

TESIS DE LA UNIVERSIDAD
DE ZARAGOZA

2022 130

Alejandro Blasco Martínez

Reología y química de las lágrimas artificiales

Director/es

Mateo Orobia, Antonio José
Blasco Alberto, Javier Amadeo
Lanuz Giménez, Francisco Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

ISSN 2254-7606



Prensas de la Universidad
Universidad Zaragoza



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**REOLOGÍA Y QUÍMICA DE LAS LÁGRIMAS
ARTIFICIALES**

Autor

Alejandro Blasco Martínez

Director/es

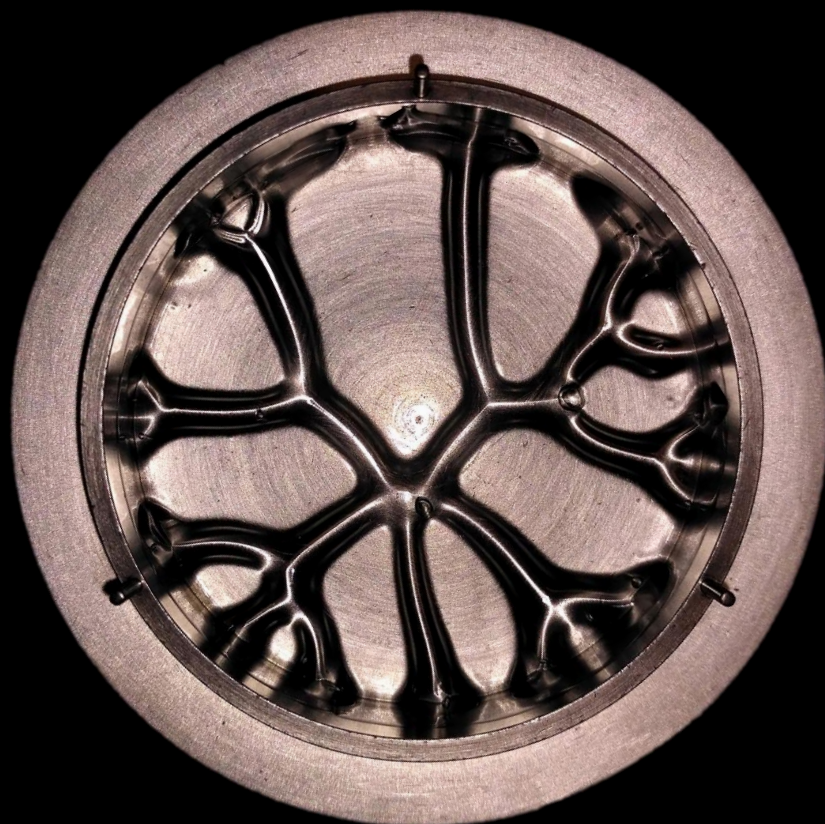
Mateo Orobia, Antonio José
Blasco Alberto, Javier Amadeo
Lanuza Giménez, Francisco Javier

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y Biotecnológicas

2022

Reología y Química de las Lágrimas Artificiales



Tesis Doctoral

DOCTORANDO

Alejandro Blasco Martínez

DIRECTORES

Antonio J. Mateo Orobia

Javier Blasco Alberto

Francisco Javier Lanuza Giménez

Universidad de Zaragoza

Agradecimientos:

- A mis padres, por transmitirme la constancia, el valor del trabajo bien hecho y apoyarme en todos los aspectos de mi vida.
- A Teresa, por animarme a seguir y contagiarme su energía e ilusión.
- Al Dr. Antonio Mateo, porque el hecho de estar siempre a la vanguardia de la Oftalmología tiene como resultado que se le ocurran temas tan novedosos como el de este trabajo. Los años de trabajo a su lado son un privilegio tanto a nivel profesional como personal.
- Al Dr. Javier Blasco, por su visión física fundamental para esta tesis, y por la oportunidad de estar al lado de un profesor extraordinario y brillante.
- A Pepe Muñoz, por su especial interés y ayuda en este trabajo.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	9
ÍNDICE DE TABLAS Y ECUACIONES	12
ABREVIATURAS	14
JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	21
I.- INTRODUCCIÓN	25
1) Estructura de la Superficie Ocular.....	25
1.1- Fisiología y componentes de la lágrima.....	25
1.1.1- Funciones de la película lagrimal	28
1.1.2- Capa lipídica	30
1.1.3- Capa mucino-acuosa	32
1.2- Conjuntiva	34
1.3- Limbo esclero-corneal	35
1.4- Córnea.....	36
1.5- El párpado	37
1.5.1- El parpadeo.....	42
2) Clasificación de lágrimas artificiales.....	44
2.1- Soluciones salinas	44
2.2- Hidrogeles	45
2.2.1- Monosacáridos y disacáridos.....	45
2.2.2- Polisacáridos	46
2.2.2.1- Dextrano	46
2.2.2.2- Mucílagos.....	46
2.2.2.3- Mucopolisacáridos	50
2.2.3- Polímeros sintéticos	53
2.2.3.1- Derivados del vinilo	53
2.2.3.2- Derivados del etilenglicol.....	54
2.3- Lípidos.....	54
2.4- Otros componentes y aditivos	57
2.4.1- Osmoprotectores	57

2.4.2- Vitaminas y otros	58
2.5- Combinaciones de Principios Activos y otros componentes.....	59
2.6- Formatos y conservantes en Lágrimas Artificiales	61
2.6.1- Conservantes tensioactivos	62
2.6.2- Conservantes oxidantes	64
2.7- Otras características químicas.....	65
2.7.1- Osmolaridad.....	66
2.7.2- pH, electrolitos y fosfatos	67
2.7.3- Métodos de medición de las características químicas	69
3) Tribología.....	73
3.1- Adhesión	73
3.2- Fricción.....	75
3.3- Desgaste.....	77
3.4- Lubricación	77
4) Reología.....	79
4.1- Viscosidad	81
4.1.1- Tipos de viscosidad.....	82
4.1.2- Tipos de fluidos	84
4.1.2.1- Newtonianos.....	85
4.1.2.2- No Newtonianos.....	86
4.1.2.2.1- Fluidos independientes del tiempo	86
4.1.2.2.1.1- Fluidos sin esfuerzo umbral	87
4.1.2.2.1.2- Fluidos con esfuerzo umbral (viscoplásticos)	88
4.1.2.2.2- Fluidos dependientes del tiempo	88
4.1.2.2.3- Fluidos viscoelásticos.....	90
4.1.3- Métodos de medición de la viscosidad	92
4.2- Viscosidad de las lágrimas artificiales en la Superficie Ocular	96
4.3- Tensión Superficial	97
4.3.1- Capilaridad.....	100
4.3.2- Métodos de medición de la tensión superficial.....	102

4.4- Densidad	105
5) Tribología de la Superficie Ocular	106
5.1- Alteraciones de la tribología ocular.....	108
5.1.1- Tribología en ojos sanos	109
5.1.2- Tribología con alteraciones de la Superficie Ocular	110
5.2- Variables oculares de utilidad reológica y tribológica	112
5.2.1- Resumen de propiedades químicas y reológicas de la lágrima biológica normal.....	113
5.2.2- Espesor lagrimal.....	114
5.2.3- Velocidad de parpadeo.....	115
5.2.4- Amplitud de parpadeo.....	116
5.2.5- Velocidades de cizalla en la Superficie Ocular	116
6) Análisis de datos avanzado.....	119
II.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	121
III.- MATERIAL Y MÉTODOS	123
1) Medida de la tensión superficial.....	124
2) Medida del comportamiento viscoso.....	125
3) Medida de características químicas	132
4) Análisis estadístico	136
4.1- Análisis de datos avanzado	137
IV.- RESULTADOS.....	140
1) Estadística descriptiva	145
1.1- Tensión superficial.....	145
1.2- Viscosidad	147
1.3- Densidad, índice de refracción y salinidad.....	148
1.4- Características químicas.....	149
2) Correlaciones y Self Organizing Map	150
V.- DISCUSIÓN	152
1) Características generales.....	152
2) Tensión superficial	156

3) Viscosidad.....	162
4) Otras características.....	176
VI.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO	182
VII.- CONCLUSIONES	184
VIII.- REFERENCIAS	186
IX.- REFERENCIAS DE ILUSTRACIONES	198
X.- ANEXOS.....	201
Anexo 1: Listado y composición de lágrimas artificiales.	201
Anexo 2: Resultados para cada lágrima.	213
Anexo 3: Gráficas de viscosidad aparente de cada lágrima.	219
Anexo 4: Curvas de flujo de cada lágrima.	224
Anexo 5: Resultados e interpretación del Patrón de comportamiento Viscoso.....	230
Anexo 6: Viscoelasticidad.	232
Anexo 7: Osmolaridad y umbral recomendado.....	233
Anexo 8: Correlaciones no paramétricas.	234
Anexo 9: Grupos de LA creados con SOM: Composición.	248
Anexo 10: Grupos creados con SOM: Comparación inter-grupos.	249
Anexo 11: Grupos creados con SOM: Características inter-grupos.	250
Anexo 12: Actualizaciones posteriores	251

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1: Estructura bilaminar de la lágrima (pág. 27)

Figura 2: Componentes del gel mucino-acuoso (pág. 33)

Figura 3: Histología conjuntival (pág. 34)

Figura 4: Partes y glándulas de la conjuntiva (pág. 35)

Figura 5: Células caliciformes (pág. 35)

Figura 6: Anatomía del párpado (pág. 39)

Figura 7: Línea de Marx (unión mucocutánea) y su relación con el menisco lagrimal (pág. 41)

Figura 8: Zona del Lid Wiper y línea de Marx (pág. 42)

Figura 9: Lid Wiper Epitheliopathy (pág. 42)

Figura 10: Osmolaridad y fisiología celular (pág. 66)

Figura 11: Esquema del ángulo crítico (pág. 70)

Figura 12: OSMO STATION™ OM-6050 (pág. 71)

Figura 13: Analizador químico DxC 700 AU (pág. 71)

Figura 14: Fricción en seco y con lubricante (pág. 75)

Figura 15: Fuerzas de Fricción (pág. 76)

Figura 16: Lubricación hidrodinámica (pág. 77)

Figura 17: Lubricación elastohidrodinámica (pág. 78)

Figura 18: Lubricación mixta (pág. 78)

Figura 19: Lubricación límite (pág. 78)

Figura 20: Eugene C. Bingham (1878-1945) (pág. 79)

Figura 21: Esfuerzo cortante en un fluido (pág. 82)

Figura 22: Viscosidad dinámica y aparente (pág. 83)

Figura 23: Tipos de materiales según comportamiento viscoso (pág. 85)

Figura 24: Fluidos newtonianos: Curva de flujo y curva de viscosidad (pág. 85)

Figura 25: Fluidos sin esfuerzo umbral (pág. 87)

Figura 26: Fluidos con esfuerzo umbral (pág. 88)

Figura 27: Fluidos dependientes del tiempo (pág. 89)

Figura 28: Viscoelasticidad de un fluido newtoniano y de un fluido viscoelástico (pág. 91)

Figura 29: Viscosímetro de Engler (pág. 93)

Figura 30: Reómetro rotacional de cono y plato Thermo Haake™ RheoStress™ (pág. 93)

Figura 31: Esquema de un reómetro de cono y plato (pág. 94)

Figura 32: Ángulo δ (pág. 95)

Figura 33: Límite de borrosidad (pág. 97)

Figura 34: Ángulo de contacto (humectación) (pág. 98)

Figura 35: Humectación (pág. 99)

Figura 36: Capilaridad y fuerzas intermoleculares (pág. 100)

Figura 37: Capilaridad por recubrimiento (pág. 101)

Figura 38: Capilaridad por tubos de distinto radio (pág. 101)

Figura 39: Método del anillo de Du Noüy (pág. 102)

Figura 40: Cálculo de la tensión superficial con el método del anillo (pág. 103)

Figura 41: Ángulo de contacto y fuerzas de interfase (pág. 104)

Figura 42: Gota sésil (pág. 105)

Figura 43: Richard Stribeck (1861-1950) (pág. 106)

Figura 44: Curva de Stribeck (pág. 107)

Figura 45: Estructuras mucínicas (pág. 108)

Figura 46: Variaciones en la curva de Stribeck con distintas condiciones (pág. 112)

Figura 47: Ejemplo de SOM 8x8 (pág. 120)

Figura 48: Método de la gota sésil (pág. 125)

Figura 49: Ejemplo de viscosidad en función de velocidad de cizalla con reómetro (pág. 126)

Figura 50: Cálculo del área entre las curvas (A) (pág. 128)

Figura 51: Cálculo del IRVP (pág. 129)

Figura 52: Pendiente de la recta (pág. 130)

Figura 53: Programa de diseño de lentes Oslo LT Edition® (pág. 134)

Figura 54: Grupos en SOM (pág. 137)

Figura 55: (A): Proporciones de colirios, pomadas y geles; (B): Unidosis, Multidosis y conservantes; (C): Tipos de conservantes. (pág. 142)

Figura 56: Número de combinaciones de Principios Activos (pág. 143)

Figura 57: Presencia de vitaminas y osmoprotectores (pág. 143)

Figura 58: Ejemplo de dos sessile drops (pág. 160)

Figura 59: Comportamiento shear-thinning (pág. 166)

Figura 60: Comportamiento shear-thickening (pág. 166)

Figura 61: Comportamiento tixotrópico (pág. 167)

Figura 62: Comportamiento newtoniano (pág. 167)

Figura 63: Fluidos elásticos (arriba) y fluidos viscosos (abajo) (pág. 175)

ÍNDICE DE TABLAS Y ECUACIONES

Tabla 1: Unidades de medida de viscosidad y equivalencias (pág. 84)

Tabla 2: Tensiones superficiales críticas de algunos sólidos poliméricos (pág. 100)

Tabla 3: Variación de espesores de la película lagrimal (pág. 115)

Tabla 4: Velocidades de cizalla en la Superficie Ocular (pág. 117)

Tabla 5: Resumen de pruebas y cálculos realizados (pág. 139)

Tabla 6: Presencia de cada componente en las lágrimas de la base de datos y en el estudio (pág. 141)

Tabla 7: Pesos Moleculares y pendientes (pág. 144)

Tabla 8: Resultados de Tensión Superficial con anillo de Du Noüy (pág. 146)

Tabla 9: Resultados de Tensión Superficial con gota sésil (pág. 146)

Tabla 10: Resultados de Viscosidad (pág. 147)

Tabla 11: Resultados de Densidad, Índice de refracción y Salinidad (pág. 148)

Tabla 12: Cálculos refractivos con diferentes condiciones de lágrima (pág. 149)

Tabla 13: Resultados de pH, Concentración de Iones, Osmolaridad y Fosfatos (pág. 150)

Ecuación 1: Capacidad de hidratación ocular (pág. 52)

Ecuación 2: Coeficiente de adhesión (pág. 74)

Ecuación 3: Fuerza de fricción (pág. 75)

Ecuación 4: Esfuerzo de cizalla (pág. 79)

Ecuación 5: Ley de elasticidad de Hooke (pág. 80)

- Ecuación 6: Viscosidad absoluta (pág. 82)
- Ecuación 7: Viscosidad absoluta reducida (pág. 83)
- Ecuación 8: Viscosidad aparente (pág. 83)
- Ecuación 9: Viscosidad cinemática (pág. 83)
- Ecuación 10: Módulo complejo de viscoelasticidad (pág. 92)
- Ecuación 11: Tangente de pérdida (pág. 95)
- Ecuación 12: Ecuación de Young-Laplace (pág. 99)
- Ecuación 13: Tensión Superficial en tubo capilar (pág. 102)
- Ecuación 14: Tensión Superficial en método del anillo (pág. 103)
- Ecuación 15: Tensión Superficial en método de la gota sésil (pág. 105)
- Ecuación 16: Área entre las curvas (A) (pág. 127)
- Ecuación 17: Índice de Retorno Viscoso (IRV) (pág. 128)
- Ecuación 18: Índice de Retorno Viscoso Porcentual (IRVP) (pág. 128)
- Ecuación 19: Patrón de comportamiento Viscoso (PV) (pág. 130)
- Ecuación 20: Ángulo de la tangente de pérdida (pág. 132)

ABREVIATURAS

-	No se pudo medir
A	Área entre las curvas
ADSA	Axisymmetric Drop Shape Analysis
ANOVA	Analysis of Variance
atm	Atmósfera
α, θ	Ángulos de contacto
$\bar{\alpha}$	Ángulo de contacto medio
AH	Ácido Hialurónico
AMO	Abbott Medical Optics
BAK	Cloruro de Benzalconio
BD	Base de Datos
BL	Lubricación Límite
Ca²⁺	Iones de calcio
C_a	Número Capilar
CaCl₂	Cloruro cálcico
Carb	Carbómero
Cl	Cloro
cm	Centímetro
CMC	Carmelosa o carboximetilcelulosa
CoQ10	Coenzima Q10
cP	Centipoise
CSS	Cascading Style Sheets
cSt	Centistoke
CV	Coeficiente de Variación
CXL	Cross-Linkado
δ	Ángulo de la tangente de pérdida
Da	Daltons
De	Número de Deborah
DEWS	Dry Eye WorkShop
DGM	Degeneración de Glándulas de Meibomio
Dif	Diferencia
din	Dina
DMPG	Dimiristoil fosfatidilglicerol

DMS	Diferencia Mínima Significativa
e	Espesor
EDTA	Edetato de sodio
EHL	Lubricación Elastohidrodinámica
ELC	Espesor Lagrimal en la zona Corneal
EOS	Enfermedad de Ojo Seco
F	Fuerza
F₆H₈	Perfluorohexiloctano
γ	Velocidad de deformación
g	Gravedad
G	Módulo de relajación o de rigidez
GM	Glándulas de Meibomio
GSE	Extracto glicérico de semillas de Pomelo
GXG	Galacto-Xiloglucano
H₀	Hipótesis nula
H₁	Hipótesis alternativa
γ_{LV}	Energía libre entre las interfases líquido-aire
γ_{SL}	Energía libre entre las interfases sólido-líquido
γ_{sv}	Energía libre entre las interfases sólido-aire
η	Viscosidad dinámica
$\bar{\eta}$	Viscosidad dinámica media
h	Altura
\bar{h}	Altura media
H	Humedad
H₂O₂	Peróxido de Hidrógeno
HCl	Ácido clorhídrico
HDL	Lubricación Hidrodinámica
HEC	Hidroxietilcelulosa
HP-guar	Hidroxipropil-guar
HPMC	Hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa
HTML	HyperText Markup Language
Hz	Hercios
IC	Intervalo de Confianza
Ig	Inmunoglobulina
IRV	Índice de Retorno Viscoso

IRVP	Índice de Retorno Viscoso Porcentual
K⁺	Iones de potasio
KCl	Cloruro potásico
Kg	Kilogramo
L	Litro
L_i	Límite inferior
L_s	Límite superior
LA	Lágrima Artificial
LC	Lentes de Contacto
LW	Lid Wiper
LWE	Lid Wiper Epitheliopathy
λ_D	Longitud de onda de la línea D
m	Metro
μ	Coefficiente de Fricción
M	Masa
μ'	Coefficiente de Adhesión
M_e	Mediana
MgCl₂	Cloruro magnésico
Máx	Máximo
Mín	Mínimo
μl	Microlitro
ML	Lubricación Mixta
mm	Milímetro
μm	Micrómetro
mmol/L	Milimoles por litro
mOsm/L	Miliosmoles por litro
mPa	Milipascal
MUC	Mucina
MULTI	Multidosis
n	Tamaño muestral
N	Newton
ν	Viscosidad cinemática
Na⁺	Iones de sodio
NAC	N-acetilcarnosina
NaBO₃	Perborato de sodio
NaCl	Cloruro sódico
NaOH	Hidróxido sódico

nD	Índice de Refracción
ND	No disponible
NIG	N-hidroximetilglicinato
NIH	National Institutes of Health
nm	Nanómetro
°C	Grados centígrados
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
Osm	Osmoles / Osmolaridad
p	Probabilidad
P	Poise
P_i	Fósforo inorgánico
PA	Principio Activo
Pa	Pascal
PBS	Phosphate Buffered Saline
PEG	Polietilenglicol
PHMB	Polihexanida
PM	Peso Molecular
POLYQUAD®	Polyquaternium-1
pte	Pendiente
PVA	Alcohol polivinílico
PVP	Povidona
ρ	Densidad
r	Radio / Intensidad de correlación
\bar{r}	Radio medio
σ	Tensión Superficial
$\bar{\sigma}$	Tensión Superficial media
s	Segundo
Sal	Salinidad
σ_c	Tensión Superficial crítica
SD	Desviación Estándar
σ_G	Tensión Superficial mediante gota sésil
SEQC-ML	Sociedad Española de Medicina del Laboratorio
SO	Superficie Ocular
SOC	Stabilized Oxychloro Complex
SOM	Self Organizing Map
St	Stoke

T	Temperatura
τ	Esfuerzo cortante
tan δ	Tangente de pérdida
TFOS	Tear Film and Ocular Surface Society
TPGS	Succinato de polietilenglicol
u_a	Movimiento relativo a una velocidad lineal
UD	Unidosis o monodosis
v	Velocidad de deslizamiento
V	Volumen
Vit	Vitamina
W	Carga
W'	Fuerza de adhesión
\bar{X}	Media

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Las Lágrimas Artificiales (LA) constituyen el primer escalón de tratamiento para la Enfermedad de Ojo Seco (EOS), así como complemento en cualquier estadio de esta enfermedad. Tradicionalmente, los laboratorios fabricantes reportan su composición química en términos de principios activos, conservantes y otros componentes, y con esta información es con la que se realizan estudios de seguridad y eficacia, sirviendo también como pautas para prescripción médica.

Los tipos y subtipos de la EOS, junto con esta información química, guían el tipo de LA recomendada para cada paciente, teniendo como objetivo aportar el componente más similar posible al alterado en la lágrima biológica.

Sin embargo, la fricción entre las caras de la Superficie Ocular (SO) es clave en la etiología y gravedad de enfermedades de la SO, incluida la EOS. Esta fricción puede provocar o empeorar el desgaste de los epitelios que recubren la SO y, con ello, sintomatología en el paciente. Muy pocas veces se atiende a la física de fluidos que subyace entre las interacciones de la SO y la lágrima y que es responsable de dicha fricción. En este sentido, la lágrima puede interpretarse como un fluido lubricante que baña las caras sólidas de la SO, sufriendo deformaciones de cizalla a velocidades muy variables. Esto se llama *sistema tribológico*.

Por este motivo, no son sólo importantes las características químicas del fluido como osmolaridad, pH o componentes, sino también su

comportamiento físico en cuanto a viscosidad, tensión superficial o bioadherencia.

Respecto a esta “cara B” de las fichas técnicas de las LA, en la mayoría de las ocasiones sólo se distingue la denominación de “colirios”, “geles” o “pomadas”, sin detalles ni variables objetivas. Una información más completa y su comportamiento en el sistema tribológico de la SO podría aportar conocimiento para mejorar la eficacia y la prescripción del tratamiento más personalizada.

Este estudio se centra en la descripción detallada de la viscosidad y tensión superficial de varias LA comercializadas en España, así como la medida de otras características que muy pocas veces se pueden encontrar en la información de una formulación, tales como la osmolaridad, el pH, índice de refracción, fosfatos, etc.

Con esta extensa información se tratará de crear grupos o familias de lágrimas que compartan características en común, y se estudiarán las posibles relaciones entre los componentes y comportamientos medidos.

I.- INTRODUCCIÓN

1) Estructura de la Superficie Ocular

La Superficie Ocular (SO) se define como la parte más externa que comprende las estructuras del ojo y sus anexos, incluida la córnea, la conjuntiva, párpados, pestañas, película lagrimal, glándula lagrimal principal y accesorias y glándulas de Meibomio. Por tanto, las lágrimas, tanto en términos de los componentes individuales en el lugar de producción, como en forma de película sobre la SO se incluyen en dicho término. (1) La SO está cubierta por una lámina continua de epitelio, recubriendo la córnea, la conjuntiva bulbar y tarsal, extendiéndose hasta las uniones mucocutáneas de los márgenes de los párpados.(2)

1.1- Fisiología y componentes de la lágrima

El ojo está sometido constantemente a estrés desecante debido a la evaporación de la lágrima, pero está protegido contra daños por mecanismos homeostáticos que regulan la secreción y distribución de la lágrima en respuesta a las señales de la SO.

Cuando existe un fallo de estos mecanismos, se conduce a una deficiencia cuantitativa o cualitativa de la lágrima, que induce defectos de humectación, estrés hiperosmolar, aumento de la fricción mecánica crónica e irritación de la SO. Esto inicia una cadena de eventos inflamatorios y daños en la SO que caracterizan al ojo seco.(2)

En 2017, la sociedad *Tear Film and Ocular Surface (TFOS)* definió en su segunda reunión del *Dry Eye WorkShop (DEWS II)* la Enfermedad de Ojo Seco (EOS) como: (ver también [Anexo 12](#))

Una enfermedad multifactorial de la SO caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, y acompañada de síntomas oculares, en los cuales la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y el daño de la SO y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos.(1)

Para una buena función visual e integridad del epitelio de la SO se requiere la presencia de una película lagrimal continua y de buena calidad. En un ojo sano normal, el volumen promedio de líquido lagrimal es de alrededor de unos $8 \pm 3 \mu\text{l}$, con velocidad de secreción de alrededor $1,03 \pm 0,39 \mu\text{l}/\text{min}$, y una tasa de renovación de $16,19 \pm 5,10 \%/ \text{min}$. (3,4)

La *osmolaridad* representa el número de partículas osmóticamente activas disueltas en un litro de solución. En la osmolaridad influye el efecto disociativo de las especies iónicas, pero, como la mayoría de ellas no se disocian completamente, la osmolaridad es básicamente una unidad de concentración. Un mol (u osmol) de soluto no iónico disuelto en un kilogramo de agua equivale a $6,02 \cdot 10^{23}$ moléculas. El osmol resulta ser una unidad muy grande para los fenómenos biológicos y se usa con mayor frecuencia la subunidad miliosmoles por litro (mOsm/L). (5)

La osmolaridad lagrimal da una idea del equilibrio entre la producción de lágrimas y su evaporación, drenaje y absorción, por lo que, como se

apuntaba en la definición anterior de la EOS, una lágrima hiperosmolar es una característica global del ojo seco. (5) La osmolaridad normal varía entre 270 y 315 mOsm/L, con un promedio de 300 ± 2 mOsm/L (6), sin tener un efecto relevante la edad, raza ni la fluctuación hormonal. No obstante, los puntos de corte hiperosmolar sugestivos de EOS son >308 mOsm/L y/o una diferencia mayor de 8 mOsm/L entre ambos ojos. (7,8) Algunos estudios como el de Fuerst et al. (8) atribuyen mayor osmolaridad media en hombres que en mujeres (311,8 mOsm/L frente a 302,3 mOsm/L).

En cuanto al *pH* normal, la media varía entre 6,8 y 8,2, teniendo un promedio de 7,4. (9,10) No existen diferencias en cuanto al sexo, pero la edad, la hendidura palpebral, el parpadeo y el lagrimeo reflejo pueden afectar a su medida. Además, el contacto con el aire puede provocar un aumento alcalino del pH. (11,12)

La *glándula lagrimal principal* produce alrededor del 95% de la parte acuosa de la lágrima, y las glándulas lagrimales accesorias de *Krause* y *Wolfring* producen el resto. La secreción lagrimal disminuye ante un descenso de estimulación sensorial como en situación de reposo (estado de sueño) o con anestesia tópica, anestesia general y/o alteración nerviosa. La inflamación o evaporación de la lágrima en la conjuntiva, córnea, y otros territorios de inervación del trigémino como en la mucosa nasal, estimulan la producción lagrimal. (13–15)



Figura 1: Estructura bilaminar de la lágrima

La lágrima se distribuye por toda la SO durante el parpadeo y se drena por el sistema nasolagrimal, denominándose aclaramiento lagrimal. Una parte también es evaporada en las zonas de la SO expuestas al medio.(16)

La película lagrimal, como se aprecia en la figura 1, tiene una estructura bilaminar: en la parte externa se encuentra la capa lipídica (en contacto con el aire y con función estabilizadora por disminución de la tensión superficial). En contacto con los epitelios de la SO, se localiza el gel mucino-acuoso (con gradiente de concentración de mucinas).(17) En los apartados sucesivos se explicarán estos componentes y su lugar de producción.

1.1.1- Funciones de la película lagrimal

Cada uno de los componentes químicos y de las capas de la película lagrimal aportan a la SO una función determinada. La lágrima posee funciones de hidratación y lubricación, proporcionadas por el gel mucino-acuoso que cuenta con un alto porcentaje de agua unido a una amplia variedad de mucinas con propiedades lubricantes y retenedoras de agua.(18)

La película lagrimal en su conjunto ofrece funciones de lubricación mecánica con el parpadeo, lavando restos celulares, sustancias extrañas de la córnea, el saco conjuntival, y minimizando el coeficiente de fricción del sistema tribológico de la SO a valores entre 0,04 y 0,30. (17,19) Ver apartado 3.2.

También en el gel mucino-acuoso se encuentran respuestas celulares inmunes (inmunidad innata y adaptativa), proteínas (inmunoglobulinas, lisozimas, transferrinas...), electrolitos, oxígeno, factores de crecimiento, etc., que, junto con algunos tipos de mucinas, aportan funciones de barrera antimicrobiana. (18)

En cuanto a estas proteínas extracelulares presentes en la lágrima se han reportado múltiples funciones, algunas de las cuales son: angiogénesis, aporte de calcio y carbohidratos, adhesión y crecimiento celular, citoprotectoras y anti-apoptóticas y antimicrobianas. (20)

Algunas de estas proteínas solubles como la lacritina, interactúan con las células epiteliales promoviendo la salud de la SO y contribuyendo a su correcto metabolismo. (21)

La película lagrimal está íntimamente relacionada con la calidad y función visual. Tanto es así que la película lagrimal precorneal se comporta como una unidad funcional independiente en cuanto a calidad óptica. (22) Se ha demostrado una correlación inversa entre EOS y agudeza visual y sensibilidad al contraste, debido a que se generan aberraciones de frente de onda de bajo y alto orden con la inestabilidad de la película lagrimal. (23,24) También en estudios de aberrometría en ojos sanos la calidad óptica de la película lagrimal disminuye constantemente durante el intervalo del parpadeo. (25)

1.1.2- Capa lipídica

Localizada en contacto con el aire, se forma en su mayoría a partir de las secreciones oleosas de las *Glándulas de Meibomio (GM)*, pero también por las glándulas sebáceas accesorias de *Zeiss* y *Moll*. El espesor de esta capa varía en función del ancho de la hendidura palpebral y oscila entre 15 y 157 nm, teniendo un grosor medio de 100 nm.(26,27) Los orificios de salida de las GM se distribuyen a lo largo del borde palpebral, por detrás de los folículos de las pestañas y anteriores a la línea de Marx o unión mucocutánea (ver apartado 1.5), formando un reservorio de lípidos (meibum) que se extiende sobre la película lagrimal con cada parpadeo. Este meibum es líquido a la temperatura corporal, con un intervalo de fusión entre 30 y 34 °C.(28,29)

Tienen gran importancia los lípidos polares y los ésteres de colesterol, jugando un papel importante en la estabilización de la película lagrimal. La capa lipídica se organiza en dos fases: por un lado, moléculas gruesas ricas en lípidos polares y algunos ácidos grasos de cadena larga que dan una fase interna y polar (hidrofílica) con cargas positivas y negativas, en contacto con la capa mucino-acuosa y con propiedades surfactantes. Por otro lado, la fase externa no polar (hidrofóbica) en contacto tanto con la fase polar como con el aire, con propiedades antievaporativas. Algunas proteínas y glicoproteínas como las lipocalinas, la lisozima y la mucina se intercalan con la capa lipídica y mejoran su estabilidad.(30–33)

Durante el parpadeo, los lípidos de la parte inferior de la SO ascienden y se difunden arrastrados por la apertura del párpado superior

rápida en vertical (10 mm/s) y horizontalmente, completándose en unos pocos cientos de milisegundos. La difusión se estabiliza aproximadamente tras 1 segundo.(34,35)

Se ha sugerido que el adelgazamiento de la capa lipídica crea un aumento local de la tensión superficial, favoreciendo así su extensión. En pacientes con deficiencia lagrimal lipídica y acuosa la difusión de la capa lipídica es más lenta y adopta una disposición más vertical.(34–36)

Se ha considerado hasta hace poco que proporciona una barrera a la evaporación de la lágrima, sin embargo, algunos estudios sugieren que la reduce en no más del 10%.(37) Cuando la lágrima se evapora, aumenta la concentración de mucinas y proteínas secretoras en la capa lipídica. Una densa red polimérica de mucinas tiene altas propiedades de retención de agua, por lo que podría contribuir a la resistencia a la evaporación de la película lagrimal. También es posible que las mucinas, junto a las proteínas y lípidos polares, mejoren la extensión y la estructura de la capa lipídica. Por lo tanto, todos los componentes son clave para la resistencia a la ruptura lagrimal. (38)

La capa lipídica ayuda a sostener la fase acuosa, gracias a que la tensión superficial lipídica ejerce presión sobre la capa mucino-acuosa y la mantiene. Al cerrarse los párpados, la lágrima es empujada hacia la hendidura palpebral y tendería a derramarse si no fuese porque la capa lipídica se va engrosando y manteniendo una presión que impide el derramamiento. Además, los lípidos presentes en los orificios de las glándulas de Meibomio actúan como una barrera hidrofóbica, previniendo el desbordamiento de las lágrimas La capa lipídica

disminuye un 25% la tensión superficial ayudando a estabilizar la película precorneal.(33)

1.1.3- Capa mucino-acuosa

Esta capa mucino-acuosa representa casi el espesor total de la lágrima: entre 2 y 5,5 μm , siendo mucho más fina en la zona precorneal (unas 2 μm). El componente acuoso es secretado por la *Glándula Lagrimal principal* y por las accesorias de *Krause* y de *Wolfring*. La parte mucínica es producida en las *células caliciformes* de la conjuntiva (o *células de Goblet*), las células epiteliales de la conjuntiva y córnea, las células acinares y también, aunque en menor medida, en las células ductales de las glándulas lagrimales.(39–41)

De esta manera, la capa mucino-acuosa tiene un gradiente decreciente de concentración de mucinas desde el epitelio de la SO hacia la capa lipídica, por lo que se considera que las capas acuosa y mucínica son una sola capa de gel muco-acuoso.(42)

Las mucinas son glucoproteínas hidrofílicas con carbohidratos pesados asociados, que son importantes para prevenir la adhesión e infección microbiana y para mantener la humectabilidad de la SO.(43) Se han descrito más de 21 tipos de mucinas que se dividen en dos tipos:

- Mucinas de secreción (MUC2), formadoras de gel (MUC5AC, MUC5B) y solubles (MUC7), producidas por las células caliciformes de la conjuntiva, que se encuentran disueltas en el

gel mucino-acuoso con concentración mayor en la proximidad del epitelio de la SO.

- Mucinas transmembrana (MUC 1, 4 y 16), de alto peso molecular, con largas estructuras filamentosas, que constituyen el *glucocálix* de los epitelios corneal y conjuntival.(17,43–45)

Además de las mucinas, en esta fase muco-acuosa también se encuentran disueltas inmunoglobulinas A (IgA), el anticuerpo más numeroso en la lágrima, que son producidas por las células plasmáticas en cooperación con las glándulas lagrimales y tejidos linfoides conjuntivales.(44,46)

Otras sustancias de gran importancia para la salud epitelial, también localizadas en esta fase, son: vitaminas (Vit) A y C, factores de crecimiento celular, etc.(46)

Por ejemplo, la deficiencia de Vit A puede desencadenar una EOS debido a que es esencial para el desarrollo de las células caliciformes en las membranas mucosas y la expresión de las mucinas del glucocálix.(17,47)

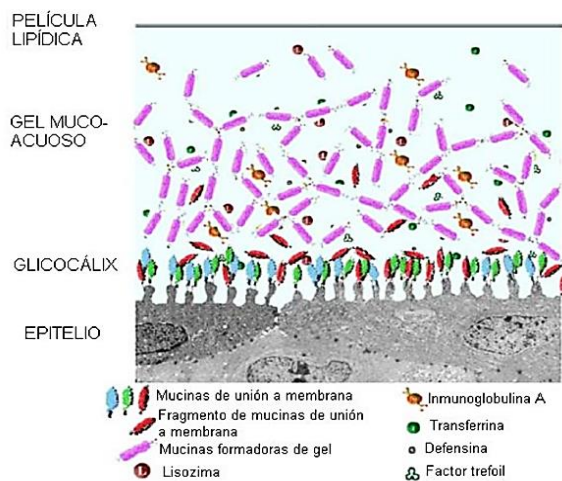


Figura 2: Componentes del gel mucino-acuoso

En la figura 2 se esquematizan algunos de los componentes del gel mucino-acuoso.

Las mucinas diluidas en la fase acuosa tienen la propiedad de bajar y mantener la tensión superficial de la lágrima, proporcionando así humectabilidad al epitelio de toda la SO. Las microvellosidades del epitelio de la SO son hidrofóbicas, con una tensión superficial muy baja de unas 28 din/cm. Por el contrario, la tensión superficial del conjunto de la lágrima es de unas 70 din/cm, haciendo aparentemente imposible que este fluido moje o humecte la SO, dándose un ángulo de contacto $> 90^\circ$ (ver apartado 4.3). Sin embargo, la fase mucínica en contacto con el epitelio equilibra ambas tensiones superficiales bajando la de la lágrima de 70 a 39-42 din/cm y subiendo la del epitelio de 28 a 39 din/cm, llegando a condiciones de completa humectación. (33)

1.2- Conjuntiva

La conjuntiva es la primera línea de defensa de los tejidos oculares, en contra de patógenos microbianos y no microbianos. Tiene un epitelio estratificado no queratinizado

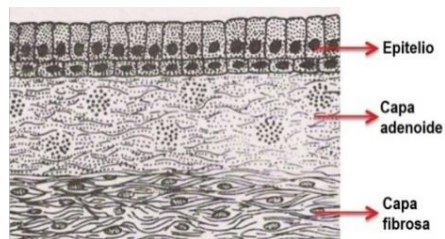


Figura 3: Histología conjuntival

columnar (de 2 a 5 capas), una capa adenoide y una última capa fibrosa más profunda, como muestra la figura 3.

La conjuntiva se puede dividir anatómicamente en tres regiones: bulbar (recubre el globo ocular), tarsal o palpebral (reviste la parte interna de los párpados) y fórnix o fondo de saco (pliegues de transición entre conjuntiva tarsal y bulbar).

En la figura 4 se muestran estas partes y las glándulas alojadas en la conjuntiva. Como ya se ha comentado anteriormente, el epitelio conjuntival contiene células caliciformes (o células de Goblet) secretoras de mucina, con mayor densidad en la porción nasal, como muestra la figura 5.(17,44,48)

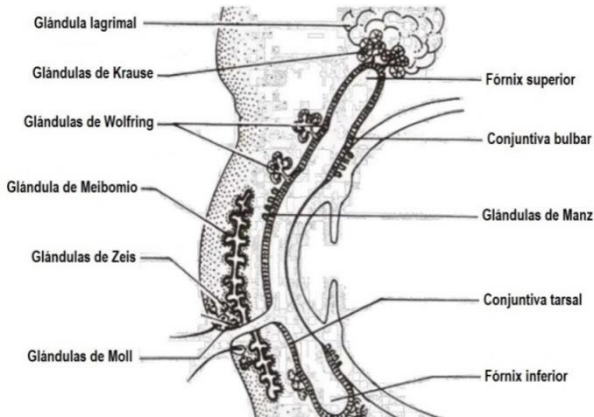


Figura 4: Partes y glándulas de la conjuntiva

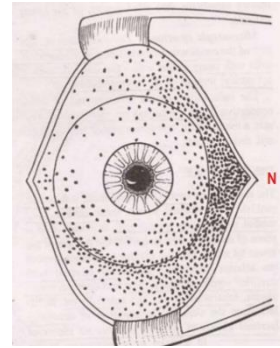


Figura 5: Células caliciformes

Las células madre conjuntivales o *Stem Cells*, células con altas capacidades de diferenciación necesarias para la renovación del epitelio, se encuentran en su mayoría en los fondos de saco, pero también se ha propuesto su presencia en la conjuntiva bulbar, tarsal y la unión muco-cutánea del borde palpebral.(48)

1.3- Limbo esclero-corneal

El limbo, con sus más de 10 capas, es la zona de transición entre la córnea y la esclera. Al igual que en la conjuntiva, están presentes las *Stem Cells* en las llamadas empalizadas de Vogt. Estas células están

constantemente renovando las células descamadas del epitelio corneal.(48)

1.4- Córnea

La córnea tiene una importante función tanto refractiva como de barrera frente a infecciones. Posee 6 capas diferenciadas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Dua, membrana de Descemet y endotelio.(49)

El epitelio es la primera línea de defensa, en contacto con la película lagrimal, cuyo espesor total aproximado es de 50 – 55 μm . Se trata de un epitelio estratificado no queratinizado con abundantes desmosomas y expresando queratinas, compuesto por 5 capas celulares. Existen tres tipos de células epiteliales, de más externas a más internas: las células epiteliales superficiales (que constituyen el *microvilli* y donde se forma el glucocálix), las células aladas y las células basales. No posee células caliciformes y las células basales son derivadas de las *Stem Cells* del limbo. Además, el epitelio garantiza la transparencia corneal poseyendo funciones anti-angiogénicas, ya que la córnea debe ser avascular.

La sensibilidad de la SO es recogida por la primera rama del trigémino (V par craneal) desde diferentes receptores corneales y es transmitida a través de terminaciones nerviosas (no mielinizadas) que se van adentrando en el espesor corneal a través del epitelio, dando lugar al plexo nervioso sub-basal entre el epitelio y la membrana de Bowman. Este plexo está compuesto por axones rodeados por células de Schwann, y es un indicador de la densidad nerviosa de la córnea.

(17,43,50) Además, los receptores corneales de la córnea son capaces de detectar estímulos nociceptivos, propioceptivos, cambios en el pH y temperatura y la osmolaridad de la lágrima, y pueden estimular el aumento de parpadeo, lagrimeo reflejo y otros mecanismos de compensación.(51)

1.5- El párpado

La hendidura palpebral es la zona expuesta entre los párpados superiores e inferiores. Normalmente, mide entre 27 y 30 mm de largo y entre 8 y 11 mm de ancho. El párpado superior puede levantarse 15 mm por la acción del músculo elevador del párpado (inervado por el III par craneal), y si se utiliza el músculo frontal de la ceja la hendidura palpebral puede ensancharse 2 mm más. (52)

Para describir la compleja anatomía del párpado, se suele dividir en segmentos distintos desde la superficie cutánea hacia adentro: (ver figura 6)

- *Piel del párpado*: contiene finos pelos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. Existe un pliegue en el párpado superior donde la aponeurosis del músculo elevador establece las primeras inserciones.
- *Margen palpebral*: contiene los puntos lagrimales, la línea gris que corresponde a la porción más superficial del músculo orbicular. En posición anterior a esta línea emergen las pestañas y por detrás se sitúan los orificios de las GM, justo anteriores a la unión mucocutánea.

También contiene las glándulas de Zeiss (sebáceas) y Moll (sudoríparas).

- *Tejido conectivo subcutáneo*: no contiene grasa.
- *Músculo orbicular*: está organizado en varias bandas concéntricas alrededor de la hendidura palpebral y se puede subdividir en parte pretarsal, orbitaria y preseptal. La inervación se produce por el nervio facial (par VII)
- *Tabique o septo orbitario*: fina lámina de tejido conectivo que rodea la órbita y se fija a la superficie anterior del músculo elevador del párpado superior. Posteriormente se encuentra la grasa orbitaria.
- *Músculo elevador del párpado superior*: se origina en el ala menor del hueso esfenoides, cubre el músculo recto superior y se divide anteriormente en la aponeurosis y posteriormente en el músculo tarsal superior de Müller. Es inervado por la división superior del III par craneal.
- *Músculo de Müller*: músculo liso no estriado con inervación simpática, que se origina desde la superficie inferior del músculo elevador del párpado superior y se fija al borde superior del tarso superior y a la conjuntiva del fórnix superior.
- *Tarso*: tejido conectivo denso no cartilaginoso. Se unen al margen orbitario por los ligamentos palpebrales. La placa tarsal superior es casi tres veces más ancha que el que el tarso inferior. En esta estructura se sitúan las GM (ver [apartado 1.1.1](#)). Los folículos pilosos de las pestañas se encuentran en una posición anterior al tarso y a los orificios de las GM.

- *Conjuntiva tarsal*: Membrana vascularizada transparente cubierta por un epitelio no queratinizado que recubre la superficie interna de los párpados y forma parte de la SO. (15,52) Ver apartado 1.2.

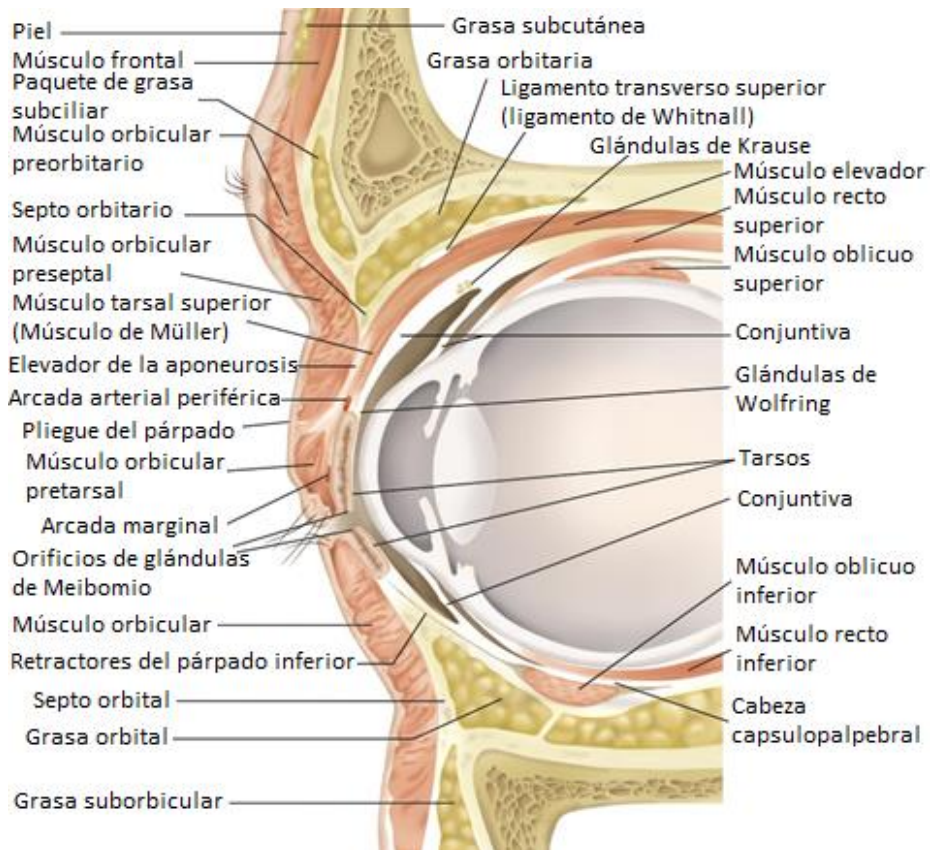


Figura 6: Anatomía del párpado

En relación con la SO, son de especial importancia las siguientes estructuras, ya que muestran una estrecha relación con los fenómenos de fricción y la película lagrimal:

- La *línea de Marx* es un patrón de tinción vital del epitelio de la conjuntiva tarsal ubicada directamente detrás de la *unión*

mucocutánea (ver figura 7). Por delante de ella se sitúan idealmente los orificios de las GM. En pacientes jóvenes suele tener unas pocas células de ancho, pero se amplía con la edad y junto con la unión mucocutánea se irregulariza. (53) En la *unión mucocutánea*, el epitelio cambia de una forma paraqueratinizada hidrófila a un epitelio hidrófobo queratinizado del margen del párpado. El menisco lagrimal cubre este epitelio hidrófilo y se fija a la unión mucocutánea. (54)

Durante el tiempo entre el parpadeo, la evaporación de la lágrima conduce a un gradiente de osmolaridad lagrimal con un pico hiperosmolar en el borde del párpado. Esto sugiere que haya una mayor rotación epitelial justo detrás de la unión mucocutánea y una diferenciación incompleta de las células epiteliales, lo que explica la captación de la zona denominada línea de Marx. (55,56)

La línea de Marx puede avanzar y retraerse en presencia de diferentes enfermedades de la SO, incluyendo conjuntivochálasis, Disfunción de Glándulas de Meibomio (DGM), EOS y/o desgaste con porte de lentes de contacto. (57) Ver figura 7.

