagogas son agentes farmacológicos que facilitan la síntesis y la liberación de mucina, un elemento integral que determina la estabilidad y capacidad lubricante de la película lagrimal¹⁹. La introducción de formulaciones tópicas de secretagogos, que se aplican directamente sobre la superficie ocular, representan un nuevo abordaje terapéutico para estimular la secreción acuosa y/o de mucina. Estos agentes funcionan como receptores agonistas purinérgicos P2Y2, interactuando con receptores de la superficie ocular, estimulando a las células epiteliales conjuntivales a secretar agua (como se evidenció en la aplicación de la solución oftálmica de diquafosol tetrasódico 3%) y también actuando sobre las células caliciformes de la conjuntiva para que produzcan mucina (como se evidenció con la solución oftálmica de diquafosol tetrasódico 3% y la suspensión oftálmica del rebamipida 2%)¹⁹. Ejercen un impacto beneficioso en la estabilización de la película lagrimal y ayudan en el proceso reparador del daño epitelial corneal. El aumento de la secreción lagrimal mediante agentes secretagogos puede lograrse tanto mediante la administración local como sistémica.

Ciertos agentes, como la cevimelina y la pilocarpina, estimulan la secreción de saliva y lágrimas y resultan particularmente beneficiosos en casos de síndrome de Sjögren²⁰. La pilocarpina oral se administra típicamente de tres a cuatro veces al día con una dosis inicial comúnmente establecida en 5 mg. Si bien se tolera adecuadamente pero su efectividad es insuficiente, se puede considerar un aumento gradual en la dosis, llegando hasta 7,5 mg a 10 mg de tres a cuatro veces al día en algunas circunstancias²⁰. Es destacable que la eficacia de los secretagogos orales parece ser superior en el tratamiento de los síntomas orales en comparación con las manifestaciones oculares.

Antibióticos

Macrólidos

En general, los antibióticos desempeñan un papel importante en el manejo de la disfunción

de la película lagrimal, especialmente cuando la blefaritis crónica y la DGM son la causa primordial del ojo seco. La azitromicina es uno de los macrólidos que tiene efectos antiinflamatorios y antibacterianos, y varios estudios informaron que el uso de gotas oftálmicas al 1% de azitromicina para el tratamiento de la blefaritis mejora la secreción de la capa lipídica y la estabilidad de la película lagrimal²¹.

Tetraciclinas y sus derivados

La tetraciclina y sus derivados, como doxiciclina, minociclina y limeciclina, tienen efectos antiinflamatorios y bacteriostáticos²¹. Actúan disminuyendo la producción de interleuquina-1 alfa (IL-1 α) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y reducen la actividad de diversas metaloproteinasas de matriz, colagenasas y fosfolipasa A2. Se han utilizado con éxito en el tratamiento de la DGM, particularmente asociada a rosácea ocular, y la ulceración corneal en dosis orales bajas (40-400 mg/día para la doxiciclina, 50-100 mg/día para la minociclina y 150-300 mg/día para la limeciclina); sin embargo, en dosis altas pueden aparecer efectos secundarios en la piel y el tracto gastrointestinal. Se ha demostrado que el uso de estos medicamentos en dosis bajas durante 6 a 12 semanas desinflama y mejora la regularidad de la superficie corneal, la producción de lágrimas y la estabilidad de la película lagrimal²¹⁻²².

Hemoderivados

Los hemoderivados son productos obtenidos a partir de sangre periférica o cordón umbilical propios del paciente (autólogo) o de donantes (allogénico), empleados para la restauración, proliferación, vitalidad y migración del epitelio corneal y conjuntival en enfermedades de la superficie ocular, incluyendo al ojo seco²³⁻²⁴.

Los distintos productos hemoderivados que se emplean hoy en día en la clínica y cirugía de la superficie ocular son: el suero autólogo y allogénico, el suero enriquecido con plaquetas, el suero rico en factores de crecimiento, lisado de plaquetas y suero de cordón umbilical²⁵.

Los productos mayormente empleados como coadyuvantes en el tratamiento del ojo seco son el suero autólogo y el plasma rico en factores de crecimiento. El fundamento científico para tratar o aliviar los síntomas del ojo seco con hemoderivados radica en su composición bioquímica de múltiples factores que se asemeja a las lágrimas y contribuye a la cicatrización y protección de la superficie ocular.

Los beneficios terapéuticos de las gotas de suero autólogo son multifactoriales y pueden explicarse por su composición que, al igual que las lágrimas, el suero contiene hidratos de carbono, lípidos y diversos electrolitos, pero 10 veces más proteínas, como albúmina, fibronectina y transferrina^{23, 25}. Además, el suero contiene componentes antimicrobianos naturales, como el componente del complemento e IgG, pero menos lisozima que las lágrimas. Las lágrimas y el suero aportan vitaminas y ambos comparten una osmolaridad similar (cercana a 300 mosm/l), ya que contienen niveles comparables de sodio y aniones, y un pH similar (cercano al 7,4)²³. Los niveles de iones potasio son unas cinco veces mayores en las lágrimas que en el suero, pero los niveles de iones calcio y fosfato son menores en las lágrimas que en el suero.

El tratamiento con gotas de suero autólogo para ojo seco se describió por primera vez en pacientes con síndrome de Sjögren²⁶.

La ventaja del suero autólogo es que muchas de sus características bioquímicas —incluyendo el pH, el contenido de nutrientes, las vitaminas, la fibronectina y los factores de crecimiento como el factor de crecimiento epitelial o el factor de crecimiento nervioso— son similares a las de las lágrimas humanas²⁷. Varios estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el suero y otros derivados sanguíneos mejoran la cicatrización de heridas en el epitelio corneal, probablemente debido a estos factores, y también se descubrió que el suero inhibe la liberación de citoquinas inflamatorias y aumenta el número de células caliciformes y la expresión de mucina en la conjuntiva en una serie de casos clínicos, mecanismos que se reflejan clínicamente en su perfil de seguridad y eficacia²⁷⁻²⁸.

Existen al menos 6 estudios aleatorizados y controlados que han investigado la eficacia del suero autólogo para el tratamiento del ojo seco

grave. Dichos estudios reportan una mejoría significativa de los síntomas y signos (tiempo de ruptura lagrimal, tinción corneal con fluoresceína y citología de impresión conjuntival) tras el tratamiento con suero autólogo acompañado o no por sustitutos lagrimales. Un estudio aleatorizado y cruzado de pacientes con ojo seco grave, asignando terapia con suero autólogo por 3 meses versus terapia convencional, encontró una mejoría significativa en los síntomas y citología de impresión tras el tratamiento con suero²⁹.

Otros dos ensayos cruzados recientes sobre ojo seco grave informaron de una mayor disminución de la puntuación de los síntomas en el grupo de suero autólogo en comparación con el grupo control tratado con sustitutos lagrimales; no obstante, sólo en un estudio se informó de una mejora significativa en el TRPL en el grupo de suero³⁰⁻³¹.

Ácidos grasos esenciales

En el capítulo anterior hemos visto a los ácidos grasos poli-insaturados omega-3 y omega-6 en relación con la nutrición y el ojo seco, considerando su administración por vía oral como suplementos en productos llamados nutracéuticos. Pero veremos a continuación que existen desarrollos farmacológicos de formulaciones tópicos oculares como las gotas oculares de omega-3, que puede tener el potencial beneficio de mejorar la inflamación ocular en la enfermedad de ojo seco, pero aún se encuentra en investigación³².

Vareniclina

La neuroactivación farmacológica del reflejo nasolagrimal para mejorar la producción endógena de la película lagrimal presenta una estrategia terapéutica innovadora para el manejo de la enfermedad del ojo seco. La formulación intranasal de vareniclina, un agonista del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR) soluble en agua y de pequeñas moléculas, ha obtenido la aprobación en los Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco³³.

El mecanismo específico que subyace a la efectividad de la vareniclina intranasal en el tratamiento del ojo seco aún no se ha determinado; no obstante, se postula que este beneficio terapéutico surge de la unión de la vareniclina con los nAChR, lo que resulta en actividad agonista en las terminaciones nerviosas sensoriales del trigémino ubicadas dentro de la cavidad nasal anterior³³. Se cree que la subsiguiente activación del reflejo nasolagrimal/vía parasimpática trigeminal (NLR/TPP) estimula la secreción de la película lagrimal endógena.

Tres estudios aleatorizados y controlados con un total de 1.063 pacientes con ojo seco incluidos han analizado hasta ahora la eficacia y la seguridad del aerosol nasal de vareniclina, el ONSET-1 y 2 y el MYSTIC³⁴⁻³⁶.

Un meta-análisis realizado sobre la eficacia y seguridad del aerosol nasal de vareniclina para el tratamiento del ojo seco, que incluyó a estos tres ensayos antes mencionados, concluyó que los tres estudios tuvieron un bajo riesgo de sesgo y que el tratamiento con vareniclina contra controles (vehículo) mostró un aumento estadísticamente significativo en el cambio medio del puntaje de Schirmer, comparando la visita de inicio con la final (día 28). El análisis agrupado no encontró diferencias significativas entre los efectos secundarios oculares y nasales debido a la terapia entre el grupo experimental y el control; sin embargo, la vareniclina sí tuvo un efecto significativo en el desarrollo de efectos adversos relacionados con la cavidad nasal (tos e irritación de garganta)³⁷.

Mucolíticos

Las mucinas son proteínas grandes y fuertemente glicosiladas responsables de las propiedades gelatinosas del moco. Cuando estas proteínas se enredan, forman una sustancia pegajosa y espesa que puede ser difícil de remover. Los mucolíticos adelgazan o aflojan el moco descomponiendo su estructura química molecular, reduciendo así su viscosidad. La N-acetilcisteína (NAC), conocida por sus propiedades mucolíticas, ha demostrado eficacia en casos específicos del síndrome del ojo seco, aunque su uso en este contexto no es tan extendido³⁸. La

aplicación para el ojo seco severo, particularmente acompañado de una copiosa secreción mucoide o la formación de filamentos corneales, generalmente requiere de la preparación de la NAC en una solución tópica ya que no está comercialmente disponible como colirio. Las concentraciones comúnmente utilizadas oscilan entre el 5% y el 10%³⁸.

En ciertos casos de ojo seco, especialmente en el síndrome de Sjögren, la película lagrimal puede mostrar un grosor y pegajosidad anormal debido a la sobreproducción de componentes específicos. La NAC ayuda a romper esta película lagrimal anormal, fomentando así la producción y distribución de una lágrima más normal. Además, las propiedades antioxidantes de la NAC le permiten neutralizar los radicales libres de oxígeno perjudiciales, lo que puede atenuar la inflamación y mejorar la salud de la película lagrimal. La investigación preliminar sugiere que la NAC puede ayudar a estimular la producción de lágrimas, aunque esta afirmación requiere de una validación adicional.

A pesar de estos beneficios prometedoros, la N-acetilcisteína generalmente no se considera una opción de tratamiento primaria para el síndrome del ojo seco, principalmente debido a su falta de disponibilidad en una forma comercialmente conveniente y sus posibles efectos secundarios, incluida la irritación ocular. Su uso más frecuente reside en el tratamiento paliativo de la queratitis filamentosa, una posible complicación de la enfermedad del ojo seco³⁸, aunque hay desarrollos que la están vinculando con el quitosano (chitosan) y los resultados experimentales resultan alentadores³⁸⁻³⁹.

Otro inconveniente que presenta el NAC es su inestabilidad y labilidad a temperatura ambiente, por lo que debe mantenerse en refrigeración no durando mucho tiempo (aproximadamente 7 a 10 días) antes de desnaturalizarse y perder sus propiedades antimucolíticas.

Hormonas

Insulina

La insulina humana, conocida principalmente por su papel en la regulación del metabolismo de la glucosa, posee actividades biológicas adicionales que pueden ser beneficiosas para la salud ocular.

Los receptores de insulina están presentes en la superficie ocular, incluyendo la córnea, la conjuntiva y la glándula lagrimal, lo que indica la posible participación de la insulina en el mantenimiento de la homeostasis ocular, que se evaluó en varios estudios que han destacado las propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y cicatrizantes de la insulina, convirtiéndola en un candidato prometedor para la terapia del ojo seco⁴⁰.

La alta concentración de factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1), el cual es una de las neurotrofinas más potentes que estimula la regeneración epitelial, es de gran utilidad en pacientes que padecen ojo seco, sobretodo el asociado a queratopatía neurotrófica y defectos epiteliales persistentes.

Una serie retrospectiva donde se empleó la insulina tópica fuera de etiqueta para pacientes con ojo seco mostró resultados promisorios en pacientes con daño epitelial corneal refractario a tratamiento convencional⁴⁰⁻⁴¹.