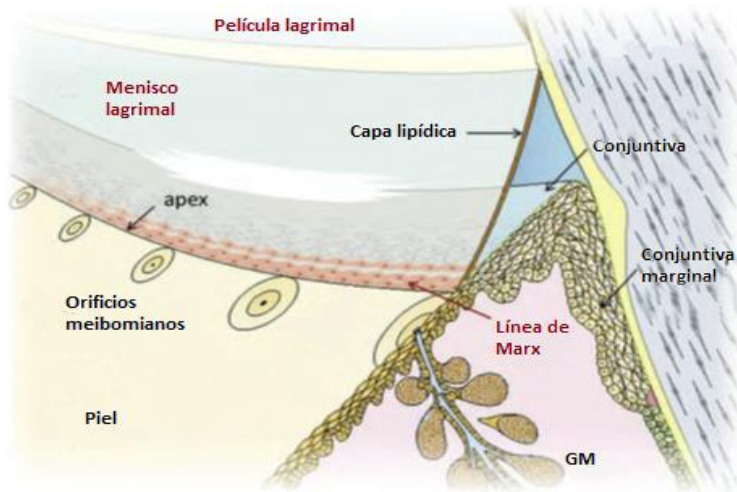


Figura 7: Línea de Marx (unión mucocutánea) y su relación con el menisco lagrimal. GM: Glándulas de Meibomio

- El *Lid Wiper* (LW), o “parabrisas palpebral”, es la región de conjuntiva palpebral marginal en contacto con el globo ocular donde puede aparecer epitelopatía (*Lid Wiper Epitheliopathy*, *LWE*, o *epitelopatía en parabrisas*) resultante del daño relacionado con la fricción (ver figuras 8 y 9). Se extiende desde la unión mucocutánea hasta el pliegue tarsal y desde el punto lagrimal hasta el canto lateral, tanto en el párpado superior como en el inferior, especialmente en la zona central. Los movimientos de mirada y el parpadeo generan fricción entre los epitelios conjuntivales y bulbares y la córnea. (58,59)

Es relevante que, durante el parpadeo, la velocidad del párpado superior es máxima en la zona central y menor en las zonas temporal y nasal, por lo tanto, la fricción por fuerzas de cizallamiento es mayor en la zona central de los párpados y la córnea. (60)

Según el estudio de Shiraishi et al. (61), la prevalencia del LWE del párpado inferior es significativamente más alta en ojos asintomáticos frente al LWE del párpado superior (39,5% frente a 12,0%), y se correlaciona con la edad pero no con el sexo ni con el tiempo de ruptura lagrimal. El hecho de que el LWE sea mayor en el párpado inferior respecto al superior puede deberse a una presión mayor y a los movimientos friccionales horizontales que realiza este párpado.

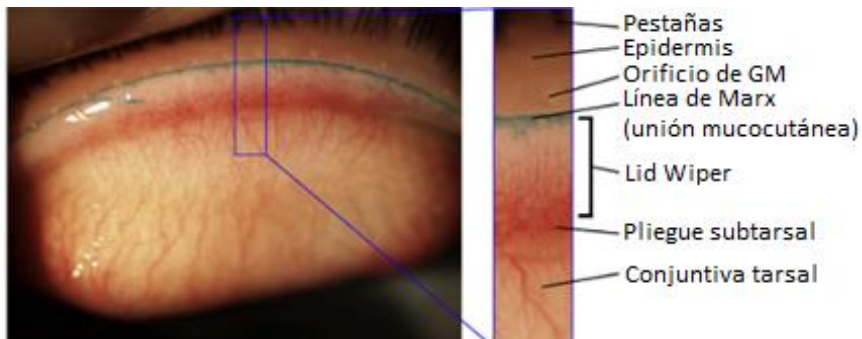


Figura 8: Zona del Lid Wiper y línea de Marx. GM: Glándulas de Meibomio

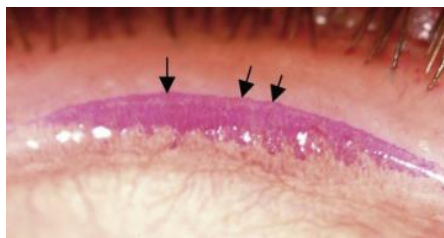


Figura 9: Lid Wiper Epitheliopathy

1.5.1- El parpadeo

Existe un modo de parpadeo voluntario y un impulso sensorial involuntario. Se piensa que los parpadeos espontáneos surgen a través de la actividad del tronco cerebral, modificado por las entradas reflejas

de la SO y las entradas de los centros superiores. La película lagrimal se renueva regularmente con este parpadeo espontáneo, lo que influye significativamente en la osmolaridad, composición y estabilidad de la lágrima, y cuya velocidad se adapta a las condiciones ambientales y varía según el comportamiento personal.(62,63)

Está fuertemente influenciado por el estado mental, la atención, la actividad física, la exposición de los ojos y el medio ambiente. La tasa de parpadeo disminuye cuando la humedad (H) baja, el frío y/o el viento fuerte, a través de la actividad de los diferentes receptores nerviosos corneo-conjuntivales. En condiciones normales, en adultos y ojos sanos la tasa de parpadeo varía entre 15 y 20 veces por minuto. Con EOS, la tasa aumenta, creyéndose que juega un papel compensatorio al refrescar la película lagrimal con mayor frecuencia.(64–66)

El parpadeo desempeña un papel clave en la dinámica de las lágrimas al extenderlas, mezclarlas, distribuir las y eliminar los desechos. El ciclo del parpadeo consiste en un cierre palpebral (87,6 ms, 150 mm/s), una pausa con cierre palpebral (9,4 ms), apertura palpebral (171,9 ms, 57,7 mm/s) y el intervalo de parpadeo que puede variar según los factores descritos.(67)

También la posición de la mirada y los movimientos oculares son importantes para la evaporación de la película lagrimal, siendo esta mayor al mirar hacia arriba y hacia adelante en comparación con mirar hacia abajo.(68)

2) Clasificación de lágrimas artificiales

Los sustitutos lagrimales o Lágrimas Artificiales (LA) constan de diversos componentes que tienen como objetivo aliviar y mejorar los signos y síntomas de la EOS por medio de diversos mecanismos, formando parte de su tratamiento en todos los escalones terapéuticos. Algunos de estos mecanismos son el aumento del grosor lagrimal, la protección a la desecación, el fomento de la conservación de lágrimas y protección de la SO y la mejora de la densidad de las células caliciformes. (69)

La clasificación más utilizada en la clínica para las LA es según su composición química. No obstante, recientes reuniones de expertos en SO y EOS han sugerido clasificar el inmenso número de LA (estando incluidas dentro de los “*medial devices*”) según la técnica de grupos nominales en: agentes humectantes, lágrimas de múltiple acción y moduladores de la SO. (70)

A continuación, se detallan las tres grandes familias según la composición química de su Principio Activo (PA) principal, aunque cada vez es más frecuente que las casas comerciales combinen dos o más PA.

2.1- Soluciones salinas

Son diluciones de sales minerales con agua bidestilada, normalmente isoosmolar respecto a la lágrima biológica (alrededor de 300 mOsm/L). La más utilizada como base para la mayoría de los preparados es el suero fisiológico; una dilución de cloruro sódico (NaCl) al 0,9% en agua destilada.

Para el metabolismo del epitelio corneal, son importantes otros electrolitos como el potasio, calcio y bicarbonatos. Otros como los lactatos y fosfatos se utilizan para ajustar el pH. No obstante, la presencia de fosfatos puede generar la aparición de depósitos cálcicos en la SO (por ejemplo, queratopatía en banda) de algunos pacientes predisuestos o con daño en la misma.(71,72)

Para la fisiología de la SO, es importante el balance electrolítico independientemente del PA. Como demostró Corrales et al.(73) Una solución salina con balance electrolítico pobre, como el suero fisiológico, puede ser más tóxica para la SO que otras. Además, las soluciones salinas sin otros PA suelen presentar alta tensión superficial y baja viscosidad, por lo que su tiempo de permanencia y lubricidad de la SO es menor y pueden aliviar los síntomas de EOS sólo durante un tiempo muy reducido.(72)

2.2- Hidrogeles

2.2.1- Monosacáridos y disacáridos

Tienen propiedades osmóticas, lubricantes y nutritivas. Los más utilizados son el sorbitol, la dextrosa, el manitol, el eritritol, la glicerina o glicerol y la trehalosa. Actualmente la mayoría se usan en combinación con otros hidrogeles funcionando algunos como osmoprotectores y aportando funciones adicionales. (71,74)

La *trehalosa* es un disacárido con dos moléculas de D-glucosa unidas por un enlace tipo $\alpha(1-1)$, con alta resistencia a la hidrólisis,

temperaturas extremas y medios ácidos. Protege y estabiliza la membrana plasmática de las células de la SO, es citoprotector y osmoprotector, previene la deshidratación de la bicapa fosfolipídica, estabiliza la estructura tridimensional de las proteínas, mantiene el metabolismo y la viabilidad celular, disminuye la apoptosis y promueve la autofagia. (75,76)

2.2.2- Polisacáridos

2.2.2.1- Dextrano

Polímero de glucosa con un pH ligeramente ácido. Puede ser alergénico y con osmolaridad alta. (72) Actualmente ha entrado en desuso.

2.2.2.2- Mucílagos

Los mucílagos o gomas son polímeros de origen vegetal, normalmente derivados de la celulosa. En medicina, son utilizados en las emulsiones y suspensiones a modo de excipiente, como vehículo del principio activo. Con poca concentración, pueden aumentar la viscosidad del preparado sin influir demasiado en la tensión superficial ni osmolaridad. Todos los que se detallan a continuación son polímeros semisintéticos, con comportamiento no newtoniano viscoelástico.(71)

Algunos ejemplos son:

Metilcelulosa: Se obtiene al someter a la celulosa a la acción del hidróxido de sodio y añadirle cloruro de metilo. Dentro de sus múltiples

usos en la industria (hostelería, construcción, cultivos de laboratorio, etc.) en medicina su principal uso es como lubricante y espesante, aunque en oftalmología también es útil como vehículo de otros principios activos, en cirugía intraocular y fabricación de lentes de contacto. Con altas concentraciones de electrolitos puede formar precipitados, y es incompatible con agentes oxidantes fuertes. (77,78)

Hidroxietilcelulosa (HEC): similar a la metilcelulosa, es otro polisacárido derivado de la celulosa con propiedades espesantes, retenedoras de agua, de naturaleza aniónica y soluble en agua. Se utiliza con frecuencia para modificar medicamentos hidrófobos y mejorar su disolución, mediante un proceso de hidrofilización, debido a sus propiedades retenedoras de agua. Es compatible con una amplia variedad de conservantes solubles en agua y con soluciones salinas, pero parcialmente compatible con la metilcelulosa y el alcohol polivinílico. (78,79) Ejemplos que contienen este polisacárido serían, entre otros, Ectodol® o Farline® gotas humectantes, si bien incluyen otros componentes.

Hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC): también derivado de la celulosa, es un éter mixto de alquil-hidroxialquilcelulosa que contiene grupos de metoxilo e hidroxipropilo, y tiene propiedades viscoelásticas. La tasa de hidratación de la HPMC depende de la naturaleza de estos grupos; es mayor cuanto más contenido en hidroxipropilo. Es incompatible con agentes oxidantes y de carga aniónica, por lo que no forma precipitados con las soluciones salinas metálicas. Su solubilidad es independiente del pH, pero muy dependiente de la temperatura (T); es menor a más T. La viscosidad se

puede aumentar al aumentar la distribución del peso molecular del polímero o su concentración, o disminuyendo la T. Algunos estudios le atribuyen propiedades antioxidantes.(78,80) Ejemplos de lágrimas con HPMC son Artific® y Acuolens®.

Carmelosa o carboximetilcelulosa (CMC): es otro polímero derivado de la celulosa, compuesto por subunidades de glucopiranosas. Puede llegar a precipitar ciertas proteínas cargadas positivamente, y es incompatible con algunas soluciones salinas como las de zinc y con la goma xantana. Puede absorber gran cantidad de agua (>50%), y su viscosidad es estable para un rango amplio de pH, siendo el óptimo el pH neutro. Un mayor grado de peso molecular generalmente conlleva a una reducción de su viscosidad, pero no influye en la tensión superficial. Tiene carga aniónica y retención de agua y propiedades humectantes similares a las del Ácido Hialurónico (AH), así como unos mecanismos de bioadhesividad en las células de la SO diferentes (uniéndose a los receptores de glucosa) respecto a otros polímeros mucílagos. Estimula la migración epitelial mediante la unión a la fibronectina y a proteínas de la matriz extracelular sin estimular la proliferación. También presenta una buena estabilidad molecular, lo que puede beneficiar su combinación con otras moléculas como osmoprotectores.(71,78,81,82) Ejemplos que contienen CMC son la familia de lágrimas TheraTears®, Viscofresh®, Visu-XL gel® (CMC cross-linkada) o Optava Fusion® (en combinación con otros principios activos).

Hidroxiopropil-guar (HP-guar): derivado de la goma guar (polímero de manosa y galactosa). Tiene la propiedad de que a pH 7,0

es líquido mientras que a un pH mayor y en determinada concentración de ion borato se vuelve más viscoso, aumentando su bioadhesividad con la SO. Este mecanismo, llamado entrecruzamiento o gelificación, es el siguiente: en el bote, el sorbitol compite con el borato dando un pH neutro y viscosidad baja. En la SO, el pH cambia, el sorbitol se diluye y aumenta el entrecruzamiento y la gelificación entre el HP-guar y el borato, creándose una malla de polímero y dando viscosidad mayor. (83) El HP-guar es muy utilizado en la familia de lágrimas Systane®.

Goma Xantana: es un polisacárido que ofrece una alta viscosidad incluso a concentraciones bajas y estable en un amplio rango de pH y temperatura, por lo que se usa como gelificante y estabilizante. A diferencia de los demás PA, posee propiedades reológicas pseudoplásticas; el esfuerzo de cizalla es directamente proporcional a la velocidad de deformación, volviendo la viscosidad a su punto inicial inmediatamente después de aplicar la deformación. Además, puede mostrar efectos reológicos sinérgicos en combinación con otras gomas orgánicas. Interactúa con las mucinas ayudando a retener agua prolongadamente y aumentando la bioadhesividad. Al ser un componente aniónico, normalmente es incompatible con otros componentes catiónicos como algunos conservantes y/o polímeros, dado que puede formar precipitados, y la viscosidad del fluido puede aumentar excesivamente combinada con HP-guar. Combinada con derivados de la celulosa puede prevenir su despolimerización. Ejemplos que incorporen goma xantana son Lubristil gel®, Eyestil Synfo® y Eyestil gel®.

Galacto-xiloglucano y *arabinogalactano*: son polisacáridos complejos que tienen cierta similitud con la estructura de algunas mucinas. Recientemente han sido utilizados en lágrimas como Aquoral Forte® y Matrix Ocular®, respectivamente. El galacto-xiloglucano es un derivado natural de las semillas de tamarindo con propiedades de protección celular, y que actúa de manera sinérgica con otros polisacáridos mejorando la regeneración del epitelio de la SO. Por su parte, el arabinogalactano es también de origen vegetal, normalmente extraído del árbol del alerce, y aporta una buena bioadhesividad y propiedades inmunoestimulantes.(84,85) Ejemplos con estos componentes son Aquoral Forte® (galacto-xiloglucano) y Matrix Ocular® (arabinogalactano).

2.2.2.3- Mucopolisacáridos

Actualmente, son los más utilizados como PA principal en las LA. Son sustancias con comportamiento reológico no newtoniano pseudoplástico (tixotrópico), lo cual significa que a mayor esfuerzo cortante (por ejemplo, durante el parpadeo) menor viscosidad posee que cuando está en reposo. Su tensión superficial también es más baja, asemejándose a la de la lágrima biológica.

El más utilizado es el *Ácido Hialurónico (AH)* en su forma de *hialuronato de sodio* (AH a pH fisiológico para que sea soluble, utilizándose en la literatura indistintamente los dos términos). Consiste en la repetición formando cadenas de dos disacáridos: el ácido glucurónico y N-acetilglucosamina. El AH se ha convertido en el PA “*gold standard*” más

utilizado actualmente por las casas comerciales, por lo que existen en el mercado cientos de ejemplos de lágrimas que lo incorporan a su formulación ya sea sólo o en combinación con otros PA y componentes.

Aunque en un principio se extrajo de la cresta del gallo, actualmente es fabricado in vitro por fermentación de capas bacterianas de *Streptococcus zooepidemicus*, y es comercializado a concentraciones entre 0,05% y 0,4%, teniendo esto una relación directa con la viscosidad e inversa con la tensión superficial. No se han reportado incompatibilidades del AH con otros excipientes o compuestos. (71,78)

La longitud de la cadena del AH (número de repeticiones de los disacáridos comentados anteriormente) ha demostrado ser importante para su tiempo de permanencia en la SO y su capacidad de hidratación. A mayor longitud de cadena, mayor viscosidad y permanencia, así como la capacidad de retener más moléculas de agua. No obstante, su estabilidad también depende de otros factores como la temperatura. La cadena de AH puede romperse para su evaluación en laboratorio con la enzima hialuronidasa. (86)

El AH de alto peso molecular tiene un efecto reparador en la SO, estimulando la migración epitelial e inhibiendo la expresión de mediadores proinflamatorios como la interleuquina 6 y 8. (87)

En cambio, el AH de bajo peso molecular parece estar involucrado en varios procesos relacionados con la curación, como la proliferación de células epidérmicas y la activación de mecanismos angiogénicos de células endoteliales. Varios estudios definen al AH de bajo peso molecular como una molécula proinflamatoria activa que estimula

diferentes células inmunitarias induciendo la producción de metaloproteinasas, activando el inhibidor del plasminógeno A e inhibiendo la actividad de la uroquinasa.(82,87,88)

La longitud de la cadena se estima en Daltons (Da) mediante el peso molecular medio de la solución, teniendo una gran variabilidad entre las LA comercializadas. Es un dato no facilitado por la mayoría de los laboratorios fabricantes por secreto de fabricación. De los conocidos, el peso molecular medio más bajo comercializado es $0,4 \cdot 10^6$ Da y suelen llegar actualmente hasta $3 \cdot 10^6$ Da. Actualmente, existen cadenas de AH crosslinkados, es decir, con tratamiento de crosslinking para formar una malla de mayor tamaño y aumentar su bioadhesividad. Este crosslinkado se puede llevar a cabo mediante varios procesos, como la carbodimida, que une las cadenas lineales dejando un residuo de urea entre ellas para formar la malla. (89)

Teping et al. (90) definieron la capacidad de hidratación ocular como el producto entre la concentración del AH, el peso molecular y la viscosidad, como indica la fórmula 1:

$$\text{Capacidad de hidratación ocular} = AH \cdot PM \cdot \eta \cdot 10^6 \quad (\text{Ec. 1})$$

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

Respecto a la comparación del AH con la CMC, Grob et al. (81) demostraron que un AH al 0,1% y una CMC al 0,5% son igualmente eficaces y seguros para la recuperación epitelial de la queratitis seca.

2.2.3- Polímeros sintéticos

2.2.3.1- Derivados del vinilo

En química, el vinilo o etenilo es el radical correspondiente a la molécula de etileno formado por dos átomos de carbono y tres de hidrógeno. Cuando uno de sus átomos de hidrógeno se sustituye por un grupo hidroxílico o alcohol se forma el alcohol polivinílico (PVA), si se sustituye por un grupo pirrolidónico, resulta la polivinil pirrolidona o povidona (PVP), y si se sustituye por un grupo carboxílico se forma el ácido poliacrílico o carbómero.(71,72)

Alcohol polivinílico (PVA): usado al 1,4% fue inicialmente un vehículo para otros PA, como agente estabilizante y para incrementar la viscosidad del compuesto. Por sí solo, se caracteriza por tener una baja viscosidad, aunque buena bioadhesividad por su baja tensión superficial, proporcionando un buen tiempo de permanencia en la SO. Es incompatible con sulfatos, fosfatos y bórax (borato de sodio), pudiendo formar precipitados en presencia de estos.(71,78) Un ejemplo es Liquifilm® lágrimas.

Povidona (PVP): actúa como surfactante no iónico de la solución salina en la que está disuelta, aportando poca viscosidad y reduciendo su tensión superficial y aumentando así su permanencia y humectación de la SO. Se suele utilizar a concentraciones que varían entre 0,5% y 5%. Es incompatible con agentes oxidantes. Algunos estudios en experimentación celular han demostrado que consigue mayor velocidad de reepitelización respecto al AH.(71,78,91) Ejemplos con PVP son Relive Iso® y Oculotect®.

Ácido acrílico (carbómero): cadena de gran peso molecular y retenedor de agua, que aporta más viscosidad que los derivados anteriores, manteniendo baja la tensión superficial. Se utilizan varios compuestos como el carbómero 934P, 940 o 974P, a concentraciones entre 0,2% y 0,3%. Debido a su alta viscosidad y baja tensión superficial poseen un alto tiempo de permanencia en la SO, por lo que pueden causar visión borrosa y son recomendados para uso nocturno. Su formulación es incompatible con altos niveles de electrolitos y con ciertos conservantes.(71,78) Ejemplos con carbómero son Siccafluid®, Recugel® y Artelac Complete®.

2.2.3.2- Derivados del etilenglicol

Su alta viscosidad y baja tensión superficial les confieren buen tiempo de permanencia en la SO y buena adhesión a las mucosas, aunque pueden causar visión borrosa tras instilarlos. También se usan para geles limpiadores y lentes de contacto. Los más utilizados son el polietilenglicol 400 (PEG 400) y el propilenglicol.(71,72) Estos dos compuestos son muy utilizados en la familia de lágrimas Systane®, en combinación con HP-guar.

2.3- Lípidos

Intentan mejorar la capa lipídica alterada de los pacientes con EOS evaporativo. Normalmente están formados por ésteres de ácidos grasos insolubles en agua, por lo que pueden producir visión borrosa si

la viscosidad y tensión superficial no son adecuadas.(71,72) Otros compuestos como la lanolina y parafina intentan añadir propiedades surfactantes, nutritivas y viscosizantes a la SO.(92)

Las formulaciones lipídicas utilizadas actualmente en LA pueden ser liposomas o emulsiones:

- **Liposomas:** son triglicéridos y/o fosfolípidos en forma de vesículas esféricas, con una parte hidrosoluble y otra liposoluble. Estas vesículas fueron utilizadas inicialmente como vehículos de otros PA que se situaban en su interior. No obstante, también el lípido en esta formulación ha demostrado tener mejoras clínicas como tratamiento de la EOS evaporativa. (93) Ejemplos de liposomas son Aquoral Lipo®, Artelac Complete® y Neovis Total®.
- **Emulsiones:** son sistemas coloidales de un líquido disperso en otro líquido, ambos inmiscibles (agua - lípido). Tal dispersión se mantiene termodinámicamente estable en forma de gotas de lípido gracias a un agente emulsionante o surfactante, que puede ser *aniónico* (cargado negativamente), *no iónico* (sin carga iónica) o *catiónico* (cargado positivamente), dotando de estas propiedades al conjunto de la formulación.(93)

Según el tamaño de las gotas, las emulsiones se pueden clasificar en:

- **Micro-emulsiones:** gotas de tamaño entre 0,5 y 10 μm . En LA, un ejemplo de micro-emulsión aniónica es Systane Balance®

(aceite mineral), gracias al edetato de sodio (EDTA) como agente emulsionante.

- **Nano-emulsiones:** se consiguen tamaños de gota de 20 a 500 nm. Ejemplos por tipo de agente emulsionante son los siguientes:
 - **Aniónicas:** por ejemplo, Systane Complete® (aceite mineral), usando el EDTA como estabilizador.
 - **No iónicas:** se suele utilizar el surfactante Tween® 80, presente en lágrimas como Lubrстил Lipid® (aceite de ricino).
 - **Catiónicas:** la carga positiva permite una adherencia mayor a las cargas negativas de las mucinas transmembrana de la SO. Un ejemplo es la lágrima Cationorm® (aceite mineral).(94)

Otra opción usada para la formulación de pomadas de alta viscosidad son las ceras de *lanolina*, *parafina* y *vaselina* (por ejemplo, VitA-POS®).

A parte de estos ésteres de ácidos grasos, existen en el mercado otras opciones para EOS Evaporativos. El laboratorio Alcon patentó hace un tiempo el sistema *LipiTech*®, el cual consiste en un aceite mineral unido a fosfolípidos en micela en conjunción con una red del mucílago HP-Guar.

2.4- Otros componentes y aditivos

Hasta ahora se han explicado los PA más utilizados actualmente en las LA. Como ya se ha comentado, la gran mayoría contienen en su formulación otros componentes destinados a equilibrar el pH, la viscosidad, la tensión superficial, conservantes, etc., además de otros que añaden propiedades adicionales para el cuidado de la SO, como los osmoprotectores y las vitaminas.

2.4.1- Osmoprotectores

Son pequeñas moléculas orgánicas solubles sin carga (o zwitteriónicos) que no afectan a la función celular. Un osmoprotector se define como un soluto compatible (que no interfiere en las funciones vitales celulares) de bajo peso molecular con capacidad osmótica.(82,95)

Existen osmoprotectores que actúan preservando el volumen celular desde el interior de la célula (glicerol, eritritol, L-carnitina...) y otros que permiten estabilizar o hacer más resistente a la membrana celular ante un cambio hiperosmolar en el exterior de la célula (trehalosa y ectoína).

Por lo tanto, la adición simultánea de varios osmoprotectores en el mismo compuesto puede tener un efecto sinérgico contra la hiperosmolaridad.(95) Los mecanismos de acción son variados, pero en general contrarrestan los efectos de la hiperosmolaridad y pueden reducir inflamación disminuyendo la apoptosis celular y citoquinas inflamatorias o reduciendo los niveles de protein-quinasa activadas por mitógenos.(96–98)

Se consideran osmoprotectores: las *metilaminas* (L-carnitina, óxido de trimetilamina), los *polioles* (eritritol, glicerol, sorbitol, mio-inositoles), los *aminoácidos* (taurina betaína), *disacáridos* (trehalosa) y otros como la urea.(97–99)

2.4.2- Vitaminas y otros

Además del PA principal, su combinación con otros y/o la presencia o no de osmoprotectores, algunas lágrimas artificiales pueden incorporar vitaminas y otros compuestos cuya función, a veces, es cuestionable debido a la falta de estudios, pero que algunas in vitro presentan beneficios variados, como las que se exponen a continuación:

- *Vitamina A*: regula la proliferación y diferenciación epitelial, revierte la metaplasia escamosa, es antibacteriana y antioxidante.
- *Vitamina E (acetato de tocoferol o Succinato de tocoferol-polietilenglicol, TPGS)*: antioxidante y antiinflamatoria.
- *Vitamina B12 y B5 (Dexpantenol)*: reepitelizante.
- *β -glucano*: cicatrizante, reepitelizante y antioxidante.
- *Actinoquinol y riboflavina (Vit B2)*: filtro ultravioleta.
- *Heparina*: antiinflamatoria, reepitelizante y antiangiogénica.
- *Ectoína*: protege células en ambientes extremos y alérgenos. Antiinflamatorio.
- *Coenzima Q10 (CoQ10)*: antioxidante, antiapoptótica, participa en la generación de energía a nivel mitocondrial.
- *Ácido lactobiónico*: hidratante, antioxidante.

- *Derivados y extractos vegetales* (eufrasia, manzanilla, hamamelis...): varios efectos poco probados, como antiinflamatorios, antioxidantes, refrescantes, calmantes, etc.(95,99)

Por otra parte, el laboratorio Brill Pharma patentó *Evotears*[®]: un fluido compuesto únicamente por perfluorohexiloctano (F₆H₈). No se considera una LA, pero actúa como impermeabilizante líquido presentando muy baja tensión superficial y sirviendo como capa protectora de otros fluidos evitando su evaporación y estabilizando la lágrima.

2.5- Combinaciones de Principios Activos y otros componentes

El PA principal de una lágrima muy pocas veces se encuentra sólo en su formulación. Al margen de otros componentes como espesantes, conservantes, estabilizadores de pH y osmolaridad, es frecuente encontrar dos o más PA aportando funciones sinérgicas y/o complementarias. Esto daría lugar a subgrupos de lágrimas “más completas” de combinación de varios PA, e incluso otras con agentes moduladores de la SO. No obstante, estas lágrimas mejoradas deberían aportar evidencia científica que apoye su mejor eficacia clínica.

Dentro del amplio catálogo de lágrimas comerciales, se exponen a continuación las combinaciones más frecuentes junto con algunos

ejemplos. En el Anexo 1 se muestra una recopilación de todas las lágrimas con todos sus componentes.

El AH se encuentra en algunas LA combinado con:

- Polisacáridos naturales: HPMC (Neovis Total[®]), CMC (Optava Fusion[®]), carbómero (Thealoz Duo Gel[®]).
- Polímeros sintéticos: PEG (Systane Hidratación[®]), PVP (Visaid[®]).
- Lípidos: liposomas y fosfolípidos (Aquoral Lipo[®]), triglicéridos (Artelac Complete[®]) y aceites (Lubristil Lipid[®]).

Otras combinaciones de PA:

- CMC + HPMC (GenTeal Moderate to Severe[®])
- HPMC + Dextrano (Bion Tears[®])
- HPMC + Lípidos (Opto Prolens[®])
- Carbómero + Lípidos (Lipolac[®])
- Carbómero + PVA (Siccafluid[®])
- HP-guar + PEG (Systane Ultra[®])
- HP-guar + Lípidos (Systane Balance[®])

Algunas combinaciones con vitaminas:

- AH (Miren[®])
- CMC (VisuXL gel[®])
- PEG (Blink Intensive[®])
- PVP (Relive Total Care[®])
- Carbómero (Recugel[®])
- Lípidos (NaviLipo[®])

2.6- Formatos y conservantes en Lágrimas Artificiales

El uso de conservantes para lágrimas artificiales está condicionado al formato en el que se encuentren. Actualmente se presentan en tres formatos:

- Frasco multidosis (MULTI) con conservantes
- Frasco MULTI sin conservantes con sistema que garantiza su esterilidad
- Envases unidosis o monodosis (UD) sin conservantes

Los envases UD no contienen conservantes debido a que están pensados para una sola aplicación. Algunos diseños permiten cerrar el envase y aprovechar la lágrima sobrante en otra ocasión (recomendable el mismo día), pero no se garantiza su esterilidad. La cantidad incluida en este tipo de formato varía entre 0,3 y 0,7 ml, teniendo en la caja entre 10 y 30 viales.

Los frascos MULTI sin conservantes deben incluir un sistema filtrante o valvular que garantice su esterilidad durante, al menos 3 meses.

El primer sistema filtrante llamado ABAK® lo patentó Thea mediante una membrana multicapa de nylon con un poro de 0,2 µm que impide su contaminación. El contenido caduca a los 3 meses desde su apertura.

Otro frasco MULTI patentado por Brill Pharma es el sistema COMOD®, el cual contiene una válvula con muelle que instila gota por gota la lágrima e impide que penetren agentes del exterior. Es similar al

sistema 3K®-System fabricado por Ursapharm. Ambos duran 6 meses desde su apertura.

El laboratorio Farmigea S.p.A también fabricó otro sistema multidosis sin conservantes, el cual también contiene un sistema filtrante de no retorno para garantizar su esterilidad que dura 3 meses abierto. Este sistema es utilizado por otros laboratorios fabricantes como Esteve, SIFI o Cumlaude.(71,100)

El resto de colirios MULTI que no dispongan de estos sistemas deben contener conservantes que destruyan o inhiban el crecimiento de microorganismos.

Se ha llevado a cabo una extensa investigación para descubrir y desarrollar conservantes menos tóxicos que los primeros utilizados como el cloruro de benzalconio y los amonios cuaternarios, pero existen pocos comercializados actualmente.(101)

El mecanismo de acción de los conservantes se puede dividir en dos categorías: tensioactivos y oxidantes.

2.6.1- Conservantes tensioactivos

La mayoría son compuestos de amonio cuaternario, que funcionan como detergente disolviendo las membranas de los microorganismos. Además, son muy hidrosolubles y tienen capacidad tensioactiva, disminuyendo así la tensión superficial del compuesto.

Cloruro de benzalconio, derivado del amonio cuaternario (BAK):

Es un potente bactericida y fungicida, especialmente cuando se asocia

al EDTA. Su concentración suele ir entre 0,004 y 0,02%. Es el más estudiado por su toxicidad para la SO y la lágrima. Incluso a una concentración baja de 0,004% tiene propiedades de detergente, desestabilizando la capa lipídica de la lágrima y dañando la SO directamente o provocando reacciones alérgicas. Se concentra en las lentes de contacto, por lo que no es recomendable usar lágrimas con este conservante. Actualmente aún se utiliza en algunas lágrimas y tiene ventajas en los colirios para glaucoma, ya que potencia su efecto hipotensor al dañar las uniones celulares y así aumentar la penetración de otros PA.(71,101) El AH de alto peso molecular (>1000kDa) ha demostrado ser un agente protector de los efectos adversos del BAK. La acción conservadora del BAK una vez abierto el frasco es de 1 mes.(89)

Cetrimida (bromuro de cetrimonio): forma parte de la misma familia de conservantes que el BAK, proporcionando una acción conservadora de entre 4 y 6 semanas una vez abierto. También se usa como limpiador y desinfectante para lentes de contacto.(72,78)

Amidinas: como la clorhexidina y derivados o la *polihexanida (PHMB)*. Son desinfectantes antimicrobianos (bactericidas y amebicidas). Se adhiere y altera las membranas celulares bacterianas causando que se filtren los iones de potasio y otros componentes, lo que resulta en muerte celular. La PHMB no forma asociación con los fosfolípidos de las membranas celulares de los animales, por lo que su toxicidad para la SO es baja. Se suelen usar en soluciones de cuidado para lentes de contacto. La acción conservadora una vez abierto el frasco es de 3 meses.(71,72)

POLYQUAD[®] (Cloruro de polidronio): Patentado y usado por Alcon en su familia de lágrimas Systane a una concentración del 0,001%, a pesar de su baja concentración es un buen conservante tipo jabón de amonio cuaternario que no se concentra en las lentes de contacto. Tiene una longitud de cadena mayor que el BAK, lo que le reduce algo su potencial efecto tóxico. Su viabilidad disminuye a las 72 horas o más si no se elimina del tejido. La acción conservadora una vez abierto el frasco es de 6 meses.(102,103)

Derivados mercuriales: han caído en desuso por contaminación ambiental y por ser alergénicos tras un uso crónico. Puede provocar reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV, generando conjuntivitis papilar gigante o dermatconjuntivitis. No obstante, su toxicidad epitelial aguda es baja. Un ejemplo es el timerosal, que aún puede encontrarse en colirios de formulación antigua.(71,72)

2.6.2- Conservantes oxidantes

Complejos de oxiclora o Stabilized Oxylchloro Complex (SOC): Conservante oxidativo antimicrobiano consistente en especies de oxiclora, predominantemente clorito (NaClO_2), clorato y trazas de dióxido de cloro. Se convierte en iones de sodio y cloruro, oxígeno y agua en la SO, y es bien tolerado en comparación con el BAK, sin dejar residuos en el ojo. Incluso a concentraciones muy bajas (0,005%) su actividad antimicrobiana es amplia, incluyendo efectos antibacterianos, antifúngicos y antivirales. Puede ser tóxico si no se elimina en el tejido antes de 72h. La empresa Abbott Medical Optics (AMO) patentó su

propio SOC llamado OcuPure®, así como Allergan utiliza para su gama de lágrimas uno propio llamado Purite®.(78,100,101)

Oxyd®: Patentado por Tubilux, es un conservante oxidativo antimicrobiano. Su fórmula es $(\text{NaClO}_2) + \text{H}_2\text{O}_2$. El peróxido de hidrógeno se elimina a agua y oxígeno con las propias enzimas de los tejidos de la SO. Es tóxico si no se elimina antes de 72h del tejido. La acción conservadora una vez abierto el frasco es de 60 días.(72)

Perborato sódico: Su fórmula es NaBo_3 . En presencia de agua, es transformado en ion borato y peróxido de hidrógeno, que es el componente oxidativo. Se degrada rápidamente al tomar contacto con la SO por acción de las enzimas de la lágrima (catalasa, lisozima, etc.), transformándose en iones de boro, sodio, agua y oxígeno. Su viabilidad disminuye a las 72h o más si no se elimina del tejido. En algunos laboratorios es llamado solución *Dequest*, mientras que Novartis patentó el suyo llamándolo GenAqua®.(71,102)

Alcoholes: actúan a nivel de la pared microbiana disolviendo los lípidos, desestabilizando también la película lagrimal fisiológica. Un ejemplo es el clorbutanol.(71,102)

2.7- Otras características químicas

Aparte de los componentes químicos de las LA, muy pocos fabricantes informan de otras características más técnicas de comportamiento y composición química, como los electrolitos, fosfatos, osmolaridad y pH. Sin embargo, estas variables podrían ser interesantes en cuanto a

efectividad y tolerancia del tratamiento y, por lo tanto, ser reseñables para su clasificación.

2.7.1- Osmolaridad

La concentración osmótica u osmolaridad es la medida más general de las características químicas de una disolución, definiéndose como la concentración de solutos por litro de solución. Normalmente se expresa en osmoles por litro [Osm/L], aunque si la concentración de solutos es notablemente pequeña se suele usar la magnitud miliosmoles por litro [mOsm/L].(6)

Un *osmol* o *mol* equivale a la cantidad de materia que contiene el número de Avogadro de partículas, es decir, un mol de soluto no iónico disuelto en un litro de agua equivale a $6,02 \cdot 10^{23}$ moléculas. (104)

La ósmosis es la tendencia que tienen los disolventes a ir desde las zonas de mayor concentración hacia zonas de menor concentración de solutos. Existe un movimiento neto de agua a través de una membrana semipermeable como resultado de dicha diferencia de concentraciones de solutos entre los dos lados de la misma. (105) En el caso de la SO, el rango de concentración osmótica ideal para las células epiteliales sería entre 150 y 307 mOsm/L. Por debajo de este rango las células se hincharían por el paso de agua a su interior (turgencia), mientras que

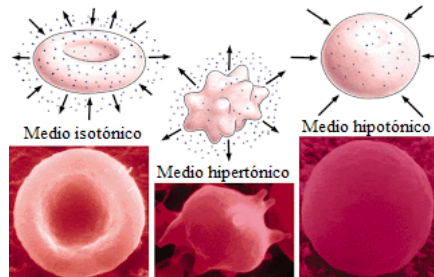


Figura 10: Osmolaridad y fisiología celular

con valores hiperosmolares el agua del interior de las células tendería a salir, produciéndose plasmólisis (figura 10). (1)

La osmolaridad es una variable importante en el diagnóstico y tratamiento de la EOS. Con la estimulación del receptor TRPV1 producida por la hiperosmolaridad se estimula la producción de factores inflamatorios y se inicia una cascada que provoca daño celular y activa el sistema inmune.(1) Teniendo esto como referencia, algunos fabricantes de LA intentan que su lágrima sea hipoosmolar o isoosmolar (por debajo o alrededor de los 308 mOsm/L, respectivamente), con el objetivo de contrarrestar la hiperosmolaridad presente en la EOS. No obstante, los laboratorios no informan habitualmente del valor numérico exacto.

2.7.2- pH, electrolitos y fosfatos

Como se ha avanzado en el apartado 2.1, es importante que la composición de las LA esté equilibrada en cuanto al contenido de electrolitos y fosfatos, ya que de ello depende su toxicidad para la SO.

Los electrolitos son disoluciones de iones libres (átomos o moléculas que no son eléctricamente neutros), siendo más comunes en las LA los iones de cloro (Cl^-), sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}), que contribuyen al metabolismo celular de la SO. Por ejemplo, K^+ es importante para mantener un espesor epitelial corneal normal. La salinidad es otro concepto general que se refiere al contenido en sales, (combinaciones inorgánicas iónicas de cationes y aniones) disueltas en agua. (71,72)

En el caso concreto de los iones de hidrógeno, se define el pH como el logaritmo negativo de la actividad de estos iones de hidrógeno. Su valor indica la concentración de dichos iones en el fluido (Potencial de Hidrogeniones, pH), siendo una medida de acidez o de alcalinidad de la disolución. Por norma general, para 25°C, se define como pH neutro el igual a 7, siendo un fluido más alcalino si su pH es mayor que 7 y ácido si es menor que 7. Se intenta que el pH de las LA al fabricarlas sea similar al de la lágrima biológica (alrededor de 7,4). (9,106)

En resumen, la *osmolaridad* es la medida más general del comportamiento químico, al no distinguir entre tipos de solutos en un disolvente, pero se utiliza en el diagnóstico y tratamiento de la EOS. La siguiente variable más específica sería la *salinidad*, que mide la concentración de sales (combinaciones de iones). Por último, la concentración de electrolitos, puesto que mide los iones libres disueltos, y concretamente el *pH*, que se refiere a la concentración de iones de hidrógeno concretamente.

En relación con el pH, las lágrimas incorporan frecuentemente en su formulación los llamados tampones o buffers para la corrección de esta variable a niveles fisiológicos.

Un *tampón*, *buffer*, *disolución amortiguadora* o *disolución reguladora* es la unión de un ácido y su base conjugada, y tiene la propiedad de aceptar o donar hidrogeniones con facilidad. Por lo tanto, se usan para mantener estable el pH de una disolución.(107)

Los tampones más usados en las LA son los *Tampones Sódicos Salinos* o *Phosphate Buffered Saline* (PBS), que combinan sales normalmente de

sodio monobásico, dibásico y/o tribásico. Este término engloba al tampón citrato sódico ($\text{Na}_x\text{H}_2(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3)$) y al tampón borato sódico o bórax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$). También se usan como tampones el ácido clorhídrico (HCl) y el ácido bórico ($\text{B}(\text{OH})_3$) (Ver Anexo 1).

En cuanto a los fosfatos, son sales o ésteres del ácido fosfórico, es decir, compuestos que tienen como base un átomo de fósforo rodeado por cuatro átomos de oxígeno. La presencia de fosfatos y/o un pH alcalino pueden generar la aparición de depósitos cálcicos o cristales de hidroxapatita en la SO y comprometer la seguridad del tratamiento. (71,108)

El contenido en iones, salinidad, fosfatos y pH son valores que no suelen ser informados por los fabricantes de LA.

2.7.3- Métodos de medición de las características químicas

Es posible medir algunas de estas características químicas en las LA mediante distintos aparatos.

Dispositivos como los *refractómetros* son muy utilizados en áreas de conocimiento diversas como la geología, medicina, etc. y son capaces de analizar algunas de las características químicas de líquidos y gases.

Se basan en la medida del ángulo crítico del desplazamiento de una imagen a través de su índice de refracción.

El índice de refracción (n) de un material es el cociente entre la velocidad de la luz en el vacío y la velocidad de la luz en el material cuyo

índice se calcula. Es adimensional, y depende de la longitud de onda de la luz. El n del aire se considera igual a 1, mientras que fluidos como el agua dan un valor de $n = 1,333$.(109)

En la práctica, si un rayo de luz de longitud de onda conocida incide en el material a medir con el refractómetro, se da el fenómeno de que, a

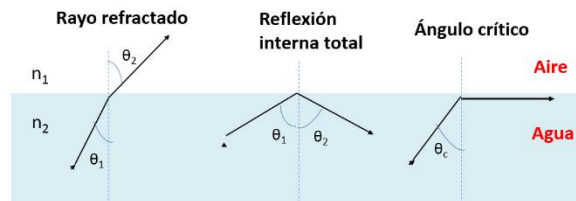


Figura 11: Esquema del ángulo crítico
 n_1, n_2 : índices de refracción; θ_1, θ_2 : ángulos de incidencia; θ_c : ángulo crítico

un determinado ángulo llamado ángulo crítico, se produce un refracción de dicho rayo de 90° respecto de la recta perpendicular a la interfaz de separación entre el aire y el fluido (ver figura 11). Para medir este ángulo se emplea una escala y un prisma de Amici. (110,111)

En concreto, el refractómetro digital PCE-DRS2 (PCE Instruments™, GmbH), permite medir con dicha técnica la salinidad (Sal), el contenido en cloro (Cl), el peso específico, la densidad (ρ) y el índice de refracción en la longitud de onda D (n_D) del fluido que se requiera, realizando 15 medidas consecutivas automáticamente a partir de 3 – 4 gotas de fluido.

Por otro lado, el pH y algunos iones se pueden medir en fluidos similares a la sangre mediante el analizador de gases, oximetría, electrolitos y metabolitos ABL800-FLEX® (Radiometer Medical ApS). Este aparato es un equipo diseñado para análisis sanguíneos, pero también es de utilidad en análisis de otros fluidos como la lágrima, ya que incluye un

modo específico para ello. Entre las variables que puede medir se incluye el pH, la concentración de iones de sodio (Na^+), de potasio (K^+) y de calcio (Ca^{2+}). (112)

Continuando con la osmolaridad, normalmente se mide también con dispositivos dedicados al análisis en laboratorio de muestras sanguíneas como los osmolarímetros. Existen cuatro técnicas de medición de la osmolaridad: por punto de congelación, por punto de ebullición, por presión de vapor y por la presión osmótica. Por ejemplo, el *OSMO STATION™ OM-6050* (Arkray Inc, figura 12), determina la presión osmótica de manera automática mediante descenso del punto de congelación del fluido, utilizando enfriamiento criogénico y midiendo la temperatura de cristalizado y la de recuperación de su estado fluido original. (113)

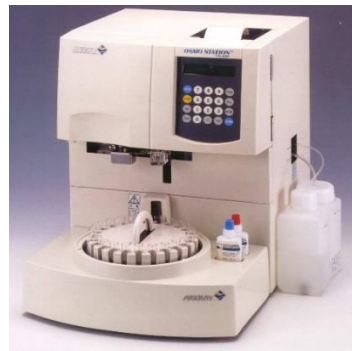


Figura 12: *OSMO STATION™ OM-6050*

Por último, la medida de fosfatos se puede realizar con analizadores químicos de laboratorio como el *DxC 700® AU* (Beckman Coulter Inc, figura 13), el cual utiliza una prueba colorimétrica por luz ultravioleta



Figura 13: *Analizador químico DxC 700 AU*

para cuantificar el fósforo inorgánico (P_i).