Sistemas de administración oftálmica basados en insulina

Para aprovechar el potencial terapéutico de la insulina en el síndrome del ojo seco se están investigando varios sistemas de administración oftálmica⁴²⁻⁴³. Estos sistemas buscan mejorar la biodisponibilidad, la estabilidad y la duración de acción de la insulina en la superficie ocular. Algunos enfoques destacados incluyen nanopartículas, liposomas, sistemas de gel y lentes de contacto⁴³. Pero se necesita más investigación para establecer la seguridad, la eficacia y los efectos a largo plazo de las terapias basadas en insulina para el síndrome del ojo seco. Se requiere de ensayos clínicos para evaluar la dosis óptima, la frecuencia y la duración del tratamiento. Además, se debe explorar las posibles interacciones y sinergias entre la insulina y otros tratamientos existentes para el ojo seco con el fin de determinar las mejores combinaciones terapéuticas⁴⁴.

Hormonas sexuales

Las hormonas sexuales sistémicas, especialmente el estrógeno y el andrógeno, desempeñan un papel en la salud de los tejidos de la superfi-

cie ocular y en la producción de lágrimas, lo que puede tener implicaciones en el tratamiento de la enfermedad de ojo seco⁴⁵⁻⁴⁶. Los tratamientos actuales del ojo seco se centran principalmente en la suplementación lagrimal y el control de la inflamación aunque el papel de las hormonas sexuales en el mantenimiento de la homeostasis de la superficie ocular sugiere un posible lugar para su uso en el tratamiento de esta anomalía⁴⁵.

Gotas de andrógenos

Las hormonas androgénicas, específicamente la testosterona, tienen una relación conocida con la salud de las glándulas de Meibomio, que secretan la capa lipídica de la película lagrimal esencial para evitar la evaporación lagrimal⁴⁵. La disfunción de estas glándulas, a menudo relacionada con la deficiencia de andrógenos, es una causa destacada de la enfermedad evaporativa del ojo seco⁴⁶. Dada esta relación, se ha explorado la aplicación tópica de andrógenos como una terapia potencial para el ojo seco. En estudios iniciales, los andrógenos tópicos han mostrado promesa en mitigar los síntomas de la enfermedad de ojo seco al restaurar la capa lipídica de la película lagrimal⁴⁷. Al aumentar la producción de lípidos, los andrógenos tópicos pueden mejorar la estabilidad de la película lagrimal y reducir la evaporación de las lágrimas, proporcionando así alivio para los síntomas del ojo seco. Una revisión sistemática empleando el sistema Cochrane sobre los estudios clínicos acerca de la eficacia y la seguridad del uso de andrógenos en el manejo del ojo seco incluyó 7 estudios en los que se aplicaron andrógenos por vía tópica mediante colirios o por vía sistémica mediante administración oral o transdérmica. La mayoría de los estudios mostraron que los andrógenos mejoraban eficazmente los síntomas relacionados con el ojo seco y aumentaban la secreción lagrimal. Además, los hombres ancianos y las mujeres perimenopáusicas con niveles más bajos de andrógenos circulantes respondieron mejor a la terapia. Sin embargo, un estudio en el que participaron pacientes con síndrome de Sjögren no mostró ninguna mejoría en el grupo terapéutico en comparación con el control (placebo) o con el nivel basal. Los efectos adversos también fueron frecuentes, pero se limitaron a problemas

cutáneos leves. Este meta-análisis concluyó que la terapia androgénica es una alternativa potencial para la enfermedad del ojo seco, especialmente para las personas con deficiencia androgénica primaria, y su aplicación a corto plazo es relativamente segura⁴⁸.

Sin embargo, según lo que se ha revisado para el desarrollo de este trabajo, podemos expresar que se necesita una mayor investigación del tema porque, por ejemplo, los mecanismos específicos de cómo los andrógenos tópicos podrían ayudar a tratar la enfermedad de ojo seco aún no se comprenden completamente. Además, se requieren ensayos clínicos más extensos y exhaustivos para confirmar la seguridad y la eficacia de este enfoque, incluida la comprensión de posibles efectos secundarios y el establecimiento de las mejores dosis y regímenes de aplicación⁴⁹⁻⁵¹.

Gotas de estrógenos

La relación entre el estrógeno y la enfermedad de ojo seco es más compleja y aún no se comprende completamente, aunque se ha vinculado a niveles sistémicos de estrógeno, especialmente cuando están elevados como en la terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica, con un mayor riesgo de ojo seco⁴⁶. El estrógeno parece afectar a las glándulas lagrimales productoras de lágrimas y a las glándulas meibomianas productoras de lípidos, ambos componentes esenciales de una película lagrimal saludable.

Dada la complejidad de esta relación, el uso de estrógeno tópico en el tratamiento de la enfermedad de ojo seco requiere de una exploración cautelosa. El impacto de aplicar directamente estrógeno en la superficie ocular aún no se comprende completamente, y hasta ahora la investigación ha arrojado resultados mixtos.

Apenas una serie retrospectiva —no comparativa e intervencional— del uso sistémico de una combinación de estrógeno esterificado y metiltestosterona como terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas mostró cierta eficacia en diversas etiología de ojo seco⁵².

Otra serie comparativa de mujeres en menopausia (n = 88) tratadas con una combinación de estrógeno y acetato de medroxiprogesterona oral contra un grupo de control sin terapia mostró

mejoría en la prueba de Schirmer solo en mujeres tratadas menores de 50 años de edad, sin cambio en el TRPL entre el grupo de reemplazo hormonal y el control sin tratamiento⁵³.

Finalmente, una revisión sistemática y meta-análisis sobre el reemplazo hormonal estrogénico para el tratamiento del ojo seco en la menopausia no encontró evidencia suficiente de mejoría en la producción lagrimal y en el TRPL de dicha terapia⁵⁴.

Por lo tanto, aunque teóricamente el estrógeno tópico podría ayudar a modular la salud de la superficie ocular y la película lagrimal, su uso como tratamiento para la enfermedad de ojo seco aún no está establecido. Se necesita más investigación para comprender completamente el posible papel terapéutico del estrógeno tópico y evaluar su perfil de seguridad.

Gotas de progesterona

El posible uso de la progesterona en el tratamiento de la enfermedad de ojo seco se basa en sus conocidas propiedades antiinflamatorias^{45,55}. La inflamación es un factor clave en esta enfermedad: daña la superficie ocular y perturba la estabilidad de la película lagrimal. Las gotas oculares de progesterona podrían ofrecer, por lo tanto, una forma de suprimir esta inflamación y proporcionar alivio de los síntomas del ojo seco⁵⁵. Sin embargo, al igual que con las otras hormonas discutidas, el uso de progesterona tópica en el tratamiento del ojo seco sigue siendo en gran medida teórico. Existe una investigación limitada sobre sus posibles beneficios, eficacia o seguridad en este contexto.

En un estudio aleatorizado, controlado, a doble ciego, de grupos paralelos de 42 mujeres posmenopáusicas que padecían síndrome de ojo seco y no tomaban ningún medicamento, se las asignó a uno de dos grupos. El grupo experimental comprendió 21 pacientes que recibieron 17β-estradiol transdérmico (50 mg/día) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/día) de forma continua durante tres meses, y el grupo control comprendía 21 pacientes a las que se administró placebo transdérmico y oral. Aunque el grupo en tratamiento hormonal reportó mejoría en los síntomas de ojo seco, esta diferencia no fue estadís-

ticamente significativa comparado con el grupo control, concluyendo que no hay evidencia de que el tratamiento combinado de medroxiprogesterona tópica y estradiol transdérmico sea eficaz en el ojo seco⁵⁶.

Se necesitan ensayos clínicos robustos adicionales para explorar estos aspectos y determinar si las gotas de progesterona pueden proporcionar un tratamiento seguro y efectivo para la enfermedad de ojo seco.

Agentes antiparasitarios: ivermectina

La ivermectina oral es un agente antiparasitario utilizado tradicionalmente para tratar diversas infecciones parasitarias, incluyendo la oncocercosis (ceguera de los ríos), la estrongiloidiasis y la sarna⁵⁷. El medicamento actúa uniéndose selectiva y fuertemente a los canales iónicos de cloruro regulados por glutamato, que están presentes en las células nerviosas y musculares de invertebrados. Esto provoca un aumento en la permeabilidad de la membrana celular a los iones de cloruro y resulta en una hiperpolarización de la célula nerviosa o muscular, lo que lleva a la parálisis y muerte del parásito⁵⁸. En el contexto de la demodicosis ocular se ha demostrado que la ivermectina oral es una opción de tratamiento eficaz. Holzschuh *et al.* llevaron a cabo un estudio en el que pacientes con demodicosis ocular fueron tratados con una dosis única de ivermectina oral (200 µg/kg)⁵⁹. Los autores informaron una reducción significativa en el recuento de ácaros y una mejora en los síntomas de malestar ocular después de dos semanas de tratamiento. A pesar de estos resultados prometedores, es importante tener en cuenta que la ivermectina oral no se recomienda como tratamiento de primera línea debido a posibles efectos secundarios sistémicos que pueden incluir mareos, prurito, náuseas o diarrea, aunque estos efectos adversos suelen ser leves y transitorios⁵⁹.

Además, debido a su naturaleza sistémica, la ivermectina oral tiene la ventaja de poder dirigirse a los ácaros que residen en áreas de difícil acceso con tratamientos tópicos, como las partes profundas de los folículos pilosos⁶⁰. Aunque se

lo considera típicamente para casos donde los tratamientos tópicos han fallado o cuando la infestación es severa, recientemente se reportó una extensa serie de casos tratados con ivermectina tópica en ungüento, donde se comprobó la eficacia y seguridad en más de 4.300 ojos y con casos de cinco años de seguimiento⁶¹. Pero estos datos prometedores provienen de un único estudio y de una formulación magistral por lo que, a pesar de estos beneficios, se necesita más investigación para comprender el régimen de dosificación óptimo para la ivermectina oral en el tratamiento de la demodicosis ocular y explorar posibles mecanismos de resistencia en los ácaros *Demodex*.

Conceptos finales

El tratamiento integral de la enfermedad del ojo seco va más allá de la simple lubricación de la superficie ocular y se extiende al abordaje de la fisiopatología multifacética de la condición. Las estrategias terapéuticas para ella incluyen agentes antiinflamatorios como corticosteroides, ciclosporina, tacrolimus y antagonistas de la LFA-1 que alivian la inflamación ocular y mejoran la estabilidad de la película lagrimal. Los antibióticos como los macrólidos y las tetraciclinas son beneficiosos en casos de blefaritis crónica e infecciones bacterianas, mientras que las lágrimas autólogas, con su contenido de nutrientes y factores de crecimiento, ayudan en casos graves, respaldando la salud corneal. Los suplementos de ácidos grasos como el omega-3 también contribuyen a reducir la inflamación y mejorar los síntomas de la enfermedad de ojo seco. Además, los neuroactivadores como la vareniclina ofrecen una estrategia innovadora al mejorar la producción endógena de la película lagrimal.

En segundo lugar, los secretagogos de mucina han surgido como agentes terapéuticos novedosos, estimulando la secreción de mucina que fortalece la estabilidad de la película lagrimal y ayuda en la reparación del daño corneal. Los mucolíticos como la N-acetilcisteína también desempeñan un papel en el manejo de la enfermedad de ojo seco al reducir la viscosidad de la película

lagrimal anormal —a menudo asociada con el síndrome de Sjögren— fomentando así la producción de una lágrima más saludable. Aunque su falta de disponibilidad en una forma conveniente y los posibles efectos secundarios limitan su uso generalizado, sus atributos antioxidantes ofrecen beneficios significativos. En resumen, el manejo de ojo seco es un proceso intrincado que requiere de una variedad de intervenciones farmacológicas dirigidas a diversos aspectos de la fisiopatología de la enfermedad, y estas estrategias de tratamiento complementan el tratamiento del ojo seco más allá de la lubricación.

Sinopsis

Información actual

- Existen diferentes fármacos con múltiples mecanismos de acción que son relevantes para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco.
- Es importante conocer cuáles son más indicados en cada caso y decidir su indicación considerando también sus efectos indeseados.
- Evaluar el uso de nuevos productos (tópicos y sistémicos) o nuevos usos de productos ya existentes; ser cauto ante falta de evidencias científicas.

Necesidades futuras

- Desarrollar mayor experiencia clínica con las nuevas opciones de inmunomoduladores, secretagogos y factores de crecimiento tópicos.
- Incluir el impacto económico y la opinión-satisfacción del paciente en los estudios que evalúan nuevos productos farmacológicos.