Esta prueba consiste en hacer reaccionar el P_i con el molibdato para registrar la absorbencia de la luz ultravioleta del compuesto resultante. Una absorbencia de 340/380 nm es directamente proporcional a la concentración de P_i en la muestra. (114,115)

3) Tribología

La tribología (del griego *tribos*, frotamiento) es la ciencia que estudia la fricción, el desgaste y la lubricación que tienen lugar durante el contacto entre superficies sólidas en movimiento. El término fue usado por primera vez por Jost en 1966. Es un área de conocimiento amplia que abarca la física, la química y tecnología de materiales, y que actualmente se ha expandido enormemente en el ámbito de la industria. (116)

A continuación, se explicarán las variables que estudia principalmente la tribología.

3.1- Adhesión

Cuando las superficies de dos sólidos entran en contacto, ya sea debido a una fuerza normal pura (carga) o en combinación con fuerzas de corte o cizalla, se unen a través de su interfase donde puede darse una fuerza normal finita llamada *fuerza adhesiva*, al intentar separar los dos sólidos. Las fuerzas de cizalla entre las dos superficies sólidas aumentan significativamente la adhesión.

No se debe confundir la adhesión con cohesión, que representa las fuerzas de enlace atómicas asociadas dentro de un material.(116)

La relación entre la fuerza normal de tracción requerida para separar ambos sólidos (normalmente denominada como fuerza de adhesión,

W') y la fuerza normal compresiva inicialmente aplicada (W), se denomina coeficiente de adhesión, μ' .

$$\mu' = \frac{W'}{W} \quad (\text{Ec. 2})$$

La T afecta a la adhesión: a altas T el reblandecimiento de las superficies da como resultado un mayor flujo, ductilidad y área de contacto más grande que se traduce a una adhesión más fuerte.(116)

La adhesión puede ocurrir entre sólido-sólido o entre dos sólidos interpuestos con fluidos. Si las dos superficies de los sólidos están perfectamente limpias se produce una fuerte adhesión. La proximidad de las asperezas da como resultado una unión adhesiva causada por atracciones interatómicas. Los contaminantes o películas delgadas de fluidos en muchos casos reducen la adhesión, aunque en algunos casos puede ocurrir lo contrario. Con superficies bien lubricadas generalmente se observa una adhesión débil.

Las fuerzas adhesivas mediadas por fluidos en la interfase incluyen la fuerza del menisco debido a la tensión superficial de este fluido y una fuerza viscosa dependiente de la velocidad de deformación.

La adhesión puede ser deseable o no deseable según la aplicación práctica, ya que la aparición de este fenómeno resulta en fricción y desgaste. (116,117)

3.2- Fricción

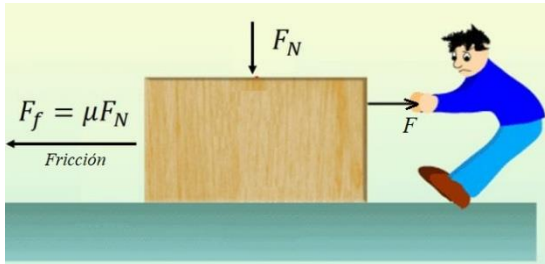


Figura 14: Fricción en seco y con lubricante.
 F_f : Fuerza de fricción; F_N : Fuerza normal;
 μ : Coeficiente de fricción

La fricción es la resistencia al movimiento durante el deslizamiento o rodamiento de dos sólidos que se mueven tangencialmente en contacto. La fricción no es

una propiedad de los materiales, sino del sistema: las superficies de sólidos bien lubricadas muestran generalmente menos fricción y adhesión que superficies perfectamente limpias, como se esquematiza en la figura 14.(116)

La fuerza tangencial que actúa en dirección opuesta al movimiento es llamada *fuerza de fricción*. Se distinguen dos tipos de fricción: *seca* y *fluida*, según sea entre dos sólidos o entre las capas adyacentes de un fluido, respectivamente. También se puede distinguir la *fuerza de fricción estática* como la fuerza tangencial necesaria para iniciar el movimiento de dos sólidos en contacto y *fuerza de fricción cinética* como la necesaria para mantener dicho movimiento.

La fuerza de fricción F entre dos sólidos en contacto es directamente proporcional a la carga (W):

$$F = \mu W \rightarrow \mu = \frac{F}{W} \quad (\text{Ec. 3})$$

Donde μ es un coeficiente referido a la fricción estática o cinética independiente de la carga normal, que se puede expresar como $\mu = \tan \theta$, siendo θ el ángulo entre el plano horizontal y el plano en el que se sitúa un sólido para el que permanece estático, y que si el ángulo fuese

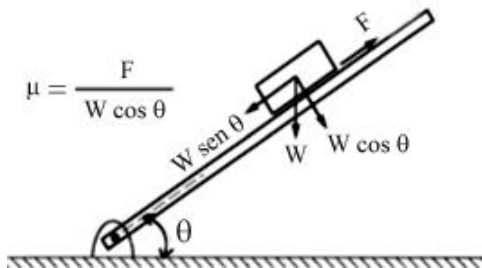


Figura 15: Fuerzas de Fricción
W: Carga; θ : Ángulo de inclinación;
F: Fuerza; μ : Coeficiente de Fricción

mayor éste comenzaría a deslizarse (figura 15).

Este Coeficiente de Fricción (μ) puede variar en un amplio rango dependiendo de las características del sistema, desde valores de unos 0,05 hasta

mayores de 10. Será mucho menor en sistemas con superficies suaves y/o lubricadas.(116)

Por ejemplo, el coeficiente de fricción estimado para la SO es entre 0,04 y 0,30, siendo alrededor de 0,005 cuando existen condiciones de lubricación hidrodinámica (ver apartado 3.4).(19)

Atendiendo a la interfase, el contacto real entre dos cuerpos se da solamente entre las rugosidades de ambos, actuando en esos puntos fuerzas de adhesión y de fricción que al iniciar el movimiento de cizalla y el deslizamiento se pueden arrancar fragmentos o provocar deformación. (116)

3.3- Desgaste

El desgaste es la pérdida o daño de material que se produce en las superficies de dos sólidos cuando se deslizan, ruedan o impactan entre sí. Suele cuantificarse como el volumen de material desgastado por peso aplicado y distancia recorrida (coeficiente de desgaste), y, como la fricción, es una característica del sistema. Se pueden distinguir seis tipos de desgaste: adhesivo, abrasivo, por fatiga, de impacto por erosión y percusión, químico o corrosivo y eléctrico. (116)

3.4- Lubricación

Como se adelantaba en la figura 10, consiste en introducir en la interfase entre dos sólidos un fluido (lubricante) para reducir la fricción y el desgaste, además de eliminar cualquier partícula contaminante que se haya producido durante el movimiento. Se distinguen tres tipos de lubricación:

Lubricación Hidrodinámica (HDL): Figura 16.

El grosor del fluido es elevado en comparación con las rugosidades de las superficies de los sólidos, previniendo el contacto entre ellos y disminuyendo

la fricción y el desgaste. No obstante, podría observarse desgaste como resultado de erosiones causadas por el propio lubricante o por partículas contaminantes. En estas condiciones, el coeficiente de fricción (μ) está determinado por la viscosidad del lubricante. (117,118)

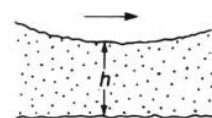


Figura 16: Lubricación hidrodinámica

Lubricación Elastohidrodinámica (EHL):

Figura 17. La deformación elástica de los sólidos en contacto juega un papel importante en la

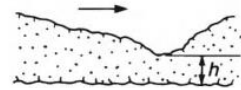


Figura 17: Lubricación elastohidrodinámica

lubricación. Este tipo de lubricación es más importante en contactos con carga muy pesada y en contactos de bajo módulo elástico con geometría compleja, ya que, aunque el grosor de fluido sea considerable, el coeficiente de fricción y la lubricación de superficies depende de las propiedades elásticas de los sólidos en contacto. (117,118)

Lubricación Mixta (ML): Figura 18. El grosor de la película de fluido es menor, y el contacto, fricción y desgaste entre ambas superficies aumentan.

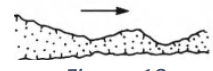


Figura 18: Lubricación mixta

Lubricación Límite (BL): Figura 19. El efecto de la película de lubricante es insignificante, existiendo contacto directo

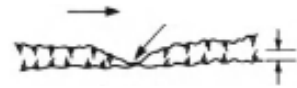


Figura 19: Lubricación límite

entre las superficies de los sólidos, por lo que la fricción y desgaste son todavía mayores. Aun así, existe una fina capa de lubricante adherida a las superficies sólidas. (117,118)

4) Reología

La reología es la parte de la física que estudia la viscosidad, la plasticidad, la elasticidad y el derrame de la materia. En otras palabras, estudia la relación entre el esfuerzo y la deformación de los materiales que son capaces de fluir, como gases, líquidos, plásticos, etc. Este concepto fue introducido por Eugene C. Bingham en 1929 (figura 20).(119)



Figura 20: Eugene C. Bingham (1878-1945)

En 1687, Sir Isaac Newton publicó una hipótesis asociada al estado simple de cizalladura o corte: “La resistencia derivada de la falta de deslizamiento de las partes de un líquido es proporcional a la velocidad con que se separan unas de otras dentro de él”. Esta “falta de deslizamiento” es lo que ahora se denomina viscosidad, sinónimo de fricción interna de un fluido. Según Newton, el esfuerzo de cizalla es proporcional al gradiente de velocidad (dv/dy):

$$\tau = \mu \frac{dv}{dy} = \eta \cdot \dot{\gamma} \quad (\text{Ec. 4})$$

Donde: τ : esfuerzo de cizalla [N/m^2]; η : coeficiente de viscosidad [$\text{Pa}\cdot\text{s}$]; $\dot{\gamma}$: velocidad de deformación [s^{-1}]

Esta es la llamada *Ley de Newton* que aún es aplicable actualmente para los fluidos denominados “*Newtonianos*” (ver [apartado 4.1.2](#)). (120)

El concepto de fuerza como agente capaz de producir una aceleración o deformar un cuerpo no es útil reológicamente. En esta ciencia, tiene

más sentido considerar la fuerza por unidad de área (F/A), cociente al que se denomina esfuerzo o τ [N/m^2].

Un fluido es una sustancia que se deforma continuamente bajo la acción de un esfuerzo de corte (cizalla). Pueden clasificarse de acuerdo a la relación entre el esfuerzo de corte y la deformación que sufren, ya que el esfuerzo requerido para inducir una determinada velocidad de deformación en cizalla caracteriza su comportamiento reológico.(121)

Por otra parte, la *Ley de elasticidad de Hooke*, desarrollada por Robert Hooke en 1660, fue de aplicación para el estudio reológico de sustancias sólidas. Esta ley describe cómo un cuerpo elástico se estira de forma proporcional a la fuerza que se ejerce sobre él.

$$\eta = G \frac{dL}{dy} = G \cdot \gamma \quad (\text{Ec. 5})$$

Donde: η : viscosidad [Pa]; G : módulo de relajación o de rigidez [Pa];
 γ : deformación [%]

Hasta mediados del s. XIX, los estudios relacionados con la reología consistían en aplicar la Ley de Newton para líquidos y la Ley de Hooke para sólidos. Más tarde, se observaron comportamientos de determinadas sustancias para las que no eran válidas estas leyes lineales: por ejemplo, la *viscoelasticidad*, es decir, comportamientos observados en sólidos que tradicionalmente se asociaban a líquidos y viceversa.(120,121)

Los materiales elásticos son aquellos que sufren grandes elongaciones cuando se les aplica una fuerza, recuperando su longitud original cuando desaparece la carga (deformación elástica o reversible). En este

régimen, el material varía su estado tensional y aumenta su energía interna en forma de energía potencial elástica, pasando por cambios termodinámicos reversibles. Al valor máximo de la fuerza aplicada sobre una sustancia para que su deformación sea elástica se le denomina límite elástico. Una vez superado este límite, si se sigue aplicando la fuerza, aparecen deformaciones plásticas (permanentes) al retirar la carga. En este régimen el material cambia termodinámicamente al adquirir mayor energía potencial elástica.

Sobre esto, Markus Reiner definió el *número de Deborah (De)*, como una variable adimensional según la cual valores altos indican un material sólido elástico y valores bajos un líquido viscoso, teniendo así entre estos dos extremos un amplio espectro de sustancias viscoelásticas (ver apartados sobre viscoelasticidad: [4.1.2.2.3](#) y [4.1.3](#)).(118,122)

4.1- Viscosidad

Como se ha comentado anteriormente, la viscosidad es “la resistencia derivada de la falta de deslizamiento de las partes de un líquido”, sinónimo de fricción interna de un fluido. Newton fue el primero en proponer que se necesita una fuerza para cortar un fluido. Esta fuerza se asemeja a la fricción entre dos superficies sólidas, y es una medida de fricción interna del fluido o resistencia al flujo o corte.(116)

Las fuerzas de atracción que mantienen las moléculas a distancias ínfimas dando a los líquidos suficiente cohesión determinan que éstos al fluir a través de un tubo produzcan fricción. Los líquidos tienen

coeficientes de viscosidad más altos que los gases, y además, la viscosidad de los gases aumenta con la T siendo independiente de la presión, mientras que para los líquidos la viscosidad disminuye cuando aumenta la T y decrece la presión.(121)

Cuando un fluido fluye a través de un canal cerrado (tubería o entre dos placas) se representan dos tipos de flujo: a velocidades bajas, fluye sin mezclado perpendicular a la dirección del movimiento y las capas infinitesimales adyacentes resbalan unas sobre otras como los naipes de una baraja. Este tipo de flujo se llama *flujo laminar*. Sin embargo, a velocidades más altas se forman remolinos, lo que produce un mezclado perpendicular. Es el llamado *flujo turbulento*.(121)

4.1.1- Tipos de viscosidad

Para dos superficies separadas por un fluido de espesor e (figura 21), que tienen un movimiento relativo a una velocidad lineal u_a , la fuerza por unidad de área barrida (F/A) o *esfuerzo cortante* τ , es proporcional al gradiente de velocidad (du/de) o tasa de deformación por cizallamiento $\dot{\gamma}$ (o simplemente *velocidad de deformación*). (116)

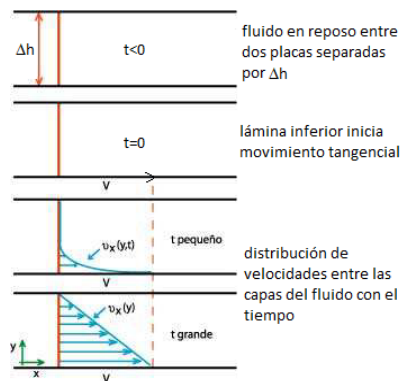


Figura 21: Esfuerzo cortante en un fluido

$$\tau = \frac{F}{A} = \eta_a \dot{\gamma} = \eta_a \frac{du}{de} \quad (\text{Ec. 6})$$

Donde η_a es la *viscosidad absoluta o dinámica*.

Si la viscosidad es una función continua del espesor del fluido y no hay desplazamiento en la interfaz entre el fluido y las superficies sólidas, la ecuación se reduce a: $\tau = \eta_a \frac{u_a}{h}$ (Ec. 7)

Las unidades para medir la viscosidad absoluta son Pa·s en el Sistema Internacional (SI) o din·s/cm² en Sistema Cegesimal (Poises, P). (Ver tabla 1)

Un líquido tiene una viscosidad de 1P cuando una fuerza tangencial de 1din/cm² mantiene en dos capas de líquido separadas por 1cm una diferencia de velocidad de 1cm/s.

La *viscosidad aparente* (η) resulta del cociente entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación. Es el término que se usa para hablar de fluidos no newtonianos.

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad (\text{Ec. 8})$$

Otra forma de medir la viscosidad es la *viscosidad cinemática* (ν), que resulta de dividir η_a entre la densidad del fluido (ρ):

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad (\text{Ec. 9})$$

Con unidades m²/s en el SI o mm²/s en cegesimal (centiStokes, cSt)

La viscosidad absoluta o dinámica nos informa de la resistencia interna del fluido a fluir, mientras que la viscosidad cinemática se refiere a la

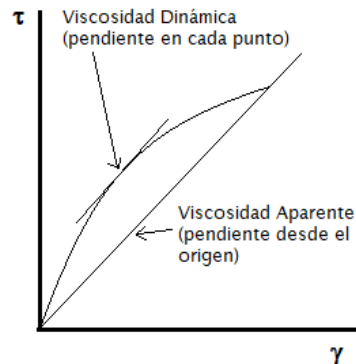


Figura 22: Viscosidad dinámica y aparente

τ : Esfuerzo de cizalla; γ : velocidad de deformación

misma característica, pero desechando las fuerzas que generan el movimiento. (116,123)

En la siguiente tabla 1 se muestra un resumen de las unidades más utilizadas para medir la viscosidad según el SI, el Sistema Cegesimal y la relación entre ambos. En la figura 22 se esquematizan ambos tipos de viscosidad en una curva de flujo (τ en función de γ).

	Viscosidad Dinámica (η_a)		Viscosidad Cinemática (ν)	
Sistema Internacional	$\frac{N \cdot s}{m^2} = \frac{Kg}{m \cdot s}$ $= Pa \cdot s$	$1 \cdot 10^{-3} Pa \cdot s$ $= mPa \cdot s$		$\frac{m^2}{s}$
Sistema Cegesimal	$\frac{din \cdot s}{cm^2}$ $= Poise (P)$	$0,01P$ $= Centipoise (cP)$ $= mPa \cdot s$	$\frac{cm^2}{s}$ $= Stoke (St)$	$\frac{mm^2}{s}$ $= CentiStokes (cSt)$ $1cP = 1cSt \cdot \rho$

Tabla 1: Unidades de medida de viscosidad y equivalencias

4.1.2- Tipos de fluidos

En base al comportamiento de la viscosidad, los fluidos se pueden clasificar en *newtonianos* (proporcionalidad entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación), *No newtonianos* (no hay proporcionalidad entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación) y *Viscoelásticos* (se comportan como fluidos y sólidos, presentando propiedades de ambos). En la figura 23 se esquematizan los diferentes tipos de fluidos y sólidos. (121)

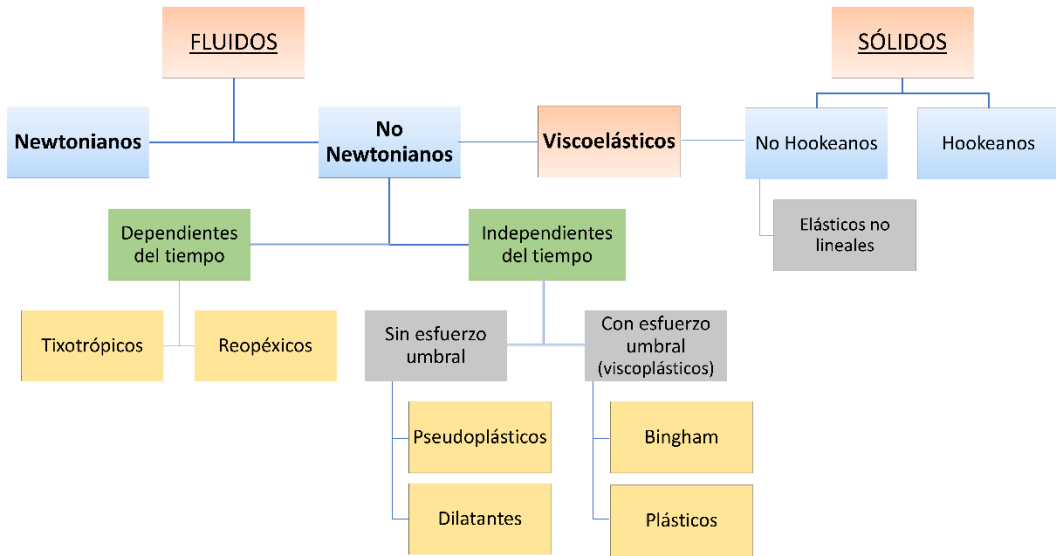


Figura 23: Tipos de materiales según comportamiento viscoso

4.1.2.1- Newtonianos

Los fluidos que obedecen la ley de viscosidad de Newton (Ec. 4) se llaman fluidos newtonianos.

En estos, existe una relación lineal entre el esfuerzo cortante (τ) y el gradiente de velocidad de deformación ($\dot{\gamma}$), lo que significa que la viscosidad es constante e independiente de la velocidad de deformación. En la figura 24 se muestra esta relación entre ambas variables.

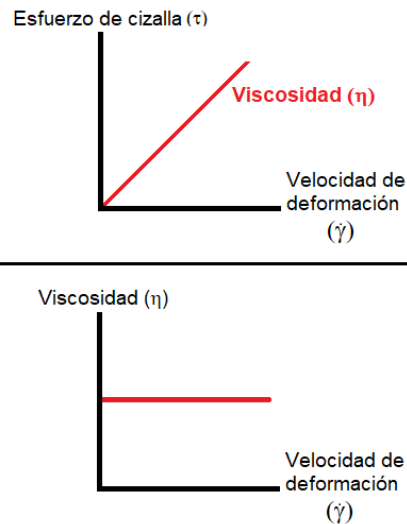


Figura 24: Fluidos newtonianos: Curva de flujo (arriba) y curva de viscosidad (abajo)

Internamente, el deslizamiento relativo de los elementos del fluido al circular uno sobre otro es proporcional al esfuerzo de cizalla sobre el fluido. La viscosidad es constante y no depende del esfuerzo de cizalla aplicado ni del tiempo de aplicación, aunque sí puede depender de la T (la viscosidad disminuye en los líquidos al aumentar la T). La presión no afecta a la viscosidad de los líquidos.

Ejemplos de fluidos newtonianos son todos los gases, el agua líquida y líquidos de moléculas sencillas como el alcohol, el amoníaco, el butano, etc. (118,124)

4.1.2.2- No Newtonianos

En los fluidos no newtonianos, la relación entre el esfuerzo cortante (τ) y la velocidad de deformación ($\dot{\gamma}$) no es lineal, es decir, la viscosidad no permanece constante, sino que está en función de la velocidad cortante. Pueden clasificarse en independientes o dependientes del tiempo de aplicación del esfuerzo cortante.

4.1.2.2.1- Fluidos independientes del tiempo

Pueden subdividirse en si necesitan o no esfuerzo umbral, es decir, si necesitan un valor mínimo de esfuerzo cortante para que el fluido se ponga en movimiento.

4.1.2.2.1.1- Fluidos sin esfuerzo umbral

- *Pseudoplásticos (shear-thinning)*: su viscosidad y esfuerzo cortante disminuyen con la velocidad de deformación. Es decir, a más velocidad de cizalla, menos esfuerzo cortante es necesario y menos viscoso se vuelve el fluido.

La explicación de este fenómeno puede deberse a una disminución de la fricción interna de las moléculas del fluido, como resultado de su reorientación con la aplicación del esfuerzo y la velocidad cortante. Ejemplos serían las pinturas y la goma xantana.

- *Dilatantes (shear-thickening)*: su viscosidad y esfuerzo cortante aumentan con la velocidad de deformación. Es decir, a más velocidad de cizalla, más esfuerzo cortante es necesario y más viscoso se vuelve el fluido.

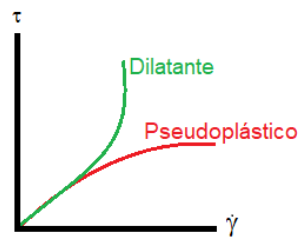


Figura 25: Fluidos sin esfuerzo umbral
 τ : esfuerzo; $\dot{\gamma}$: velocidad de cizalla

En este caso, con la aplicación del esfuerzo y velocidad cortantes se produce un empaquetamiento de las moléculas del fluido, aumentando así su fricción interna.(118,121) Ejemplos serían la maicena con agua y el PEG con sílice. Ver figura 25.

4.1.2.2.1.2- Fluidos con esfuerzo umbral (viscoplásticos)

Este tipo de fluido necesita un esfuerzo cortante mínimo (esfuerzo umbral) para comportarse como un líquido, ya que hasta entonces se comporta como un sólido. Esto es debido a la gran atracción existente entre sus moléculas internas (fuerzas de Van der Waals y puentes de hidrógeno).

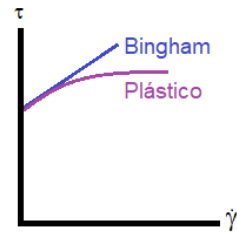


Figura 26: Fluidos con esfuerzo umbral
 τ : esfuerzo; $\dot{\gamma}$: velocidad de cizalla

Este tipo de fluidos está formado por una fase líquida o continua de burbujas y una fase sólida o dispersa de partículas en suspensión. Esto es llamado *sistema coloidal o coloide*. En estos coloides las fuerzas repulsivas tienden a formar estructuras de tipo gel.

Si existe proporcionalidad entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación a partir de su esfuerzo umbral, el fluido se denomina *plástico de Bingham*, y si no existe esta proporcionalidad, es un *plástico*.(118,121) Ver figura 26.

4.1.2.2.2- Fluidos dependientes del tiempo

Se pueden clasificar en fluidos tixotrópicos y reopéxicos:

- *Fluidos tixotrópicos*: su viscosidad disminuye al aumentar el tiempo de aplicación del esfuerzo cortante, recuperando su estado inicial después de un reposo prolongado. La estructura interna del fluido cambia al aplicar el esfuerzo y se producen

roturas en las largas cadenas que forman sus moléculas. Tras cesar el esfuerzo cortante, la viscosidad vuelve a aumentar debido a la reconstrucción de sus estructuras. Es un fenómeno de *histéresis* o memoria del fluido. Dependiendo de la estructura que formen las moléculas de su fase dispersa, el tiempo de recuperación y la viscosidad será mayor o menor. Algunos ejemplos de fluidos tixotrópicos son la pintura, el yogurt o la lágrima biológica.

Respecto a las características reológicas de la lágrima biológica, se ha estudiado que la viscosidad de la lágrima podría estar determinada por su contenido en glicoproteínas de una manera directa. El contenido en sodio e iones de cloruro a concentraciones fisiológicas disminuyen la viscosidad.(19,123)

- *Fluidos reopéxicos*: su viscosidad aumenta con el tiempo de aplicación del esfuerzo cortante y con la velocidad de deformación, presentando una histéresis inversa a los tixotrópicos. En este caso, la aplicación del esfuerzo produce una

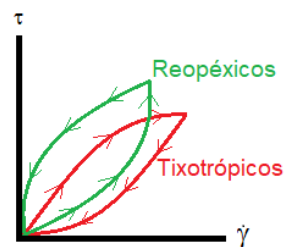


Figura 27: Fluidos dependientes del tiempo
 τ : esfuerzo; $\dot{\gamma}$: velocidad de cizalla

formación de enlaces intermoleculares que aumentan la viscosidad. Cuando cesa el esfuerzo, se destruyen estos enlaces y disminuye la viscosidad. Existen pocos fluidos de este tipo, pero algunos ejemplos son el yeso y la arcilla.(118,121) Ver figura 27.

4.1.2.2.3- Fluidos viscoelásticos

Presentan a la vez tanto propiedades viscosas (propias de los fluidos) como elásticas (propias de los sólidos), en mayor o menor medida según el número de Deborah (De), como se explicó al final de la introducción del Bloque 4. En todos los líquidos hay una condición natural de su microestructura que representa un estado de energía mínima. Cuando se deforman, las fuerzas termodinámicas comienzan a actuar inmediatamente para restaurar este estado de reposo, al igual que un resorte estirado que siempre buscará volver a su longitud inicial. También como un resorte, el movimiento desde el estado de reposo representa un almacenamiento de energía, que se manifiesta como una fuerza elástica. Este tipo de energía es el origen de la elasticidad en líquidos. Junto a estas fuerzas elásticas coexisten las fuerzas viscosas en proporción a la velocidad (y no al grado de deformación), produciendo juntos efectos viscoelásticos. La viscoelasticidad es un comportamiento típico de materiales poliméricos, pero también se muestra a deformaciones pequeñas en líquidos estructurados concentrados y presenta un efecto no lineal cuando la deformación aumenta. Así ocurre, por ejemplo, cuando se deforman las partículas de una emulsión durante la cizalla. Otros ejemplos de este comportamiento viscoelástico se pueden encontrar masticando un chicle, en la gelatina, la nata, etc.(118,123)

Si las deformaciones son relativamente grandes, muchos efectos temporales son de naturaleza tixotrópica. La diferencia entre viscoelasticidad y tixotropía es que en la región viscoelástica lineal el líquido responde sin cambiar en una escala de tiempo determinada,

mientras que en la tixotropía el líquido cambia (se rompe o se reestructura) y estos cambios cuestan tiempo. Todos los líquidos muestran efectos elásticos en un tiempo suficientemente corto o con una frecuencia suficientemente alta, incluso los newtonianos.(118)

Una manera de estudiar la viscoelasticidad es mediante la relajación del esfuerzo.

Cuando se aplica una deformación instantánea a un fluido viscoelástico sufre

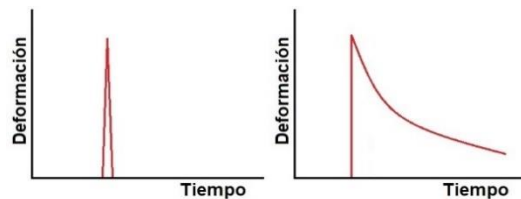


Figura 28: Viscoelasticidad de un fluido newtoniano (izquierda) y de un fluido viscoelástico (derecha)

una relajación exponencial, debido a la metáfora del resorte explicada en este mismo apartado, que se representa con un módulo de relajación (G). Por el contrario, si se somete a un líquido newtoniano a la misma deformación, el esfuerzo se relaja instantáneamente a cero (ver figura 28).

Para pequeñas deformaciones y tiempos cortos, el módulo de relajación se aproxima a un valor constante, denominándose esta región como viscoelasticidad lineal, donde la microestructura del fluido se mantiene sin cambios durante algún tiempo. Pero en deformaciones altas, la viscoelasticidad deja de ser lineal para mostrar el fluido efectos de naturaleza tixotrópica, debido a la rotura y cambio de la microestructura del fluido.(122,123)

La medición de la viscoelasticidad es compleja, y se requiere la aplicación de deformaciones de cizalla oscilatorias. Debido al comportamiento “en resorte” de los fluidos viscoelásticos, habrá

momentos en los que la deformación aplicada tenga la misma frecuencia que el esfuerzo generado, pero en otras ocasiones el esfuerzo no estará en fase con la deformación, sino con un cierto ángulo de fase. Los momentos en los que la deformación de cizalla esté en fase con el esfuerzo se pueden representar con el módulo en fase (G') [Pa] y cuando la deformación de cizalla no esté en fase con el esfuerzo se representa con el módulo fuera de fase (G'') [Pa]. A su vez, se puede definir un módulo complejo de viscoelasticidad (G^*) [Pa] como:

$$G^* = G' + i G'' \quad (\text{Ec. 10})$$

$$\text{Donde } i = \sqrt{-1}$$

- G' también se denomina *módulo elástico* o *módulo de almacenamiento* porque indica que la energía suministrada por el esfuerzo es temporalmente almacenada durante la medida, pero ésta puede ser recuperada una vez liberado el esfuerzo, es decir, hay una recuperación elástica.
- G'' también se denomina *módulo viscoso* o *módulo de pérdida*, debido a que va asociado a la energía que ha sido utilizada para iniciar el flujo y se pierde irreversiblemente por su transformación en forma de calor.(118,122,123)

4.1.3- Métodos de medición de la viscosidad

El comportamiento viscoso de un fluido se puede medir de varias formas, según las características que se requieran saber.

Por un lado, existen los *viscosímetros* (figura 29), que miden únicamente el cizallamiento estacionario de la viscosidad utilizando el principio de que la fuerza requerida para rotar un objeto inmerso en un fluido puede indicar la viscosidad del fluido.



Figura 29: Viscosímetro de Engler

Según su funcionamiento, pueden ser viscosímetros de Engler, de Ostwald, de caída de bola o de Copa Ford.(121)

Por otro lado, se utilizan los reómetros, que miden tanto la historia del esfuerzo como la deformación de un fluido. Esto supone que con estos aparatos se puedan medir más parámetros del fluido, entre ellos todos los tipos de viscosidad descritos en el apartado 4.1.1.

Existen en el mercado varios tipos de reómetros, siendo los más comunes los rotacionales de cono y plato, como el *Thermo Haake™ RheoStress™* (Gebrüder HAAKE, GmbH, figura 30).

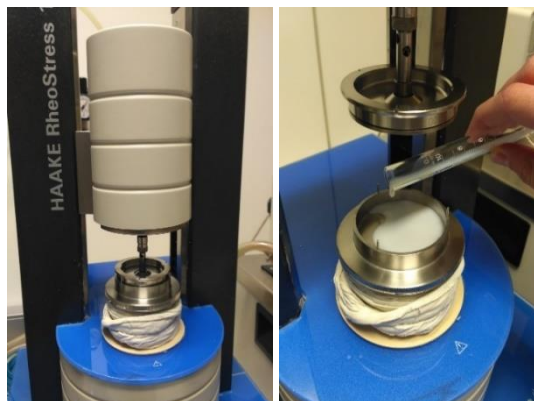


Figura 30: Reómetro rotacional de cono y plato *Thermo Haake™ RheoStress™*

Este aparato consta de un hardware específico para medición de viscosidad compuesto por un plato donde se deposita el fluido y un cono que rota sobre él aportando el esfuerzo cortante (figura 31).

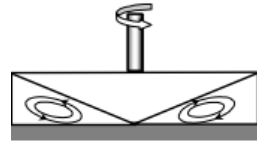


Figura 31: Esquema de un reómetro de cono y plato

Las condiciones de medida se pueden configurar mediante un complejo software llamado *HAAKE RheoWin™* (Gebrueder HAAKE, GmbH), donde se predefinen la temperatura (T) del fluido, la velocidad de deformación y los intervalos de tiempo, creando así el perfil de comportamiento viscoso que interese según la investigación o las características del fluido.

En el caso de la viscoelasticidad, como se explicaba en el apartado anterior, se deben utilizar reómetros específicos para su medida, los llamados oscilatorios.

Un ejemplo de este tipo de reómetros es el AR-G2™ (TA Instruments, GmbH). En este reómetro, la placa o cono utilizado como sensor de medición no gira continuamente en una dirección, sino que el giro es alternado en uno y otro sentido a una determinada frecuencia, fijada en Hercios (Hz). Esto genera una curva de rotación sinusoidal dependiente del tiempo con un ángulo pequeño, que permite medir G' y G'' a través de esfuerzos normales (perpendiculares) al movimiento.

En el caso de una sustancia elástica pura, se dará que $G' = G^*$ y $G'' = 0$, mientras que con una sustancia puramente viscosa (fluido newtoniano) se obtendrá $G' = 0$ y $G'' = G^*$

A muy baja frecuencia G'' es mucho mayor que G' , por lo que predomina el comportamiento viscoso. Al aumentar la frecuencia, las curvas de G' y G'' se cruzan y empieza a dominar el comportamiento elástico típico de un sólido. El valor que determinaría qué tipo de comportamiento es más significativo es el número De , que estaría relacionado con la frecuencia de la oscilación y el tiempo de relajación, siendo respuestas típicas de líquido si este número es bajo y de sólido si es alto. (122,123)

Además, a partir de los módulos G' y G'' se puede calcular la llamada *tangente de pérdida* ($\tan \delta$) como:

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'} \quad (\text{Ec. 11})$$

Donde $\tan \delta$ es la tangente de pérdida, G' es el módulo elástico y G'' el módulo viscoso.

El ángulo δ calculado a partir de la arco tangente de $\tan \delta$ dará una idea de la viscoelasticidad del fluido (ver figura 32): $\delta = 0^\circ$ representará un fluido puramente viscoso (con G' muy pequeño), $\delta = 90^\circ$ será un fluido puramente elástico (con G'' muy pequeño), y todos los valores intermedios representarán la viscoelasticidad del fluido y la predominancia, en mayor o menor medida, de un comportamiento u otro, siendo $\delta = 45^\circ$ un fluido viscoelástico puro. (123,125,126)

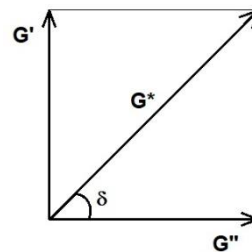


Figura 32: Ángulo δ
 δ : Ángulo de la tangente de pérdida; G' : Módulo elástico; G'' : Módulo viscoso; G^* : Módulo complejo de viscoelasticidad

4.2- Viscosidad de las lágrimas artificiales en la Superficie Ocular

Cuando el ojo está abierto, el fluido lagrimal se encuentra prácticamente en reposo. Cuando se inicia el parpadeo se aplican intensas fuerzas de cizalla entre las conjuntivas tarsales y bulbares, con velocidades de aproximadamente $\dot{\gamma} = 10\,000\text{ s}^{-1}$ (127). De este modo, se puede deducir que una formulación óptima de LA debería poseer alta viscosidad en reposo para evitar su derrame (sin que esto afecte a la calidad de visión), pero suficientemente fluida durante el parpadeo para lograr una adecuada lubricación de la SO sin desgaste de las superficies ni borrosidad asociadas a su propia viscosidad. Este tipo de comportamiento es característico de soluciones que presentan flujo pseudoplástico. La viscosidad media recomendada para las LA (en términos de no interferir con una visión nítida) está en torno a 15 mPa·s, es decir, unas 15 veces más viscosas que el agua. (67,127)

Para garantizar un tiempo de permanencia de la LA en la zona corneal durante el tiempo entre parpadeos y evitar su desparrame, se recomienda una viscosidad no menor a 10 mPa·s (128).

Por lo general, las LA de mayor viscosidad media se asocian a mayores tiempos de adherencia y protección de la SO, en comparación con las LA de baja viscosidad. (129–131)

Sin embargo, si la viscosidad es demasiado alta, puede empeorar la tolerabilidad de la LA debido a visión borrosa o fluctuante, a la adherencia en la SO y/o a la acumulación de depósitos en las pestañas.(132)

Simmons et al. (130,133) demostraron en varios estudios la relación de la viscosidad con la fluctuación de la visión y la tolerabilidad de las LA. Como muestra la figura 33, se comparó la viscosidad dinámica (η) de varias LA en función de la velocidad de deformación ($\dot{\gamma}$) con variables subjetivas del paciente como la fluctuación de la visión tras la instilación

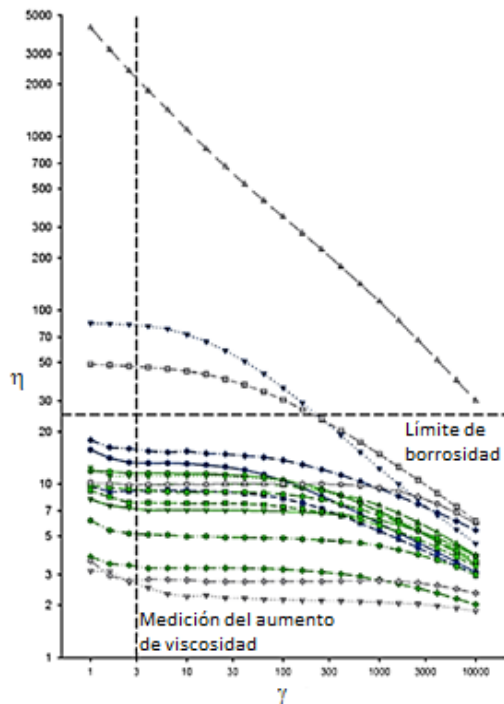


Figura 33: Límite de borrosidad

de la LA. Se estableció un “límite de borrosidad” para la viscosidad máxima de LA en torno a 20-30 cP (o 20-30 mPa·s).

Aunque dos LA tengan la misma concentración de un principio activo (por ejemplo, el AH), las propiedades viscoelásticas variarán considerablemente en función de otros componentes moduladores y del peso molecular en el caso del AH.

4.3- Tensión Superficial

Cuando dos fluidos entran en contacto, existe una discontinuidad de densidades en la interfase entre ambos, haciendo que ésta se comporte como si estuviese sometida a una tensión debido a las fuerzas de atracción molecular. Las moléculas del interior del fluido están

rodeadas por otras iguales siendo la fuerza de interacción resultante nula. Sin embargo, las moléculas de la superficie son atraídas con más fuerza por las de su propio fluido que por las del fluido en contacto. En este caso la fuerza resultante estará dirigida al interior del fluido y es perpendicular a la superficie, provocando que ésta se contraiga y se comporte como una membrana elástica. Por este motivo las gotas de agua adquieren forma esférica y es consecuencia el fenómeno de la capilaridad (apartado 4.3.1). (134)

A esta magnitud de fuerza de atracción por unidad de longitud en la interfase es llamada tensión superficial (σ), con unidades N/m. El valor de ésta depende de los dos fluidos en contacto y de la T. (134)

La tensión superficial adquiere gran importancia en la humectación de superficies, ya que un parámetro que refleja el grado de humectación es el ángulo que forma el líquido con la superficie sólida en el punto de contacto (figura 34).

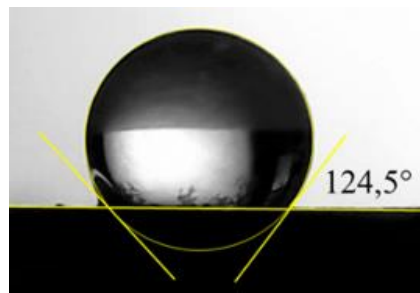


Figura 34: Ángulo de contacto (humectación)

Cuando la humectación es completa, el ángulo de contacto (θ) es cero. En condiciones de no humectación este ángulo puede aumentar teóricamente hasta un valor de 180° , dando una gota de fluido apoyada únicamente en un punto del sólido.

Se considera que un fluido humecta (“moja”) una superficie cuando $\theta < 90^\circ$, mientras que si $\theta > 90^\circ$ el fluido no humecta la superficie (figura 35).

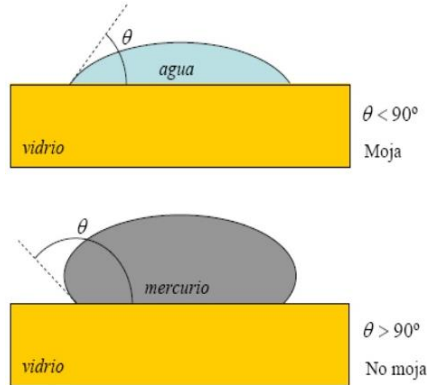


Figura 35: Humectación
 θ : ángulo de contacto

Para expresar el ángulo de contacto en términos de equilibrio sólido-líquido-aire se pueden balancear las fuerzas paralelas a la superficie

sólida en el punto de contacto entre las tres fases (fórmula 12), conocida como la ecuación de Young-Laplace):

$$\gamma_{SV} = \gamma_{SL} + \gamma_{LV} \cos \theta \quad (\text{Ec. 12})$$

Donde γ_{sv} , γ_{sl} y γ_{lv} representan la energía libre superficial por unidad de superficie entre las interfases sólido-aire, sólido-líquido y líquido-aire, respectivamente. Según esta fórmula se deduce que la tensión superficial del fluido es inversamente proporcional al ángulo de contacto con el sólido y la naturaleza polar del sólido es directamente proporcional al ángulo de contacto con el líquido. Es decir, cuanto menor sea la tensión superficial del fluido y/o más polar sea la superficie del sólido, menor será el ángulo de contacto del fluido sobre el sólido (mejor humectación).

Si extrapolamos en la fórmula 12 el $\cos \theta = 1$, es decir, ángulo de contacto de 0° , se obtiene una tensión superficial llamada crítica (σ_c), esto es, la tensión superficial máxima de un fluido para producir humectación completa de una superficie. (135–137)

Como observamos en la tabla 2, distintos sólidos obtienen diferentes tensiones superficiales críticas.

Sólido polimérico	σ_c [din/cm] a 20°C
Éster polimetacrílico	10,6
Polihexafluoropropileno	16,2
Politetrafluoroetileno	19
Polietileno	31
Poliestireno	33
Alcohol polivinílico	37
Cloruro de polivinilo	39

Tabla 2: Tensiones superficiales críticas de algunos sólidos poliméricos

Debido a esto, por ejemplo, el agua con una tensión superficial de aproximadamente 72 dinas/cm

no humectaría el polietileno con una $\sigma_c = 31$ din/cm.(135)

4.3.1- Capilaridad

Los fluidos similares al agua muestran una tendencia a extenderse y humectar una superficie polar, como el vidrio ($\theta \approx 0$). Debido a esto, se forma un menisco en la superficie del vidrio, que se acentúa mucho más si se coloca un tubo capilar de calibre fino dentro del líquido.

Cuando el fluido sube por el tubo capilar, es debido a que la fuerza intermolecular es menor que la adhesión del líquido con el vidrio (figura 36). El fluido sigue subiendo hasta que la tensión superficial es compensada por el peso del fluido que llena el capilar (por ejemplo, agua-vidrio). Además, cuando el fluido está

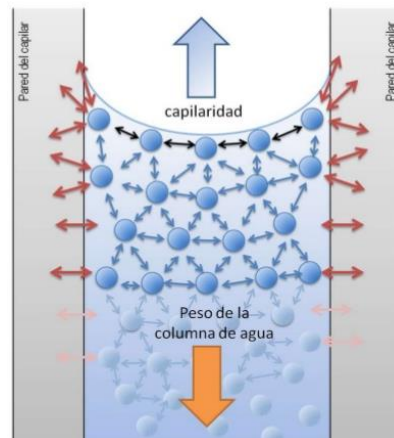


Figura 36: Capilaridad y fuerzas intermoleculares

compuesto por varios componentes de distinta tensión superficial (por ejemplo varios PA), el líquido con menor tensión superficial tenderá a

fluir hacia el de mayor tensión superficial, siempre que estén en contacto. Esta transferencia de masa en la interfase de los dos fluidos es lo que se conoce como efecto Gibbs-Marangoni.(138)

Por el contrario, cuando la fuerza intermolecular es mayor que la adhesión al capilar, la tensión superficial provoca que el fluido descienda a un nivel inferior y se cree un menisco convexo (por ejemplo, mercurio-vidrio) (135)

En algunas situaciones, existe una importante interacción entre la viscosidad (η) y la tensión superficial (σ) del fluido, como en las expuestas a continuación. En estas situaciones, el efecto relativo de la tensión superficial se puede medir con el llamado número capilar ($C_a = \eta \cdot v / \sigma$), donde v es la velocidad de deformación, y C_a se refiere a la relación entre la viscosidad y la tensión superficial. Las situaciones en las que la capilaridad juega un papel importante son:

- *Recubrimiento*: cuando extraemos una fina hoja de un material totalmente cubierto por el fluido a una determinada velocidad (figura 37).
- *Flujo por tubo capilar*: figura 38. La altura h de un líquido que se eleva por un tubo capilar de radio a en

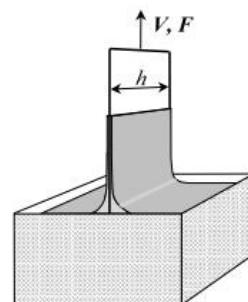


Figura 37: Capilaridad por recubrimiento

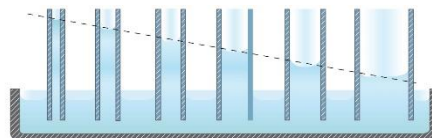


Figura 38: Capilaridad por tubos de distinto radio

un tiempo t (en comparación con la altura máxima h_0) viene dada por: (118)

$$\frac{h}{h_0} = 1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (\text{Ec. 13})$$

$$\text{Donde } \tau = \frac{8\eta h_0}{\rho g a^2}$$

4.3.2- Métodos de medición de la tensión superficial

El método más común para medir la tensión superficial es utilizar una *balanza de torsión* junto con un *anillo de Du Noüy*.