Referencias

1. Liu SH, Saldanha IJ, Abraham AG et al. Topical corticosteroids for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 10: CD015070.
2. Cutolo CA, Barabino S, Bonzano C, Traverso CE. The use of topical corticosteroids for treatment of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27 :266-275.

3. Prinz J, Maffulli N, Fuest M et al. Efficacy of topical administration of corticosteroids for the management of dry eye disease: systematic review and meta-analysis. *Life (Basel)* 2022; 12: 1932.
4. Fondi K, Miháلتz K, Vécsei-Marlovits PV. Efficacy of topical hydrocortisone in combination with topical ciclosporin A for the treatment of dry eye disease in patients with Sjögren syndrome. *J Ophthalmol* 2021; 2021: 7584370.
5. Beckman K, Katz J, Majmudar P, Rostov A. Loteprednol etabonate for the treatment of dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020; 36: 497-511.
6. Tong L, Sun CC, Yoon KC et al. Cyclosporine anionic and cationic ophthalmic emulsions in dry eye disease: a literature review. *Ocul Immunol Inflamm* 2021; 29: 1606-1615.
7. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease: CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000; 107: 631-639 [corrección en: *Ophthalmology* 2000; 107: 1220].
8. de Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, Akpek EK. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD010051.
9. Chen X, Wu J, Lin X et al. Tacrolimus loaded cationic liposomes for dry eye treatment. *Front Pharmacol* 2022; 13: 838168.
10. Wang Q, Wu Z, Wang F et al. Tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion in-situ gel system: in-vitro characterization and performance in a dry-eye rabbit model. *J Pharm Sci* 2023; 112: 2790-2798.
11. Moscovici BK, Holzchuh R, Sakasagawa-Naves FE et al. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: prospective double-blind randomized study. *Cont Lens Anterior Eye* 2015; 38: 373-378.
12. Moawad P, Shamma R, Hassanein D et al. Evaluation of the effect of topical tacrolimus 0.03% versus cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye secondary to Sjogren syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2022; 32: 673-679.
13. Modi D, Nirmal J, Warsi MH et al. Formulation and development of tacrolimus-gellan gum nanoformulation for treatment of dry eye disease. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2022; 211: 112255.
14. Chen X, Wu J, Lin X et al. Tacrolimus loaded cationic liposomes for dry eye treatment. *Front Pharmacol* 2022; 13: 838168.
15. Du G, Du W, An Y et al. Design, synthesis, and LFA-1/ICAM-1 antagonist activity evaluation of lifitegrast analogues. *Med Chem Res* 2022; 31: 555-579.
16. Haber SL, Benson V, Buckway CJ et al. Lifitegrast: a novel drug for patients with dry eye disease. *Ther Adv Ophthalmol* 2019; 11: 2515841419870366.
17. Nichols KK, Donnenfeld ED, Karpecki PM et al. Safety and tolerability of lifitegrast ophthalmic solution 5.0%: pooled analysis of five randomized controlled trials in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29: 394-401.
18. Li JX, Tsai YY, Lai CT et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5% is a safe and efficient eye-drop for dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022; 11: 5014.
19. Shimazaki J, Seika D, Saga M et al. A prospective, randomized trial of two mucin secretagogues for the treatment of dry eye syndrome in office workers. *Sci Rep* 2017; 7: 15210.
20. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 3-18.
21. Schlatter A, Hommer N, Kallab M et al. Effect of treatment with topical azithromycin or oral doxycycline on tear film thickness in patients with meibomian gland dysfunction: a randomized controlled trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 2023; 39: 371-378.
22. Vernhardsdottir RR, Magno MS, Hynnekleiv L et al. Antibiotic treatment for dry eye disease related to meibomian gland dysfunction and blepharitis: a review. *Ocul Surf* 2022; 26: 211-221.
23. De Pascale MR, Lanza M, Sommese L, Napoli C. Human Serum eye drops in eye alterations: an insight and a critical analysis. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 396410.
24. Tovar AA, White IA, Sabater AL. Use of acellular umbilical cord-derived tissues in cor-

neal and ocular surface diseases. *Medicines (Basel)* 2021; 8: 12.

25. Giannaccare G, Versura P, Buzzi M *et al.* Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases. *Transfus Apher Sci* 2017; 56: 595-604.

26. Fox RI, Chan R, Michelson JB *et al.* Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 459-461.

27. Pan Q, Angelina A, Marrone M *et al.* Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD009327.

28. Quan NG, Leslie L, Li T. Autologous serum eye drops for dry eye: systematic review. *Optom Vis Sci* 2023; 100: 564-571.

29. Bernabei F, Roda M, Buzzi M *et al.* Blood-based treatments for severe dry eye disease: the need of a consensus. *J Clin Med* 2019; 8: 1478.

30. Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A *et al.* Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2012; 37: 684-688.

31. Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 619-626.

32. Paik B, Tong L. Topical Omega-3 fatty acids eyedrops in the treatment of dry eye and ocular surface disease: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 13156.

33. Frampton JE. Varenicline solution nasal spray: a review in dry eye disease. *Drugs* 2022; 82: 1481-1488.

34. Wirta D, Torkildsen GL, Boehmer B *et al.* ONSET-1 phase 2b randomized trial to evaluate the safety and efficacy of OC-01 (varenicline solution) nasal spray on signs and symptoms of dry eye disease. *Cornea* 2022; 41: 1207-1216.

35. Wirta D, Vollmer P, Paauw J *et al.* Efficacy and safety of OC-01 (varenicline solution) nasal spray on signs and symptoms of dry eye disease: the ONSET-2 phase 3 randomized trial. *Ophthalmology* 2022; 129: 379-387.

36. Quiroz-Mercado H, Hernández-Quintela E, Chiu KH *et al.* A phase II randomized trial

to evaluate the long-term (12-week) efficacy and safety of OC-01 (varenicline solution) nasal spray for dry eye disease: the MYSTIC study. *Ocul Surf* 2022; 24: 15-21.

37. Bashrahil B, Taher N, Alzahrani Z *et al.* The efficacy and safety of varenicline nasal spray for the management of dry eye signs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2023; 23: 319.

38. Eghtedari Y, Oh LJ, Girolamo ND, Watson SL. The role of topical N-acetylcysteine in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol* 2022; 67: 608-622.

39. Nepp J, Knoetzl W, Prinz A *et al.* Management of moderate-to-severe dry eye disease using chitosan-N-acetylcysteine (Lacrimera®) eye drops: a retrospective case series. *Int Ophthalmol* 2020; 40: 1547-1552.