Este aparato consiste en una sonda de platino con forma de anillo unida a una microbalanza de torsión. El anillo se sumerge en el fluido al que se desea medir la tensión superficial y, debido a esta, el fluido se adhiere al anillo a medida que se tira de éste hacia arriba (figura 39).

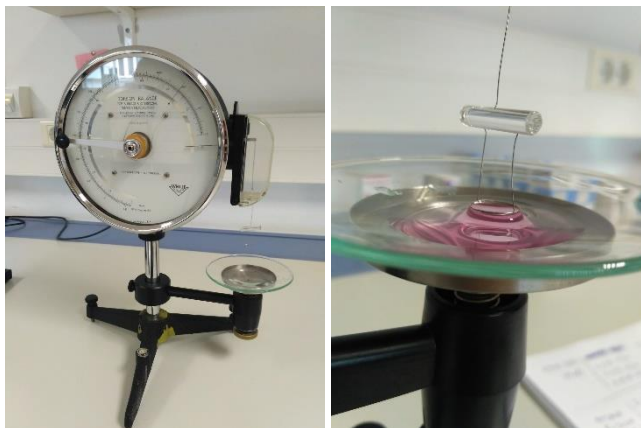


Figura 39: Método del anillo de Du Noüy

La tensión superficial (σ) viene dada por:

$$\sigma = \frac{F}{2P \cos\theta} \quad (\text{Ec. 14})$$

Donde P es el perímetro de la línea de contacto del anillo con el fluido, que normalmente son 40 mm, θ es el ángulo entre el fluido y la superficie del anillo y F es la fuerza que contrarresta el efecto de la tensión superficial, medida con la microbalanza (ver figura 40). Es necesario multiplicar el perímetro del anillo por 2 ($2 \cdot 2\pi R$) ya que la tensión ejerce fuerza en éste por fuera y por dentro.(139)

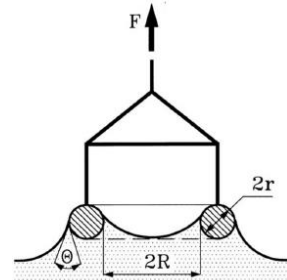


Figura 40: Cálculo de la tensión superficial con el método del anillo

La dinámica de cada medida consiste en calibrar la balanza de torsión según el peso del anillo, depositar unos 5 ml del fluido en el plato del tensiómetro (lo suficiente para poder sumergir el anillo), e ir bajando el plato hasta que el anillo se desprende del fluido, anotando el valor que marca la balanza en Newtons por metro [N/m].

Otra forma de medir la tensión superficial de manera más indirecta y menos precisa, pero con menos instrumental, es el método de la *gota colocada, gota sésil o sessile drop*. Para ello se requiere un microscopio de al menos 16 aumentos, un portaobjetos, un ambiente medianamente aséptico que garantice la ausencia de polvo o micropartículas en el aire y una T y H uniforme para todas las medidas. Todas estas condiciones son fácilmente asequibles para cualquier consulta de oftalmología, ya que como microscopio se puede utilizar una lámpara de hendidura con la posibilidad de realizar fotografías.

Al utilizar este método, se debe tener muy presente la ecuación de Young-Laplace (Ec. 12), que ya se explicó en el apartado 4.3 y se esquematiza en la figura 41.

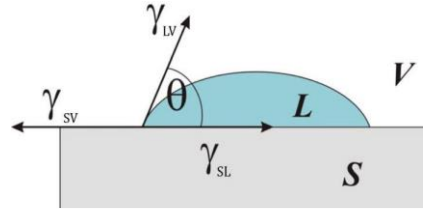


Figura 41: Ángulo de contacto y fuerzas de interfase

γ_{SV} , γ_{SL} , γ_{LV} : energía libre superficial por unidad de superficie entre las interfases sólido-aire, sólido-líquido y líquido-aire, respectivamente; θ : ángulo de contacto

El método de la gota sésil o *Sessile Drop*, usa el análisis geométrico de la interfase formada por una gota, técnica conocida con el nombre de *Axisymmetric Drop Shape Analysis* (ADSA), suponiendo que la gota posee una elevada simetría axial. Este método, junto con el de la gota colgante o *Pendant Drop*, corresponden a las dos principales aplicaciones de la técnica ADSA.(136,137) No obstante, en la clínica de una consulta de oftalmología, el método de la gota colgante resulta imposible de realizar. En el caso de que sea posible extraer con un capilar 10 μ l de lágrima del paciente, no es físicamente realizable dejar tan pequeña cantidad de fluido colgando del capilar para medir los parámetros. Esto es debido a que el capilar posee un diámetro interior muy pequeño, la cantidad de fluido es muy escasa y por sí mismo no cae con la única fuerza de acción de la gravedad debido precisamente a que la propia tensión superficial del fluido con las paredes interiores del capilar es mayor que la gravedad y el peso del fluido.

Volviendo al método *Sessile Drop*, si la gota no está completamente aplastada, se puede usar la siguiente fórmula para el cálculo de la tensión superficial (σ_G):(139)

$$\sigma_G = \frac{1}{2} \Delta \rho g h^2 \left[1 + 0,61 \frac{h}{r} \left(1 - \frac{4h^2}{r^2} \right) \right] \quad (\text{Ec. 15})$$

Siendo ρ la densidad del fluido; g la gravedad; r el radio de la gota y h la altura de la gota (ver figura 42)

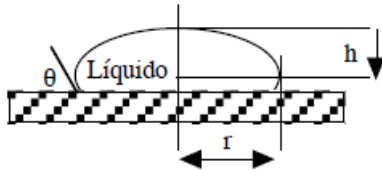


Figura 42: Gota sésil
 θ : ángulo de contacto; h : altura; r : radio

Como se adelantaba, este método es susceptible de ser menos preciso por las imprecisiones inherentes al método. La T y H ambiente es algo determinante en la medida de la

tensión superficial mediante cualquier método, siendo especialmente crítico en la gota sésil debido al bajo volumen de fluido totalmente expuesto al ambiente. La tensión superficial será inversamente proporcional a la T y a la H .(136,137,139)

4.4- Densidad

La densidad ρ se refiere a la cantidad de masa (M) en un determinado volumen (V): $\rho = M/V$, con unidades Kg/m^3 en el SI. De manera general, la densidad presenta una correlación directa con la presión e inversa con T . Para los líquidos y sólidos, se toma como referencia una presión de 1 atmósferas (atm) y $T = 4 \text{ }^\circ\text{C}$, siendo la densidad del agua en estas condiciones $1000 \text{ kg}/\text{m}^3$.(140)

La energía necesaria para acelerar los líquidos y superar las fuerzas viscosas puede tener un efecto importante. En estas situaciones, la viscosidad y la densidad del líquido están relacionadas, siendo la fuerza inercial al movimiento proporcional a su densidad.(118)

5) Tribología de la Superficie Ocular

En tribología industrial, las soluciones acuosas o el agua son considerados malos lubricantes debido a que no pueden formar películas estables y por la presencia de oxígeno que es muy corrosivo en metales. No obstante, el cuerpo humano dispone de lubricantes basados en agua y superficies más humectables.(116)

Los conceptos de tribología general anteriormente citados se pueden tratar de aplicar a lo que ocurre en la SO entre el movimiento ocular y el parpadeo.

La SO es también un sistema tribológico complejo caracterizado por dos sólidos en contacto (conjuntiva bulbar, córnea, párpados...) entre los que existe un lubricante (lágrimas, contaminantes...) y con unas condiciones determinadas (T, H, presión...). Las superficies en contacto de la SO (básicamente conjuntivas y córnea) están en continuo movimiento sometidas a las propiedades de fricción, adhesión, lubricación y desgaste. (57,141)



Figura 43: Richard Stribeck (1861-1950)

En este sentido, Richard Stribeck (figura 43) describió a principios del siglo XX una relación entre el coeficiente de fricción (μ), la viscosidad del fluido lubricante (η), la velocidad de cizalla (v) y la fuerza normal o carga (N), llamada la Curva de Stribeck (figura 44). En ella se pueden apreciar los tipos de lubricación anteriormente nombrados. A la

variable $\eta \cdot v/N$ representada en el eje X de la gráfica se le llama *número de Hersey*, y simboliza que la viscosidad del fluido y la velocidad de cizalla están relacionadas inversamente con la carga.

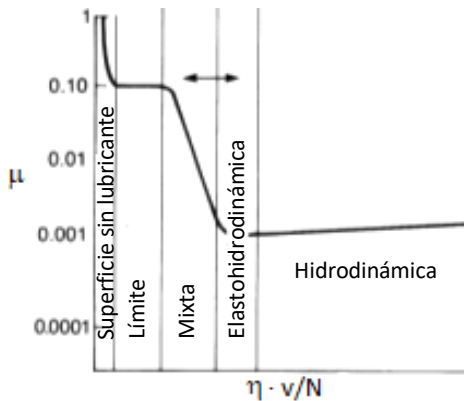


Figura 44: Curva de Stribeck
 μ : Coeficiente de fricción; $\eta \cdot v/N$: Número de Hersey (η : viscosidad; v : velocidad; N : carga)

Por lo tanto, suponiendo que la carga del párpado es constante, si atendemos a la zona de *lubricación límite*, la fricción puede aumentar bruscamente si la viscosidad y/o la velocidad de cizalla disminuyen, pudiendo incluso llegar a fenómenos de adhesión y desgaste de los sólidos (ver los tipos de lubricación

explicados en el apartado 3.4).

La zona de transición correspondiente a la *lubricación mixta* es un régimen en el que pueden estar actuando dos tipos de lubricación (límite e hidrodinámica). Pueden darse contactos sólidos pero hay una parte de las superficies con suficiente espesor de lubricante.

La *lubricación hidrodinámica* se considera la condición ideal de contacto entre dos superficies, porque el espesor del lubricante es mucho más grueso que las irregularidades de las superficies, y por lo tanto no se producen contactos sólidos entre ellas.

No obstante, si observamos cuidadosamente la curva de Stribeck, la fricción se incrementa en el régimen hidrodinámico a medida que aumenta el número de Hersey. Esto significa que, si las condiciones del

sistema son constantes, la fricción aumenta conforme mayor es la viscosidad del fluido y/o cuanto mayor es la velocidad de cizalla. (116,142)

5.1- Alteraciones de la tribología ocular

Profundizando en las características de los sólidos de la SO (conjuntivas y córnea) son de especial importancia las moléculas hidrofílicas de mucinas ligadas a los epitelios (mucinas transmembrana). Estas mucinas son glicoproteínas con altos pesos moleculares, que varían de 0,5 a $40 \cdot 10^6$ Da, y están altamente cargadas negativamente.

Cuando hay suficiente densidad de mucinas y se encuentran en un buen lubricante (ojo sano) tienden a dispersarse formando una estructura de cepillo. Por el contrario, si estas moléculas están alteradas (menor peso molecular o

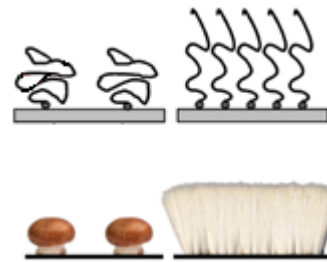


Figura 45: Estructuras mucínicas

menor densidad) o no existen buenas condiciones de lubricación como cambios en el pH, la osmolaridad o la temperatura (ojo con EOS), las mucinas adoptan una estructura de “hongo”, siendo más enredadas y dispersas (ver figura 45).

Como se ha descrito en la curva de Stribeck, el modelo tribológico del ojo puede estar influenciado también por parámetros físicos, como la presión del párpado, la velocidad del parpadeo, la rugosidad y la textura de las superficies, el módulo elástico, y por la composición de la película lagrimal, que influye en su viscosidad y su espesor. (141)

Por lo tanto, y recordando la curva de Stribeck, en condiciones de alta velocidad de parpadeo el parámetro que más influye en el sistema tribológico serán las propiedades del lubricante, mientras que en condiciones de baja velocidad de parpadeo influirá el estado de este cepillo mucínico.

5.1.1- Tribología en ojos sanos

De media, la viscosidad de la lágrima normal para 25°C estaría en torno a 1,1 y 8,3 mPa·s.(19,143)

Los factores oculares que influyen en la dinámica de la curva de Stribeck son: el estado de los cepillos mucínicos, la viscosidad lagrimal, la presión de los párpados, el módulo de elasticidad, la geometría del LW, la velocidad del parpadeo, la rugosidad y textura de la superficie y el grosor del lubricante.

La presencia de las mucinas transmembrana formando “cepillos” de buena calidad disminuye un coeficiente de fricción que teóricamente sería elevado a velocidades de parpadeo bajas.(144,145)

Las mucinas secretoras a una alta concentración forman un gel de comportamiento viscoelástico que, disuelto con los demás componentes de la película lagrimal, lubrican la SO. Durante un parpadeo completo, el espesor de la película lagrimal es dinámico, y se produce una lubricación adecuada de las superficies sólidas sin producirse desgaste entre las superficies en contacto, tolerando altas

tasas de velocidad de cizalla sin ningún evento adverso relacionado con signos clínicos o síntomas.(144,145)

En resumen, dado que un ojo sano se encuentra en régimen hidrodinámico estable, y las zonas de baja velocidad se encuentran bien lubricadas por “cepillos de mucinas”, cualquier fricción en la SO dependerá principalmente de las propiedades de la película lagrimal, especialmente de su viscosidad (figura 33-D)

5.1.2- Tribología con alteraciones de la Superficie Ocular

Aunque pueden darse muchos tipos de alteraciones de la SO debido a traumatismos, infecciones o enfermedades, en este apartado se estudiarán los cambios de la tribología ocular con las condiciones de porte de Lentes de Contacto (LC) y EOS.

Por lo general, la viscosidad media de la lágrima biológica en ojos con EOS y 25 °C aumenta hasta los 27,1 – 31,1 mPa·s.(143)

La córnea y las zonas del Lid Wiper (LW) son los tejidos más sensibles de la SO con respecto a irritación mecánica, mientras que la conjuntiva bulbar y la conjuntiva tarsal son las regiones menos sensibles. Con el uso de LC, los sólidos en contacto son las zonas del LW de las conjuntivas tarsales, la superficie anterior y posterior de la LC, la córnea y la conjuntiva bulbar.(145)

Los coeficientes de fricción de las LC de primera generación y de las LC rígidas, son significativamente más altos que los de las actuales, dado

que las superficies hidrofílicas de éstas imitan a la lubricación entre cepillos de mucinas. Además, las mucinas pueden adherirse a las superficies de las LC para reducir el coeficiente de fricción del sistema tribológico.(141,146,147)

- *Pacientes con EOS* (figura 46-A): los cepillos mucínicos de la mayoría de los epitelios de la SO se encontrarán desgastados, por lo tanto, se dará una mayor fricción a bajas velocidades de deslizamiento. El aumento de viscosidad de la película lagrimal alterada también dará como resultado un coeficiente de fricción en el régimen hidrodinámico significativamente mayor a alta velocidad, sin olvidar los mismos factores que influyen en un ojo sano descritos en el punto anterior.(141)

- *Pacientes sanos con uso de LC* (figura 46-B): el coeficiente de fricción de la LC no se correlaciona con el desgaste del LW ni de la SO en el régimen hidrodinámico de un ojo sano. No obstante, en condiciones de lubricación límite la fricción es mayor que en un ojo sano sin LC debido a que las caras hidrofílicas de la LC imitan, pero no igualan a unos cepillos mucínicos en buen estado. Durante una lubricación mixta e hidrodinámica la fricción sería similar a un ojo sano sin LC.(141,145)

- *Pacientes con EOS y uso de LC (figura 46-C): se observa que a una velocidad de parpadeo baja, las mucinas alteradas pueden llegar a adherirse a las superficies hidrofílicas de la LC mejorando el coeficiente de fricción con respecto a un ojo seco sin LC, pero peor que un ojo sano sin LC. No obstante, la calidad y cantidad de las mucinas serán diferentes según el paciente y según los tipos de materiales de las LC. Además, se forma un aumento de fricción a alta viscosidad del lubricante y/o velocidad de parpadeo. (147–149)*

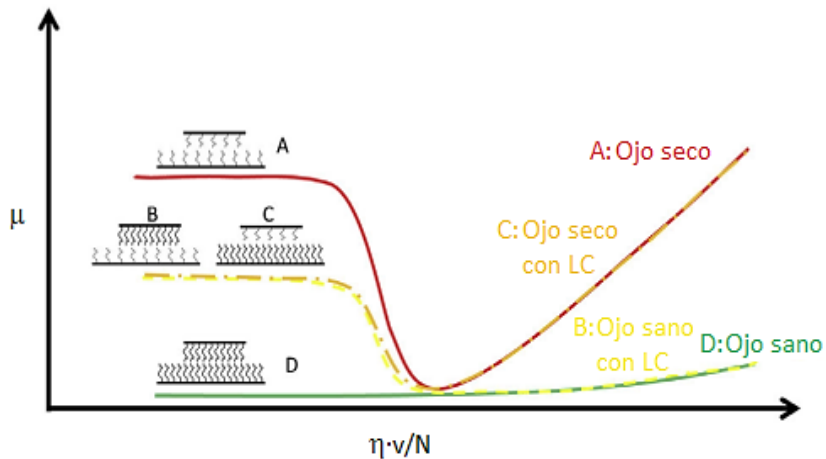


Figura 46: Variaciones en la curva de Stribeck con distintas condiciones (A, B, C y D)
 μ : Coeficiente de fricción; $\eta \cdot v / N$: Número de Hersey (η : viscosidad; v : velocidad; N : carga)

5.2- Variables oculares de utilidad reológica y tribológica

Los siguientes valores que se muestran son cálculos y resúmenes a partir de los datos obtenidos en bibliografía y apartados anteriores

correspondientes, todos ellos referidos a ojos sanos, sin ninguna alteración.

Estos datos serán clave en el marco de la descripción de la SO como sistema tribológico, para posteriormente utilizarlos en cálculos reológicos y, especialmente, de viscosidad.

5.2.1- Resumen de propiedades químicas y reológicas de la lágrima biológica normal

- La osmolaridad lagrimal normal varía entre 270 y 315 mOsm/L, con un promedio de 300 mOsm/L (6)
- El pH oscila entre 6,8 y 8,2, con una media de 7,4. (9,10)
- El índice de refracción es de unos 1,357, cercano al del plasma sanguíneo.(47)
- El comportamiento reológico de la lágrima se define como tixotrópico, y podría estar determinado por su contenido en glicoproteínas y el contenido en sodio de una manera directa. (19) La viscosidad media de la lágrima normal varía entre 1,1 y 8,3 mPa·s, llegando hasta 31,1 mPa·s en ojos con EOS.(19,143)
- La tensión superficial del conjunto de la lágrima es de 70 din/cm, aunque en contacto con el epitelio de la SO baja a 39-42 din/cm. Debido a la capa lipídica y las glicoproteínas disueltas en ella, puede bajar aún más durante el parpadeo a 35 din/cm. Por el contrario, la tensión superficial del epitelio de la SO sube de 28 a 39 din/cm al ser cubierto con mucina.(33)

- En cuanto a concentración de electrolitos, la lágrima normal contiene, entre otros, de 120 a 170 milimoles por litro (mmol/L) de sodio, entre 26 y 42 mmol/L de potasio, entre 0,3 y 2,0 mmol/L de calcio y entre 120 y 135 mmol/L de cloruro.(47)

5.2.2- Espesor lagrimal

Como se explicó en los apartados sobre lubricación y curva de Stribeck, es importante definir el rango de espesor presente en la lágrima, es decir, el espesor máximo y el mínimo, como lubricante de este sistema tribológico.

El espesor de la capa mucino-acuosa representa casi el total del espesor lagrimal. En la literatura científica se utilizan técnicas muy precisas como la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), con precisión de hasta $\pm 1 \mu\text{m}$, para medir la totalidad del espesor lagrimal en la zona corneal (ELC), incluyendo en este dato el espesor de la capa lipídica. Además, el espesor de la capa lipídica también puede estimarse mediante interferometría. No obstante, metodológicamente es muy complicado medir la distribución de espesores de la lágrima a lo largo de toda la SO, pudiendo existir irregularidades mucho mayores, por ejemplo, en los pliegues de las conjuntivas tarsales, que difieran bastante respecto a los datos conocidos del ELC.

Por lo tanto, seguidamente se exponen los máximos y mínimos valores del ELC encontrados en varios estudios antes de instilar una LA y tras la instilación de una gota de LA. También se muestra el

espesor/profundidad del menisco lagrimal pre y post instilación de LA, con el fin de incluir otras zonas de la SO distintas al área corneal.

El hecho de valorar los espesores tras la instilación de una LA supone un sesgo, ya que en cada estudio se utilizan distintas condiciones ambientales y las composiciones de LA y el volumen de la gota pueden variar. Además, estos espesores son dinámicos, y varían constantemente durante la extensión y redistribución lagrimal por la SO entre cada parpadeo. No obstante, se tomarán como referencia los estudios que utilizaron una LA de CMC al 0,5% y gotas de 35 μl de volumen.(150,151)

En la tabla 3 se muestran los valores máximos y mínimos del espesor lagrimal en micras, su desviación estándar (SD) y la media de ambos valores.(39–41,150–153)

Película lagrimal	$e_{\text{mín}} \pm \text{SD} [\mu\text{m}]$	$e_{\text{máx}} \pm \text{SD} [\mu\text{m}]$	$\bar{e} [\mu\text{m}]$
ELC base	1,7 \pm 1,5	5,8 \pm 0,7	3,75
ELC tras LA	15,4 \pm 9,0	20,3 \pm 3,6	17,85
Menisco base	168,2 \pm 43,8	270,0 \pm 80	219,10
Menisco tras LA	650	750	700

Tabla 3: Variación de espesores de la película lagrimal
 $e_{\text{mín}}$: espesor mínimo; $e_{\text{máx}}$: espesor máximo; \bar{e} : espesor medio; SD: desviación estándar; ELC: Espesor Lagrimal en zona Corneal; LA: Lágrima Artificial

5.2.3- Velocidad de parpadeo

En sujetos sanos, el cierre palpebral se realiza en 87,6 ms a una velocidad media de unos 150 mm/s. Después, una pausa con cierre palpebral de 9,4 ms. Por último, la apertura palpebral se realiza en

171,9 ms a velocidad media de 57,7 mm/s.(67) Esto implica que se alcancen velocidades de deformación de más de $10\ 000\text{s}^{-1}$ (67,127)

Por lo tanto, la mínima velocidad de parpadeo se da en la apertura palpebral ($v_{\text{mín}} = 0,0577\text{ m/s}$) y la máxima velocidad se alcanza durante el cierre ($v_{\text{máx}} = 0,15\text{ m/s}$).

5.2.4- Amplitud de parpadeo

Normalmente la hendidura palpebral mide entre 27 y 30 mm de largo y entre 8 y 11 mm de ancho. El párpado superior puede levantarse 15 mm por la acción del músculo elevador del párpado, y si se utiliza el músculo frontal de la ceja la hendidura palpebral puede ensancharse 2 mm más.

Por otra parte, los movimientos sacádicos horizontales de los globos oculares también influyen en el reparto de la lágrima. (52)

5.2.5- Velocidades de cizalla en la Superficie Ocular

Para calcular la velocidad de deformación o cizalla ($\dot{\gamma}$) en un sistema tribológico basta con dividir la velocidad relativa (v) [m/s] a la que se desplazan los sólidos de la SO que ofrecen fricción entre el espesor (e) [m] de fluido que hay entre los sólidos: $\dot{\gamma} = v/e$, con unidades [s^{-1}].

Teniendo en cuenta los valores máximos y mínimos expuestos en los apartados anteriores y combinando todas las posibles situaciones, las velocidades de cizalla en la SO varían como muestra la tabla 4.

ELC base		$\dot{\gamma}$ [s^{-1}]	Menisco base		$\dot{\gamma}$ [s^{-1}]
$V_{m\acute{a}x}$ [m/s]	0,15	25 862,07	$V_{m\acute{a}x}$ [m/s]	0,15	555,56
$e_{m\acute{a}x}$ [m]	$5,8 \cdot 10^{-6}$		$e_{m\acute{a}x}$ [m]	$270 \cdot 10^{-6}$	
$V_{m\acute{i}n}$ [m/s]	$5,77 \cdot 10^{-2}$	33 941,18	$V_{m\acute{i}n}$ [m/s]	$5,77 \cdot 10^{-2}$	343,04
$e_{m\acute{i}n}$ [m]	$1,7 \cdot 10^{-6}$		$e_{m\acute{i}n}$ [m]	$168,2 \cdot 10^{-6}$	
$V_{m\acute{a}x}$ [m/s]	0,15	88 235,29	$V_{m\acute{a}x}$ [m/s]	0,15	891,79
$e_{m\acute{i}n}$ [m]	$1,7 \cdot 10^{-6}$		$e_{m\acute{i}n}$ [m]	$168,2 \cdot 10^{-6}$	
$V_{m\acute{i}n}$ [m/s]	$5,77 \cdot 10^{-2}$	9 948,28	$V_{m\acute{i}n}$ [m/s]	$5,77 \cdot 10^{-2}$	213,70
$e_{m\acute{a}x}$ [m]	$5,8 \cdot 10^{-6}$		$e_{m\acute{a}x}$ [m]	$270 \cdot 10^{-6}$	
ELC tras LA		$\dot{\gamma}$ [s^{-1}]	Menisco tras LA		$\dot{\gamma}$ [s^{-1}]
$V_{m\acute{a}x}$ [m/s]	0,15	7 389,16	$V_{m\acute{a}x}$ [m/s]	0,15	200,00
$e_{m\acute{a}x}$ [m]	$20,3 \cdot 10^{-6}$		$e_{m\acute{a}x}$ [m]	$750 \cdot 10^{-6}$	
$V_{m\acute{i}n}$ [m/s]	$5,77 \cdot 10^{-2}$	3 746,75	$V_{m\acute{i}n}$ [m/s]	$5,77 \cdot 10^{-2}$	88,77
$e_{m\acute{i}n}$ [m]	$15,4 \cdot 10^{-6}$		$e_{m\acute{i}n}$ [m]	$650 \cdot 10^{-6}$	
$V_{m\acute{a}x}$ [m/s]	0,15	9 740,26	$V_{m\acute{a}x}$ [m/s]	0,15	230,77
$e_{m\acute{i}n}$ [m]	$15,4 \cdot 10^{-6}$		$e_{m\acute{i}n}$ [m]	$650 \cdot 10^{-6}$	
$V_{m\acute{i}n}$ [m/s]	$5,77 \cdot 10^{-2}$	2 842,36	$V_{m\acute{i}n}$ [m/s]	$5,77 \cdot 10^{-2}$	76,93
$e_{m\acute{a}x}$ [m]	$20,3 \cdot 10^{-6}$		$e_{m\acute{a}x}$ [m]	$750 \cdot 10^{-6}$	

Tabla 4: Velocidades de cizalla en la Superficie Ocular
 ELC: Espesor Lagrimal en zona Corneal; LA: Lágrima Artificial; $\dot{\gamma}$: velocidad de cizalla; $V_{m\acute{a}x}$ y $V_{m\acute{i}n}$: velocidad máxima y mínima; $e_{m\acute{a}x}$ y $e_{m\acute{i}n}$: espesor máximo y mínimo

Como se puede apreciar, son velocidades de cizalla muy elevadas, ya que se trata de espesores de lubricante muy pequeños y velocidades de parpadeo altas. Es importante señalar que todos estos valores numéricos se refieren a la zona expuesta de la SO, dado que es lo único que aparece en la literatura.

Por lo tanto, se concluye que durante el parpadeo en la SO se dan velocidades de cizalla de entre **76,93 s^{-1}** y **88 235 s^{-1}** . Los valores más altos se darán en zonas de la SO donde la velocidad de parpadeo es

máxima y el espesor de lágrima mínimo (zona corneal), mientras que los valores más bajos se darán en zonas donde la velocidad es mínima y el espesor de lágrima máximo (posiblemente entre conjuntivas tarsales). El tamaño de los reservorios de lágrima entre las conjuntivas se desconoce(2), pero es probable que en estas zonas haya más espesor que en la parte expuesta de la SO, y que la velocidad entre los sólidos sea mucho más baja al formarse pliegues y no tener tanta movilidad.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta la metodología más usada en la medida de la viscosidad, será necesario considerar el comportamiento viscoso de los fluidos en la SO en el intervalo $1 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 1000 \text{ s}^{-1}$, como se explicará en los siguientes apartados.

6) Análisis de datos avanzado

Como apartado final del bloque introductorio, es importante señalar algunos aspectos del tratado de datos con programas informáticos que se utilizarán más adelante y será necesario comprender durante el Material y Métodos, Resultados y Discusión.

En la mayor parte de investigaciones biomédicas, el análisis de bases de datos se realiza mediante pruebas estadísticas como correlaciones, regresiones, pruebas paramétricas, etc. Esto permite una exploración inicial descriptiva con estadísticos ampliamente utilizados como la media, desviación estándar, etc., además de realizar inferencias mediante estadística inferencial.

No obstante, cada vez es más frecuente manejar bases de datos más amplias, debido a una mayor complejidad en la exploración de variables utilizadas en bioestadística.

Debido a esto, han surgido otros tipos de análisis de datos con otros algoritmos más complejos como las llamadas redes neuronales y la inteligencia artificial, que son capaces de calcular de una manera más global y transversal posibles relaciones de variables.(154)

Los mapas autoorganizados o *Self Organizing Maps* (SOM) utilizan el algoritmo de Kohonen (155) creado ya en 1981 como método de proyección computacional, que mapea una variedad de datos de altas dimensiones en una cuadrícula de dos dimensiones, donde cada casilla corresponde a una neurona o nodo (ver figura 47).

El tamaño de la cuadrícula se puede ajustar dependiendo del número de casos con el que se trabaja. Esto es útil para entradas de datos de altas dimensiones y no lineales, como la extracción de características y la clasificación de patrones.

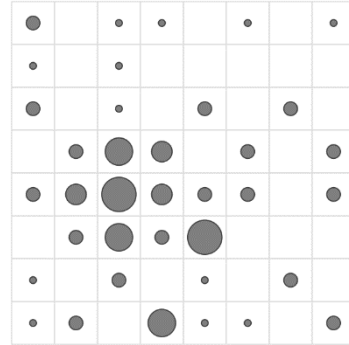


Figura 47: Ejemplo de SOM 8x8

Sobre dichas casillas se representa el número de casos (círculos) que están asociados a cada nodo, y se ordenarán por la cuadrícula de acuerdo con sus similitudes, lo que crea un orden abstracto y permite una exploración general de la colección de casos y variables.(154,155)

Tras la revisión de conocimientos, procedemos a describir en los siguientes apartados nuestro trabajo de investigación.

II.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- Hipótesis nula (H_0): No existen diferencias significativas en las propiedades reológicas y químicas de las diferentes lágrimas artificiales. No es posible establecer relaciones entre las variables medidas ni crear grupos de lágrimas con características similares.
- Hipótesis alternativa (H_1): La diferente composición de las lágrimas artificiales condicionan diferencias significativas en sus propiedades reológicas y químicas. Estas propiedades pueden servir para establecer relaciones y grupos de lágrimas con características similares.

Los objetivos principales de esta tesis serán los siguientes:

- Elaborar una lista actualizada de lágrimas artificiales comercializadas en España, según el laboratorio fabricante, distribuidor, formato, principios activos, conservante y composición.
- Cuantificar propiedades físicas de las marcas de lágrimas artificiales más utilizadas en España, considerando el índice de refracción, la tensión superficial y la descripción del comportamiento viscoso.
- Medir propiedades químicas de las marcas de lágrimas artificiales más utilizadas en España como osmolaridad, pH, contenido en iones, fosfatos, salinidad, contenido en cloro y densidad.

Los objetivos secundarios serán los siguientes:

- A partir del listado elaborado de lágrimas y su composición, publicar una página web de utilidad clínica con filtros de búsqueda según distintos criterios, que pueda incluir otros datos interesantes suministrados por los laboratorios.
- Medir la viscoelasticidad de alguna de las marcas de lágrimas artificiales más utilizadas en España y de la lágrima biológica humana.
- Elaborar un estudio estadístico que incluya la descripción y posibles correlaciones de todas las variables medidas, la creación de grupos de lágrimas mediante inteligencia artificial y la evaluación de las diferencias entre los grupos creados en cuanto a las variables medidas.

III.- MATERIAL Y MÉTODOS

Esta tesis se diseñó como un estudio transversal realizado en varias fases.

Durante la primera fase observacional y descriptiva, se recopiló información de todas las LA existentes en el mercado. Esta información se extrajo de los prospectos y fichas técnicas de los productos y se incluyó: nombre comercial, laboratorio fabricante, distribuidor en España, formato (MULTI o UD), PA, conservantes y composición. Se incluyeron algunos colirios que no son técnicamente LA (Ectodol, Evotears...) pero que, por su manejo habitual conjunto con las LA, podría resultar interesante conocer sus propiedades.

Esta información se volcó en una base de datos *IndexedDB* y se desarrollaron filtros de búsqueda combinados para cada característica de la LA, mediante programación informática en lenguaje *HyperText Markup Language (HTML)* y *Cascading Style Sheets (CSS)*, adquiriendo y creando un dominio web que se llamó www.lagrimasartificiales.info.

En una segunda fase analítica experimental, se seleccionaron aleatoriamente un total de 81 LA comercializadas en España, incluyendo todas aquellas LA más habituales y abarcando todas las casas comerciales.

En relación con la caracterización reológica de las LA, en esta tesis se estudió la tensión superficial y la viscosidad.

La medida de la tensión superficial se realizó con el *método del anillo o de Du Noüy*, así como una aproximación con el método de la *gota sésil*.

La medida del comportamiento viscoso se realizó mediante el reómetro rotacional de cono y plato *Thermo Haake™ RheoStress™*.

1) Medida de la tensión superficial

Se utilizó el *método del anillo de Du Noüy* unido a la balanza de torsión, ubicados en el departamento de Ciencia y Tecnología de Materiales y Fluidos de la Universidad de Zaragoza. Este método ha sido tratado en el apartado 4.3.2.

Se midió la tensión superficial [N/m] 3 veces y se calculó su media (\bar{X}), su SD y el CV [%], el cual relaciona la SD con la media, con el objetivo de valorar la repetibilidad de la prueba. Para mayor comodidad en la presentación de los valores se convirtieron a la escala [din/cm] ($[\text{N/m} \cdot 10^3]$). Como σ depende de T y H, también se anotó la T en grados centígrados [°C] y el porcentaje de H ambiente [%] en cada medida, por si hubiera que aplicar correcciones a las medidas de σ .

En cuanto al *método de la gota sésil*, se realizaron tres fotografías con lámpara de hendidura a 16 aumentos en la misma consulta de oftalmología del Hospital Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza. Se midieron tres gotas de cada lágrima posadas sobre un portaobjetos. Las gotas se recogieron y se instilaron sobre la superficie de vidrio limpio con una micropipeta de 10 μl .

Dichas fotografías se procesaron con el programa *ImageJ* del *National Institutes of Health* (NIH) para anotar las siguientes variables (ver figura 48): diámetro horizontal y radio (r) en

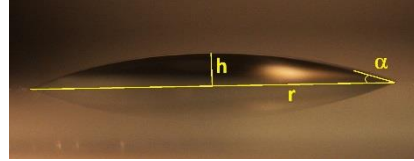


Figura 48: Método de la gota sésil
h: altura; r: radio; α : ángulo de contacto

pixeles [px] de las tres gotas, el radio medio (\bar{r}), su SD y su CV. La altura (h) [px] de las tres gotas, para la que se calculó también su media (\bar{h}), SD y CV. El ángulo de contacto (α) de las tres gotas, para el que se calculó también su media ($\bar{\alpha}$), SD y CV. Se calculó el cociente h/r de las medias de cada fluido.

Respecto a las variables r y h, los resultados en px se convirtieron a la equivalencia en mm realizando una fotografía en las mismas condiciones de una regla numerada de tamaño conocido y midiéndola de la misma manera.

Finalmente, se calculó según la ecuación 13 la tensión superficial resultante con este método (σ_G).

La T y H fueron estables en todas las medidas, de entre 22 y 25 °C y entre 30 y 50%, respectivamente.

2) Medida del comportamiento viscoso

Se utilizó el *reómetro rotacional de cono y plato Thermo Haake™ RheoStress™* (Gebrüder HAAKE, GmbH), ubicado en el servicio de Mecánica de Fluidos del departamento de Ciencia y Tecnología de

Materiales y Fluidos de la Universidad de Zaragoza. En el apartado 4.1.3 se explicaron los métodos de medida del comportamiento viscoso.

Para esta investigación, se ajustó la T del plato a 32 °C (simulando la de la córnea entre parpadeos(156)), se depositaron 5 ml de cada fluido y se inició el perfil de medida definido en el software con los siguientes ajustes (ver figura 49):

- Intervalo creciente (1) de 300s en los cuales el aparato realizó 150 medidas de esfuerzo cortante (τ) a una velocidad de deformación ($\dot{\gamma}$) ascendente desde 1 s^{-1} hasta 1000 s^{-1} . Se representará en las gráficas con valores en color azul.
- Intervalo de mantenimiento (2) de 30 medidas durante 60 s, en el que $\dot{\gamma}$ se mantuvo constante a 1000 s^{-1} .
- Intervalo decreciente (3) de 300 s (150 medidas) en el que $\dot{\gamma}$ descendió gradualmente desde 1000 s^{-1} hasta 1 s^{-1} . Se representará en las gráficas con valores en color naranja.

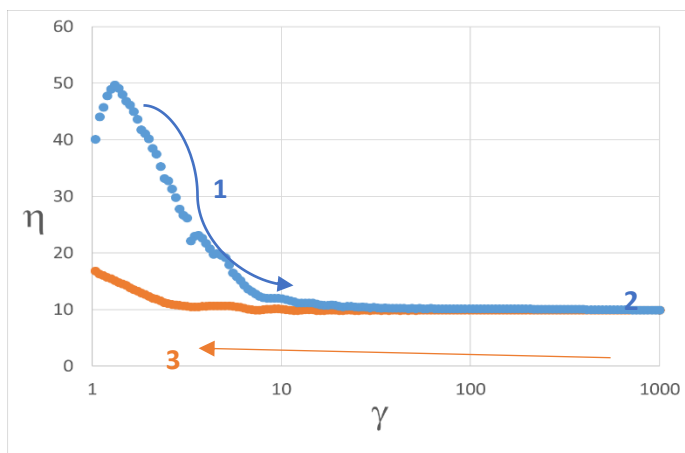


Figura 49: Ejemplo de viscosidad en función de velocidad de cizalla con reómetro

1: intervalo de velocidad creciente; 2: intervalo de mantenimiento de velocidad; 3: intervalo de velocidad decreciente; η : viscosidad; γ : velocidad de cizalla; Color azul: Velocidad de cizalla ascendente; Color naranja: Velocidad de cizalla descendente

Se obtuvo la viscosidad dinámica (η) a partir del esfuerzo cortante (τ) en función de la velocidad de cizalla ($\dot{\gamma}$) representada en gráficas similares a la figura 49, donde se pudo deducir el tipo de fluido no newtoniano del que se trataba (ver [apartado 4.1.2](#)).

De esta forma se observó el comportamiento y la tixotropía del fluido durante un total de 330 medidas en 11 minutos.

A partir de estas $n = 330$ medidas, se calculó:

- La **viscosidad media** ($\bar{\eta}$), su **SD** ($\bar{\eta}$ SD), su **CV** ($\bar{\eta}$ CV) y **mediana** (M_e). En este caso, la SD y CV informaron de la dispersión con el cambio de viscosidad de la LA por el aumento y descenso de velocidad de cizalla.
- La **viscosidad de inicio** (η_{inicio}), la **viscosidad final** (η_{final}) y la resta entre las dos ($\eta_{\text{inicio}} - \eta_{\text{final}}$).
- La **viscosidad máxima** ($\eta_{\text{máx}}$), la **mínima** ($\eta_{\text{mín}}$) y el **rango** ($\eta_{\text{máx}} - \eta_{\text{mín}}$).
- El **área entre las curvas** (A), equivalente a la histéresis o memoria del fluido explicada en el [apartado 4.1.2.2.2](#), en el intervalo $1 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 10 \text{ s}^{-1}$, según el siguiente cálculo (ver figura 50):

$$A [mPa] = \sum_{n=1}^{50} \eta \Delta\dot{\gamma}_n - \sum_{n=280}^{330} \eta \Delta\dot{\gamma}_n \quad (\text{Ec. 16})$$

Siendo: η la viscosidad; $\Delta\dot{\gamma}$ la variación de la velocidad de cizalla; n el número de medida

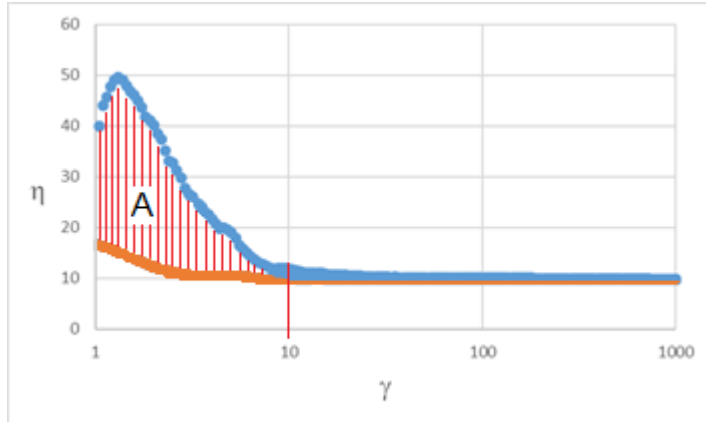


Figura 50: Cálculo del área entre las curvas (A)
 η : viscosidad; $\dot{\gamma}$: velocidad de cizalla; Color azul: Velocidad de cizalla ascendente; Color naranja: Velocidad de cizalla descendente

- El **Índice de Retorno Viscoso (IRV)**, que dará una idea de la variación de η en función de $\dot{\gamma}$ a lo largo de todas las medidas, y que se definió en esta investigación como:

$$IRV = \frac{\eta_{m\acute{a}x} - \eta_{n=330}}{\eta_{\bar{x}}} \quad (\text{Ec. 17})$$

Siendo: $\eta_{m\acute{a}x}$ la viscosidad máxima; $\eta_{n=330}$ la viscosidad final; $\eta_{\bar{x}}$ la viscosidad media

- El **Índice de Retorno Viscoso Porcentual (IRVP)**, que se definió en esta investigación como el porcentaje del área entre las curvas (A), en relación con el área total de tramo $1 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 10 \text{ s}^{-1}$ desde la viscosidad máxima a la viscosidad en la medida $n = 50$ (ver figura 51). Señalará con un valor porcentual la magnitud de la histéresis del fluido. Es decir:

$$IRVP [\%] = \frac{A}{\dot{\gamma}_{n=50}(\eta_{m\acute{a}x} - \eta_{n=50})} \times 100 \quad (\text{Ec. 18})$$

Siendo: A el área entre las curvas anteriormente definida; $\dot{\gamma}_{n=50}$ la velocidad de cizalla en la medida 50; $\eta_{m\acute{a}x}$ la viscosidad máxima; $\eta_{n=50}$ la viscosidad en la medida 50

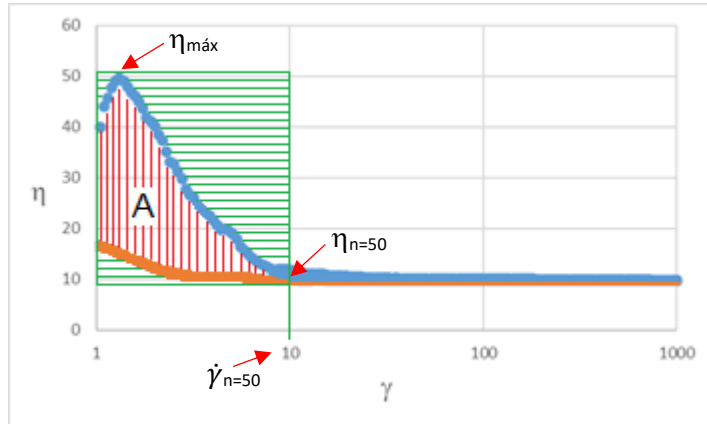


Figura 51: Cálculo del IRVP

A: Área entre las curvas; $\eta_{m\acute{a}x}$: viscosidad máxima; $\eta_{n=50}$: viscosidad en la medida 50; $\dot{\gamma}_{n=50}$: velocidad de cizalla en la medida 50; η : viscosidad; γ : velocidad de cizalla; Color azul: Velocidad de cizalla ascendente; Color naranja: Velocidad de cizalla descendente

Mediante estos dos últimos índices, junto con el cálculo del área entre las curvas, se pretendió definir con un número, de la manera más exacta posible, el comportamiento viscoso en el intervalo $1 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 10 \text{ s}^{-1}$, dándose una idea de la tixotropía del fluido.

- La **pendiente de la recta** (pte) que forma la distribución de $\eta = f(\dot{\gamma})$ para los valores entre $10 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 1000 \text{ s}^{-1}$. Esta pte se calculó mediante los gráficos de dispersión de Microsoft Excel® ajustando la curva de dicho tramo a una recta y calculando su ecuación ($y = mx + b$), siendo m la pte de la recta, como muestra la figura 52.

Este valor dará una idea del grado de pseudoplasticidad del fluido a altas velocidades de cizalla. Se calcularán correlaciones no paramétricas de esta variable con el PM del AH cuyas lágrimas lo contengan como único PA, así como con las demás variables de viscosidad.

El PM se recopiló de los datos facilitados por los laboratorios que sí comunican este valor y de las medidas reportadas en varios estudios (133,157).