40. Burgos-Blasco B, Diaz-Valle D, Rego-Lorca D *et al.* Topical insulin, a novel corneal epithelial regeneration agent in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 2023; 9: 11206721231206790.

41. Supalaset S, Tananuvat N, Pongsatha S *et al.* A randomized controlled double-masked study of transdermal androgen in dry eye patients associated with androgen deficiency. *Am J Ophthalmol* 2019; 197: 136-144.

42. Cruz-Cazarim ELC, Cazarim MS, Ogunjimi AT *et al.* Prospective insulin-based ophthalmic delivery systems for the treatment of dry eye syndrome and corneal injuries. *Eur J Pharm Biopharm* 2019; 140: 1-10.

43. Xiong X, Jiang H, Liao Y *et al.* Liposome-trimethyl chitosan nanoparticles codeliver insulin and siVEGF to treat corneal alkali burns by inhibiting ferroptosis. *Bioeng Transl Med* 2023; 8: e10499.

44. Jaworski M, Lorenc A, Leszczyński R, Mrukwa-Kominek E. Topical insulin in neurotrophic keratopathy: a review of current understanding of the mechanism of action and therapeutic approach. *Pharmaceutics* 2023; 16: 15.

45. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P *et al.* TFOS DEWS II sex, gender, and hormones report. *Ocul Surf* 2017; 15: 284-333.

46. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001; 286: 2114-2119.

47. Wickham LA, Gao J, Toda I et al. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 146-153.
48. Wang L, Deng Y. The applications of androgen in the treatment of dry eye disease: a systematic review of clinical studies. *Endocr J* 2020; 67: 893-902.
49. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 211-222.
50. Nanavaty MA, Long M, Malhotra R. Transdermal androgen patches in evaporative dry eye syndrome with androgen deficiency: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 567-569.
51. Azcarate PM, Venincasa VD, Feuer W et al. Androgen deficiency and dry eye syndrome in the aging male. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 5046-5053.
52. Scott G, Yiu SC, Wasilewski D et al. Combined esterified estrogen and methyltestosterone treatment for dry eye syndrome in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 1109-1110.
53. Feng Y, Feng G, Peng S, Li H. The effects of hormone replacement therapy on dry eye syndromes evaluated by Schirmer test depend on patient age. *Cont Lens Anterior Eye* 2016; 39: 124-127.
54. Dang A, Nayeni M, Mather R, Malvankar-Mehta MS. Hormone replacement therapy for dry eye disease patients: systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2020; 55: 3-11.
55. Alambiaga-Caravaca AM, González Iglesias LG, Rodilla V et al. Biodistribution of progesterone in the eye after topical ocular Administration via drops or inserts. *Int J Pharm* 2023; 630: 122453.
56. Piwkumsribonruang N, Somboonporn W, Luanratanakorn P et al. Effectiveness of hormone therapy for treating dry eye syndrome in postmenopausal women: a randomized trial. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 647-652.
57. Omura S. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 91-98.
58. Cully DF, Vassilatis DK, Liu et al. Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1994; 371: 707-711.
59. Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 1030.e1-1034.e1.
60. Navel V, Mulliez A, Benoist d'Azy C et al. Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2019; 17: 655-669.
61. Valvecchia F, Greco L, Perrone F et al. Topical ivermectin ointment treatment of Demodex blepharitis: a 6-year retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023; doi:10.1007/s00417-023-06281-0.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO LUBOS

Tras haber revisado la evidencia científica en relación con las preguntas 1 a 10 y después de haber discutido los distintos temas, los panelistas de LUBOS obtuvieron consenso para construir y aportar a la comunidad de pares conceptos que se orientan a la practicidad de la clínica diaria para el ejercicio del médico oftalmólogo en América Latina, esperando que el presente material pueda evaluarse para su posible inclusión y adaptación en otras regiones del mundo.

Finalmente, se resume a continuación los productos LUBOS elaborados tras el desarrollo del presente consenso:

1. Definición LUBOS de ojo seco.
2. Algoritmo diagnóstico LUBOS.
3. Niveles de severidad LUBOS.
4. Algoritmo terapéutico LUBOS de ojo seco.

1. Definición LUBOS de ojo seco

A continuación se resaltan los enunciados de la definición de LUBOS que nos permiten comprender y pensar a la enfermedad del ojo seco en el contexto actual, como una patología compleja multifactorial y que está relacionada e influenciada tanto por el resto de nuestro cuerpo como por el estilo de vida y el medioambiente.

DEFINICIÓN DE LUBOS

- El ojo seco es una enfermedad multifactorial que afecta la superficie ocular y se caracteriza por una alteración en la homeostasis de la película lagrimal.
- Puede tener un origen evaporativo, hiposecretor o mixto.

- Está acompañado por diversos grados de síntomas oculares, visuales y/o signos donde la inestabilidad de la película lagrimal y factores como la hiperosmolaridad, la inflamación, el daño tisular y las anomalías neurosensoriales juegan un rol importante en su etiopatogenia.
- El estilo de vida y las condiciones ambientales son elementos desencadenantes o agravantes de la enfermedad.

2. Algoritmo diagnóstico LUBOS

El grupo LUBOS ha desarrollado un algoritmo diagnóstico con la finalidad de poder facilitar a la comunidad de pares una herramienta práctica para poder identificar a las personas que tienen ojo seco. Hay cuatro métodos que nos necesarios aplicar (fig. 1).

a. La historia clínica

Es la primera etapa para adquirir y registrar información relevante, donde se deberá indagar mediante la anamnesis acerca de los factores de riesgo para ojo seco, recordando por ejemplo la importancia de preguntar sobre antecedentes médicos y consumo de medicamentos, como también acerca de estilo de vida y de alimentación del paciente.

b. Cuestionario

Este punto consiste en utilizar una herramienta psicométrica que permita obtener información