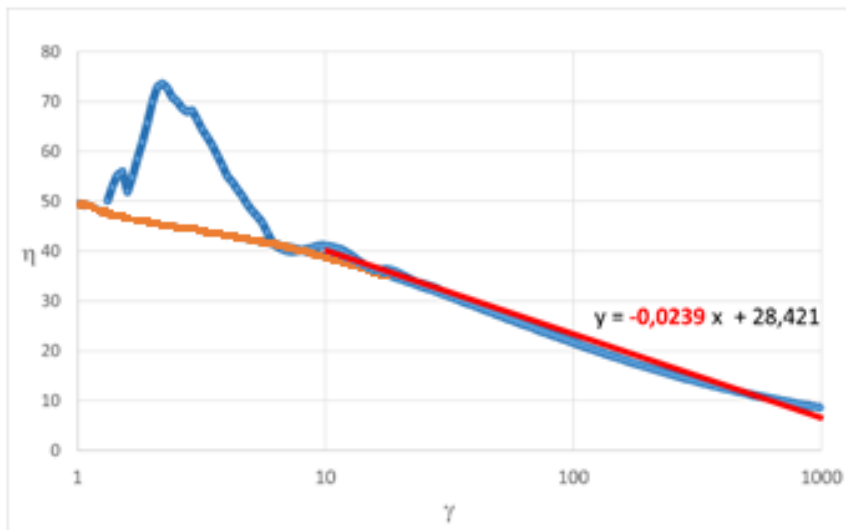


Figura 52: Pendiente de la recta
 η : viscosidad; γ : velocidad de cizalla; Color azul: Velocidad de cizalla ascendente; Color naranja: Velocidad de cizalla descendente

Con el fin de establecer un criterio objetivo a la hora de definir el Patrón de comportamiento Viscoso (PV) en el último tramo de medición de η en función de $\dot{\gamma}$, se calculó la diferencia de η entre la medida a una $\dot{\gamma}$ de 100 s^{-1} y la medida a una $\dot{\gamma}$ de 1000 s^{-1} :

$$(PV = \eta_{\dot{\gamma}=100\text{s}^{-1}} - \eta_{\dot{\gamma}=1000\text{s}^{-1}}) \quad (\text{Ec. 19})$$

Se consideró comportamiento newtoniano al rango $-0,50 \leq PV \leq 0,50$ mPa·s, comportamiento shear-thickening a $PV < -0,50$ mPa·s y comportamiento shear-thinning a $PV > 0,50$ mPa·s.

De forma adicional, se evaluó la viscoelasticidad según lo descrito en el apartado 4.1.3 del Bloque I. Para ello, se utilizó el reómetro oscilatorio AR-G2™ (TA Instruments, GmbH), situado en el departamento de Ingeniería Mecánica de la Universidad de Zaragoza.

En su software dedicado de medida se fijó la temperatura de la muestra a 32°C, un esfuerzo lo suficientemente pequeño para asegurarnos de que se mide en la región lineal viscoelástica (0,05 Pa), y una frecuencia oscilatoria de 0,01 a 100,00 Hz, con 5 puntos de medida por década. Se utilizó el mínimo de fluido en cada lágrima soportado por el aparato (0,40 ml).

De esta manera, se midieron 12 lágrimas artificiales: tres escogidas al azar de cada uno de los cuatro grupos creados por SOM a partir de todas las lágrimas utilizadas en el estudio (como se explicará en el apartado 4 de este mismo bloque). Además, dado el mínimo volumen requerido en este método, se midió también la viscoelasticidad de las lágrimas biológicas recolectadas.

Por lo tanto, se recogieron en la base de datos las siguientes variables viscoelásticas:

- Módulo de almacenamiento o elástico (G')
- Módulo de pérdida o viscoso (G'')
- Tangente de pérdida ($\tan \delta$)

- Ángulo de la tangente de pérdida (δ) [rad], calculado a partir de la tangente de pérdida como muestra la fórmula:

$$\delta = \frac{\arctan(\tan(\delta)) \cdot 180}{\pi} \text{ [}^\circ\text{]} \quad (\text{Ec. 20})$$

Donde el ángulo δ se expresa en grados [°]. Un δ próximo a 90° mostrará un comportamiento puramente elástico, mientras que δ próximo a 0° mostrará un comportamiento viscoso. Los valores intermedios se referirán a comportamientos viscoelásticos con predominancia de una u otra propiedad.

Se consideraron fluidos viscosos puros a $0^\circ < \delta \leq 20^\circ$, fluidos viscoelásticos con tendencia viscosa a $20^\circ < \delta \leq 40^\circ$, fluidos viscoelásticos puros a $40^\circ < \delta \leq 50^\circ$, fluidos viscoelásticos con tendencia elástica a $50^\circ < \delta \leq 70^\circ$ y fluidos elásticos a $70^\circ < \delta < 90^\circ$.

3) Medida de características químicas

Los métodos de medición de estas variables fueron explicados en el [apartado 2.7.3](#).

Por un lado, se utilizó el refractómetro digital *PCE-DRS2* (PCE Instruments™, GmbH), para medir las variables descritas con las siguientes magnitudes, rangos y precisiones:

- **Salinidad (Sal)** [‰]: rango de 0 a 100‰, con precisión $\pm 2\%$.
- **Contenido en cloro (Cl)** [‰]: rango de 0 a 57‰, con precisión $\pm 2\%$.

- **Peso específico** [N/m^3]: rango de 1,000 a 1,070 N/m^3 , con precisión $\pm 0,002 \text{ N/m}^3$.
- **La densidad (ρ)** [Kg/m^3] es el resultado de multiplicar el peso específico medido por 1000.
- **Índice de refracción (nD)**: rango de 1,3330 a 1,3530, con precisión $\pm 0,0003$ para la longitud de onda D ($\lambda_D = 589,6 \text{ nm}$). (110,111)

Se anotó la media de las 15 medidas realizadas para cada variable.

Adicionalmente, se calculó si puede haber cambios en el poder refractivo de un ojo considerando el máximo valor medido de nD en las lágrimas artificiales, sin considerar la mezcla con la lágrima biológica del sujeto. También se valorarán otras situaciones como un espesor lagrimal de 700 μm , correspondiente al menisco lagrimal tras la instilación de una gota (ver [Tabla 3](#)) y un radio lagrimal de 7,8 mm. Para ello, se utilizó el programa de diseño de lentes Oslo LT Edition® v. 6.1 (Lambda Research Corporation™, USA, figura 53) sobre el modelo de ojo de Navarro (158), donde se consideraron los siguientes parámetros en un sistema paraxial:

- Radio de curvatura anterior y posterior lagrimal: 7,72 mm
- Espesor lagrimal tras instilación de LA: 17,85 μm (ver [Tabla 3](#))
- Radio de curvatura anterior corneal: 7,72 mm
- Radio de curvatura posterior corneal: 7,72 mm
- Índice de refracción de la córnea: 1,3777
- Espesor de la córnea: 550 μm
- Espesor de la cámara anterior: 3,05 mm

- Índice de refracción del humor acuoso: 1,3391
- Radio de apertura pupilar: 2 mm
- Radio de curvatura anterior del cristalino: 10,2 mm
- Radio de curvatura posterior del cristalino: - 6 mm
- Índice de refracción del cristalino: 1,4222
- Espesor del cristalino: 4 mm
- Espesor de la cavidad vítrea: 16,32 mm
- Índice de refracción de la cavidad vítrea: 1,3377

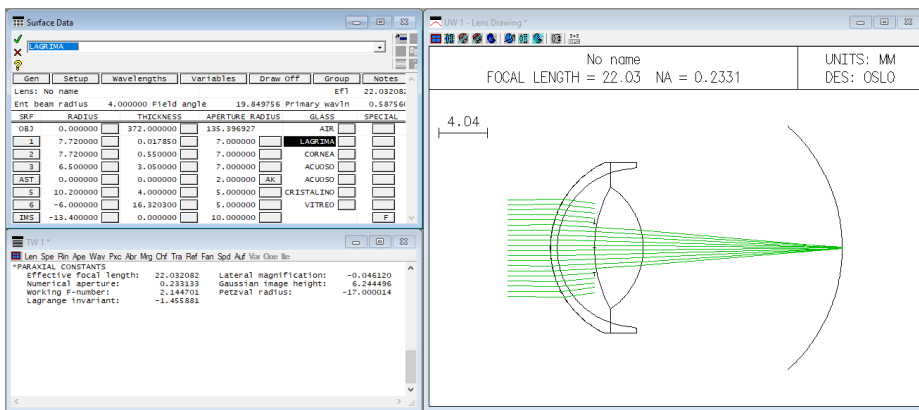


Figura 53: Programa de diseño de lentes Oslo LT Edition®

En cuanto al **pH** y concentración de **iones**, se utilizó el analizador de gases en sangre, oximetría, electrolitos y metabolitos **ABL800-FLEX®** (Radiometer Medical ApS) con los siguientes rangos para cada variable según su ficha técnica:

- pH: rango 6,300 – 8,000
- Concentración de iones de sodio (Na^+): rango 7 – 350 mmol/L
- Concentración de iones de potasio (K^+): rango 0,5 – 25,0 mmol/L
- Concentración de iones de calcio (Ca^{2+}): rango 0,20 – 9,99 mmol/L(112)

El aseguramiento de la calidad analítica se garantiza diariamente con controles internos de calidad del laboratorio de muestras del Hospital Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza y mensualmente con controles externos dentro del programa de garantía externa de calidad de la Sociedad Española de Medicina del Laboratorio (SEQC-ML).

La medida de la **osmolaridad** se realizó mediante el osmolarímetro *OSMO STATION™ OM-6050* (Arkray Inc, figura 12), a partir de muestras de 0,5 ml de fluido. El intervalo de medición de este aparato es de 0 a 2000 mOsm/L, con una precisión inferior al 1% de CV. (113) Se fijaron cinco medidas para cada lágrima, obteniendo la media, SD y CV.

En cuanto a la medida de **fosfatos**, se realizó con el *analizador químico DxC 700® AU* (Beckman Coulter Inc, figura 13). Este aparato presenta un intervalo de medición de 0,11 a 113 mmol/L y precisión mínima de 1,36% de CV. (114,115) Se fijó una medida para cada lágrima, aportando unos 5 ml de cada una.

El aseguramiento de la calidad analítica en ambas técnicas se garantiza diariamente en el laboratorio de análisis del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza con controles internos de calidad y mensualmente con controles externos dentro del programa de garantía externa de calidad de la SEQC-ML.

4) Análisis estadístico

Las medidas y cálculos de cada aparato se anotaron en el programa informático *Microsoft Excel* y se analizó esta base de datos con el programa estadístico *SPSS v.23*. Para la estadística descriptiva se calculó: media (\bar{X}), SD, mediana (M_e), valor mínimo (mín), valor máximo (máx), rango (máx – mín), límite inferior (L_i) y superior (L_s) del intervalo de confianza (IC) al 95% y el número de casos con el que se realiza cada cálculo (n).

Con el fin de proporcionar una referencia sobre si un valor es “alto o bajo”, se calcularon cuartiles para las variables principales medidas, en función de los valores de todas las lágrimas para esa variable.

El valor del cuartil 1 (Q1) significa que el 25% de las lágrimas obtuvieron una puntuación entre el valor mínimo y Q1. Se colorearán en azul los valores que entren en Q1. El cuartil 2 (Q2) significa que el 50% de las lágrimas tienen una puntuación entre el valor mínimo y Q2. Se colorearán en verde los valores que entren en Q2. El cuartil 3 (Q3) significa que el 75% de las lágrimas tienen una puntuación entre el valor mínimo y Q3. Se colorearán en amarillo los valores que entren en Q3. Por último, el cuartil 4 (Q4) significa que el 100% de las lágrimas tienen una puntuación entre el valor mínimo y Q4. Se colorearán en naranja los valores que entren en Q4.

Se analizó la distribución de la muestra y su homocedasticidad con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Levene, respectivamente.

Para estudiar correlaciones se empleó la prueba no paramétrica τ -b de Kendall con un nivel de significación $p < 0,05$.

Para facilitar la comprensión y exponerlo de manera más visual se colorearán los resultados según la intensidad de correlación (r) de la siguiente manera:

- Correlación muy alta: $0,8 < r < 1$
- Correlación alta: $0,6 < r < 0,8$
- Correlación moderada: $0,4 < r < 0,6$
- Correlación baja: $0,2 < r < 0,4$
- Correlación muy baja: $0 < r < 0,2$

Así mismo, se mostrarán las cifras en negro cuando se traten de correlaciones directas y en rojo cuando sean correlaciones indirectas.

4.1- Análisis de datos avanzado

Mediante el programa *Orange v.3.24(159)*, se estudiaron posibles relaciones de LA que pudiesen tener variables en común, con el objetivo de crear familias o grupos. Este programa usa el método SOM de análisis avanzado explicado en el apartado 6 del Bloque I.

En este estudio se creó un SOM de tamaño 8x8 y se dividió en cuatro grupos (G1, G2, G3 y G4) de 4x4 cada uno (ver figura 54). Cada grupo supone que las lágrimas integradas en él compartirán una serie de

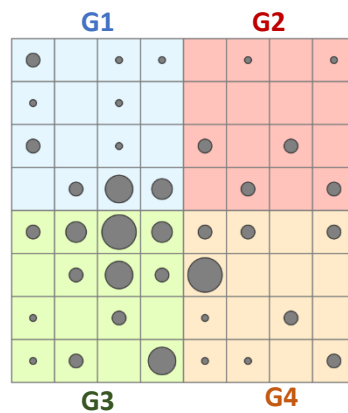


Figura 54: Grupos en SOM
G: Grupo

características para cada variable medida que se definirán más adelante mediante estadística tradicional descriptiva con el grupo como variable de agrupación.

Una vez creados los grupos con SOM, se utilizó la prueba Analysis of Variance (ANOVA) estableciendo como factor el grupo y ajustando las comparaciones múltiples post-hoc de contraste inter-grupos con la prueba de Diferencia Mínima Significativa (DMS), con el objetivo de analizar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los cuatro grupos para cada una de las variables.

Para finalizar la introducción, se muestra a modo de resumen la Tabla 5 con todas las variables medidas y calculadas para las lágrimas del estudio ordenadas por método y tipo.

VARIABLES REOLÓGICAS			
Tensión Superficial (Du Noüy)		Viscosidad (Reómetro)	
Tensión superficial media ($\bar{\sigma}$)		Viscosidad media ($\bar{\eta}$)	
Desviación Estándar ($\bar{\sigma}$ SD)		Mediana (M_e)	
Coeficiente de Variación ($\bar{\sigma}$ CV)		Desviación Estándar ($\bar{\eta}$ SD)	
Radio medio (\bar{r})		Coeficiente de Variación ($\bar{\eta}$ CV)	
Desviación Estándar (\bar{r} SD)		Viscosidad de inicio (η inicio)	
Coeficiente de Variación (\bar{r} CV)		Viscosidad final (η final)	
Altura media (\bar{h})		Viscosidad de inicio - Viscosidad final (η inicio - η final)	
Desviación Estándar (\bar{h} SD)		Viscosidad máxima ($\bar{\eta}$ máx)	
Coeficiente de Variación (\bar{h} CV)		Viscosidad mínima ($\bar{\eta}$ mín)	
Ángulo de contacto ($\bar{\alpha}$)		Rango ($\bar{\eta}$ máx - $\bar{\eta}$ mín)	
Desviación Estándar ($\bar{\alpha}$ SD)		Área entre las curvas (A)	
Coeficiente de Variación ($\bar{\alpha}$ CV)		Índice de Retorno Viscoso Porcentual (IRVP)	
Cociente altura/radio (\bar{h}/\bar{r})		Índice de Retorno Viscoso (IRV)	
VARIABLES QUÍMICAS			
Osmolaridad (Osmómetro)	Fosfatos (Analizador químico)	pH e iones (Analizador de gases)	Refractómetro
Osmolaridad media (\overline{Osm})	Concentración de fósforo inorgánico (P_i)	pH	Salinidad (Sal)
Desviación estándar (Osm SD)		Concentración ion sodio (Na^+)	Concentración ion cloro (Cl^-)
Coeficiente de Variación (Osm CV)		Concentración ion potasio (K^+)	Densidad (ρ)
		Concentración ion calcio (Ca^{2+})	Índice de refracción (nD)

Tabla 5: Resumen de pruebas y cálculos realizados.

IV.- RESULTADOS

Como se ha definido anteriormente, esta investigación consta de dos fases: una primera observacional descriptiva y otra analítica experimental.

Los datos de la primera fase, consistente en la recopilación y elaboración de un listado de nombres de LA comercializadas, con distribuidor, laboratorio fabricante, formato, PA o componente principal y otros componentes se muestran en el Anexo 1, con un total de 261 entradas y 204 nombres de lágrimas diferentes.

Además, esta base de datos se puede consultar de manera interactiva y con distintos filtros de búsqueda en la página web *www.lagrimasartificiales.info*, desarrollada según lo expuesto en el bloque III.- Material y Métodos, que se irá actualizando regularmente con los productos nuevos que salgan al mercado.

En la Tabla 6 se muestra la presencia de cada componente en las lágrimas listadas en la base de datos (BD), ordenados según los grupos de la clasificación expuestos en el apartado 2 del bloque I.- Introducción.

Es importante señalar que los valores de esta Tabla se refieren a la presencia de cada grupo de componentes, sin tener en cuenta los casos de lágrimas con varios PA combinados entre ellos, por lo que el número total es mayor que el número de LA encontradas. Aun así, la utilización del AH supone un alto porcentaje (42,1%) dentro del conjunto.

También en esta tabla se muestra la presencia de cada componente en las lágrimas utilizadas para la segunda fase de este estudio y la diferencia (Dif) entre ambos porcentajes. La diferencia máxima corresponde a un 8% de infrarrepresentación de la HPMC en las LA del estudio. El resto de PA están representados de manera similar en las lágrimas escogidas para la investigación con una diferencia de porcentaje menor al 5% respecto a las listadas en la BD.

PA	BD [%]	Estudio [%]	Dif [%]	n BD	n estudio
Disacáridos (sorbitol, manitol, eritritol, glicerina, trehalosa)	18,4	23,1	+4,6	64	33
Mucílagos (HPMC)	10,1	2,1	-8,0	35	3
Mucílagos (CMC)	5,2	7,0	+1,8	18	10
Mucílagos (HP-guar)	2,9	3,5	+0,6	10	5
Mucílagos (Goma Xantana)	0,9	0,7	-0,2	3	1
Mucopolisacáridos (AH)	42,1	39,2	-2,9	146	56
Polímeros sintéticos (PVA)	0,6	0,7	+0,1	2	1
Polímeros sintéticos (PVP)	5,8	1,4	-4,4	20	2
Polímeros sintéticos (Carbómero)	3,5	5,6	+2,1	12	8
Polímeros sintéticos (PEG y propilenglicol)	4,9	7,0	+2,1	17	10
Lípidos (fosfolípidos, triglicéridos y aceites)	4,6	7,7	+3,1	16	11
Ceras (parafina, vaselina, lanolina)	1,2	2,1	+0,9	4	3

Tabla 6: Presencia de cada componente en las lágrimas de la base de datos y en el estudio.

PA: Principio Activo; BD: Base de Datos; Dif: Diferencia; n: tamaño muestral; HPMC: Hipromelosa; CMC: Carmelosa; HP-guar: Hidroxipropil guar; AH: Ácido Hialurónico; PVA: Alcohol Polivinílico; PVP: Povidona; PEG: Polietilenglicol

En la figura 55 se muestran las proporciones de colirios, pomadas y geles (A), Unidosis, Multidosis y conservantes (B) y tipos de conservantes (C) en las LA listadas.

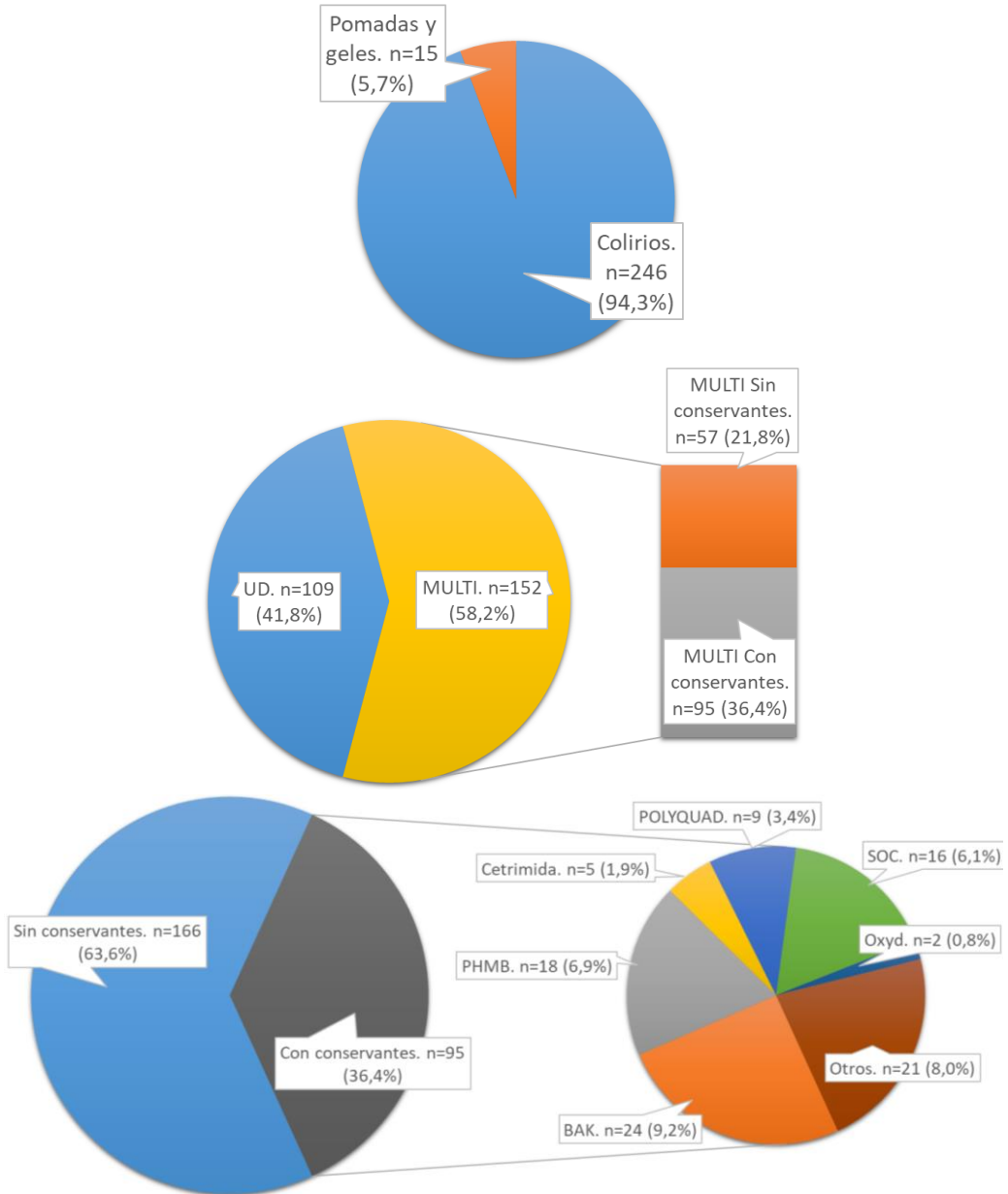


Figura 55:

(A): Proporciones de colirios, pomadas y geles; (B): Unidosis, Multidosis y conservantes; (C): Tipos de conservantes.

UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; POLYQUAD®: Polyquaternium-1; SOC: Stabilized Oxylchloro Complex; PHMB: Polihexanida; BAK: Cloruro de Benzalconio

En la figura 56 se muestra el porcentaje de lágrimas que combinan 1 o más PAs, y en la figura 57 el número de lágrimas (n) que contienen vitaminas y osmoprotectores, así como su porcentaje referido al total de lágrimas listadas en la BD (261).

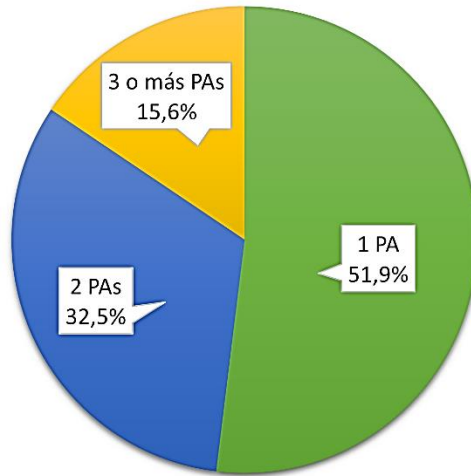


Figura 56: Número de combinaciones de Principios Activos
PA: Principio Activo

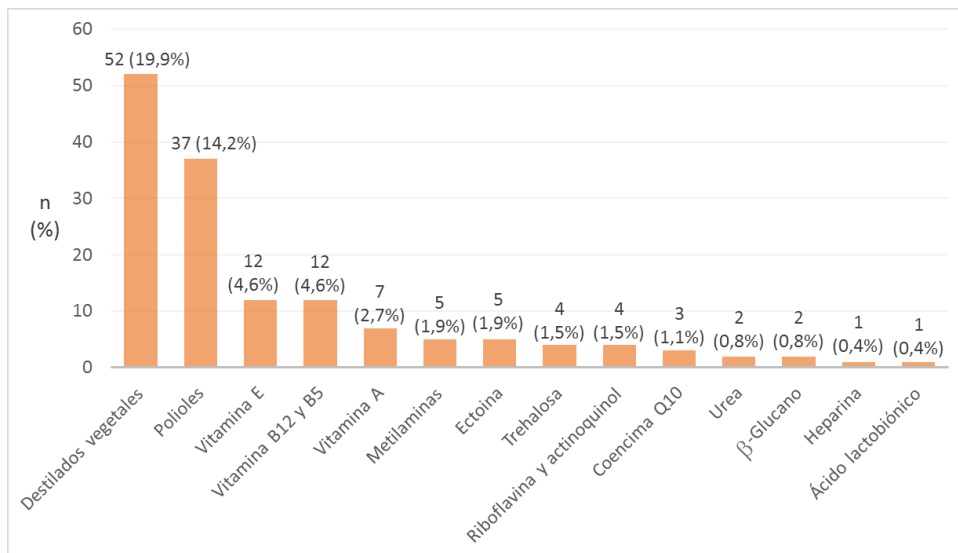


Figura 57: Presencia de vitaminas y osmoprotectores
Poliololes: eritritol, glicerol, sorbitol; Metilaminas: L-Carnitina; Vitamina B5: Dexpantenol

En la Tabla 7 se muestran los valores de los PM de las 19 lágrimas que fue posibles saberlos, junto con la pendiente de la recta calculada según lo explicado en el apartado 2 de Material y Métodos.

Lágrima	PM [MDa]	pte ($10 < \gamma < 1000$)
Aquoral (MULTI)	0,750	-0,0086
Aquoral (UD)	0,750	-0,0025
Aquoral Forte (MULTI)	0,850	-0,032
Aquoral Forte (UD)	0,850	-0,0454
Artelac Rebalance (MULTI)	0,902	-0,0002
Artelac Rebalance (UD)	0,902	-0,0003
Artelac Splash (UD)	0,533	-0,0009
Comfort Shield (MULTI)	3,000	-0,0239
Hyabak (MULTI)	0,248	$1 \cdot 10^{-6}$
Hylo Comod (MULTI)	2,600	-0,0042
Hylo Gel (MULTI)	2,600	-0,0382
Hylo Parin (MULTI)	1,428	-0,0061
Optava Fusion (MULTI)	1,178	-0,0071
Optava Fusion (UD)	1,178	-0,0069
Systane Hidratación (MULTI)	1,334	-0,0182
Systane Hidratación (UD)	1,334	-0,0164
Thealoz Duo (MULTI)	0,220	0,0007
Vismed (UD)	0,918	-0,0037
Xilin HA (MULTI)	0,914	-0,0008

Tabla 7: Pesos Moleculares y pendientes

PM: Peso Molecular; MDa: Millones de Daltons; pte: Pendiente de la recta; γ : velocidad de cizalla; MULTI: Multidosis; UD: Unidosis

Los resultados de la fase analítica experimental se exponen en los apartados siguientes, empezando con estadística descriptiva de los valores medidos de cada variable en cada lágrima y terminando con la exploración de posibles correlaciones mediante estadística tradicional y con el uso de mapas autoorganizados.

1) Estadística descriptiva

El Anexo 2 expone todos los resultados de cada lágrima para todas las variables medidas. Los valores que no se pudieron medir por no estar disponible la LA se marcarán como “ND”, mientras que los que no se pudieron medir por las características propias de la LA aparecerán como “-”.

Los cuartiles se encuentran referenciados en este Anexo según lo expuesto en Material y métodos: Q1 (azul), Q2 (verde), Q3 (amarillo), Q4 (naranja).

En los siguientes apartados se describe detalladamente cada variable medida (tensión superficial, viscosidad, densidad, índice de refracción, salinidad y características químicas con los estadísticos descritos en el apartado 4 del bloque III. - Material y Métodos.

1.1- Tensión superficial

Las Tablas 8 y 9 muestran la estadística descriptiva de las variables descritas en el apartado 1 del bloque III.- Material y métodos, referidas a la Tensión Superficial con el método del anillo de Du Noüy y la gota sésil, respectivamente, del conjunto total de lágrimas medidas.

	$\bar{X} \pm SD$	M_e	Mín	Máx	Rango	IC 95%		n
						L_i	L_s	
$\bar{\sigma}$ [din/cm]	65,86 ± 8,89	68,75	37,58	79,92	42,33	63,77	67,95	72
SD [din/cm]	0,24 ± 0,20	0,29	0,00	1,00	1,00	0,20	0,29	72
CV [%]	0,44 ± 0,38	0,48	0,00	1,45	1,45	0,36	0,53	72
T [°C]	23,58 ± 1,07	23,70	22,10	25,20	3,10	23,59	23,85	77
H [%]	38,19 ± 6,19	37,00	29,00	49,00	20,00	36,83	39,72	77

Tabla 8: Resultados de Tensión Superficial con anillo de Du Noüy

\bar{X} : Media; SD: Desviación Estándar; M_e : Mediana de la viscosidad; Mín: Valor mínimo; Máx: Valor máximo; IC: Intervalo de Confianza; L_i : Límite inferior; L_s : Límite superior; n: tamaño muestral; $\bar{\sigma}$: Tensión Superficial Media; CV: Coeficiente de Variación; T: Temperatura; H: Humedad

	$\bar{X} \pm SD$	M_e	Mín	Máx	Rango	IC 95%		n
						L_i	L_s	
\bar{r} [mm]	3,44 ± 0,58	3,38	2,16	6,51	4,35	3,28	3,60	54
\bar{r} SD [mm]	13,43 ± 9,22	10,84	0,00	32,95	32,95	10,89	15,97	54
\bar{r} CV [%]	2,58 ± 1,74	2,03	0,00	6,82	6,82	2,10	3,06	54
\bar{h} [mm]	0,66 ± 0,36	0,61	0,08	3,04	2,97	0,56	0,76	54
\bar{h} SD [mm]	3,07 ± 1,99	2,52	0,00	8,53	8,53	2,52	3,62	54
\bar{h} CV [%]	3,24 ± 2,14	2,54	0,00	8,71	8,71	2,65	3,83	54
$\bar{\alpha}$ [°]	21,67 ± 6,89	20,70	0,00	38,25	38,25	19,79	23,56	54
$\bar{\alpha}$ SD [°]	0,98 ± 0,56	0,94	0,00	2,24	2,24	0,83	1,13	54
$\bar{\alpha}$ CV [%]	4,46 ± 2,43	4,22	0,00	11,14	11,14	3,80	5,12	54
$\frac{\bar{h}}{\bar{r}}$	0,19 ± 0,10	0,18	0,01	0,74	0,73	0,17	0,23	54

Tabla 9: Resultados de Tensión Superficial con gota sésil

\bar{X} : Media; SD: Desviación Estándar; M_e : Mediana de la viscosidad; Mín: Valor mínimo; Máx: Valor máximo; IC: Intervalo de Confianza; L_i : Límite inferior; L_s : Límite superior; n: Tamaño muestral; \bar{r} : Radio medio; CV: Coeficiente de Variación; \bar{h} : Altura media; $\bar{\alpha}$: Ángulo de contacto medio

1.2- Viscosidad

En la Tabla 10 se muestra la estadística descriptiva de las variables descritas en el apartado 2 del bloque III.- Material y métodos, referidas al comportamiento viscoso del conjunto total de lágrimas medidas.

	$\bar{X} \pm SD$	M_e	Mín	Máx	Rango	IC 95%		n
						L_i	L_s	
$\bar{\eta}$ [mPa·s]	384,49 ± 1266,08	13,22	1,52	6952,27	6950,75	99,03	669,95	78
SD [mPa·s]	1252,11 ± 5487,66	8,99	0,53	40464,79	40464,26	14,83	2489,38	78
CV [%]	93,23 ± 85,92	62,34	14,69	582,04	567,35	73,85	112,60	78
η máx [mPa·s]	16100,65 ± 76444,90	50,55	6,17	577825,87	577819,70	1135,01	33336,32	78
η mín [mPa·s]	18,70 ± 32,41	7,31	0,00	147,78	147,78	11,39	26,01	78
A [mPa]	7031,32 ± 30159,78	86,04	0,15	184293,08	184292,93	231,34	13831,30	78
IRVP [%]	24,28 ± 15,37	24,06	0,92	106,31	105,39	20,82	27,75	78
IRV	5,23 ± 11,68	2,27	0,00	82,68	82,68	2,60	7,87	78

Tabla 10: Resultados de Viscosidad

\bar{X} : Media; SD: Desviación Estándar; M_e : Mediana de la viscosidad; Mín: Valor mínimo; Máx: Valor máximo; IC: Intervalo de Confianza; L_i : Límite inferior; L_s : Límite superior; n: Tamaño muestral; $\bar{\eta}$: Viscosidad media; CV: Coeficiente de Variación; η máx: Viscosidad máxima; η mín: Viscosidad mínima; A: Área entre las curvas; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; IRV: Índice de Retorno Viscoso

En el Anexo 3 se exponen las curvas de viscosidad de cada lágrima ordenadas alfabéticamente con su escala relativa de viscosidad (η) en el eje Y, y la velocidad de cizalla ($\dot{\gamma}$) en escala absoluta logarítmica en el eje X. El color azul indica valores de velocidades de cizalla ascendentes, mientras que el color naranja corresponde a velocidades de cizalla descendentes.

En el Anexo 4 se muestran las curvas de flujo de cada lágrima ordenadas alfabéticamente con su escala relativa de esfuerzo cortante (τ) en el eje Y, y la velocidad de cizalla ($\dot{\gamma}$) en el eje X.

En el Anexo 5 se exponen los resultados e interpretación del Patrón de comportamiento Viscoso (PV)

En el Anexo 6 se muestran los resultados de viscoelasticidad para las 12 lágrimas medidas y la lágrima biológica recolectada.

1.3- Densidad, índice de refracción y salinidad

En la Tabla 11 se muestra la estadística descriptiva de las variables descritas en el apartado 3 del bloque III.- Material y métodos, referidas a ρ , nD y Sal con el refractómetro del conjunto total de lágrimas medidas.

	$\bar{X} \pm SD$	M_e	Mín	Máx	Rango	IC 95%		n
						L_i	L_s	
Sal [%o]	25,50 ± 20,29	21,00	6,00	100,00	94,00	20,92	30,07	79
Cl [%o]	15,91 ± 18,55	12,00	3,00	100,00	97,00	11,73	20,09	79
ρ [Kg/m ³]	1017,64 ± 14,91	1014,00	1003,00	1070,00	67,00	1014,28	1021,00	79
nD	1,3403 ± 0,0153	1,3370	1,3343	1,4158	0,08	1,3368	1,3437	79
T [°C]	22,25 ± 2,89	21,90	17,00	27,30	10,30	21,55	22,85	79

Tabla 11: Resultados de Densidad, Índice de refracción y Salinidad

\bar{X} : Media; SD: Desviación Estándar; M_e : Mediana de la viscosidad; Mín: Valor mínimo; Máx: Valor máximo; IC: Intervalo de Confianza; L_i : Límite inferior; L_s : Límite superior; n: Tamaño muestral; Sal: Salinidad; Cl: Contenido en Cloro; ρ : Densidad; nD: Índice de refracción; T: Temperatura

Los cálculos del poder refractivo del ojo modelo realizados con el programa Oslo® son los siguientes:

	Poder refractivo [D]	Diferencia respecto a ojo sin lágrima
Ojo sin lágrima	45,39 D	-
nD lágrima = 1,4158	45,38 D	0,01 D
Espesor lagrimal 700 µm y nD lágrima = 1,4158	45,15 D	0,24 D
Radio lagrimal 7,8 mm y nD lágrima = 1,4158	45,01 D	0,38 D

Tabla 12: Cálculos refractivos con diferentes condiciones de lágrima
D: Dioptrías; nD: índice de refracción

1.4- Características químicas

En la Tabla 12 se muestra la estadística descriptiva de las variables descritas en el apartado 4 del bloque III.- Material y métodos, referidas al pH, concentración de iones, osmolaridad y fosfatos del conjunto total de lágrimas medidas.

En el Anexo 7 se muestran las osmolaridades medias de las LA medidas en comparación con el umbral recomendado para la SO descrito anteriormente (150 - 307 mOsm/L).

	$\bar{X} \pm SD$	M_e	Mín	Máx	Rango	IC 95%		n
						L_i	L_s	
pH	7,041 ± 0,282	7,028	6,353	7,829	1,476	6,964	7,118	63
Na ⁺ [mmol/L]	97,19 ± 51,41	104,00	0,00	195,00	195,00	83,15	111,22	68
K ⁺ [mmol/L]	3,95 ± 6,97	0,00	0,00	18,90	18,90	2,05	5,86	68
Ca ²⁺ [mmol/L]	0,88 ± 1,79	0,00	0,00	7,99	7,99	0,39	1,37	68
Osm [mOsm/L]	281,77 ± 50,83	293,10	150,40	349,40	199,00	267,90	295,64	67
SD Osm [mOsm/L]	1,93 ± 1,70	1,18	0,00	7,99	7,99	1,46	2,39	67
CV Osm [mOsm/L]	0,68 ± 0,58	0,43	0,00	2,74	2,74	0,52	0,84	67
P _i [mmol/L]	8,08 ± 20,90	0,00	0,00	87,70	87,70	3,40	12,76	79

Tabla 13: Resultados de pH, Concentración de Iones, Osmolaridad y Fosfatos
 \bar{X} : Media; SD: Desviación Estándar; M_e : Mediana de la viscosidad; Mín: Valor mínimo; Máx: Valor máximo; IC: Intervalo de Confianza; L_i : Límite inferior; L_s : Límite superior; n: Tamaño muestral; Na⁺: Ion sodio; K⁺: Ion potasio; Ca²⁺: Ion calcio; Osm: Osmolaridad; CV: Coeficiente de Variación; P_i: Fosfatos

2) Correlaciones y Self Organizing Map

Las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Levene mostraron una amplia dispersión de datos ($p < 0,05$), por lo que ninguna variable siguió una distribución normal ni cumplió criterios de homocedasticidad.

En el Anexo 8 se muestran todas las correlaciones no paramétricas de todas las variables según la leyenda de visualización expuesta en el apartado 5 del bloque III.- Material y métodos.

El Anexo 9 muestra las LA que componen los cuatro grupos creados por SOM.

El Anexo 10 compara los cuatro grupos entre sí mediante ANOVA para analizar en qué variable y entre qué grupos existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Se muestran solo las variables para las que existía al menos una diferencia significativa entre cualquier grupo y suprimiendo las SD y CV para evitar una extensión excesiva de la tabla.

El Anexo 11 muestra la media y SD de cada grupo de las variables que mostraron al menos una diferencia significativa entre cualquier otro grupo.

V.- DISCUSIÓN

1) Características generales

La lágrima biológica humana, junto con el resto de la SO, presenta una enorme complejidad en cuanto a estructura, fisiología, componentes e interacción entre sus partes. Los laboratorios de producción de sustitutos lagrimales están aún lejos de sintetizar un compuesto similar a la mayoría de las características de la lágrima fisiológica normal.

La clasificación tradicional de las LA es según se ha expuesto en este trabajo, por la naturaleza de sus PA y componentes. No obstante, recientemente, Barabino et al.(70) han propuesto actualizar la clasificación de éstas buscando una finalidad más práctica, según su acción en la SO: agentes humectantes, lágrimas de múltiple acción y moduladores de la SO.

Las primeras LA y la mayoría de las actuales tienen como componente principal uno o varios PA cuya finalidad es retener y mejorar la porción acuosa de la lágrima, como la HPMC, CMC o AH.

Algunas de las LA más recientes incorporan lípidos de distinta composición y propiedades que intentan emular a la capa lipídica, como fosfolípidos, triglicéridos y aceites.

Sin embargo, pocas LA contienen compuestos que intenten mimetizar la función de las mucinas (al margen del arabinogalactano y el galactoxiloglucano). Lo que se espera del tratamiento actual es que tenga una buena bioadhesividad y permanencia en la SO, para que permita

proteger y regenerarse al epitelio, y que él mismo sea capaz de sintetizar estas mucinas tan necesarias. La bioadhesividad se consigue mediante una adecuada tensión superficial de la LA y/o por el fenómeno de adhesión en la interfase líquido-sólido, debido a atracciones intermoleculares y unión a receptores celulares.

Por otra parte, como muestra la Figura 55, la cantidad de productos que no utilizan conservantes afortunadamente cada vez es mayor (41,8% en forma de UD y 21,8% en forma de MULTI, llegando a un total del 63,6% de productos sin conservantes en el mercado), algo necesario y aconsejado para no producir toxicidad en la SO.

Además, la tendencia es no aconsejar el uso de productos con conservantes, influenciado por las recomendaciones y preferencias de los expertos. Respecto a colirios que todavía incorporan conservantes, habiendo diversos tipos, cuesta creer que sigan eligiendo los más agresivos o tóxicos como son los tensioactivos (BAK), reconocido como uno de los principales agentes dañinos sobre la SO concentración-dependiente.(89,101)

Por otra parte, se puede observar un creciente número de LA que usan combinaciones de PA y otros componentes para mejorar su biocompatibilidad y propiedades, como estabilizadores de pH (*buffers*), vitaminas y osmoprotectores. Según la Figura 56, la cual se extrae del Anexo 1, un 48,1% de las LA listadas en la base de datos contenía más de 1 PA en su formulación.

Si se agrupan los componentes secundarios que aparecen en la Figura 57, se aprecia un alto porcentaje de lágrimas que contienen destilados

vegetales (19,9%), seguido por un 19,5% que contienen osmoprotectores (polioles, metilaminas, ectoína y trehalosa) y un 10,0% que contienen vitaminas y otros (Vit A, E, B12, B5, riboflavina, urea, β -glucano, heparina y ácido lactobiónico).

El alto porcentaje de destilados vegetales revela un uso extendido, probablemente mayor en centros de herboristería y parafarmacia, de estos componentes con amplia variedad de propiedades teóricas, pero no muy probadas mediante estudios serios. En total, estos datos muestran que una mayoría del 56,3% de las lágrimas incorporan componentes que, junto con su PA, intentan mejorar la eficacia de la lágrima.

Existen mayor número de estudios (muchos son de no inferioridad con un AH al 0,1%, "considerado como estándar") que comparan varios PA principales. Pero también sería interesante disponer de un mayor número de estudios científicos aleatorizados que demostraran las propiedades beneficiosas que pudieran tener estos componentes secundarios. Si realmente son efectivos, se podrían incorporar de forma más extensiva a las formulaciones, pero, si no aportan nada, quizás convendría retirarlos.

En cuanto a los PAs, la Tabla 6 muestra los que más aparecen en el listado total de lágrimas y en las utilizadas para este estudio, siendo el AH el PA más usado. El AH es el PA que más estudios serios tiene, en cuanto a sus propiedades humectantes y de eficacia regeneradora para la SO, lo que le ha convertido en la PA estándar que suelen incluir todas las casas comerciales. Sin embargo, todos los AH no son iguales. Ni su

PM, ni la pureza o el origen, ni la osmolaridad, etc. son las mismas. Y, por lo tanto, como hemos podido ver en los resultados de esta tesis, tampoco son iguales las propiedades reológicas de todos.

Para este estudio, se intentó contar con una muestra lo más representativa posible de LA respecto a los PA más usados de la base de datos. Tal como muestra la columna de diferencias en esta Tabla 6, todos los PA están representados con una diferencia menor al 5% respecto al porcentaje en la base de datos, excepto la HPMC, que supone un 8% de infrarrepresentación.

Debido a disponibilidad y su uso no tan extendido en lágrimas diferentes del mercado, no se pudo contar con más lágrimas con HPMC para mejorar su representación en el estudio. No obstante, el amplio tamaño muestral de entre 70 y 80 LA (según la variable que se pudo medir), junto con una correcta representación de los demás PA, constituyen una buena recolección de casos.

En la literatura científica recopilada para esta tesis, existen numerosos estudios sobre la efectividad de distintas formulaciones químicas de LA en cuanto a la salud de las células de la SO y la satisfacción o sintomatología del paciente tras la aplicación de las LA durante un tiempo que no suele ir más allá de los 3 meses. Sin embargo, en esta rama de conocimiento, no se han publicado tantos estudios sobre la mecánica de fluidos que supone la interacción de las lágrimas con las superficies sólidas de la SO, y de ello se deriva la principal aportación de esta tesis.

En este escenario, que englobamos bajo los conceptos de tribología y reología de la SO, se podrían medir numerosas variables para describir lo mejor posible este sistema, pero es necesario acotar en algún momento las medidas, y en este caso la principal limitación fue la disponibilidad y el coste de los diferentes aparatos de medida. Por ejemplo, Simmons et al.(133) utilizó variables interesantes como la polidispersión y el peso molecular para evaluar la reología de algunas LA con AH, lo cual no fue posible en este estudio por no disponer del equipo necesario.

2) Tensión superficial

Para los siguientes apartados y Anexos se recuerda al lector la Tabla 5 como resumen de las variables medidas y sus abreviaturas.

Empezando con la tensión superficial (σ), como muestra la Tabla 8, la $\bar{\sigma}$ de las LA estudiadas en general es algo más baja que la de la lágrima biológica (65,86 din/cm frente a 70 din/cm), aunque hubo LA que lo superaron, teniendo el máximo Xilin Gel® ($\bar{\sigma}= 79,92$ din/cm). Una LA con σ baja puede ser útil debido a la ausencia de mucinas en ellas y a la σ del epitelio corneal (28 din/cm). Como se ha expuesto en el apartado 1.1.3, las mucinas de la lágrima biológica normal desempeñan una función compensadora de σ , bajando la de la lágrima de 70 a 39-42 din/cm y subiendo la del epitelio de 28 a 39 din/cm.(33) Además, la capa lipídica presenta una función muy importante en este sentido, disminuyendo también la σ de la lágrima.(34)

Al no contener mucinas, es necesario que las LA presenten una σ más baja que la biológica para que sea posible la humectación. No obstante, hay que tener en cuenta la estimación de la σ resultante de la mezcla de la LA con la biológica, sobre todo con los restos de capa lipídica y mucinas que puede contener la SO. Pero en condiciones oculares donde la cantidad y calidad de las mucinas está en entredicho, y sobre todo en DGM donde existe un menor espesor de capa lipídica, parece de gran utilidad el uso de LA con σ más baja, próxima a unas 40 din/cm para ayudar a la humectación de la SO.

Por otra parte, el método de la gota séstil para medir la σ resultó ser más sencillo de realizar, pero más impreciso. Tanto si comparamos las Desviaciones Estándar (SD) y Coeficientes de Variación (CV) de ambos métodos, como si atendemos a las variables externas que los condicionan y dificultan.

El motivo de realizar el método de la gota séstil y no otro como el de la gota colgante fue por la facilidad de llevarlo a cabo. Se intentó tomar LA con un capilar para probar la gota colgante pero la tensión de las paredes interiores del capilar, junto con el bajo volumen de líquido impedían que la gota saliese del capilar por la simple acción de la gravedad. Además, era necesario saber con precisión la densidad de la LA. Por lo tanto, se optó por la gota séstil mediante micropipeta de 10 μ l.

Se parte de la base de que σ es una variable muy dependiente inversamente de la humedad y temperatura ambientes. Por lo tanto, todas las medidas realizadas están influenciadas por estas dos variables externas difíciles de mantener constantes en todo el proceso. El método

del anillo de Du Noüy se realizó en la misma habitación, pero en días diferentes debido al volumen de muestras para medir, anotando la temperatura y humedad ambiente. De igual manera, el método de la gota sécil se realizó en otra habitación y en días diferentes, anotando la temperatura y humedad ambiente para poder considerar las medidas similares a las del otro método. En ambos métodos, la temperatura fue de entre 22 y 25 °C y la humedad de entre 29 y 49%. Estas variaciones pueden explicar parte de las diferencias y correlaciones bajas de ambos métodos.

Otras dificultades de medida de esta variable fueron el uso de instrumentos analógicos. El anillo de Du Noüy, así como su balanza de torsión, deben estar perfectamente calibrados y sin imperfecciones en su perímetro. El portaobjetos de vidrio debe estar perfectamente limpio y a la temperatura adecuada. La lámpara de hendidura y la calidad de las fotografías supone también un sesgo de precisión.

Además, las LA consideradas “geles” o “pomadas” por su alta viscosidad, no son posibles de medir su σ , ya que es una variable referida a líquidos. Es por esto por lo que en el Anexo 2 no aparece el valor de pomadas como VitaPos®, Xilin Night® o Recugel® y se representa como “-”.

Todas estas dificultades inherentes al método se tuvieron en cuenta a la hora de realizar las medidas para reducirlas en lo posible, y, sobre todo, también en su interpretación. Por lo tanto, la Ecuación 13 referida a calcular la σ a partir de los valores tomados en la gota sécil, se decidió no usar, ya que se necesita precisión en la medida de la densidad del

líquido y además es útil solo para gotas no muy aplastadas (ver [Figura 48](#) como ejemplo de gota medida en este estudio).

Debido a todo lo expuesto, parece que la σ es la variable más susceptible de errores de medida y por lo tanto la más controvertida en este estudio. Además, en la práctica sería necesario medir σ a una temperatura aproximada de 32 °C, simulando la de la SO (156). Actualmente existen aparatos digitales muy sofisticados fuera del alcance de este estudio que son capaces de medir con gran precisión la σ de un volumen de líquido muy reducido y a la temperatura necesaria.

A pesar de las dificultades de medida, la σ es un dato de las LA que no se conocía hasta ahora, y que puede ser muy útil tanto objetiva como subjetivamente para valorar la humectación de la SO, como se ha comentado antes.

Por otra parte, se observó una correlación inversa moderada-baja entre el radio de la gota sécil (\bar{r}) y la $\bar{\sigma}$ con Du Noüy, pero no entre $\bar{\sigma}$ y el ángulo de contacto medio ($\bar{\alpha}$). Teniendo en cuenta las dificultades de ambos métodos anteriormente comentadas, la correlación débil de la gota sécil con el anillo de Du Noüy supone que ambos métodos no sean equivalentes, siendo el anillo de Du Noüy el más adecuado. No obstante, el método de la gota sécil podría servir para estimar fácilmente en una consulta oftalmológica estándar la σ de una LA o incluso de la lágrima biológica de un paciente, pudiendo llegar a servir de screening como prueba diagnóstica de EOS, ya que en EOS la σ de la lágrima del paciente aumenta.(1) En estudios posteriores será necesario comprobar la posible utilidad clínica de esta variable y su

método, aunque una de las limitaciones es la necesidad de emplear al menos 10 μl de lágrima del paciente, por lo que no siempre será posible en pacientes con acuodeficiencia.

Las variables medidas en la gota sésil obtuvieron una correlación alta y directa entre sí, así como con la concentración de Ca y Osm.

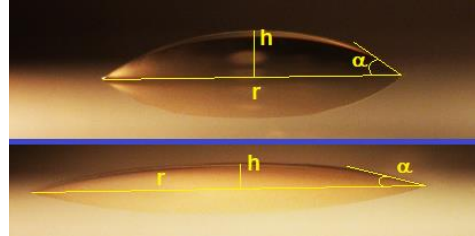


Figura 58: Ejemplo de dos sessile drops. Suero fisiológico (arriba) y Cationorm® (abajo)

Esto supone que un fluido con

hiperosmolaridad mostrará también una mayor σ , como se han descrito ambos fenómenos en la EOS. Por lo tanto, la hiperosmolaridad no sólo actuaría dañando las células por estrés osmótico, sino que también podría condicionar la extensión y humectabilidad proporcionada por la lágrima alterando su σ .

h y r se correlacionaron inversamente, como es lógico según el grado de aplastamiento de la gota sobre el vidrio (ver Figura 58).

En general, la $\bar{\sigma}$ se correlacionó inversamente con las variables del refractómetro (salinidad, ion Cl^- , densidad e índice de refracción) y con la osmolaridad, así como directamente con la concentración del ion Ca^{2+} . La concentración de Ca^{2+} es la única variable que se correlaciona tanto con la $\bar{\sigma}$ medida con gota sésil como con la medida por el anillo de Du Noüy.

Este hallazgo puede suponer varias conclusiones. Por un lado, es lógico pensar que una densidad de fluido alta supondrá, por definición, un

índice de refracción alto y, a la vez, contribuirá a una σ más baja debido al efecto de la gravedad aplastando la gota (menor ángulo de contacto).

Por otro lado, las lágrimas con mayor osmolaridad y/o mayor salinidad, en concreto más ion Cl^- , pueden presentar una σ más baja, probablemente debido a que un fluido con mayor cantidad de solutos y/o cargado negativamente favorezca también el aplastamiento de la gota en una superficie (menor ángulo de contacto). Por el contrario, las lágrimas con mayor contenido en Ca^{2+} , pueden presentar una σ más elevada. Por lo tanto, el balance de las cargas de los electrolitos puede condicionar la σ de la lágrima, e incluso se podría extrapolar que las lágrimas con alto contenido en Ca^{2+} podrían comportarse como catiónicas.

Además, como se ha comentado en el apartado 2.3 de la Introducción, existen lágrimas con componentes hidrófobos como los lipídicos, cuya formulación para convertirlas en hidrofílicos consiste en emulsiones, microemulsiones y nanoemulsiones, que pueden estar cargadas negativa o positivamente. Lallemand et al. (51) reportó que las interacciones electro-atractivas entre las gotas lipídicas de una emulsión catiónica (cargadas positivamente) en contacto con el epitelio de la SO (cargado negativamente), podría explicar un bajo ángulo de contacto y suponer una mejor dispersión, tiempo de permanencia y absorción de determinados tratamientos. Un ejemplo es Cationorm[®], que en este estudio mostró una σ (48,08 din/cm) y ángulo de contacto (17,78°) de los más bajos.

No obstante, las σ medidas en ambos métodos hacen referencia a una superficie de vidrio inerte, con carga electrostática neutra, algo muy distinto a lo que ocurre en la SO y sus mucinas, que presentan carga negativa como ya se ha comentado. Por lo tanto, el resultado final del comportamiento de la σ del fluido en la SO, que se podría resumir como la humectabilidad de la SO, dependerá del equilibrio o balance entre la carga electrostática y la σ de la LA, variables que parecen inversas según las correlaciones halladas entre iones y $\bar{\sigma}$.

3) Viscosidad

La viscosidad (η) es, quizás, la característica que mejor define el comportamiento reológico de un fluido y, por lo tanto, la de mayor importancia en este estudio.

La η medida hasta ahora en estudios sobre la lágrima biológica y LA ofrece un valor medio en cPs o mPa·s, pero no un comportamiento reológico completo, donde se muestre la η en función de la velocidad de cizalla ($\dot{\gamma}$), así como índices para describir lo mejor posible esta variable. Por ejemplo, Holly et al.(19) midieron la η de la lágrima biológica normal sólo en un intervalo de $\dot{\gamma}$ de 115 a 230 s^{-1} , aparentemente sin respaldo teórico del porqué de estos valores.

El rango de $\dot{\gamma}$, elegido entre 1 s^{-1} y 1000 s^{-1} en este estudio, se consideró adecuado según lo descrito en el [apartado 5.2.5](#). Es un rango muy usado en estudios de medida de η y lo suficientemente amplio para capturar todos los cambios importantes del comportamiento viscoso del fluido.

Durante el parpadeo, teóricamente, en la SO se dan $\dot{\gamma}$ entre $76,93 \text{ s}^{-1}$ y 88.235 s^{-1} , como se calculó en el [apartado 5.2.5](#). Los valores más altos corresponden a zonas de la SO donde la velocidad de parpadeo es máxima y el espesor de lágrima mínimo (como en el ápex corneal), mientras que los valores más bajos de $\dot{\gamma}$ se darán en zonas donde la velocidad de parpadeo es mínima y el espesor de lágrima máximo (posiblemente en los fórnices conjuntivales).

La $\dot{\gamma}$ alta, correspondiente a la zona interpalpebral, podría generar una fricción muy alta si el estado de los epitelios (conjuntivales y corneales) no es sano y/o la lubricación no es adecuada. Esto es apoyado por varios estudios (54,58,141) y puede ser muy importante en patologías como el LWE o con el uso de LC.

En cuanto a las zonas de los fórnices conjuntivales, es probable que en éstas haya más espesor de lágrima del considerado en los estudios, según la anatomía de cada paciente, y que la velocidad entre los sólidos sea mucho más baja al formarse pliegues y no tener tanta movilidad. Además, durante el tiempo en el que el ojo está abierto e inmóvil, el fluido lagrimal se encuentra a una velocidad muy baja y sin fricción.

Por lo tanto, no se deben dejar de considerar η en función de $\dot{\gamma}$ más bajas, que pueden ser relevantes en cuanto a la sensación del paciente con su propia lágrima o con el uso de LA que tengan un comportamiento viscoso distinto a velocidades bajas.

Al ser la SO un sistema en continuo movimiento en el que se representan velocidades y espesores muy variables, se han calculado en esta tesis numerosos índices e indicadores que pueden correlacionar

con otras variables de las LA. Incluso servir en un futuro para personalizar el tratamiento en determinados pacientes necesitados no solo de uno o varios PAs, si no de un comportamiento reológico concreto.

En este caso, el reómetro de cono y plato utilizado es un instrumento sumamente preciso, capaz de configurarse para las condiciones de medida necesarias en cada estudio.

Según lo recomendado por Arshinoff et al.(128), la η mínima que debe presentar una LA para asegurar su permanencia en la SO y evitar su desparrame es de 10 mPa·s. En el Anexo 2 se muestran los resultados de cada lágrima, incluyendo la η media, máxima y mínima, donde se encuentran varios casos con η media y mínima por debajo de los 10 mPa·s.

No obstante, para la permanencia en la SO es necesario valorar otros aspectos, como la humectabilidad (ligada a la tensión superficial), la bioadhesividad a diversos receptores celulares, las características químicas (como cargas electrostáticas), interacción con otros componentes y las variaciones de η en función de la $\dot{\gamma}$, como se comentará más adelante. Las medidas reológicas obtenidas en nuestro trabajo se han realizado en superficies inertes (reómetro de cono y plato), pero trasladadas a una SO *in vivo*, podrían verse modificadas por las condiciones celulares y por otros componentes de la película lagrimal.

Como se puede observar en las gráficas de los Anexos 3 y 4, varias lágrimas mostraron discordancia entre la η a $\dot{\gamma}$ ascendentes respecto a

descendentes. Es lo que se define como histéresis o memoria del fluido y que se mide en este estudio como Área entre las curvas (A).

La histéresis es un término asociado a los conceptos de tixotropía y reopexia, explicados en el apartado 4.1.2.2.2, y es una manera de describir un fluido según su η tras la aplicación de una $\dot{\gamma}$ durante un tiempo determinado.

La mayor parte de las lágrimas medidas presentaron este fenómeno de histéresis en mayor o menor medida, teniendo el máximo en A = 184.292,08 mPa, correspondiente a Xilin Night®.

Por el contrario, las lágrimas con una histéresis muy baja fueron Evotears® (con histéresis casi nula, A = 0,15 mPa), Cationorm® (A = 4,82 mPa) y Navilipo® (A = 2,34 mPa). En este estudio, la histéresis se observó exclusivamente en el tramo $1 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 10 \text{ s}^{-1}$, en todas las lágrimas medidas.

Además, todas las histéresis correspondieron a comportamientos tixotrópicos, dado que la η final fue menor que la η inicial, tras la aplicación de $\dot{\gamma}$ durante los 11 minutos de medida.

Los picos de histéresis y la η inicial presumiblemente pueden ser responsables de la calidad visual inicial y el confort que ofrece la lágrima desde su instilación, dada la reducción de η con la velocidad y frecuencia del parpadeo.

El comportamiento tixotrópico puede ser el responsable de que la lágrima pierda η con el tiempo de uso en la SO, conllevando un mayor

derrame o ineficacias en sus propiedades lubricantes. Por lo tanto, parecen más útiles las lágrimas con tixotropía mínima.

En estudios posteriores, puede ser interesante medir con aparatos de calidad visual el comportamiento *in vivo* de determinadas lágrimas con comportamientos reológicos diferentes.

Como resumen de los tipos de comportamientos reológicos explicados en el apartado 4.1.2.2.1.1, se exponen a continuación todas las posibles situaciones vistas en las gráficas de los Anexos 3 y 4:

- *Comportamiento pseudoplástico (shear-thinning)*: η disminuye conforme aumenta $\dot{\gamma}$, como por ejemplo en el tramo $100 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 1.000 \text{ s}^{-1}$ de la Figura 59.

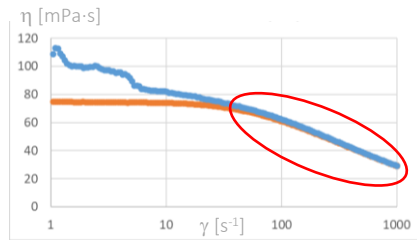


Figura 59: Comportamiento shear-thinning (gráfica obtenida de Aquoral Forte® UD)

η : viscosidad; $\dot{\gamma}$: velocidad de cizalla

Ejemplos de este comportamiento son Aquoral Forte®, Artelac Complete®, Hylo-Gel® y Lubristil Intense®.

- *Comportamiento dilatante (shear-thickening)*: η aumenta conforme aumenta $\dot{\gamma}$, como por ejemplo en el tramo $100 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 1.000 \text{ s}^{-1}$ de la Figura 60.

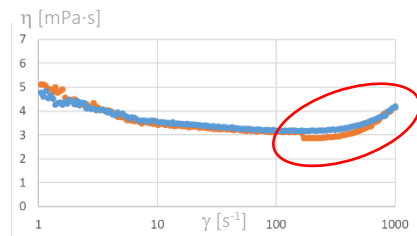


Figura 60: Ejemplo de comportamiento shear-thickening (gráfica obtenida de Evotears®)

η : viscosidad; $\dot{\gamma}$: velocidad de cizalla

Ejemplos de este comportamiento son Evotears® y Navilipo®, siendo el comportamiento menos frecuente.

- *Comportamiento tixotrópico:* η disminuye con $\dot{\gamma}$ y, tras un tiempo de aplicación de $\dot{\gamma}$, η final < η inicial, como resultado de la histéresis. Por ejemplo, en el tramo $1 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 10 \text{ s}^{-1}$ de la Figura 61.

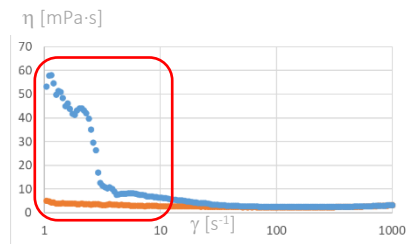


Figura 61: Comportamiento tixotrópico (gráfica obtenida de Hyabak®)

η : viscosidad; $\dot{\gamma}$: velocidad de cizalla

Casi todas las lágrimas presentaron tixotropía en mayor o menor medida.

- *Comportamiento reopéxico:* η aumenta con $\dot{\gamma}$ y, tras un tiempo de aplicación de $\dot{\gamma}$, la η final es mayor que al principio, produciéndose también histéresis. Este tipo de comportamiento no se observó en ninguna lágrima del estudio (variable η inicio – η final siempre positiva).

- *Comportamiento newtoniano:* La η se mantiene prácticamente constante (poca variación) con $\dot{\gamma}$, observándose una línea prácticamente horizontal, como por ejemplo en el tramo $100 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 1.000 \text{ s}^{-1}$ de la Figura 62.

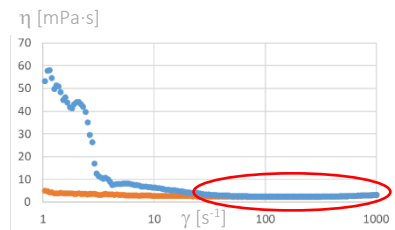


Figura 62: Comportamiento newtoniano (gráfica obtenida de Hyabak®)

η : viscosidad; $\dot{\gamma}$: velocidad de cizalla

Algunos ejemplos son Hyabak®, Artelac Rebalance®, Eyestil PF® y Xilin HA®.

Estos cinco modelos de comportamiento viscoso en función de $\dot{\gamma}$ podrían ser un buen modelo potencial para mejorar la formulación de las lágrimas en el laboratorio. A la hora de prescribir una LA, podría personalizarse la elección, no sólo el PA, sino también buscando un

determinado comportamiento reológico según el tipo de ojo seco existente, o por la fricción detectada en la SO.

En base a estos patrones observados, se calculó el Patrón de comportamiento Viscoso (PV) como se explicó en el apartado 2 del Bloque III, para indicar de una manera objetiva el comportamiento reológico del último tramo de la gráfica, correspondiente a $100 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 1.000 \text{ s}^{-1}$. Como se muestra en el Anexo 5, el comportamiento más frecuente es el *shear-thinning*, seguido del *shear-thickening* y el newtoniano.

Algunos estudios recientes (128,160) reportan que el comportamiento *shear-thickening* no se encuentra en las LA, mientras que en nuestro estudio sí lo hemos observado en unas pocas lágrimas a $\dot{\gamma}$ altas. Esta discordancia es probablemente debida al número y tipo de lágrimas medidas, así como a la interpretación de las gráficas de viscosidad aparente.

Para ofrecer datos lo más objetivos y repetibles posibles, es necesario fijar un rango de medida de $\dot{\gamma}$ entre 1 y 1000 s^{-1} , ascendente, de mantenimiento y descendente, así como fijar unas condiciones de temperatura estables. En nuestro estudio se utilizó una temperatura de medición similar a la de la córnea ($32 \text{ }^{\circ}\text{C}$), mientras que otros autores miden a los $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ comúnmente utilizados en estudios físicos de laboratorio.

Es posible calcular el cambio de viscosidad en función de la temperatura con la ley de Andrade(161), obteniendo varias medidas de viscosidad a diferentes temperaturas. Pequeños cambios de temperatura

(alrededor de 2 °C) tendrían cambios mínimos de viscosidad en la mayoría de los fluidos.

Sin embargo, en otras condiciones como la disfunción de las glándulas de Meibomio y/o temperaturas ambientales extremas, las condiciones de las LA, las lágrimas biológicas y la SO pueden cambiar. En este estudio, se decidió limitar las mediciones de η a una temperatura específica que pudiera servir como punto de partida para otras condiciones y estudios futuros.

Además, en esta tesis incorporamos cálculos objetivos para evitar la interpretación subjetiva de las regiones más importantes de las gráficas, como IRV, A, pte, PV, etc.

Por otro lado, el comportamiento viscoso cambia en función de $\dot{\gamma}$, por lo que es posible encontrar en una misma gráfica varios de los comportamientos descritos. Por ejemplo, a velocidades bajas en nuestro estudio se encontraron tanto comportamientos *shear-thinning* (por ejemplo, Systane Gel®), *shear-thickening* (Neovis Total®), como tixotropía, al igual que a velocidades altas se encontraron tanto *shear-thinning* como *shear-thickening*. El inicio de la gráfica, que correspondería con el inicio del parpadeo desde velocidad cero, parece de especial importancia dado que una gran cantidad de las lágrimas medidas muestran un aumento de su viscosidad en este tramo.

El comportamiento *shear-thickening* podría suponer menos confort en el paciente en cuanto a dificultar el parpadeo reflejo. De manera similar, el comportamiento newtoniano también dificultaría el parpadeo, aunque en menor medida que el *shear-thickening*. Ambos

comportamientos podrían ser interesantes para condiciones distintas de parpadeo, como blefaroespasma, donde es más frecuente y con más fuerza.

En las curvas de flujo del Anexo 4 (esfuerzo cortante, τ , en función de $\dot{\gamma}$) se puede apreciar mejor la tangente de la curva en cada punto. Esta tangente, llamada viscosidad real, también sirve para definir un fluido no newtoniano como *shear-thinning* o *shear-thickening*, según si la curva es ascendente o descendente, respectivamente.

Las curvas de flujo representan las mismas propiedades viscosas que las curvas de viscosidad aparente, pero considerando el esfuerzo cortante; un parámetro más habitual en física de fluidos.

De esta manera, en las curvas de flujo podemos observar comportamientos *shear-thinning* al inicio de las curvas en lágrimas como por ejemplo Lubristil Intense®, Recugel® y Xilin Gel®. También se puede apreciar una ligera tendencia de *shear-thickening* al inicio de las curvas en lágrimas como Cationorm®, Matrix Ocular® y Visu-XL® Multi. La disparidad entre las curvas (histéresis) aparece claramente representada en pomadas como Aquoral Noche® y Xilin Night®, aunque este comportamiento se aprecia mejor en las curvas de viscosidad aparente.

En relación con la pendiente (pte) de η en el tramo $10 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 1000 \text{ s}^{-1}$, se puede observar que hay una correlación significativa moderada e inversa entre esta pte y el Peso Molecular (PM) del AH (el reportado por las casas comerciales), así como con las demás variables de viscosidad con correlación directa muy alta.

En las lágrimas cuyo componente principal se basa en el AH, el PM de éste, así como su concentración, son responsables de la mayoría de las características reológicas del fluido. Varias lágrimas con la misma concentración de AH variarán considerablemente en sus propiedades viscosas debido a diferencias en sus PM (133).

Las lágrimas que reportan los valores de PM más alto del mercado, como muestra la Tabla 7, son Hylo-Gel®, Hylo-Comod® y Comfort Shield®, que a su vez presentan un comportamiento claro y pronunciado de pseudoplasticidad en el tramo de $\dot{\gamma}$ indicado. Esto se traduce a que las lágrimas con alto PM se representarán en las gráficas de viscosidad aparente como una recta con pendiente negativa (disminuyendo su η) en el tramo de 10 s^{-1} a 1000 s^{-1} . Por lo tanto, cabe la posibilidad de que se pueda estimar el PM del AH con determinados parámetros del comportamiento viscoso, pero para ello serían necesarios otros estudios que consideraran la influencia de otros componentes asociados a las LA.

Además, el PM se correlacionó inversamente con la concentración en porcentaje del AH. Esto puede ser debido a que haya dificultades de fabricación de un AH de alta concentración y con alto PM. No obstante, es importante comentar una serie de consideraciones en relación con el PM de los AH:

- Todos los envases multidosis contienen filtros de salida del fluido, para garantizar su esterilidad en el interior. Dependiendo del tipo de filtro, podrían cortarse las cadenas del AH a su salida del envase. Sería interesante valorar la variación de la longitud

de las cadenas de AH tras la salida del filtro de envases multidosis respecto al mismo producto dispensado en formato unidosis (índice de polidispersión).

- La temperatura a la que se encuentre la lágrima, tanto dentro como fuera de su envase, podría romper las cadenas de AH a partir de unos 40°C (162), afectando a la medida de su PM.
- Las lágrimas con AH crosslinkado, como Aquoral Lipo[®], Lubristil Intense[®], CoolTears[®] y Visu-XL[®], podrían ofrecer medidas erróneas en la medida de su PM, ya que el cross-linking crea mallas de mayor tamaño (163).
- Las lágrimas con AH combinado con otros Principios Activos (como carbómero, CMC, galacto-xiloglucano, etc.), algunos de altos PM, podrían mostrar también medidas erróneas en la medida del PM específico del AH, dado que los sistemas utilizados para esta medida, como la estimación indirecta o los espectrómetros de masas, tienen en cuenta la estructura de la red polimérica total, pero no discriminan los componentes que podrían estar sesgando la medida de una molécula en concreto (20).

Una mayor concentración de AH supuso también una menor variabilidad de viscosidad en cuanto a su Coeficiente de Variación (CV) y a su Índice de Retorno Viscoso (IRV), y a su vez una mayor histéresis en cuanto a su Índice de Retorno Porcentual (IRVP). El IRV presentó una correlación alta con el CV de η , indicando que el IRV puede ser un buen índice para valorar la variación de η .

Adicionalmente, en esta tesis fue posible incluir en las medidas finales reológicas la medida de la viscoelasticidad de algunas lágrimas solamente, dado que el aparato utilizado para este fin fue de disponibilidad limitada para este proyecto.

En numerosos estudios (71,78,80,144,145) se afirma que las LA, al menos las basadas en AH, presentan un comportamiento viscoelástico.

No obstante, no se han encontrado estudios que evalúen la viscoelasticidad a través de la medición de esfuerzos normales (tangenciales) en LA.

Con el reómetro principal utilizado en este estudio, el Thermo Haake™ RheoStress™ (Gebrüder HAAKE, GmbH), sólo es posible medir esfuerzos cortantes en el mismo sentido que la velocidad de cizalla de manera rotatoria. No se midieron con este método esfuerzos normales (perpendiculares) al movimiento mediante velocidades de cizalla oscilatorias, lo que permitiría calcular el comportamiento viscoelástico de estos fluidos.

Como se explicó en el apartado 4.1.2.2.3 del Bloque I, la viscoelasticidad se diferencia de la tixotropía en que la η de un fluido viscoelástico no cambia durante un tiempo determinado en su región viscoelástica lineal, mientras que la η de un fluido tixotrópico disminuye (debido a roturas de enlaces internos), y estos cambios cuestan tiempo. En situaciones muy específicas (tiempo suficientemente corto o con una $\dot{\gamma}$ suficientemente alta), todos los líquidos muestran efectos elásticos, incluso los newtonianos. Los conceptos de pseudoplástico (*shear-*

thinning) y dilatante (*shear-thickening*), del apartado 4.1.2.2.1.1, se refieren sólo a cambios con $\dot{\gamma}$ (sin tener en cuenta el tiempo).

Esta tesis pretende proponer futuras líneas de investigación en el campo de la viscoelasticidad de las lágrimas. Para ello, se utilizó otro reómetro, el oscilatorio AR-G2™ (TA Instruments®, GmbH), con el que se midieron 12 lágrimas escogidas al azar de los cuatro grupos creados con SOM (ver apartado 4 del Bloque III), además de la lágrima biológica recolectada en pacientes.

Una de las ventajas de este aparato, además de ser oscilatorio, es la poca cantidad de fluido necesaria para las medidas (alrededor de 0,4 ml).

En esta parte de los resultados (Anexo 6) se pueden observar ángulos de tangentes de pérdida (δ) que varían entre 79,80° (Siccafluid®) y 2,30° (Lubristil Intense®). Como se explicó en el apartado 4.1.3 del Bloque I, un ángulo próximo a 0° indica un comportamiento del fluido de tipo viscoso puro, mientras que un ángulo próximo a 90° indica un comportamiento elástico puro.

En la figura 63 se representa de forma análoga a lo explicado en la figura 32, el ángulo δ de un fluido elástico (como Siccafluid®) y el de un fluido viscoso (como Lubristil Intense®).

Parece que las lágrimas medidas del Grupo SOM 1, que la mayoría coinciden con las que mostraron mayor viscosidad media, serían también las que mostrarían un comportamiento viscoelástico más elástico al tener un ángulo de tangente de pérdida más alto (a excepción de Lubristil Intense®). Lágrimas como Hylo Gel®, Yeloin® y Optava Fusion® (Grupo SOM 3)

mostrarían los valores de δ más bajos (viscosos). Por último, las demás lágrimas medidas estarían en torno a $\delta = 45^\circ$ (comportamiento en equilibrio entre viscoso y elástico), como parece que ocurre en las lágrimas de los grupos SOM 2 y 4.

Es lógico pensar que las pomadas muestren una viscosidad más alta y un comportamiento elástico más evidente, ya que dentro de los fluidos estudiados serían los “más próximos” a un sólido, y la elasticidad es una característica más propia de los sólidos.

Por último, es interesante comentar posibles condiciones alejadas de los valores ambientales considerados en este estudio.

Si se tienen en cuenta las variables externas que pueden condicionar la viscosidad, una de las más importantes es la temperatura. En

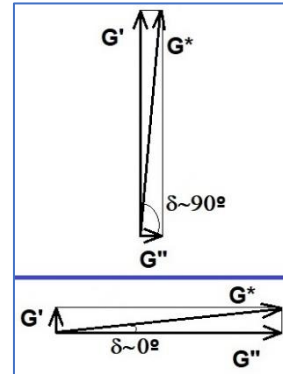


Figura 63: Fluidos elásticos (arriba) y fluidos viscosos (abajo)
 δ : Ángulo de la tangente de pérdida; G' : Módulo elástico; G'' : Módulo viscoso; G^* : Módulo complejo de viscoelasticidad

determinadas condiciones como procesos alérgicos, disconfort ocular con la instilación, etc., se ha recomendado guardar el tratamiento tópico en el frigorífico para mejorar su tolerabilidad, es decir, a unos 5°C. Pero la variación de estas condiciones implica, por definición, el aumento del valor medio de la viscosidad del fluido. Por el contrario, si el tratamiento se encuentra en un entorno próximo a 40°C debido a condiciones climatológicas estacionales, calor corporal, etc. (podemos imaginar el estado de un colirio dentro de un vehículo en verano), la viscosidad media y comportamiento del fluido teóricamente será menor. La carga iónica y el pH también son variables clave que modifican el comportamiento reológico de las LA (162,163).

Los parpadeos más intensos, más frecuentes y/o incompletos también pueden afectar a la viscosidad y comportamiento tanto de la propia lágrima del paciente como de la lágrima artificial. Si tomamos como referencia las gráficas de viscosidad aparente (Anexo 3), un parpadeo rápido y más frecuente podría variar el valor de la viscosidad en función del eje X (velocidad de parpadeo) de manera más rápida e irregular.

4) Otras características

En cuanto a las variables químicas, cabe destacar el índice de refracción para la longitud de onda D (nD). Esta variable, presenta un rango entre 1,4158 y 1,3343. Las lágrimas consideradas pomadas por su alta densidad y viscosidad presentaron los nD más altos, como Xilin Night® o VitaPos®, mientras que el nD más bajo y próximo al del agua ($n_{D_{\text{agua}}} = 1,3330$) correspondió a Neovis® con 1,3343. Cabe recordar que el nD de

la película lagrimal biológica es de 1,3360 y el de la córnea de 1,3760. El nD tiene que ver, por definición, con la densidad (ρ) del medio que atraviesa la luz, de ahí que la correlación entre nD y ρ sea casi perfecta y directa. Los valores más altos en ρ y nD los presentaron las pomadas, lo que coincide también con los valores más altos en viscosidad. El nD y ρ también se correlacionaron de manera directa con las variables de viscosidad y concentración de carbómero, con intensidades medias-bajas, mientras que la concentración de AH correlacionó manera inversa con el nD y ρ con intensidad moderada. Estas variables podrían contribuir a la calidad visual, tolerancia y confort tras la instilación de la lágrima.

Si se calcula con Oslo® la diferencia refractiva del ojo modelo sin lágrima con la considerada tras la instilación de Xilin Night®, por ser la que ha mostrado mayor valor de nD (1,4158), se aprecia un cambio irrelevante desde el punto de vista clínico (0,01D). Sería necesario considerar un espesor lagrimal de 700 μm (lo correspondiente al menisco lagrimal tras instilación de lágrima) para obtener una diferencia apreciable de 0,24D. No obstante, cambiando el radio anterior de la lágrima sólo de 7,72 mm a 7,80 mm, la diferencia asciende a 0,30D con espesor lagrimal en zona corneal tras instilación de 17,85 μm (Tabla 3). No es descabellado pensar que este mínimo cambio de radio ocurra durante la instilación y/o el parpadeo debido a la tensión superficial y viscosidad de la lágrima, además de que se formen multitud de irregularidades cuanto más viscosa sea. Además, en córneas irregulares y tras tratamientos refractivos, el reparto lagrimal puede ser más irregular todavía, adoptando radios muy distintos al de la cara anterior de la córnea.

Por lo tanto, si se piensa en un reparto lagrimal homogéneo y un modelo paraxial, el cambio en calidad visual es irrelevante. Pero si se consideran las muchas irregularidades lagrimales que pueden ocurrir en el reparto lagrimal durante la instilación y el parpadeo, podrían explicar la alteración de calidad visual reportada por algunos pacientes con algunas lágrimas, incluso llegando a modificar la refracción total del sistema óptico.

Los estudios que reportan mejora de la calidad visual tras tratamiento tópico con lágrimas artificiales lo hacen en consonancia con la mejora de la estabilidad lagrimal y el tiempo de ruptura lagrimal. Con ello, se reduce el scattering ocular y aberraciones ópticas. (25,164)

En cuanto a la concentración de carbómero, se obtuvo una correlación inversa entre éste y el Índice de Retorno Viscoso Porcentual (IRVP). Si se tiene en cuenta la Ecuación 18 para calcular esta variable y las gráficas de viscosidad aparente, se puede suponer que el carbómero aumenta η de manera general, sin mostrar diferencias excesivas en la histéresis (η entre la fase ascendente y la descendente de $\dot{\gamma}$). Por el contrario, a mayor concentración de AH y muy probablemente PM alto (calculado con la pte), mayor IRVP (correlación directa alta), con su correspondiente mayor histéresis. Esto puede deberse a que los enlaces intermoleculares del carbómero son más fuertes y no se deterioran con una velocidad de cizalla elevada, mientras que los enlaces del AH (o sus cadenas) se deteriorarían con más facilidad. Dicho de otra forma, el carbómero presentaría un comportamiento reológico con menos histéresis que el AH, el cual tiende a la tixotropía.

Curiosamente, pueden observarse ejemplos de lágrimas con AH que muestran un IRVP menor en formato unidosis respecto a la misma lágrima en formato multidosis (véase columna del IRVP del Anexo 2 para lágrimas como Aquoral[®], Aquoral Forte[®], Neovis Total[®], Artelac Complete[®] y Systane Hidratación[®]). Esta histéresis menor en formatos unidosis podría deberse en estos casos a unos enlaces intermoleculares más fuertes y/o unas cadenas de AH más largas, que no hayan sido cortados por los filtros de algunos envases multidosis.

La Osm presentó correlaciones con la concentración de Na. No obstante, se necesitarían saber las concentraciones de otros componentes que no aparecen en las fichas técnicas de las LA pero que podrían subir o estabilizar la Osm. Por lo tanto, la correlación de Osm y Na es importante pero incompleta.

El pH mostró correlaciones con algunas de las variables de viscosidad como la media, mínima y el IRV. No parece que haya una causa directa para explicar esto, aunque una mayor concentración de iones podría deberse a una mayor concentración de fluidos más viscosos.

En nuestro trabajo, el rango de pH medido en las LA fue entre 6,353 y 7,829, observándose por tanto valores fuera del rango fisiológico reportado en otros estudios (9,10) de la lágrima biológica (entre 6,8 y 8,2, con promedio de 7,4). Un pH más bajo (ácido) puede generar una molestia de tipo escozor en el paciente, mientras que un pH más alto (alcalino) puede favorecer formación de precipitados cálcicos corneales junto con el fosfato presente en la lágrima o en los colirios instilados.(165) No obstante, Perrigin et al.(166) publicó que los

pacientes con ojo seco moderado o severo pueden preferir tratamientos tópicos ligeramente alcalinos, aunque son necesarios más estudios para determinar si una formulación ácida o alcalina ofrece una mayor comodidad y/o beneficio terapéutico.

La concentración de Na también se correlacionó de manera directa con las variables del refractómetro y los fosfatos. Parece lógico que el refractómetro mida directamente los efectos del Na en cuanto a salinidad y concentración de Cl, precisamente por su combinación salina con éste, y otras variables derivadas como el nD y la ρ . No obstante, la correlación moderada entre el Na y P_i puede deberse a otros aspectos en la formulación de las LA que no se conocen por sus prospectos y/o fichas técnicas, ya que los PA usados en estas LA no contienen fósforo, por lo tanto, debería encontrarse en los excipientes.

En cuanto a las correlaciones de los distintos componentes, los resultados son diversos: por ejemplo, la concentración de CMC se correlacionó con el contenido en K y la PVP con P_i y Na. Las correlaciones de este apartado pueden deberse a que, casualmente o por motivos de formulación, dichos PA se presenten más frecuentemente en combinación con otros componentes en concreto. Por ejemplo, la PVP con P_i , o la CMC con electrolitos como el K, ya que la fórmula química de la PVP (C_6H_9NO) y la CMC (OCH_2-COOH) no contienen dichos elementos.

Por último, los grupos por SOM fueron creados mediante redes neuronales, utilizando para sus cálculos 55 variables tomadas de las 81 lágrimas. En este proceso se crean múltiples vectores en esas 55

dimensiones, y se proyectan en un mapa de 2x2, mostrando las lágrimas que más proximidad tienen en sus resultados de no solo una o unas variables en concreto, sino del conjunto de ellas. Este cálculo da mayor importancia a unas variables que a otras, pero no de manera subjetiva como podría hacer un observador (por ejemplo, a la viscosidad media, la viscosidad máxima o el pH), sino por el peso total real que tiene cada una o algunos grupos en concreto de variables respecto a las demás.

Por ejemplo, pensando en el comportamiento viscoso, resulta imposible para un observador crear grupos fijándose en las 13 variables calculadas, ya que no se tiene una visión en conjunto del comportamiento tixotrópico, viscosidad máxima, mínima, media, área, etc. Por lo tanto, consideramos útil este análisis por SOM en el sentido de que sí se tiene una visión general, creándose relaciones entre las lágrimas transversales a todas las variables medidas.

Además, como muestra el Anexo 10, estos cuatro grupos mostraron diferencias estadísticamente significativas si comparamos cada variable mediante una prueba ANOVA de estadística tradicional. Las características de cada grupo en cuanto a cada variable se especifican en el Anexo 11.

No obstante, dadas estas descripciones de los grupos creados, en estudios posteriores será interesante valorar estas agrupaciones en cuanto a utilidad clínica objetiva y subjetiva.

VI.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de este trabajo experimental es su posible extrapolación a la utilidad clínica, ya que las condiciones pueden ser diferentes y difíciles de recrear en un laboratorio. No obstante, en nuestro estudio hemos controlado las variables externas que han estado en nuestra mano para asemejarlas lo máximo posible con las condiciones de la superficie ocular, como la temperatura o los ajustes de velocidad de cizalla.

Por otra parte, para medidas como la tensión superficial y componentes químicos, no se pudieron controlar la temperatura ni la humedad de la habitación, aunque sí se anotaron estos valores.

En cuanto a la medición de la tensión superficial, con los métodos utilizados (anillo de Du Noüy y gota sésil), se precisa una cantidad de fluido alta, de alrededor de 5 – 10ml. Esto puede complicar la medición de algunas lágrimas artificiales y, por supuesto, de la lágrima biológica.

Antes de la utilización del reómetro de cono y plato Thermo Haake™ RheoStress™, no fue posible realizar mediciones de repetibilidad del aparato, por motivos de logística y disponibilidad del equipo y de las lágrimas. Se necesitarían al menos 3 muestras de cada lágrima para calcular repetibilidades, ya que no es posible realizar 3 medidas seguidas con la misma muestra por el deterioro que supone someterla a la velocidad de cizalla. No obstante, es un instrumento altamente

preciso que se somete a controles de calidad y calibración regularmente en el servicio de Mecánica de Fluidos de la Universidad de Zaragoza.

La realización de las medidas de este trabajo ha sido posible obteniendo muestras de lágrimas artificiales a través de almacenes de centros sanitarios y farmacias. Esto asume que el estado de conservación de estos envases haya sido dentro de los parámetros adecuados. No obstante, temperaturas extremas puntuales podrían alterar la estructura química de algunos componentes.

VII.- CONCLUSIONES

1. Las lágrimas artificiales muestran gran variabilidad en sus características físico-químicas, llegando algunas a alcanzar valores fuera de los rangos recomendados.
2. Las lágrimas artificiales presentan comportamientos reológicos diferentes derivados de su composición química y de sus interacciones con la superficie ocular.
3. Utilizando redes neuronales con mapas autoorganizados, se han creado grupos de lágrimas artificiales relacionando el conjunto de sus características físico-químicas, con diferencias estadísticamente significativas entre ellos.
4. El método del anillo de Du Noüy es el más adecuado para medir la tensión superficial de un fluido como son las lágrimas artificiales y biológicas.
5. Se han descrito cuatro patrones reológicos distintos (tixotrópico, *shear-thinning*, *shear-thickening* y newtoniano) en las lágrimas artificiales, y un quinto patrón teórico (reopéxico) que no se identificó en las medidas realizadas.
6. La pendiente del comportamiento viscoso en el tramo $10 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 1000 \text{ s}^{-1}$ es un estimador indirecto del peso molecular del ácido hialurónico en las lágrimas que lo incorporan como principio activo.
7. Las pomadas y geles con viscosidad media más alta presentan comportamientos viscoelásticos más próximos al elástico.

8. El listado de las lágrimas artificiales analizado en este trabajo de investigación, con sus componentes, puede encontrarse en la página web www.lagrimasartificiales.info.