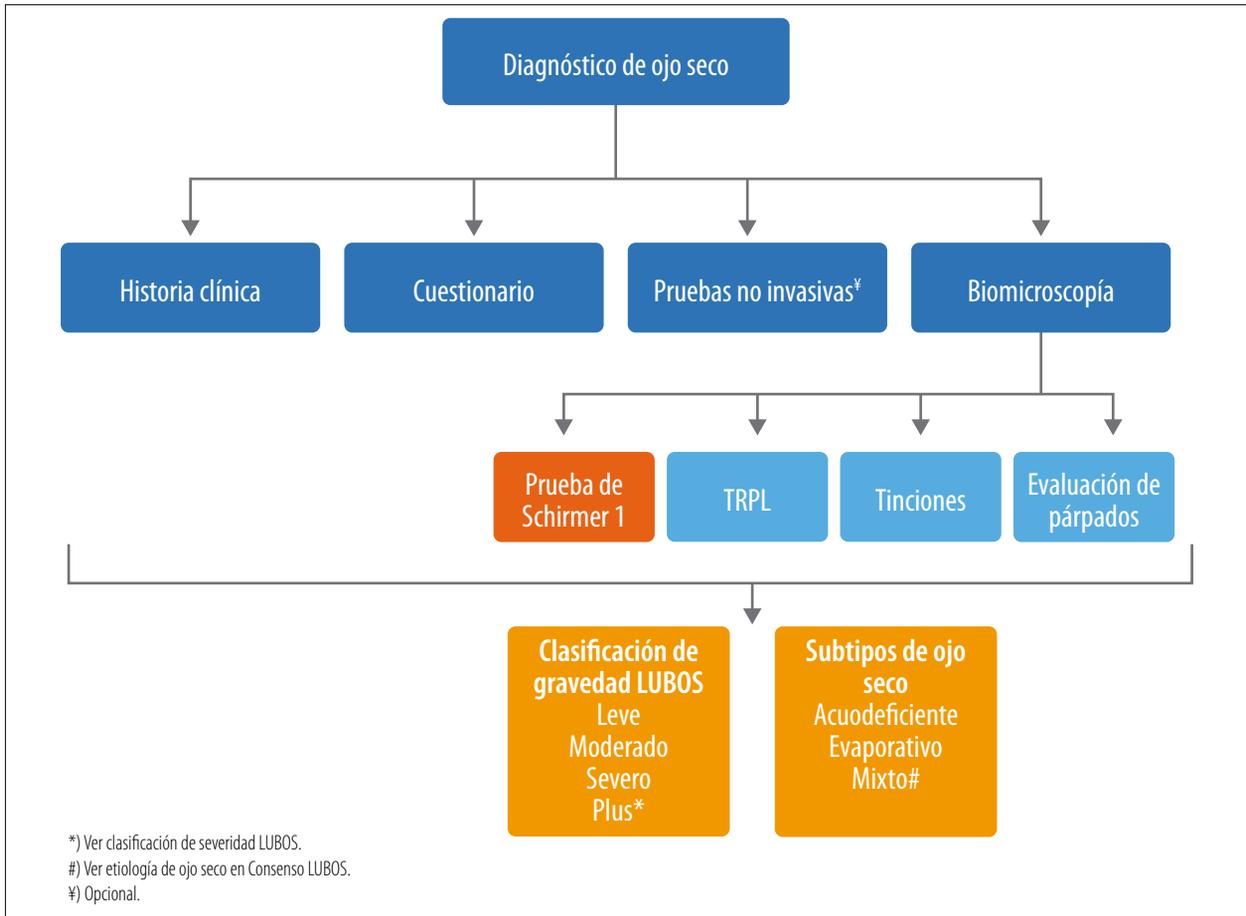


Figura 1. Algoritmo diagnóstico LUBOS de ojo seco (adaptado de Rodríguez-García *et al.*¹).

relevante acerca de la percepción del paciente. Como hemos mencionado con anterioridad, se deben utilizar cuestionarios validados de forma internacional, como por ejemplo el OSDI.

c. Pruebas no invasivas

Se consideran opcionales y complementarias, aunque es cierto que pueden ser buenas herramientas de apoyo para agregar información objetiva y reproducible, mediante imágenes y videos. Considerando el gran avance de los nuevos dispositivos médicos y el auge de la inteligencia artificial, este punto del algoritmo de LUBOS podrá modificarse en el tiempo y tomar mayor relevancia.

d. Biomicroscopía

La exploración biomicroscópica de la superficie ocular sigue siendo una herramienta fundamental para obtener información que permita diagnosticar y estadificar la enfermedad del ojo seco, específicamente mediante la realización de cuatro pruebas: Schirmer 1, el tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRPL), la realización de tinciones y la evaluación de los párpados.

Recordar que en la evaluación de los párpados se debe observar lo siguiente: aumento del grosor, redondeo del cuadro superior, irregularidades, presencia de telangiectasias, madarosis, mal posición de las pestañas, falta de aposición al parpadeo, inflamación anterior y secrecio-

Criterio	Escala de gravedad*			
	LUBOS - I Leve	LUBOS-II Moderado	LUBOS-III Severo	LUBOS-IV Plus
Cuestionario OSDI	13-22 puntos	23-32 puntos	33-100 puntos	LUBOS-III, más cualquiera de estos criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Daño irreversible de la superficie ocular. • Test de Schirmer: I = 0 mm/5 minutos en al menos un ojo. • Lagofthalmos con erosión epitelial o defecto epitelial. • Formación de simbléfaron que afecta más de la mitad de la superficie corneal. • Anestesia corneal. • Queratinización de la superficie corneal >50%.
Tiempo de ruptura lagrimal †	8-10 sec	5-7 sec	< 5 sec	
Tinción de la superficie ocular (SICCA OSS)‡	3-4	5-8	9-12	
Funcionalidad de las glándulas de Meibomio §	++	+++	++++	

* Ponderación de gravedad: ≥ 2 criterios de la escala de gravedad más alto del peor ojo.
 OSDI: índice de enfermedades de la superficie ocular; SICCA: Alianza clínica colaborativa internacional de Sjögren⁶.
 † Bajo tinción con fluoresceína, se le pide al paciente que no parpadee mientras se observa la película lagrimal bajo un haz amplio de iluminación azul cobalto. El TBUT se registra como el número de segundos que transcurren entre el último parpadeo y la aparición de la primera mancha seca en la película lagrimal.
 ‡ +1 a 4 minutos después de la instilación de la fluoresceína para reducir la difusión del tinte, usando luz azul cobalto (filtros de excitación = 465-495 nm).
 § Altered expressibility and secretion quality (Nichols KK *et al.*⁷).
 • Considere condiciones agravantes y aspectos del estilo de vida: factores ambientales, entorno digital, nutrición, desafíos sociales y cosméticos.

Figura 2. Niveles de gravedad LUBOS de la enfermedad de ojo seco (adaptado de Rodríguez García *et al.*¹).

nes (costras, escamas, collarines), cambios en la unión mucocutánea (ántero o retro desplazamiento, estriación, queratinización y absorción mucosa), migración posterior de la línea de Marx.