VIII.- REFERENCIAS

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):276–83.
2. Gomes JA, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017;15(3):438–510. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
3. Tomlinson A, Doane MG, McFadyen A. Inputs and outputs of the lacrimal system: Review of production and evaporative loss. *Ocul Surf* [Internet]. 1 Oct 2009 [citado 7 Jun 2019];7(4):186–98. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542012412701866>
4. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* [Internet]. Jun 1966 [citado 9 Jul 2019];5(3):264–76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5947945>
5. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: Quantification approach. *Ocul Surf* [Internet]. 1 Abr 2005 [citado 9 Jul 2019];3(2):81–95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S154201241270157X>
6. Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. In: *Research Projects in Dry Eye Syndrome* [Internet]. Basel: KARGER; 2010 [citado 9 Jul 2019]. p. 129–38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502033>
7. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Bentez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* [Internet]. May 2011 [citado 9 Jul 2019];151(5):792-798.e1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310379>
8. Fuerst N, Langelier N, Massaro-Giordano M, Pistilli M, Stasi K, Burns C, et al. Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2014 [citado 9 Jul 2019];8:507–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/OPHT.S51514>
9. Carney LG, Hill RM. Human Tear pH: Diurnal Variations. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1 May 1976 [citado 9 Jul 2019];94(5):821–4. Disponible en: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.1976.03910030405011>
10. Abelson MB, Udell IJ, Weston JH. Normal human tear ph by direct measurement. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1 Feb 1981 [citado 9 Jul 2019];99(2):301. Disponible en: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=633700>
11. Coles WH, Jaros PA. Dynamics of ocular surface pH. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1 Ago 1984 [citado 9 Jul 2019];68(8):549–52. Disponible en: <https://bj.oj.bmj.com/content/68/8/549>
12. Andrés S, García ML, Espina M, Valero J, Valls O. Tear pH, air pollution, and contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt* [Internet]. Ago 1988 [citado 9 Jul 2019];65(8):627–31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3177587>

13. Kanski JJ, Bolton A, Durán de la Colina JA, Menon J. Oftalmología clínica [Internet]. 5th ed. Vol. 1. Madrid: Elsevier; 2004 [citado 2 Abr 2020]. 757 p. Disponible en: <https://www.worldcat.org/title/oftalmologia-clnica/oclc/1025073032>
14. Mishima S. Some Physiological Aspects of the Precorneal Tear Film. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1 Feb 1965 [citado 7 Jun 2019];73(2):233–41. Disponible en: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=627884>
15. Benitez-del-Castillo JM, Lemp MA. Ocular Surface Disorders. 1st ed. Smith G, editor. Ocular Surface Disorders. London: JP Medical Ltd; 2013. 412 p.
16. Nichols JJ, Mitchell GL, King-Smith PE. Thinning rate of the precorneal and prelens tear films. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1 Jul 2005 [citado 7 Jun 2019];46(7):2353–61. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.05-0094>
17. Benítez-del-Castillo J, Díaz-Valle D, Gris-Castellón Ó, Rodríguez-Prats J, García-Delpech S. Superficie ocular y cornea. 2008;1:3-14.
18. Moore JE, Vasey GT, Dartt DA, McGilligan VE, Atkinson SD, Grills C, et al. Effect of tear hyperosmolarity and signs of clinical ocular surface pathology upon conjunctival goblet cell function in the human ocular surface. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 3 Ago 2011 [citado 9 Jul 2019];52(9):6174–80. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.10-7022>
19. Holly FJ, Holly TF. Advances in Ocular Tribology. *Lacrimal Gland Tear Film Dry Eye Syndr.* 1994;275–83.
20. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017;15(3):366–403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.006>
21. Francisco V V., Romano JA, McKown RL, Green K, Zhang L, Raab RW, et al. Tissue transglutaminase is a negative regulator of monomeric lacritin bioactivity. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 27 Mar 2013 [citado 9 Jul 2019];54(3):2123–32. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.12-11488>
22. Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid shell: The effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics [Internet]. Vol. 12, Ocular Surface. Elsevier; 2014 [citado 9 Jul 2019]. p. 252–66. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542012414001220>
23. Denoyer A, Rabut G, Baudouin C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* [Internet]. 1 Sep 2012 [citado 9 Jul 2019];119(9):1811–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642012002291>
24. Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1 Feb 2002 [citado 9 Jul 2019];133(2):181–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939401013654>
25. Montés-Micó R, Alió JL, Charman WN. Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1 May 2005 [citado 10 Jun 2019];46(5):1615–9. Disponible en:

- <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.05-0017>
26. Ewen King-Smith P, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1 May 2010 [citado 10 Jun 2019];51(5):2418–23. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.09-4387>
 27. Bai Y, Ngo W, Nichols JJ. Characterization of the Thickness of the Tear Film Lipid Layer using High Resolution Microscopy. *Ocul Surf*. 2019;17(2):356–9.
 28. Butovich IA, Lu H, McMahon A, Ketelson H, Senchyna M, Meadows D, et al. Biophysical and morphological evaluation of human normal and dry eye meibum using hot stage polarized light microscopy. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 7 Ene 2013 [citado 10 Jun 2019];55(1):87–101. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.13-13355>
 29. McCulley JP, Shine WE. Meibomian gland function and the tear lipid layer. *Ocul Surf*. 1 Jul 2003;1(3):97–106.
 30. Butovich IA. On the lipid composition of human meibum and tears: Comparative analysis of nonpolar lipids. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1 Sep 2008 [citado 10 Jun 2019];49(9):3779–89. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.08-1889>
 31. Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1979–93.
 32. Millar TJ. Elucidate the contribution of proteins to tears. A challenge for researchers. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. Abr 2006 [citado 10 Jun 2019];81(4):187–90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16688640>
 33. Mayorga MT. Película lagrimal: estructura y funciones. *Cienc tecnol salud vis ocul*. 2008;11:121–31.
 34. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1 Dic 2008 [citado 10 Jun 2019];49(12):5319–24. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.07-1407>
 35. Goto E, Tseng SCG. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1 May 2003 [citado 10 Jun 2019];44(5):1897–905. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.02-0818>
 36. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. The thickness of the tear film [Internet]. Vol. 29, *Current Eye Research*. 2004. p. 357–68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590483>
 37. Georgiev GA, Yokoi N, Ivanova S, Tonchev V, Nencheva Y, Krastev R. Surface relaxations as a tool to distinguish the dynamic interfacial properties of films formed by normal and diseased meibomian lipids. *Soft Matter* [Internet]. 9 Jul 2014 [citado 10 Jun 2019];10(30):5579–88. Disponible en: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4SM00758A>
 38. Borchman D. Does the Tear Film Lipid Layer Inhibit THE Rate of Evaporation

- of Tears? *EC Ophthalmol* [Internet]. 2015 [citado 9 Jul 2019];3(2):251–3. Disponible en: <https://www.econicon.com/ecop/pdf/ECOP-03-000049.pdf>
39. Chen Q, Wang J, Tao A, Shen M, Jiao S, Lu F. Ultrahigh-Resolution Measurement by Optical Coherence Tomography of Dynamic Tear Film Changes on Contact Lenses. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 1 Abr 2010 [citado 11 Jun 2019];51(4):1988. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.09-4389>
 40. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Precorneal and Pre- and Postlens Tear Film Thickness Measured Indirectly with Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 1 Jun 2003 [citado 11 Jun 2019];44(6):2524. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.02-0731>
 41. Schmoll T, Unterhuber A, Kolbitsch C, Le T, Stingl A, Leitgeb R. Precise thickness measurements of Bowman’s layer, epithelium, and tear film. *Optom Vis Sci* [Internet]. 1 May 2012 [citado 11 Jun 2019];89(5):E795-802. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22488267>
 42. Dilly PN. Structure and Function of the Tear Film. In Springer, Boston, MA; 1994 [citado 11 Jun 2019]. p. 239–47. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-2417-5_41
 43. Bolaños-Jiménez R, Navas A, López-Lizárraga EP, Ribot FM, Peña A, Graue-Hernández EO, et al. Ocular Surface as Barrier of Innate Immunity. *Open Ophthalmol J* [Internet]. 2015;9(1):49–55. Disponible en: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOOPHTJ-9-49>
 44. Kimura S, Kishimoto A, Mutoh M, Takahashi-Iwanaga H, Iwanaga T. GP2-expressing cells in the conjunctiva and tear ducts of mice: identification of a novel type of cells in the squamous stratified epithelium. *Biomed Res* [Internet]. 2015;36(4):263–72. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/biomedres/36/4/36_263/_article
 45. Mauris J, Mantelli F, Woodward AM, Cao Z, Bertozzi CR, Panjwani N, et al. Modulation of ocular surface glycocalyx barrier function by a galectin-3 N-terminal deletion mutant and membrane-anchored synthetic glycopolymers. *PLoS One*. 2013;8(8):1–8.
 46. Garreis F, Gottschalt M, Paulsen FP. Antimicrobial Peptides as a Major Part of the Innate Immune Defense at the Ocular Surface. In: *Research Projects in Dry Eye Syndrome* [Internet]. Basel: KARGER; 2010 [citado 10 Jun 2019]. p. 16–22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502023>
 47. Garg A, Sheppard JD, Donnenfeld ED, Meyer D. Fisiopatología de la película lagrimal. 1st ed. Garg A, Sheppard J, Donnenfeld E, Meyer D, Mehta C, editors. *Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular: Diagnóstico y tratamiento en Xerodacriología*. Argentina: Editorial médica panamericana; 2008. 2–28 p.
 48. Ramos T, Scott D, Ahmad S. An Update on Ocular Surface Epithelial Stem Cells: Cornea and Conjunctiva. *Stem Cells International*. 2015.
 49. Dua H, Faraj L, Said D, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet’s layer (Dua’s layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778–85.
 50. DelMonte D, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588–98.

51. Lallemand F, Daull P, Benita S, Buggage R, Garrigue J-S. Successfully Improving Ocular Drug Delivery Using the Cationic Nanoemulsion, Novasorb. *J Drug Deliv.* 2012;2012(June 2014):1–16.
52. Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA. Basic and Clinical Science Course, Section 2: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. 1st ed. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2017. 108 p.
53. Donald C, Hamilton L, Doughty MJ, Hughes C. A quantitative assessment of the location and width of Marx's line along the marginal zone of the human eyelid. *Optom Vis Sci* [Internet]. Ago 2003 [citado 8 Jul 2019];80(8):564–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917575>
54. Knop E, Knop N, Zhivov A, Kraak R, Korb DR, Blackie C, et al. The lid wiper and muco-cutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: An in vivo confocal and histological study. *J Anat.* 2011;218(4):449–61.
55. Bron AJ, Yokoi N, Gaffney EA, Tiffany JM. A solute gradient in the tear meniscus. II. Implications for lid margin disease, including meibomian gland dysfunction [Internet]. Vol. 9, *Ocular Surface*. Elsevier; 2011 [citado 8 Jul 2019]. p. 92–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542012411700155>
56. Bron AJ, Yokoi N, Gaffney EA, Tiffany JM. A solute gradient in the tear meniscus. I. A hypothesis to explain Marx's line [Internet]. Vol. 9, *Ocular Surface*. Elsevier; 2011 [citado 8 Jul 2019]. p. 70–91. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542012411700143>
57. Efron N, Brennan NA, Morgan PB, Wilson T. Lid wiper epitheliopathy. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2016;53:140–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.04.004>
58. Korb DR, Herman JP, Greiner J V, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, et al. Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* [Internet]. 1 Ene 2005 [citado 8 Jul 2019];31(1):2–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665665>
59. Rottach KG, Das VE, Wohlgemuth W, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Properties of horizontal saccades accompanied by blinks. *J Neurophysiol* [Internet]. Jun 1998 [citado 8 Jul 2019];79(6):2895–902. Disponible en: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.1998.79.6.2895>
60. Korb DR, Herman JP, Blackie CA, Scaffidi RC, Greiner J V, Exford JM, et al. Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. *Cornea* [Internet]. 1 Abr 2010 [citado 8 Jul 2019];29(4):377–83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20168216>
61. Shiraishi A, Yamaguchi M, Ohashi Y. Prevalence of upper- and lower-lid-wiper epitheliopathy in contact lens wearers and non-wearers. *Eye Contact Lens* [Internet]. 1 Jul 2014 [citado 8 Jul 2019];40(4):220–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901973>
62. Collins M, Seeto R, Campbell L, Ross M. Blinking and corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol* [Internet]. Oct 1989 [citado 11 Jun 2019];67(5):525–31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2589051>
63. Ousler GW, Rodriguez JD, Smith LM, Lane KJ, Heckley C, Angjeli E, et al. Optimizing Reading Tests for Dry Eye Disease. *Cornea* [Internet]. 1 Ago 2015 [citado 11 Jun 2019];34(8):917–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26075460>

64. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 1 Oct 1998 [citado 11 Jun 2019];17(4):565–96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946298000044>
65. Tsubota K, Satake Y, Shimazaki J. Treatment of severe dry eye. *Lancet* [Internet]. 13 Jul 1996 [citado 11 Jun 2019];348(9020):123. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673696240280>
66. Alex A, Edwards A, Hays JD, Kerkstra M, Shih A, de Paiva CS, et al. Factors Predicting the Ocular Surface Response to Desiccating Environmental Stress. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 7 May 2013 [citado 11 Jun 2019];54(5):3325. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.12-11322>
67. Kimura N, Watanabe A, Suzuki K, Toyoda H, Hakamata N, Fukuoka H, et al. Measurement of spontaneous blinks in patients with Parkinson’s disease using a new high-speed blink analysis system. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;380:200–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.07.035>
68. Tsubota K, Nakamori K. Effects of Ocular Surface Area and Blink Rate on Tear Dynamics. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1 Feb 1995 [citado 11 Jun 2019];113(2):155. Disponible en: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.1995.01100020037025>
69. Wegener AR, Meyer LM, Schönfeld CL. Effect of viscous agents on corneal density in dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1 Oct 2015;31(8):504–8.
70. Barabino S, Benitez-Del-Castillo JM, Fuchsluger T, Labetoulle M, Malachkova N, Meloni M, et al. Dry eye disease treatment: The role of tear substitutes, their future, and an updated classification. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(17):8642–52.
71. Sanvicens JT. Actualización en lágrimas artificiales. 2016;24(1):3–19.
72. López de cobos M. Tratamiento del ojo seco. 1st ed. Cultiva Libros S.L.; 2014. 90 p.
73. Corrales RM, Diebold Y, Callejo S, Calonge M, Herreras JM, Sáez V, et al. In vitro toxicity of non-preserved artificial-tear formulations. *Arch Soc Esp Oftalmol.* Oct 2001;76(10):613–9.
74. Park H, Robinson JR. Mechanisms of mucoadhesion of poly(acrylic acid) hydrogels. *Pharm Res* [Internet]. Dic 1987 [citado 5 Mar 2019];4(6):457–64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3508557>
75. Jain N, Roy I. Effect of trehalose on protein structure. *Protein Sci* [Internet]. Ene 2009 [citado 2 Sep 2021];18(1):24–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19177348/>
76. Cejková J, Cejka C, Lu J. Trehalose treatment accelerates the healing of UVB-irradiated corneas. Comparative immunohistochemical studies on corneal cryostat sections and corneal impression cytology. *Histol Histopathol.* Ago 2012;27(8):1029–40.
77. Gutiérrez Zepeda N. Teoría y práctica archivística: Cuadernos del archivo histórico de la UNAM. Universidad Nacional Autónoma de México; 2004. 185 p.
78. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth edition. London; 2009. 888 p.

79. National Center for Biotechnology Information. U.S. National Library of Medicine [Internet]. PubChem. 2012 [citado 5 Mar 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
80. Williams RO, Sykora MA M V. Method to Recover a Lipophilic Drug From Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2001;2(2).
81. Groß D, Childs M, Piaton JM. Comparative study of 0.1% hyaluronic acid versus 0.5% carboxymethylcellulose in patients with dry eye associated with moderate keratitis or keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1081–8.
82. Mateo Orobía AJ, Saa J, Lorenzo AO, Herreras JM. Combination of hyaluronic acid, carmellose, and osmoprotectants for the treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:453–61.
83. Leshner M, Stein JM, Meadows D, Meuse P, Christensen MT, Cohen S, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* [Internet]. 2 Ene 2003 [citado 5 Mar 2019];28(1):55–62. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1076/ceyr.28.1.55.23495>
84. Andrés Ortuño JG. Inmunoestimulación con arabinogalactanos ARA-6. *Nat Medicat*. 2001;19(4):176–9.
85. Molina-Solana P, De Borja Domínguez-Serrano F, Garrido-Hermosilla AM, Montero-Iruzubieta J, Fernández-Palacín A, Rodríguez-De-La-Rúa-Franch E, et al. Improved Tear Film Stability in Patients with Dry Eye After Hyaluronic Acid and Galactoxyloglucan Use. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1153–9.
86. Pauloin T, Dutot M, Liang H, Chavinier E, Warnet JM, Rat P. Corneal protection with high-molecular-weight hyaluronan against in vitro and in vivo sodium lauryl sulfate-induced toxic effects. *Cornea*. Oct 2009;28(9):1032–41.
87. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in Tissue Injury and Repair. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007;23(1):435–61.
88. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds a Compend Clin Res Pract* [Internet]. 2016;28(3):78–88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26978861>
89. Pauloin T, Dutot M, Warnet JM, Rat P. In vitro modulation of preservative toxicity: High molecular weight hyaluronan decreases apoptosis and oxidative stress induced by benzalkonium chloride. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 7 Ago 2008 [citado 5 Mar 2019];34(4–5):263–73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18534829>
90. Teping C. Drug Report Hyaluronic acid: Treatment of Sicca Syndrome. *Thieme Drug Rep*. 2010;4(2):1–12.
91. Rieger G. Anti-oxidative capacity of various artificial tear preparations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. Mar 2001 [citado 15 May 2019];239(3):222–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405072>
92. Fernández Ferreiro A. Lubricantes oculares en el tratamiento del ojo seco. *Panor Acutal del Medicam*. 2014;38(372):350–6.
93. Garrigue JS, Amrane M, Faure MO, Holopainen JM, Tong L. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease. *J Ocul*

- Pharmacol Ther [Internet]. 2017;33(9):647–61. Disponible en: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2017.0052>
94. Aranberri I, Binks BP, Clint JH, Fletcher PDI. Elaboracion Y Caracterización De Emulsiones. *Rev Iberoam Polímeros*. 2006;7(3):211–31.
 95. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: Proceedings of the ocean group meeting. *Ocul Surf*. 2013;11(4):246–58.
 96. Corrales RM, Luo L, Chang EY, Pflugfelder SC. Effects of osmoprotectants on hyperosmolar stress in cultured human corneal epithelial cells. *Cornea* [Internet]. Jun 2008 [citado 20 May 2019];27(5):574–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520508>
 97. Hua X, Su Z, Deng R, Lin J, Li DQ, Pflugfelder SC. Effects of l-carnitine, erythritol and betaine on pro-inflammatory markers in primary human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress. *Curr Eye Res* [Internet]. 3 Jul 2015 [citado 20 May 2019];40(7):657–67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271595>
 98. Chen W, Zhang X, Li J, Wang Y, Chen Q, Hou C, et al. Efficacy of osmoprotectants on prevention and treatment of murine dry eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 19 Sep 2013 [citado 20 May 2019];54(9):6287–97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970467>
 99. Baudouin C. Role of Hyperosmolarity in the Pathogenesis and Management of Dry Eye Disease: Proceedings of the OCEAN Group Meeting. *Ocul Surf*. 2013;11(4):246–58.
 100. Herrero Vanrell R. Generalidades de los conservantes en las formulaciones oftálmicas: an overview. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82(9):531–2.
 101. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2010;29(4):312–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001>
 102. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. Informe de gestión y tratamiento de TFOS DEWS II. *Ocul Surf*. 2017;581–637.
 103. Benelli U. Systane® lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clin Ophthalmol*. 2011;5(1):783–90.
 104. Guyton y Hall. *Compendio de Fisiología Médica*. 13th ed. Hall J, editor. Vol. 1. Elsevier; 2016. 720 p.
 105. Voet D, Voet JG, Pratt CW. *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level*. 5th ed. Vol. 1. Wiley; 2016. 1184 p.
 106. Chang R, Goldsby KA. *Química*. 11th ed. Ponce López S, Álvarez Manzo R, editors. Mcgraw-Hill Interamericana; 2013. 1107 p.
 107. Villatoro Martínez A. *Manual de medicina de urgencias*. 1st ed. Morales Saavedra JL, Tovar Sosa MA, Torres Rodríguez VB, editors. México: Manual Moderno; 2011. 880 p.
 108. Özalp O, Atalay E, Alataş İÖ, Kiraz ZK, Yıldırım N. Assessment of phosphate and osmolarity levels in chronically administered eye drops. *Turkish J Ophthalmol*. 2019;49(3):123–9.
 109. Serway R, Jewett J. *Physics for scientists and engineers*. 6th ed. Brooks Cole; 2003. 1408 p.

110. Olsen ED. Métodos ópticos de análisis. 1st ed. Vol. 1. Reverté; 1985. 535 p.
111. Garcia J. Refractómetro digital PCE-DRS 2-Specifications [Internet]. Refractómetro digital PCE-DRS 2 - PCE Instruments, PCE Holding GmbH. 2012 [citado 25 Mar 2020]. Disponible en: https://www.pce-instruments.com/espanol/instrumento-medida/medidor/refractometro-pce-instruments-refract_metro-digital-pce-drs-2-det_5847351.htm
112. Radiometer Medical ApS. ABL800 FLEX User Manual. 9949082017th ed. Denmark: Radiometer Medical ApS; 2017. 478 p.
113. Arkray Corporation. Manual de uso OSMO STATION™ OM-6050. Kyoto: Arkray Corporation; 2000. 103 p.
114. IN PHOS Metabolite. Instrucciones de uso BLOS6X22 07. Brea; 2017.
115. Beckman Coulter Ireland Inc. DxC 700 AU Reference Manual. Vol. 1. 2019. 256 p.
116. Bhushan B. Introduction To Tribology. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2013. 711 p.
117. Acheson DJ. Elementary Fluid Dynamics. J Acoust Soc Am [Internet]. 1991;89(6):3020–3020. Disponible en: <http://asa.scitation.org/doi/10.1121/1.400751>
118. Barnes HA. A Handbook of Elementary Rheology. Aberystwyth, Wales: Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics, Department of Mathematics; 2000. 210 p.
119. Wilson DI. What is rheology? Eye [Internet]. 2017;32(2):1–5. Disponible en: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/eye.2017.267>
120. Doraiswamy D. The Origins of Rheology: A Short Historical Excursion [Internet]. Wilmington; 2002 [citado 13 Jun 2019]. Disponible en: http://www0.rheology.org/sor/publications/Rheology_B/Jan02/Origin_of_Rheology.pdf
121. Ramirez Navas J. Introducción a la Reología de Alimentos. 1st ed. Cali: Universidad del Valle, Colombia; 2006. 46 p.
122. Schramm G. A Practical Approach to Rheology and Rheometry. 2nd ed. A Practical Approach to Rheology and Rheometry. Karlsruhe: Gebrueder HAAKE GmbH; 1998.
123. Moreno Botella R. Reología de Suspensiones Cerámicas. 1st ed. CSIC, editor. Madrid: Bouncopy; 2005. 325 p.
124. Levenspiel O. Flujo de fluidos e intercambio de calor. 1st ed. Editorial Reverté; 1993. 392 p.
125. Meyers MA, Chawla KK. Mechanical Behavior of Materials. 1st ed. Vol. 1. Cambridge University Press; 2009. 882 p.
126. Chhabra R, Richardson J. Non-Newtonian Flow and Applied Rheology. 2nd ed. Butterworth-Heinemann; 2008. 97–101 p.
127. Jimenez-Kairuz A, Palma S, Manzo R, Allemanni D. Lagrimas artificiales utilizadas en Argentina: Evaluacion de propiedades relacionadas con su formulacion. Acta Farm Bonaer. 2000;19(1):53–8.
128. Arshinoff S, Hofmann I, Nae H. Role of rheology in tears and artificial tears. Vol. 47, Journal of Cataract and Refractive Surgery. 2021. p. 655–61.
129. Xiao Q, Hu Y, Chen F, Chen X. A comparative assessment of the efficacy of carbomer gel and carboxymethyl cellulose containing artificial tears in dry eyes. J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci. 10 Oct 2008;28(5):592–5.

130. Simmons PA, Vehige JG. Clinical performance of a mid-viscosity artificial tear for dry eye treatment. *Cornea*. Abr 2007;26(3):294–302.
131. Marner K, Møller PM, Dillon M, Rask-Pedersen E. Viscous carbomer eye drops in patients with dry eyes. *Acta Ophthalmol Scand*. 27 May 2009;74(3):249–52.
132. Lievens C, Berdy G, Douglass D, Montaquila S, Lin H, Simmons P, et al. Evaluation of an enhanced viscosity artificial tear for moderate to severe dry eye disease: A multicenter, double-masked, randomized 30-day study. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2019;42(4):443–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clae.2018.12.003>
133. Simmons PA, Aragona P, Wang H, Wang T. *Physiochemical Properties Of Hyaluronic Acid-based Eye Drops*. 2019;8(6):11.
134. Kundu PK, Cohen IM. *Fluid Mechanics* [Internet]. 2nd ed. USA: Academic Press; 2002. 730 p. Disponible en: http://wobl.engineeringvillage.com/wobl/9780121782511/9780121782511.pdf?expires=1327426759207&ticket=f900c3de4a50f7f517e7dcc12fac5e70&custid=1001720&ESESSION=1_969c291350044e6b453bbses4
135. Gennaro AR. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20th ed. Philadelphia: Editorial médica panamericana; 2003.
136. Altay BN, Ma R, Fleming PD, Joyce MJ, Anand A, Chen T, et al. Surface Free Energy Estimation: A New Methodology for Solid Surfaces. *Adv Mater Interfaces*. 2020;1901570:1–11.
137. Piscitelli F, Chiariello A, Dabkowski D, Corrado G, Marra F, Di Palma L. Superhydrophobic coatings as anti-icing systems for small aircraft. *Aerospace*. 2020;7(1):1–18.
138. Lin X, Fang G, Liu Y, He Y, Wang L, Dong B. Marangoni Effect-Driven Transfer and Compression at Three-Phase Interfaces for Highly Reproducible Nanoparticle Monolayers. *J Phys Chem Lett*. 7 May 2020;11(9):3573–81.
139. Salager, Jean L, Anton R. Métodos de medición de la tensión superficial o interfacial. *Univ los Andes*. 2005;1:20.
140. Lide DR. *Handbook of chemistry and physics: a ready-reference book of chemical and physical data*. 90th ed. Florida: CRC Press; 2009.
141. Pult H, Tosatti SGP, Spencer ND, Asfour JM, Ebenhoch M, Murphy PJ. Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint. *Ocul Surf*. 2015;13(3):236–49.
142. Minami I. *Molecular Science of Lubricant Additives*. *Appl Sci* [Internet]. 2017;7(5):445. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2076-3417/7/5/445>
143. Tiffany J. The viscosity of human tears. *Int Ophthalmol* [Internet]. Nov 1991 [citado 2 Ene 2021];15(6):371–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1778667/>
144. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res*. 1 Mar 2004;78(3):347–60.
145. Dunn AC, Urueña JM, Huo Y, Perry SS, Angelini TE, Sawyer WG. Lubricity of surface hydrogel layers. *Tribol Lett*. 2 Feb 2013;49(2):371–8.
146. Navascues-Cornago M, Maldonado-Codina C, Morgan PB. Mechanical sensitivity of the human conjunctiva. *Cornea*. 2014;33(8):855–9.
147. Berry M, Harris A, Corfield AP. Patterns of Mucin Adherence to Contact Lenses. *Invest Ophthalmol Vis* [Internet]. 2003 [citado 4 Abr

- 2020];44(2):567–72. Disponible en:
<http://iovs.arvojournals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/iovs/932919/>
148. An J, Dedinaite A, Nilsson A, Holgersson J, Claesson PM. Comparison of a brush-with-anchor and a train-of-brushes mucin on poly(methyl methacrylate) surfaces: Adsorption, surface forces, and friction. *Biomacromolecules*. 14 Abr 2014;15(4):1515–25.
 149. Berry M, Purslow C, Murphy PJ, Pult H. Contact lens materials, mucin fragmentation and relation to symptoms. *Cornea*. Jul 2012;31(7):770–6.
 150. Bai Y, Ngo W, Gu B, Zhang Y, Nichols JJ. An imaging system integrating optical coherence tomography and interferometry for in vivo measurement of the thickness and dynamics of the tear film. *Biomed Eng Online* [Internet]. 2018;17(1):164. Disponible en: <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-018-0597-y>
 151. Martín R, Salvatelli A, Greggio A, Bizai G. Desarrollo de un sistema experimental para la evaluación de imágenes de la superficie ocular. *Oftalmol Clin Exp*. 2018;11(3):55–67.
 152. Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear Meniscus Evaluation by Optical Coherence Tomography. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2006 [citado 5 Abr 2020];37(2):112–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16583632/>
 153. Bitton E, Keech A, Simpson T, Jones L. Variability of the Analysis of the Tear Meniscus Height by Optical Coherence Tomography. *Optom Vis Sci*. Sep 2007;84(9):903–8.
 154. Kohonen T. Self-organizing maps of massive databases. *Int J Eng Intell Syst Electr Eng Commun*. 2001;9(4):179–86.
 155. Kohonen T. The Self-Organizing Map. *Proc IEEE*. Sep 1990;78(9):1464–80.
 156. Tan JH, Ng EYK, Rajendra Acharya U, Chee C. Infrared thermography on ocular surface temperature: A review [Internet]. Vol. 52, *Infrared Physics and Technology*. 2009. p. 97–108. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infrared.2009.05.002>
 157. Aragona P, Simmons PA, Wang H, Wang T. Physicochemical properties of hyaluronic acid–based lubricant eye drops. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(6).
 158. Navarro R, Palos F, González L. Adaptive model of the gradient index of the human lens I Formulation and model of aging ex vivo lenses. *J Opt Soc Am A* [Internet]. 1 Ago 2007 [citado 31 Mar 2021];24(8):2175–85. Disponible en: <https://www.osapublishing.org/viewmedia.cfm?uri=josaa-24-8-2175&seq=0&html=true>
 159. Borondics F, Vitali F, Shaulsky G. Orange Data Mining [Internet]. University of Ljubljana. [citado 7 Jul 2020]. Disponible en: <https://orange.biolab.si/>
 160. Arshinoff S, Hofmann I, Nae H. Rheological behavior of commercial artificial tear solutions. *J Cataract Refract Surg*. 2020;Publish Ah(Mar 2021).
 161. Woldeyes MA, Qi W, Razinkov VI, Furst EM, Roberts CJ. Temperature Dependence of Protein Solution Viscosity and Protein–Protein Interactions: Insights into the Origins of High-Viscosity Protein Solutions. *Mol Pharm*. 2020;17(12):4473–82.
 162. Fallacara A, Vertuani S, Panozzo G, Pecorelli A, Valacchi G, Manfredini S. Novel artificial tears containing cross-linked hyaluronic acid: An in vitro re-

- epithelialization study. *Molecules*. 2017;22(12):1–13.
163. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers (Basel)*. 2018;10(7).
164. Koh S, Tung CI, Inoue Y, Jhanji V. Effects of tear film dynamics on quality of vision. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(12):1615–20.
165. de Frutos-Lezaun M, Martínez-Soroa I, Ostra Beldarrain M, Egia Zurutuza A, Irastorza Larburu MB, Fernandez Iriarte A, et al. Determinación de la concentración de fosfatos y pH en los colirios de lágrima artificial. *Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]*. 2016;91(8):372–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2016.01.018>
166. Perrigin JA, Morgan A, Quintero S, Perrigin D, Brown S, Bergmanson J. Comparison of pH Values of Selected Ocular Lubricants | IOVS | ARVO Journals. *Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]*. May 2004 [citado 15 Mar 2022];45:3913. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2409447>
167. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, et al. Defining dry eye from a clinical perspective. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1–24.

IX.- REFERENCIAS DE ILUSTRACIONES

- **Figura 1:** Mayorga MT. Película lagrimal: estructura y funciones. Cienc tecnol salud vis ocul. 2008;11:121–31.
- **Figura 2:** Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. Ocul Surf. 2017;15(3):366–403.
- **Figura 3:** Adaptación de: Perveen Jamali K. Anatomy of conjunctiva [Internet]. 2019 [citado 6 abr 2020]. p. 1–31. Disponible en: <https://es.slideshare.net/KanwalYaqoob/anatomy-of-conjunctiva-135528147>
- **Figura 4:** Adaptación de: Adaptación de: Perveen Jamali K. Anatomy of conjunctiva [Internet]. 2019 [citado 6 abr 2020]. p. 1–31. Disponible en: <https://es.slideshare.net/KanwalYaqoob/anatomy-of-conjunctiva-135528147>
- **Figura 5:** Adaptación de: Perveen Jamali K. Anatomy of conjunctiva [Internet]. 2019 [citado 6 abr 2020]. p. 1–31. Disponible en: <https://es.slideshare.net/KanwalYaqoob/anatomy-of-conjunctiva-135528147>
- **Figura 6:** Adaptación de: Czyz CN, Cahill K V., Foster JA, et al. Reconstructive options for the medial canthus and eyelids following tumor excision. Saudi J Ophthalmol. 1 Ene 2011;25(1):67–74.
- **Figura 7:** Adaptación de: Gomes JA, Azar DT, Baudouin C, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf. 2017;15(3):438–510.
- **Figura 8:** Adaptación de: Efron N, Brennan NA, Morgan PB, et al. Lid wiper epitheliopathy. Prog Retin Eye Res. 2016;53:140–74.
- **Figura 9:** Efron N, Brennan NA, Morgan PB, et al. Lid wiper epitheliopathy. Prog Retin Eye Res. 2016;53:140–74.
- **Figura 10:** Adaptación de: Quiroga Cárdenas JL. Inorgánico: H₂O – pH- Soluciones [Internet]. 2015 [citado 14 jul 2020]. p. 50. Disponible en: <https://slideplayer.es/slide/5463729/>
- **Figura 11:** Adaptación de: Refracción y reflexión [Internet]. Josell7. 20 Mar 2010 [citado 6 abr 2020]. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Refracci%C3%B3n_y_reflexi%C3%B3n.svg
- **Figura 12:** Arkray Corporation. Manual de uso OSMO STATION™ OM-6050. Kyoto: Arkray Corporation; 2000. 103 p.
- **Figura 13:** Adaptación de: Analizador de química DxC 700 AU [Internet]. Beckman Coulter. [citado 6 abr 2020]. Disponible en: <https://www.beckmancoulter.com/es/products/chemistry/dxc-700-au>
- **Figura 14:** Adaptación de: Tribonet. Laws of Friction [Internet]. Laws of Friction. 2019 [citado 6 abr 2020]. Disponible en: <https://www.tribonet.org/wp-content/uploads/2017/02/Friction-678x381.jpg?ezimgfmt=rs:678x381/rscb16/ng:webp/ngcb16>
- **Figura 15:** Adaptación de: Bhushan B. Introduction To Tribology. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2013. 711 p.
- **Figura 16:** Adaptación de: Bhushan B. Introduction To Tribology. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2013. 711 p.

- Figura 17: Adaptación de: Bhushan B. Introduction To Tribology. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2013. 711 p.
- Figura 18: Adaptación de: Bhushan B. Introduction To Tribology. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2013. 711 p.
- Figura 19: Adaptación de: Bhushan B. Introduction To Tribology. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2013. 711 p.
- Figura 20: Clarke JP. Eugene Cook Bingham. Whos Who in Screenprinting [Internet]. [citado 6 abr 2020]. Disponible en: <http://universaldomainexchange.com/whoswho/wp-content/uploads/2015/05/E.C.-Bingham.jpg>
- Figura 21: Ramirez Navas J. Introducción a la Reología de Alimentos. 1st ed. Cali: Universidad del Valle, Colombia; 2006. 46 p.
- Figura 22: Ramirez Navas J. Introducción a la Reología de Alimentos. 1st ed. Cali: Universidad del Valle, Colombia; 2006. 46 p.
- Figura 23: (Elaboración propia)
- Figura 24: (Elaboración propia)
- Figura 25: (Elaboración propia)
- Figura 26: (Elaboración propia)
- Figura 27: (Elaboración propia)
- Figura 28: (Elaboración propia)
- Figura 29: Direct Industry, VirtualExpo Group. Viscosímetro digital [Internet]. [citado 25 oct 2020]. Disponible en: https://img.directindustry.es/images_di/photo-m2/16352-15515331.jpg
- Figura 30: (Elaboración propia)
- Figura 31: Barnes HA. A Handbook of Elementary Rheology. Aberystwyth, Wales: Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics, Department of Mathematics; 2000. 210 p.
- Figura 32: (Elaboración propia)
- Figura 33: Adaptación de: Simmons PA, Aragona P, Wang H, et al. Physicochemical Properties Of Hyaluronic Acid-based Eye Drops. Montpellier, France; 2016.
- Figura 34: Adaptación de: Piscitelli F, Chiariello A, Dabkowski D, et al. Superhydrophobic coatings as anti-icing systems for small aircraft. Aerospace. 2020;7(1):1–18.
- Figura 35: Gutierrez A. Tensión Superficial Demostración [Internet]. 2018 [citado 6 abr 2020]. p. 1–27. Disponible en: <https://player.slideplayer.es/68/12904162/data/images/img11.jpg>
- Figura 36: Jaubert Garibay S. Capilaridad [Internet]. 2016 [citado 6 abr 2020]. p. 1–6. Disponible en: <https://image.slidesharecdn.com/capilaridad-160622201543/95/capilaridad-1-638.jpg?cb=1466626581>
- Figura 37: Barnes HA. A Handbook of Elementary Rheology. Aberystwyth, Wales: Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics, Department of Mathematics; 2000. 210 p.

- Figura 38: Instituto Europeo del Cobre. Fenómeno de capilaridad [Internet]. [citado 6 abr 2020]. Disponible en:
<https://elcobre.com/sites/default/files/thumbnails/image/capilar-2.jpg>
- Figura 39: (Elaboración propia)
- Figura 40: Barnes HA. A Handbook of Elementary Rheology. Aberystwyth, Wales: Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics, Department of Mathematics; 2000. 210 p.
- Figura 41: Altay BN, Ma R, Fleming PD, et al. Surface Free Energy Estimation: A New Methodology for Solid Surfaces. Adv Mater Interfaces. 2020;1901570:1–11.
- Figura 42: Salager, Jean L, Anton R. Métodos de medición de la tensión superficial o interfacial. Univ los Andes. 2005;1:20.
- Figura 43: Thomas L. Tribology in Medicine [Internet]. 2015 [citado 6 abr 2020]. p. 1–56. Disponible en: <https://image.slidesharecdn.com/tribologyinmedicine-151106182755-lva1-app6892/95/tribology-in-medicine-17-638.jpg?cb=1446834901>
- Figura 44: Adaptación de: Bhushan B. Introduction To Tribology. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2013. 711 p.
- Figura 45: Adaptación de: Pult H, Tosatti SGP, Spencer ND, et al. Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint. Ocul Surf. 2015;13(3):236–49.
- Figura 46: Adaptación de: Pult H, Tosatti SGP, Spencer ND, et al. Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint. Ocul Surf. 2015;13(3):236–49.
- Figura 47: (Elaboración propia)
- Figura 48: (Elaboración propia)
- Figura 49: (Elaboración propia)
- Figura 50: (Elaboración propia)
- Figura 51: (Elaboración propia)
- Figura 52: (Elaboración propia)
- Figura 53: (Elaboración propia)
- Figura 54: (Elaboración propia)
- Figura 55: (Elaboración propia)
- Figura 56: (Elaboración propia)
- Figura 57: (Elaboración propia)
- Figura 58: (Elaboración propia)
- Figura 59: (Elaboración propia)
- Figura 60: (Elaboración propia)
- Figura 61: (Elaboración propia)
- Figura 62: (Elaboración propia)
- Figura 63: (Elaboración propia)

X.- ANEXOS

Anexo 1: Listado y composición de lágrimas artificiales.

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes
ABOCA	ABOCA	Fitostill Plus	UD (10x0,5ml)	AH	No	Extracto de manzanilla, glicerina, fosfatos de sodio, NaCl, agua
ACOFARMA	Acofarma	Acofar gotas humectantes	MULTI (10ml)	AH + HEC	PHMB	NaCl, ácido bórico, tetraborax, EDTA, agua
AFOMILL	AFOMILL	Afomill Antienrojecimiento	MULTI (10ml)	Destilados vegetales	BAK	Destilados de caléndula, manzanilla e hinojo, NaCl, fosfatos sódicos, EDTA, agua
			UD (10x0,5ml)	Destilados vegetales	No	Destilados de caléndula, manzanilla e hinojo, NaCl, fosfatos sódicos, EDTA, agua
	AFOMILL	Afomill Arándano	MULTI (10ml)	Destilados vegetales	BAK	Destilados de manzanilla, arándano y ginkgo biloba, NaCl, fosfatos sódicos, EDTA, agua
			UD (10x0,5ml)	Destilados vegetales	No	Destilados de manzanilla, arándano y ginkgo biloba, NaCl, fosfatos sódicos, EDTA, agua
	AFOMILL	Afomill Lubricante	MULTI (10ml)	AH	BAK	NaCl, agua destilada de manzanilla, fosfato de soio, EDTA, agua
			UD (10x0,5ml)	AH	No	NaCl, agua destilada de manzanilla, fosfato de soio, EDTA, agua
	AFOMILL	Afomill Refrescante	MULTI (10ml)	Destilados vegetales	BAK	Destilados de manzanilla, eufrasia, hamamelis, NaCl, fosfatos sódicos, EDTA, agua
			UD (10x0,5ml)	Destilados vegetales	No	Destilados de manzanilla, eufrasia, hamamelis, NaCl, fosfatos sódicos, EDTA, agua
ALCON	Catalent Pharma Solutions, Inc	Bion Tears	UD (0,4ml)	HPMC 0,3% + Dextrano 0,1%	No	DUASORB®, CaCl ₂ , MgCl ₂ , KCl, bicarbonato de sodio, cloruro de zinc, ácido clorhídrico, NaOH, agua
		Colircusi Humectante	MULTI (15ml)	HPMC 0,3%	BAK	NaCl 0,55%, EDTA, fosfatos sódicos y agua.
		GenTeal Mild	MULTI (15ml)	HPMC 0,3% + Dextrano 0,1%	POLYQUAD	KCl, borax, NaCl, NaOH, agua.
		GenTeal Mild to Moderate	MULTI (15ml)	HPMC 0,3%	GenAqua	Ácido bórico, ácido fosfórico, KCl, NaCl, perborax, NaOH, agua.
		GenTeal Moderate to Severe	MULTI (15ml)	HPMC 0,3% + CMC 0,25%	GenAqua	Ácido bórico, CaCl ₂ , ácido cítrico, MgCl ₂ , ácido fosfórico, KCl, NaCl, perborax, NaOH y agua
		GenTeal Severe	MULTI GEL (10g)	HPMC 0,3%	GenAqua	Carbopol 980, sorbitol, ácido fosfórico, NaOH, perborax, agua

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; AH: Ácido Hialurónico; HEC: Hidroxietilcelulosa; HPMC: Hipromelosa; CMC: Carmelosa; PHMB: Polihexanida; BAK: Cloruro de benzalconio; POLYQUAD: Polyquaternium-1; NaCl: Cloruro sódico; EDTA: Edetato de sodio; CaCl₂: Cloruro cálcico; KCl: Cloruro potásico; MgCl₂: Cloruro magnésico; NaOH: Hidróxido sódico

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes
ALCON	Catalent Pharma Solutions, Inc	Oculotect	UD (0,4ml)	PVP K25 50mg/ml	No	Ácido bórico, CaCl ₂ , KCl, MgCl ₂ , NaCl, lactato de sodio, NaOH y agua.
		Systane BALANCE	MULTI (10ml)	Propilenglicol 0,6% + HP-guar + aceite mineral	POLYQUAD	DMPG, polioxil estearato, sorbitan tristearato, ácido bórico, sorbitol, EDTA.
		Systane Complete	MULTI (10ml)	Propilenglicol + HP-guar + aceite mineral	POLYQUAD	DMPG, polioxil estearato, sorbitan tristearato, ácido bórico, sorbitol, EDTA.
		Systane Contacts Lubricant	MULTI (15ml)	HPMC + Dextrano	POLYQUAD	NaCl, KCl, EDTA, agua.
		Systane Day & Night	MULTI (10ml)	PEG 400 0,4% + Propilenglicol 0,3% + HP-guar	POLYQUAD	Aminometilpropanol, ácido bórico, KCl, NaCl, sorbitol, NaOH, agua.
		Systane Gel Drops	MULTI (10ml)	PEG 400 0,4% + Propilenglicol 0,3% + HP-guar	POLYQUAD	Aminometilpropanol, ácido bórico, EDTA, KCl, NaCl, sorbitol, agua.
		Systane Hidratación	UD (30x0,7ml)	AH + PEG 400 + Propilenglicol + HP-guar	No	Sorbitol, aminometilpropanol, ácido bórico, borax, citrato sódico, KCl, NaCl.
			MULTI (10ml)	AH + PEG 400 + Propilenglicol + HP-guar	POLYQUAD	EDTA, sorbitol, aminometilpropanol, ácido bórico, borax, citrato sódico, KCl, NaCl.
		Systane Long Lasting	MULTI (10ml)	PEG 400 0,4% + Propilenglicol 0,3% + HP-guar	POLYQUAD	Ácido bórico, CaCl ₂ , MgCl ₂ , KCl, NaCl, clorido de zinc, NaOH, agua.
		Systane Preservative-Free Vials	UD (28x0,4ml)	PEG 400 0,4% + Propilenglicol 0,3% + HP-guar	No	Ácido bórico, CaCl ₂ , MgCl ₂ , KCl, NaCl, clorido de zinc, NaOH, agua.
Systane ULTRA	UD (30x0,7ml)	PEG 400 0,4% + Propilenglicol 0,3% + HP-guar	No	Sorbitol, aminometilpropanol, ácido bórico, KCl, NaCl.		
	MULTI (10ml)	PEG 400 0,4% + Propilenglicol 0,3% + HP-guar	POLYQUAD	Sorbitol, aminometilpropanol, ácido bórico, KCl, NaCl.		
ALLERGAN	Allergan Inc.	Liquifilm lágrimas	MULTI (15ml)	PVA 14mg/ml	BAK	NaCl, agua
		Optava	UD (30x0,4ml)	CMC 0,5%	No	Glicerina, eritritol, levocarnitina, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , ácido bórico, borax, citrato sódico, agua
			MULTI (10ml)	CMC 0,5%	Purite (SOC)	Glicerina, eritritol, levocarnitina, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , ácido bórico, borax, citrato sódico, agua
		Optava Fusion	UD (30x0,4ml)	CMC 1% + AH 0,1%	No	Glicerina, eritritol, levocarnitina, lactato sódico, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ y agua
			MULTI (10ml)	CMC 1% + AH 0,1%	Purite (SOC)	Glicerina, Eritritol, ácido bórico, borax, citrato sódico, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂
		Optava Gel Drops	MULTI (10ml)	CMC 1%	Purite (SOC)	Glicerina, Eritritol, levocarnitina
		Viscofresh 0,5%	UD (30x0,4ml)	CMC 5mg/ml	No	NaCl, lactato de sodio, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , ácido clorhídrico, agua
Viscofresh 1%	UD (30x0,4ml)	CMC 10mg/ml	No	NaCl, lactato de sodio, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , ácido clorhídrico, agua		

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; PVP: Povidona; HP-guar: Hidroxipropil-guar; PEG: Polietilenglicol; AH: Ácido Hialurónico; PVA: Alcohol polivinílico; CMC: Carmelosa; BAK: Cloruro de benzalconio; POLYQUAD: Polyquaternium-1; SOC: Stabilized Oxchloro Complex; NaCl: Cloruro sódico; EDTA: Edetato de sodio; CaCl₂: Cloruro cálcico; KCl: Cloruro potásico; MgCl₂: Cloruro magnésico; NaOH: Hidróxido sódico; DMPG: Dimiristoil fosfatidilglicerol

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes
ANGELINI	SIFI S.p.A	Lubristil	UD (30x0,3ml)	AH 0,15%	No	NaCl, fosfatos sódicos, agua.
			MULTI (10ml)	AH 0,15%	No	NaCl, fosfatos sódicos, agua.
		Lubristil Gel	UD (30x0,4ml)	AH 0,15% + Goma Xantana 1%	No	NaCl, KCl, MgCl ₂ , CaCl ₂ , fosfatos sódicos, citrato de sodio, glicerol, agua
		Lubristil Intense	MULTI (10ml)	AH CXL 0,4%	No	Urea (osmoprotector), trometamol, HCl, NaCl, agua
UD (30x0,4ml)	AH CXL 0,4%		No	Urea (osmoprotector), trometamol, HCl, NaCl, agua		
		Lubristil Lipid	MULTI (10ml)	AH 0,4% + aceite de ricino	No	Levocarnitina, cloruro de zinc, fosfatos sódicos, NaCl, Tween 80, agua.
APOTEX	APOTEX	Apotex Solución Salina	UD (30x5ml)	NaCl	No	NaCl
ARISTO	Aristo	Aristo Solución Humectante	UD (20x0,4ml)	AH 0,10%	No	NaCl, ácido bórico, EDTA
AVIZOR	AVIZOR	Avizor Comfort Drops	UD (20x0,4ml)	PVP 1%	No	EDTA, agua
			MULTI (15ml)	PVP 1%	PHMB	Poloxamer 0,25%, EDTA
		LacriFresh Comfort	UD (20x0,4ml)	PVP 1%	No	EDTA
			MULTI (15ml)	PVP 1%	PHMB	EDTA
		LacriFresh Moisture	UD (20x0,4ml)	AH 0,10%	No	EDTA, borax, NaCl
			MULTI (15ml)	AH 0,10%	PHMB	EDTA, borax, NaCl
		LacriFresh Ocu Dry 0,2%	UD (20x0,4ml)	AH 0,20% + PVP	No	Glicerina, electrolitos Cl, Na, Ca, K, Mg
		LacriFresh Ocu Dry 0,3%	UD (20x0,4ml)	AH 0,30% + PVP	No	Glicerina, electrolitos Cl, Na, Ca, K, Mg
		Visaid 0,2%	UD (30x0,4ml)	AH 0,20% + PVP	No	Glicerina, NaCl, MgCl ₂ , KCl, CaCl ₂ , ácido bórico, borax, agua
Visaid 0,3%	UD (30x0,4ml)	AH 0,30% + PVP	No	Glicerina, NaCl, MgCl ₂ , KCl, CaCl ₂ , ácido bórico, borax, agua		
Visaid Aloe	UD (30x0,4ml)	HPMC 0,20%	No	Aloe vera, NaCl, MgCl ₂ , KCl, CaCl ₂ , ácido bórico, borax, agua		
BAUSCH & LOMB	Gerhard Chem Pharm, GmbH	Artelac COMPLETE	UD (30x0,5ml)	AH 0,24% + Carbómero 0,06%	No	Glicerol, triglicéridos de cadena media.
			MULTI (10ml)	AH 0,24% + Carbómero 0,06%	No	Glicerol, triglicéridos de cadena media.
		Artelac REBALANCE	UD (0,5ml)	AH 0,15% + PEG 8000 0,5% + Vit B12	No	KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , NaCl, ácido bórico, agua estéril.
			MULTI (10ml)	AH 0,15% + PEG 8000 0,5% + Vit B12	Oxyd	KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , NaCl, ácido bórico, agua estéril.
		Artelac SPLASH	UD (30x0,5ml)	AH 0,24%	No	NaCl, KCl, fosfatos sódicos, agua.
			MULTI (10ml)	AH 0,24%	No	NaCl, KCl, fosfatos sódicos, agua.
		Artific Colirio	MULTI (10ml)	HPMC 0,32%	Cetrimida	EDTA, fosfatos sódicos, sorbitol y agua.
			UD (30x0,5ml)	HPMC 0,32%	No	fosfatos sódicos, sorbitol y agua.
		Biotrue GOTAS HUMECTANTES	UD (0,5ml)	AH 0,2%	No	NaCl, KCl, fosfatos sódicos, agua.
MULTI (10ml)	AH 0,24%		No	NaCl, KCl, fosfatos sódicos, agua.		
		Lipolac	MULTI (10g)	Carbómero 0,2%	Cetrimida	Sorbitol, triglicéridos de cadena media, NaOH, agua.