Luego de aplicar las cuatro herramientas previamente mencionadas, se podrá utilizar la clasificación de severidad de LUBOS y también determinar los subtipos de ojo seco tal como se observa en la figura 2.

3. Niveles de severidad LUBOS

A continuación se repite la figura que fue presentada en el capítulo correspondiente a

la pregunta 6, de modo que esta información quede visualmente accesible con el resto de los productos desarrollados en el consenso LUBOS.

4. Algoritmo terapéutico LUBOS de ojo seco

Una vez que se ha diagnosticado al paciente, se presenta a continuación un algoritmo terapéutico que toma en consideración las terapias disponibles hasta el presente (fig. 3). Se identifican aquellas recomendadas y complementarias en relación con las diferentes etapas, como se observa en la parte superior del algoritmo, lo que está en asociación con el nivel de gravedad de LUBOS, presentado en la barra inferior del

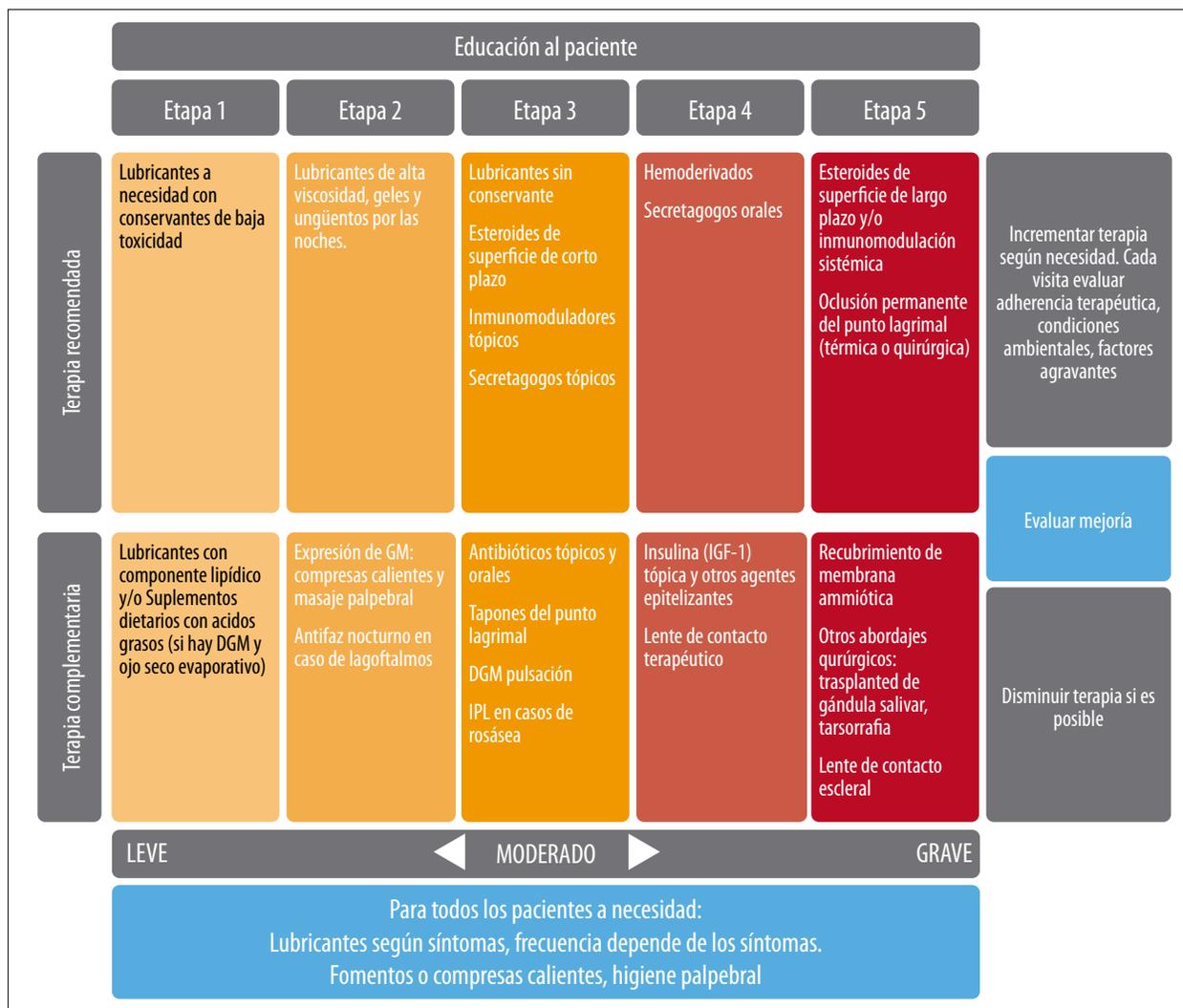


Figura 3. Manejo por clasificación LUBOS de gravedad del ojo seco (adaptado de: Rodríguez-García A *et al.*¹).

esquema. Se destaca que para todos los casos –en sus diferentes etapas y estadios– es importante la educación al paciente y la indicación de utilizar lubricantes y realizar cuidados palpebrales.

Conclusión final

El presente trabajo evaluó la problemática del ojo seco y los lubricantes oculares y revisó también temas relacionados como la composición de la película lagrimal, datos epidemio-

lógicos, aspectos económicos relacionados con el ojo seco y las diversas opciones terapéuticas más allá de los lubricantes oculares. Luego de revisar las evidencias científicas disponibles, se desarrolló por consenso un algoritmo diagnóstico terapéutico considerando grados de severidad del ojo seco y los diferentes principios y las características de las formulaciones oculares de lágrimas artificiales.

Considerando que todos los temas tratados en este trabajo se encuentran en un dinámico desarrollo, se utilizó una metodología reprodu-

cible en el tiempo que esperamos nos permita reevaluar conceptos del actual consenso y a su vez que pueda ser comparado y replicado.

severity classification and treatment of dry eye disease: a proposal from the Mexican dry eye disease expert panel. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 1331-1355.

Referencia

1. Rodríguez-García A, Babayán-Sosa A, Ramírez-Miranda A *et al.* A Practical approach to



Tte. Gral. Juan D. Perón 1479, PB
C1037AAO Buenos Aires, Argentina
Teléfono 54 (11) 4374-5400 líneas rotativas

Oftalmología clínica y experimental

www.ofthalmologos.org.ar/oce/