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; AH: Ácido Hialurónico; CXL: Cross-linkado; PVP: Povidona; HPMC: Hipromelosa; PEG: Polietilenglicol; Vit: Vitamina; PHMB: Polihexanida; NaCl: Cloruro sódico; EDTA: Edetato de sodio; CaCl₂: Cloruro cálcico; KCl: Cloruro potásico; MgCl₂: Cloruro magnésico; HCl: Ácido clorhídrico; NaOH: Hidróxido sódico

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes
BAUSCH & LOMB	Gerhard Chem Pharm, GmbH	Ofarsin	UD (30x0,6g)	Carbómero 2mg/g + Triglicéridos	No	Sorbitol, fosfatos sódicos, NaOH, agua.
		Recugel	MULTI (10g)	Carbómero 0,3% + Dexpantenol (vit B5) 5%	Cetrimida	EDTA, NaOH, agua.
			UD (30)	Carbómero 0,3% + Dexpantenol (vit B5) 5%	No	EDTA, NaOH, agua.
		Vidisan Alergia con ectoína	UD (30x0,6ml)	AH 0,24% + Ectoin 2%	No	NaCl, NaOH, agua.
			MULTI (10ml)	AH 0,24% + Ectoin 2%	No	NaCl, NaOH, agua.
		Vidisan colirio	MULTI (10ml)	Eufrasia 0,05% + PVP 2%	BAK	Polisorbato, ácido bórico, NaCl, NaOH, agua
	UD (30x0,6ml)		Eufrasia 0,05% + PVP 2%	No	Polisorbato, ácido bórico, NaCl, NaOH, agua	
ViSCO	MULTI (10g)	Carbómero 0,2%	Cetrimida	Sorbitol, NaOH, agua		
BAUSCH & LOMB	Yeloin	UD (30x0,5ml)	AH 0,2% + Ectoin 2%	No	NaCl, NaOH, agua	
BAYER	Penta Arzneimittel	Bepanthol	UD (10x0,5ml)	AH 0,15% + Dexpantenol (vit B5)	No	-
BIOOS ITALIA	BIOOS italia	LACRISEK ofta Plus	UD (15x0,30ml)	Vit A + Vit E + liposomas	No	Fosfatos de sodio, NaCl, L-prolina, L-glicina, L-lisina, L-leucina, agua
			MULTI (8ml)	Vit A + Vit E + liposomas	NIG + EDTA	Fosfatos de sodio, NaCl, L-prolina, L-glicina, L-lisina, L-leucina, agua
BRILL PHARMA	BITOP AG	ECTODOL	UD (30x0,5ml)	Ectoin + HEC	No	Tampón de citrato, NaCl, agua
	Novaliq GmbH	Evotears	MULTI (5ml)	F6H8	No	No
	URSAPHARM	Hylo-COMOD	MULTI (10ml)	AH 0,1%	No	Tampón de citrato, sorbitol, agua.
		Hylo-DUAL	MULTI (10ml)	Ectoina 20% + AH 0,05%	No	Tampón borato, agua.
		Hylo-FRESH	MULTI (10ml)	AH 0,3%	No	Eufrasia, tampón borato y agua.
		Hylo-GEL	MULTI (10ml)	AH 0,2%	No	Tampón de citrato, sorbitol, agua.
		HYLO-PARIN	MULTI (10ml)	AH 0,1%	No	Heparina sódica (de mucosa intestinal de cerdo), glicerol, tampón de citrato y agua.
		VitA-POS	MULTI (5g)	Retinol palmitato (vit A)	No	Parafina líquida y ligera, lanolina y vaselina blanca suave.
	BRILL PHARMA	Matrix Ocular	MULTI (10ml)	Arabinogalactano 5%	No	Tetraborato de sodio, ácido bórico, NaCl, agua
IROS RC	MIREN	MULTI (10ml)	AH 0,1% + Vit E + Riboflavina (Vit B2)	No	Metilsulfonilmetano (MSM), L-prolina, L-glicina, clorhidrato de L-lisina, L-leucina, fosfatos sódicos, NaCl, agua.	

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; Vit: Vitamina; AH: Ácido Hialurónico; PVP: Povidona; HEC: Hidroxietilcelulosa; F6H8: Perfluorohexiloxetano; BAK: Cloruro de benzalconio; NIG: N-hidroximetilglicinato; NaCl: Cloruro sódico; EDTA: Edetato de sodio; NaOH: Hidróxido sódico

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes
BRILL PHARMA	Unolab Manufacturing S.L	Mono-FRESH	UD (10x0,4ml)	AH 0,1%	No	NaCl, tampón borato, EDTA.
	COC Farmaceutici	Open Vista	MULTI (10ml)	Arabinogalactano	No	Ácido bórico, borax, NaCl, agua.
BRUDYLAB	Unolab Manufacturing S.L.	BRUDYAL	UD (0,4ml)	AH 0,1%	No	NaCl, tampón de ácido bórico, borax con EDTA.
		BRUDYAL Plus	MULTI (10ml)	AH 0,1%	No	Aguas destiladas de aciano azul y de manzanilla, fosfatos sódicos, NaCl, agua.
	TRB CHEMEDICA AG	VISMED	UD (20x0,3ml)	AH 0,18%	No	NaCl, KCl, fosfatos sódicos, citrato sódico, MgCl ₂ , CaCl ₂ , agua
		VISMED GEL	UD (0,45ml)	AH 0,3%	No	NaCl, cloruro potásico, fosfatos sódicos, citrato sódico, MgCl ₂ , cloruro calcico, agua
CINFA	Lapis Lazuli International	Optiben Irritacion ocular	MULTI (15ml)	HPMC 0,3%	BAK	EDTA, NaCl, fosfatos sódicos, camomila, eufrasia
			UD (10x0,4ml)	HPMC 0,3%	No	NaCl, fosfatos sódicos, camomila, eufrasia
	Farmigea S.p.A Unither Pharma	Optiben Ojos Secos	MULTI (10ml)	AH 0,2%	BAK	EDTA, NaCl, fosfatos sódicos, agua.
UD (20x0,25ml)			AH 0,2%	No	NaCl, fosfatos sódicos, agua.	
CUMLAUDE	Cumlaude Lab	Visilaude	MULTI (10ml)	AH 0,4%	No	Agua destilada de ginkgo biloba, arándano, hinojo y centella, ácido bórico, borato sódico, NaCl, agua
DEITERS	Deiters	Wops' gotas humectantes	UD (20x0,35ml)	AH + HPMC	No	NaCl, ácido bórico, borax, EDTA, agua
			MULTI (10ml)	AH + HPMC	PHMB	NaCl, ácido bórico, borax, EDTA, agua
DISOP	Disop	Acuaiss Gotas humectantes	UD (20x0,35ml)	AH + HEC	No	NaCl, borato sódico, bórax, EDTA
			MULT (6ml)	AH + HEC	PHMB	NaCl, borato sódico, bórax, EDTA
		Disop Zero	MULTI (10ml)	AH 0,15%	No	NaCl, fosfatos sódicos, agua
Elix pharma	Elix pharma	DX Drops	MULTI (10ml)	AH 0,4% + Taurina 0,5%	No	NaCl, MgCl ₂ , KCl, fosfatos sódicos, agua
ESI	Solupharm	Retin Active	MULTI (10ml)	HPMC 0,20%	BAK	Agua destilada de aloe vera, arándano, hamamelis, EDTA, fosfato de potasio, fosfatos de sodio, agua
			UD (10x0,5ml)	HPMC 0,20%	No	Agua destilada de aloe vera, arándano, hamamelis, EDTA, fosfato de potasio, fosfatos de sodio, agua

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; AH: Ácido Hialurónico; HEC: Hidroxiethylcelulosa; HPMC: Hipromelosa; PHMB: Polihexanida; BAK: Cloruro de benzalconio; NaCl: Cloruro sódico; EDTA: Edetato de sodio; CaCl₂: Cloruro cálcico; KCl: Cloruro potásico; MgCl₂: Cloruro magnésico

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes
ESTEVE	Farmigea S.p.A	Aquoral	UD (20x0,5ml)	AH 0,4%	No	Fosfatos sódicos, NaCl, agua para preparaciones
			MULTI (10ml)	AH 0,4%	No	Fosfatos sódicos, NaCl, agua para preparaciones
		Aquoral Forte	UD (30x0,5ml)	AH 0,4% + GXG 0,2%	No	Manitol, fosfatos sódicos, agua para preparaciones
			MULTI (10ml)	AH 0,4% + GXG 0,2%	No	Manitol, fosfatos sódicos, agua para preparaciones
		Aquoral Lipo	MULTI (10ml)	AH 0,15% CXL + liposomas	No	Crocina, EDTA
Aquoral Noche	MULTI (5g)	Vit A palmitato	No	Parafina líquida y blanda blanca		
FARLINE	Farline	Farline Gotas Humectantes 0,2%	UD (0,35ml)	AH 0,2% + HEC	No	NaCl, ácido bórico, tetraborax, EDTA
			MULTI (15ml)	AH 0,2% + HEC	PHMB	NaCl, ácido bórico, tetraborax, EDTA
		Gotas Irritación Ocular	UD (0,40ml)	AH + HPMC	No	Eufrasia, EDTA, fosfatos sódicos, NaCl, agua
			MULTI (15ml)	AH + HPMC	PHMB	Eufrasia, EDTA, fosfatos sódicos, NaCl, agua
FARMAMIX	Nutra Essential OTC	ivision Dry gotas oculares	UD (5x0,5ml)	AH 0,20% + HPMC 0,20%	No	Ácido bórico, borax, NaCl, agua
			MULTI (10ml)	AH 0,20% + HPMC 0,20%	No	Ácido bórico, borax, NaCl, agua
FARMIGEA	Farmigea S.p.A	Pure Gotas	UD (10x0,5ml)	Destilados vegetales	No	Aguas destiladas de camomila, eufrasia, aciano, hamamelis, fosfatos de sodio, NaCl, EDTA, agua.
			MULTI (10ml)	AH	BAK	TS-polisacárido, manitol, fosfatos de sodio, EDTA, agua
		Xiloial	UD (20x0,5ml)	AH	No	TS-polisacárido, manitol, fosfatos de sodio, agua
			MULTI (10ml)	AH	BAK	TS-polisacárido, manitol, fosfatos de sodio, EDTA, agua
		Xiloial Forte	UD (20x0,5ml)	AH	No	TS-polisacárido, manitol, fosfatos de sodio, agua
Xiloial Zero	MULTI (10ml)	AH 0,2%	No	TS-polisacárido, manitol, fosfatos de sodio, agua		
FILME	Filme	Filme Opht-R	UD (10x0,5ml)	Acetato de tocoferol (Vit E)	No	-
HORUS	Laboratorios Horus	Dulcilarmes	UD (60x0,4ml)	PVP 1,5% + AH	No	NaCl, EDTA, fosfatos sódicos, agua.
			MULTI (10ml)	PVP 1,5% + AH	No	NaCl, EDTA, fosfatos sódicos, agua.
		Neofluid	UD (0,4ml)	PVP 1,5% + AH	No	NaCl, EDTA, fosfatos sódicos, agua.
			MULTI (10ml)	PVP 1,5% + AH	No	NaCl, EDTA, fosfatos sódicos, agua.
		Neopt	MULTI (15ml)	AH 0,2%	Dequest	NaCl, ácido bórico, bórax, agua
			UD (30x0,25ml)	AH 0,2%	No	Fosfatos sódicos, NaCl, agua
		Neovis Total	MULTI (10ml)	AH 0,18%	No	NaCl, KCl, fosfatos sódicos, citrato de sodio, MgCl2, CaCl2, agua
UD (30x0,4ml)	AH 0,18% + HPMC + Triglicéridos y fosfolípidos		No	Ácido lipoico, citrato de sodio, NaOH, ácido cítrico, NaCl, agua		
I.COM	i.com medical GmbH	Comfort Shield	MULTI (10ml)	AH 0,15%	No	NaCl, fosfatos de sodio, agua
			UD (15x0,3ml)	AH 0,15%	No	NaCl, fosfatos de sodio, agua

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; AH: Ácido Hialurónico; HEC: Hidroxietilcelulosa; GXG: Galacto-xiloglucano; CXL: Cross-linkado; Vit: Vitamina; HPMC: Hipromelosa; PVP: Povidona; PHMB: Polihexanida; BAK: Cloruro de benzalconio; NaCl: Cloruro sódico; EDTA: Edetato de sodio; CaCl2: Cloruro cálcico; MgCl2: Cloruro magnésico; NaOH: Hidróxido sódico

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes
JOHNSON & JOHNSON	Abbott Medical Optics (AMO)	Blink Cleansing - baño ocular	MULTI (100ml)	AH	PHMB	Aloe Vera, eufrasia, EDTA.
		Blink Contacts eye drops	UD (0,35ml)	AH	No	NaCl, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , ácido bórico, agua
			MULTI (10ml)	AH	OcuPure (SOC)	NaCl, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , ácido bórico, agua
		Blink Intensive 3 in 1	MULTI (10ml)	AH + TPGS + PEG 400 + Vit E + liposomas	PHMB	EDTA, agua
		Blink Intensive Plus	MULTI (10ml)	AH 0,38% + PEG 400 0,25%	OcuPure (SOC)	Ácido bórico, borax, NaCl, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , agua
		Blink Intensive Tears	UD (0,4ml)	AH 0,2% + PEG 400 0,25%	No	Ácido bórico, borax, NaCl, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , agua
			MULTI (10ml)	AH 0,2% + PEG 400 0,25%	OcuPure (SOC)	Ácido bórico, borax, NaCl, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , agua
		Blink refreshing daily eye drops	MULTI (10ml)	AH 0,15%	OcuPure (SOC)	CaCl ₂ , KCl, NaCl, tampón borato, MgCl ₂ , agua
Blink refreshing eye mist	MULTI (10ml)	AH	PHMB	EDTA, agua		
Blink-n-clean lens drops	MULTI (15ml)	HPMC	PHMB	NaCl, tampón trometamina, tiloxapol, EDTA, agua		
MS PHARMA	MS Pharma	Bañoftal	MULTI (200ml)	Destilados vegetales	BAK	Ácido bórico, extracto de caléndula, hamamelis virginiana, borax, NaCl, polisorbato 80
			UD (20x0,4ml)	Destilados vegetales	No	Ácido bórico, extracto de caléndula, hamamelis virginiana, borax, NaCl, polisorbato 80
		Bañoftal Ojo Seco	MULTI (10ml)	AH 0,4%	No	Fosfatos sódicos, NaCl, agua
NAVIPHARMA	Navipharma	Navilipo	MULTI (15ml)	AH + Vit E TPGS + Liposomas	PHMB	Aloe Vera 1%, camomila, EDTA
		Navitae	MULTI (15ml)	AH 0,15% + Vit A Palmitato + Vit E TPGS	SOC	Carboximetil Beta-Glucano, EDTA, n-hidroximetilglicinato de sodio
		Navitae Plus	MULTI (15ml)	AH 0,15% + Vit A Palmitato + Vit E TPGS	SOC	Carboximetil Beta-Glucano
NORMON	NORMON	Normovisión lágrimas	UD (30x0,8ml)	CMC 0,5%	No	NaCl, CaCl ₂ , KCl, MgCl ₂ , lactato de sodio, NaOH, ácido clorhídrico, agua.
Novartis Farmaceutica	S.A.Alcon Couvreur N.V.	Acuolens	UD (0,5ml)	HPMC 0,3%	No	NaCl 0,55%, KCl, MgCl ₂ , CaCl ₂ , cloruro de zinc, fosfatos sódicos, carbonato de sodio y agua
		Lacryvics	MULTI (10g)	Carbómero 0,3%	BAK	Sorbitol, NaOH, agua
NOVAX	Laboratorios Llorens	Visionlux	MULTI (10ml)	AH 0,3% + Vit B12 + Vit B5	SOC	NaCl, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , ácido bórico, agua
		Visionlux Plus	MULTI (10ml)	AH 0,3% + P-Plus* + Vit B12 + Vit B5	SOC	NaCl, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , agua
NTC Pharma	NTC Pharma S.r.l	Puro	MULTI (10ml)	AH 0,15%	No	NaCl, ácido bórico, borax, agua
		Puro Epithel	MULTI (10g)	Carbomero 0,3% Dexpanthenol (vit B5) 5%	Cetrimida	EDTA, NaOH, agua
		Puro Protect	MULTI (10g)	AH 0,4%	Hidroximetil glicinato (µwater)	NaCl, aceite de vaselina, vaselina, fosfato de potasio, sorbato de potasio, fosfato de sodio, alcohol de lanolina, agua

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; AH: Ácido Hialurónico; TPGS: Succinato de polietilenglicol; PEG: Polietilenglicol; Vit: Vitamina; HPMC: Hipromelosa; CMC: Carmelosa; PHMB: Polihexanida; SOC: Stabilized Oxychloro Complex; BAK: Cloruro de benzalconio; NaCl: Cloruro sódico; EDTA: Edetato de sodio; CaCl₂: Cloruro cálcico; KCl: Cloruro potásico; MgCl₂: Cloruro magnésico; NaOH: Hidróxido sódico

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes
OMEGA PHARMA	Omega Pharma	Opticalm baño ocular relajante	UD (20x5ml)	Solución mineral	No	Solución de Ca, Mg, K, Se, Na, Zn
		Opticalm gotas azules	MULTI (10ml)	Destilados vegetales	BAK	Aguas destiladas de aciano, melitoto, saúco, camomila y hamamelis, azul metileno, azuleno, borax, NaCl
		Opticalm Plus	UD	AH + HPMC	No	Aguas destiladas de aloe vera, camomila, arándano, escaramujo, ácido bórico, borax, NaCl, agua
MULTI (10ml)	AH + HPMC		No	Aguas destiladas de aloe vera, camomila, arándano, escaramujo, ácido bórico, borax, NaCl, agua		
OMISAN	Omisán	Allergoftyll	MULTI (15ml)	Destilados vegetales	SOC?	Extracto de elicriso 1%, EDTA, tampón isotónico
		Calendoftyll	MULTI (15ml)	Destilados vegetales	SOC?	Extracto de caléndula
		Oftyll Pink	MULTI (15ml)	AH 0,20%	SOC?	Extracto de flores de aciano
		Oftylla	MULTI (15ml)	Destilados vegetales	SOC?	Extracto de malva y manzanilla
		Sodyal Plus	MULTI (10ml)	AH 0,30%	SOC?	Extracto de aloe vera
OPTOX	OPTOX	Opto Gel A	MULTI (8ml)	AH 0,30%	NIG + EDTA	Glicina, prolina, lisina, leucina, solución tamponada
			UD (15x0,35ml)	AH 0,30%	No	Glicina, prolina, lisina, leucina, solución tamponada
		Opto Idro	MULTI (8ml)	Solución mineral	NIG + EDTA	Solución salina tamponada
			UD (15x0,35ml)	Solución mineral	No	Solución salina tamponada
		Opto Idro Plus	MULTI (8ml)	HPMC 0,30%	NIG + EDTA	Glicina, prolina, lisina, leucina, solución tamponada
			UD (15x0,35ml)	HPMC 0,30%	No	Glicina, prolina, lisina, leucina, solución tamponada
		Opto Lipo Nt (spray)	MULTI (8ml)	Fosfolípidos en spray + Vit A + Vit E	NIG + EDTA	Fosfatos de sodio, NaCl, agua
		Opto Prolens	MULTI (8ml)	HPMC	No	Lípidos
		Opto Red	MULTI (8ml)	AH 0,15%	NIG + EDTA	Glicina, prolina, lisina, leucina, extracto de echinacea
			UD (15x0,35ml)	AH 0,15%	No	Glicina, prolina, lisina, leucina, extracto de echinacea
		Opto Sol	MULTI (8ml)	AH 0,15%	NIG + EDTA	Extracto de ginkgo biloba 0,05%
			UD (15x0,35ml)	AH 0,15%	No	Extracto de ginkgo biloba 0,05%
		Opto Yal A	MULTI (8ml)	AH 0,15%	NIG + EDTA	Glicina, prolina, lisina, leucina, solución tamponada
UD (15x0,35ml)	AH 0,15%		No	Glicina, prolina, lisina, leucina, solución tamponada		

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; AH: Ácido Hialurónico; Vit: Vitamina; HPMC: Hipromelosa; SOC: Stabilized Oxychloro Complex; BAK: Cloruro de benzalconio; NIG: N-hidroximetilglicinato; EDTA: Edetato de sodio; NaCl: Cloruro sódico

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes
OPTREX	Optrex	Optrex colirio calmante	MULTI (10ml)	Destilados vegetales	BAK	Ácido bórico, glicerina, borato sódico, agua
		Optrex colirio con agua de Hammamelis	MULTI (10ml)	Destilados vegetales	BAK	Ácido bórico, glicerol, borato sódico, agua
		Optrex colirio hidratante	MULTI (10ml)	PEG 8000 + AH	H2O2	Ácido bórico, KCl, NaCl, CaCl2, MgCl2, agua
		Optrex colirio refrescante	MULTI (10ml)	Destilados vegetales	BAK	Ácido bórico, glicerina, borato sódico, agua
		Optrex doble acción	UD (20x ml)	HPMC + AH	No	Ácido bórico, NaCl, borato sódico, agua
			MULTI (10ml)	HPMC + AH	No	Ácido bórico, NaCl, borato sódico, agua
Optrex gel reparador noche	MULTI (10ml)	AH 0,4%	No	Glicerina 0,9%, NaCl, tampón fosfato.		
PEGASO	PEGASO	Pegaso TG1 ojos	UD (10x0,5ml)	Destilados vegetales	No	Extracto de echinacea, eufrasia, helicrisum italicum, uncaria tomentosa
PHARMADIET	OPKO Health Europe	Vis Activ	MULTI (10ml)	AH 0,15%	BAK	Aguas destiladas de Aloe vera, Centella asiatica, fosfatos sódicos, NaCl, Tween 80, agua
			UD (10x0,5ml)	AH 0,15%	No	Aguas destiladas de Aloe vera, Centella asiática, fosfatos sódicos, NaCl, agua
		Vis Activ NEO	MULTI (10ml)	AH	No	Aloe Vera, Centella asiática, fosfatos sódicos, NaCl, agua
		VIS glyc NEO	MULTI (10ml)	NAC	No	Extracto de Vaccinium myrtillus, condroitín sulfato, fosfatos sódicos, NaCl, agua
		Vis Relax	MULTI (10ml)	Destilados vegetales	BAK	Aguas destiladas de Té Verde, Manzanilla, Hamamelis virginiana y Eufrasia, ácido bórico, borax, NaCl, EDTA, agua
			UD (10x0,5ml)	Destilados vegetales	No	Aguas destiladas de Eufrasia, Hamamelis virginiana, Manzanilla, Té Verde, fosfatos sódicos, NaCl, agua
		Visneurox Omk1	MULTI (10ml)	AH 0,2%	BAK	Citicolina sódica, fosfatos sódicos, fosfatos sódicos, NaCl, agua.
Visneurox Omk2 B12	MULTI (10ml)	AH 0,2% + cianocobalamina (vit. B12) 0,05%	BAK	Citicolina sódica, fosfatos sódicos, NaCl, agua.		
PRODECO PHARMA	GSE	Gse Eye Drops Click	UD (10x0,5ml)	GSE + HEC	No	Agua destilada de Caléndula, Manzanilla y Eufrasia, NaCl, fosfato potásico, benzoato de sodio
Qualigen	Lesvi S.L.	Carmelosa Qualigen	UD (0,4ml)	CMC 0,5%	No	NaCl, lactato de sodio, KCl, CaCl2, MgCl2, NaOH, ácido clorhídrico y agua.
		Hipromelosa Qualigen	UD (0,5ml)	HPMC 0,32%	No	fosfatos sódicos, sorbitol y agua.

Leyenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; AH: Ácido Hialurónico; PEG: Polietilenglicol; Vit: Vitamina; HPMC: Hipromelosa; HEC: Hidroxietilcelulosa; CMC: Carmelosa; NAC: N-acetilcarnosina; GSE: Extracto glicérico de semillas de pomelo; BAK: Cloruro de benzalconio; H2O2: Peróxido de hidrógeno; NaCl: Cloruro sódico; EDTA: Edetato de sodio; CaCl2: Cloruro cálcico; KCl: Cloruro potásico; MgCl2: Cloruro magnésico; NaOH: Hidróxido sódico

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes
RUEDA FARMA	RUEDA FARMA	Rueda Farma solución humectante 0,1%	UD (20x0,4ml)	AH 0,10%	No	?
SAFILENS	Safilens	Safe-Gel Hyal Comfort Drops	MULTI (15ml)	AH 0,20%	PHMB	EDTA, agua
SALVAT	Salvat	Relive Hypo	UD (30x0,4ml)	PVP K90 0,5%	No	Glicerina 1% hiposmolar, fosfatos sódicos, NaCl, agua
		Relive Iso	UD (30x0,4ml)	PVP K90 0,5%	No	Glicerina 1%, fosfatos sódicos, NaCl, agua
		Relive Total Care	UD (20x0,4ml)	PVP K30 1,5% + Actinoquinol + Vit B12	No	EDTA, fosfato potásico, fosfatos sódicos, NaCl, agua
		Relive ViSCO	UD (30x0,4ml)	PVP K90 3%	No	Glicerina 1%, fosfatos sódicos, NaCl, agua
		Relive Sicca	UD (30x0,4ml)	AH + Triglicéridos + Aceite de ricino	No	Glicerina, ?
SANTEN	SANTEN	Cationorm	UD (30x0,4ml)	Aceite mineral	No	Glicerol, tiloxapol, poloxamero 188, hidrocloreuro, trometamina, cloruro de cetalconio, agua
			MULTI (10ml)	Aceite mineral	No	Glicerol, tiloxapol, poloxamero 188, hidrocloreuro, trometamina, cloruro de cetalconio, agua
SIFI	SIFI S.p.A	Eyestil Gel	UD (20x0,4ml)	AH + Goma Xantana	No	NaCl, KCl, MgCl ₂ , fosfatos de sodio, citrato de sodio, glicerol, agua
		Eyestil Lipid	UD (20x0,3ml)	Aceite de soja	No	Trometamol, glicerol, agua
		Eyestil PF	MULTI (10ml)	AH 0,2% + Extractos vegetales	No	Aguas destiladas de manzanilla, arandano, hamamelis y centella asiática, ácido bórico, borato de sodio, NaCl, EDTA
		Eyestil Protection	UD (20x0,3ml)	Goma Xantana 0,2%	No	NaCl, KCl, CaCl ₂ , fosfatos de sodio, citrato de sodio, glicerol, agua
		Hyalistil Bio	UD (30x0,25ml)	AH 0,2%	No	NaCl, KCl, fosfatos de sodio, agua
			MULTI (10ml)	AH 0,2%	BAK	NaCl, KCl, fosfatos de sodio, agua
		Hyalistil Plus	MULTI (10ml)	AH 0,4%	No	Agua de ginkgo biloba, de arándanos, de hinojo, de centella asiática, ácido bórico, bórax, NaCl, agua
		Videorelax	UD (20x0,3ml)	Destilados vegetales	No	Extracto de camomila y lima, HCl, polisorbato 80, NaCl, agua
		Videorelax Bright	UD (20x0,3ml)	Destilados vegetales	No	Extracto de camomila, lima y eufrasia, tampón HCl, polisorbato 80, NaCl, agua
Videorelax One	UD (20x0,3ml)	Destilados vegetales	No	Extracto de camomila y lima, tampón HCl, polisorbato 80, NaCl, agua		
Videorelax Ultra	UD (20x0,3ml)	AH 0,15%	No	Extracto de camomila y lima, tampón HCl, polisorbato 80, NaCl, agua		
SOLEKO	SOLEKO	Queen's I Fresh Yal	MULTI (20ml)	AH 0,20% + HEC	PHMB	EDTA
SOLUPHARM	Solupharm	Solupharm Gotas Hidratantes y refrescantes	MULTI (10ml)	AH 0,10%	PHMB	NaCl, tampón fosfato

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; AH: Ácido Hialurónico; PVP: Povidona; Vit: Vitamina; PHMB: Polihexanida; BAK: Cloruro de benzalconio; NaCl: Cloruro sódico; EDTA: Edetato de sodio; CaCl₂: Cloruro cálcico; KCl: Cloruro potásico; MgCl₂: Cloruro magnésico; HCl: Ácido clorhídrico

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes	
SOOFT Italia	SOOFT Italia	Lacto Yal	MULTI (10ml)	AH 0,15% + ácido lactobiónico 4%	No	Fosfatos sódicos y agua	
STADA	NTC Pharma S.r.l	Care + Solución oftálmica hidratante	UD (0,5ml)	AH 0,2%	No	Fosfatos sódicos, NaCl, agua.	
			MULTI (10ml)	AH 0,2%	No	Fosfatos sódicos, NaCl, agua.	
	Lesvi S.L	Carmelosa STADA	UD	CMC 0,5%	No	NaCl, lactato de sodio, KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂ , NaOH, ácido clorhídrico y agua.	
THEA	THEA	Hipromelosa STADA	UD (0,5ml)	HPMC 0,32%	No	Fosfatos sódicos, sorbitol y agua.	
		EXCELVISION	Hidrathea	MULTI (10ml)	NaCl 9mg/ml	No	Fosfatos sódicos y agua.
		Filmabak	MULTI (10ml)	AH 0,18% + PVP 2%	No	NaCl, ácido bórico, bórax, agua, NaCl, KCl, fosfatos sódicos, citrato sódico, MgCl ₂ , CaCl ₂	
		Hyabak	MULTI (10ml)	AH 0,15% + Actinoquinol	No	NaCl, trometamol, ácido clorhídrico, agua	
		Hydrabak	MULTI (10ml)	NaCl 0,9%	No	Fosfatos de sodio, agua.	
		Hyluprotect	MULTI (15ml)	AH 0,10%	PHMB	EDTA, PBS, agua	
		Promectan	MULTI (10ml)	NaCl 0,9%	No	fosfatos sódicos, agua	
		Siccafluid	MULTI (10g) UD (30x0,5g)	Carbómero 974P 2,5mg/g Carbómero 974P 2,5mg/g + PVA	BAK	Sorbitol	
		Thealoz	MULTI (10ml)	Trehalosa 3%	No	NaCl, Trometamol, Ácido Clorhídrico, agua	
		Thealoz DUO	MULTI (10ml)	Trehalosa 3% + AH 0,15%	No	NaCl, trometamol, ácido clorhídrico, agua	
Thealoz DUO GEL	UD (30x0,4g)	Trehalosa 3% + AH 0,15% + Carbómero 974P 0,25g	No	Sorbitol, NaOH, agua			
THERATEARS	TheraTears	TheraTears Contact Lens	MULTI (15ml)	CMC	Dequest	Buffer borato, NaCl, MgCl ₂ , KCl, CaCl ₂ , bicarbonato sódico, fosfatos de sodio, agua	
		TheraTears Dry Eye Therapy	MULTI (15ml)	CMC 0,25%	Dequest	Buffer borato, NaCl, MgCl ₂ , KCl, CaCl ₂ , bicarbonato sódico, fosfatos de sodio, agua	
			UD (32x ml)	CMC 0,25%	No	Buffer borato, NaCl, MgCl ₂ , KCl, CaCl ₂ , bicarbonato sódico, fosfatos de sodio, agua	
		TheraTears Extra	MULTI (15ml)	CMC 0,25%	Dequest	Trehalosa, ácido bórico, NaCl, KCl, bicarbonato sódico, MgCl ₂ , CaCl ₂ , borax, fosfatos de sodio, agua	
TheraTears NightTime	UD (28x ml)	CMC 1%	No	Buffer borato, NaCl, MgCl ₂ , KCl, CaCl ₂ , bicarbonato sódico, fosfatos de sodio, agua			

Leyenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; AH: Ácido Hialurónico; HPMC: Hipromelosa; CMC: Carmelosa; PVP: Povidona; PVA: Alcohol polivinílico; PHMB: Polihexanida; BAK: Cloruro de benzalconio; NaCl: Cloruro sódico; EDTA: Edetato de sodio; PBS: Tampón fosfato salino; CaCl₂: Cloruro cálcico; KCl: Cloruro potásico; MgCl₂: Cloruro magnésico; NaOH: Hidróxido sódico

Distribuidor	Fabricante	Nombre Lágrima	Formato	Componente principal	Conservantes	Otros componentes
TIEDRA	TIEDRA	Aquamax	UD (20x0,4ml)	AH 0,10%	No	Solucion salina tamponada
		OjosCalm Baño ocular	MULTI (360ml)	AH + HPMC	PHMB	Extracto de camomila y arándano, EDTA, solución tamponada
		Visfresh	MULTI (6ml)	AH	?	?
TIRAPLASTIC	TIRAPLASTIC	Tiraplastic Gotas Humectantes	UD (30x0,4ml)	AH 0,10%	No	NaCl, ácido bórico, EDTA
TUBILUX PHARMA	Tubilux pharma	Vitadrop	MULTI (10ml)	AH 0,15% + Vit B12	Oxyd	Protector, NaCl, MgCl2, ácido bórico, NaCl, KCl, agua
VIÑAS	Laboratorios Viñas	Belcils Med	MULTI (10ml)	AH 0,21%	No	NaCl, fosfatos sódicos, agua
		Belcils Med Forte	MULTI (10ml)	AH 0,4%	No	NaCl, fosfatos sódicos, agua
VISUFARMA	Visufarma	VisuXL	MULTI (10ml)	AH CXL 0,1% + CoQ10 0,1% + Vit E TPGS	No	-
			UD (30x0,33ml)	AH CXL 0,1% + CoQ10 0,1% + Vit E TPGS	No	-
		VisuXL gel	MULTI (10ml)	CMC CXL + CoQ10 + Vit E-TPGS	No	EDTA, Poloxamero 407
		VisuEVO	MULTI (10ml)	Omega 3 + Vit A + Vit D + liposomas (fosfolípidos)	No	-
	Laboratorios Nicox	Xilin Fresh	UD (30x0,4ml)	CMC 0,5%	No	NaCl, CaCl2, KCl, MgCl2, lactato de sodio, NaOH, ácido clorhídrico, agua.
		Xilin Gel	MULTI (10g)	Carbómero 0,2%	NaBO ₃	Perborax, vehículo acuoso tamponado
		Xilin HA	MULTI (10ml)	AH 0,2%	NaBO ₃	Perborax, tampón acuoso.
		Xilin Hydrate	MULTI (10ml)	HPMC 0,3%	NaBO ₃	Perborax, vehículo acuoso tamponado
		Xilin Night	MULTI (10g)	Parafina blanda blanca 57,3% + aceite mineral	No	Alcoholes de lanolina
Xilin Wash	UD (20x5ml)	NaCl	No	NaCl, ácido bórico, borax, agua aromatizada de rosas, agua		

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; AH: Ácido Hialurónico; PEG: Polietilenglicol; Vit: Vitamina; HPMC: Hipromelosa; CMC: Carmelosa; TPGS: Succinato de tocoferol-polietilenglicol; CXL: Cross-linkado; CoQ10: Coencima Q10; PHMB: Polihexanida; NaBO₃: Perborato de sodio; NaCl: Cloruro sódico; EDTA: Edetato de sodio; CaCl₂: Cloruro cálcico; KCl: Cloruro potásico; MgCl₂: Cloruro magnésico; NaOH: Hidróxido sódico

* Para más información visitar www.lagrimasartificiales.info.

Anexo 2: Resultados para cada lágrima.

Reología: Viscosidad

LA	$\bar{\eta}$ [mPa·s]	η SD [mPa·s]	η CV [%]	Me [mPa·s]	η inicio [mPa·s]	η final [mPa·s]	η inicio - η final [mPa·s]	η Max [mPa·s]	η Min [mPa·s]	Rango [mPa·s]	A [mPa]	IRVP [%]	IRV
Aquamax (UD)	5,07	2,69	53,14	4,14	20,07	5,80	14,27	21,03	3,73	17,30	27,75	17,51	3,00
Aquoral (MULTI)	22,86	8,58	37,53	22,04	31,63	23,38	8,25	57,59	14,06	43,52	95,56	26,89	1,50
Aquoral (UD)	12,32	1,93	15,69	12,01	18,26	13,92	4,34	21,09	9,83	11,26	22,99	27,37	0,58
Aquoral Forte (MULTI)	46,02	13,01	28,26	51,35	58,34	56,70	1,64	63,60	22,46	41,14	61,97	106,31	0,15
Aquoral Forte (UD)	63,69	21,07	33,08	69,69	95,41	74,76	20,64	112,93	29,02	83,91	142,29	44,83	0,60
Aquoral Lipo (MULTI)	10,71	5,68	53,03	9,84	16,15	12,99	3,15	35,14	5,67	29,47	60,09	24,84	2,07
Aquoral Noche (MULTI)	2175,58	5406,70	248,52	398,72	40473,86	2750,74	37723,12	55584,56	117,76	55466,80	75049,44	13,71	24,28
Artelac Complete (MULTI)	82,65	34,08	41,23	84,15	150,76	123,67	27,09	156,94	29,86	127,08	104,45	22,06	0,40
Artelac Complete (UD)	79,63	32,07	40,27	88,01	139,17	123,68	15,49	139,17	29,94	109,23	76,47	21,56	0,19
Artelac Rebalance (MULTI)	6,23	6,57	105,53	4,42	15,68	6,52	9,16	34,73	3,61	31,12	82,90	27,86	4,53
Artelac Rebalance (UD)	5,77	3,59	62,28	3,87	15,67	5,74	9,93	21,89	4,15	17,74	44,21	26,94	2,80
Artelac Splash (UD)	7,00	3,64	52,08	5,68	19,33	6,60	12,73	23,58	5,12	18,47	46,67	28,57	2,43
Belcils Med (MULTI)	25,48	9,12	35,78	25,39	47,08	32,00	15,08	51,81	13,96	37,85	88,68	37,99	0,78
Belcils Med Forte (Multi)	19,63	11,27	57,43	17,28	65,87	17,84	48,02	65,87	10,28	55,59	141,19	30,06	2,45
Brudyal (UD)	5,45	2,60	47,69	4,50	10,60	7,01	3,59	17,35	3,73	13,62	38,88	34,95	1,90
Carmelosa Qualigen 0,5% (UD)	6,14	10,88	177,27	2,71	33,80	7,25	26,55	58,66	2,18	56,48	89,74	16,75	8,38
Cationorm (UD)	1,52	1,45	95,58	1,15	10,72	0,07	10,65	12,21	0,00	12,21	4,82	4,33	8,04
Comfort Shield (MULTI)	29,18	16,21	55,55	28,26	50,08	49,58	0,50	73,67	8,59	65,08	62,63	18,95	0,83
Disop Zero (MULTI)	10,83	7,09	65,52	9,48	24,31	12,51	11,81	38,81	5,64	33,17	66,05	22,78	2,43
Ectodol (UD)	13,11	7,83	59,70	10,85	21,87	19,22	2,65	45,00	6,62	38,38	97,32	33,34	1,97
Evotears (MULTI)	3,63	0,53	14,69	3,46	6,44	4,94	1,50	6,44	2,87	3,57	0,15	0,92	0,41
Eyestil PF (UD)	6,87	6,98	101,62	4,64	38,14	6,45	31,69	40,37	0,06	40,31	75,31	21,30	4,93
Eyestil Plus (MULTI)	34,48	13,76	39,90	34,72	47,65	37,28	10,37	84,08	17,29	66,79	144,25	33,53	1,36
Hyabak (MULTI)	6,30	10,73	170,25	2,92	18,82	5,48	13,34	57,98	2,30	55,68	108,79	20,73	8,33
Hylo Comod (MULTI)	9,63	4,45	46,23	9,03	17,11	11,77	5,35	32,21	4,20	28,01	48,66	23,15	2,12
Hylo Dual (MULTI)	11,90	8,16	68,62	10,88	22,58	18,20	4,38	43,18	4,44	38,74	89,54	30,64	2,10
Hylo Gel (MULTI)	42,90	23,88	55,65	42,14	73,62	69,96	3,66	81,61	10,99	70,62	88,25	49,85	0,27
Hylo Parin (MULTI)	11,98	6,39	53,35	9,84	25,96	15,66	10,30	32,31	5,67	26,64	71,47	38,94	1,39
i-Vision Dry (MULTI)	28,63	23,88	83,40	19,47	81,44	66,06	15,37	104,17	10,88	93,30	337,55	45,50	1,33
Lacto Yal (MULTI)	9,08	8,07	88,90	6,69	16,81	9,34	7,46	43,42	4,53	38,90	95,23	26,06	3,75
Lipolac (MULTI)	4951,63	12012,76	242,60	1167,07	128877,20	24300,84	104576,36	136991,88	138,38	136853,51	45714,22	3,38	22,76
Lubristil (MULTI)	15,96	20,52	128,53	9,30	72,59	16,76	55,83	122,44	6,39	116,05	212,22	19,12	6,62
Lubristil (UD)	17,87	9,04	50,63	17,65	22,73	20,81	1,91	51,34	7,58	43,76	96,58	32,33	1,71
Lubristil Gel (UD)	573,38	834,00	145,45	172,11	5137,26	2946,90	2190,36	5137,26	15,57	5121,69	4625,85	9,97	3,82
Lubristil Intense (MULTI)	63,64	34,92	54,87	64,33	100,69	90,40	10,29	153,81	17,07	136,74	199,71	30,22	1,00
Lubristil Intense (UD)	61,30	32,05	52,29	62,99	95,07	89,29	5,78	127,57	17,01	110,56	155,86	38,56	0,62
Lubristil Lipid (MULTI)	49,79	22,96	46,11	51,92	111,79	63,97	47,82	121,59	17,60	103,99	171,11	31,46	1,16
Matrix Ocular (MULTI)	3,27	5,92	181,11	1,49	20,79	4,14	16,65	30,40	0,00	30,40	56,99	20,32	8,03
Miren (MULTI)	5,49	4,72	85,94	3,69	16,85	4,59	12,26	22,28	2,93	19,34	69,58	38,69	3,22
Navilipo (MULTI)	1,55	0,70	45,01	1,32	6,17	1,94	4,23	6,17	1,01	5,16	2,34	4,62	2,72

Leyenda: LA: Lágrima Artificial; $\bar{\eta}$: Viscosidad media; η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; Me: Mediana de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η inicio - η final: Viscosidad de inicio - Viscosidad final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; IRV: Índice de Retorno Viscoso; UD: Unidosis; MULTI: Multidosis;
Azul: Cuartil 1; Verde: Cuartil 2; Amarillo: Cuartil 3; Naranja: Cuartil 4

Reología: Viscosidad

LA	$\bar{\eta}$ [mPa-s]	η SD [mPa-s]	η CV [%]	Me [mPa-s]	η inicio [mPa-s]	η final [mPa-s]	η inicio - η final [mPa-s]	η Max [mPa-s]	η Min [mPa-s]	Rango [mPa-s]	A [mPa]	IRVP [%]	IRV
Navitae (MULTI)	7,58	15,48	204,24	2,44	33,93	3,42	30,50	76,15	1,91	74,24	164,73	22,83	9,60
Navitae Plus (MULTI)	6,02	4,03	66,96	4,39	18,02	9,94	8,08	28,11	4,04	24,07	22,17	9,31	3,02
Neofluid (UD)	2,75	3,18	115,48	1,85	17,32	4,30	13,03	19,58	1,32	18,27	25,58	14,99	5,56
Neopt (UD)	4,43	1,35	30,45	3,84	7,30	7,03	0,28	9,81	3,58	6,23	17,02	34,71	0,63
Neovis (MULTI)	17,38	8,78	50,50	16,35	37,44	20,66	16,78	51,20	8,10	43,10	78,97	23,99	1,76
Neovis Total (MULTI)	11,40	4,62	40,55	10,28	16,07	13,14	2,94	27,03	7,04	19,99	77,57	54,49	1,22
Neovis Total (UD)	8,44	6,33	74,95	6,24	21,04	12,30	8,75	34,48	5,28	29,19	62,59	22,21	2,63
Open Vista (MULTI)	3,75	6,28	167,24	1,58	9,20	4,03	5,17	31,01	0,83	30,18	77,14	27,31	7,19
Optava Fusion (MULTI)	15,70	7,30	46,50	14,84	28,61	17,76	10,85	43,66	8,60	35,06	78,29	29,41	1,65
Optava Fusion (UD)	16,27	9,29	57,08	14,56	30,48	17,78	12,69	51,65	8,53	43,12	111,42	32,15	2,08
Optava Gel Drops (MULTI)	56,70	15,03	26,51	60,60	76,53	76,36	0,17	79,25	30,66	48,59	8,42	7,46	0,05
Recugel (MULTI)	4765,50	10451,89	219,32	1159,63	47475,14	25434,67	22040,47	132583,44	147,78	132435,66	43018,76	3,29	22,48
Recugel (UD)	488,13	691,05	141,57	160,38	4258,15	2897,18	1360,97	4258,15	27,59	4230,56	1140,53	2,95	2,79
Relive Total Care (UD)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Siccafluid (UD)	298,53	368,74	123,52	126,03	1570,26	1506,43	63,82	1570,26	24,89	1545,36	470,30	3,68	0,21
Suero Fisiológico (UD)	2,05	2,20	107,41	1,41	11,60	2,29	9,31	14,22	0,88	13,33	23,14	19,26	5,82
Systane Balance (MULTI)	5,53	7,38	133,43	2,85	7,44	6,74	0,69	44,17	2,17	42,00	82,44	22,06	6,77
Systane Complete (MULTI)	8,08	6,28	77,79	5,98	20,16	13,31	6,85	32,40	4,35	28,05	64,83	25,65	2,36
Systane Gel Drops (MULTI)	349,77	325,91	93,18	221,29	1109,78	1022,62	87,15	1109,78	29,06	1080,71	421,74	6,83	0,25
Systane Hidratación (MULTI)	29,45	15,47	52,53	27,55	67,61	45,09	22,51	76,75	11,83	64,92	101,49	23,88	1,07
Systane Hidratación (UD)	25,83	9,02	34,93	26,61	43,03	34,20	8,84	48,26	12,42	35,85	42,93	27,14	0,54
Systane Ultra (MULTI)	13,33	12,20	91,54	9,43	25,75	15,27	10,48	61,59	6,03	55,56	145,67	30,38	3,48
Thealoz Duo (MULTI)	3,74	1,38	36,93	3,22	13,50	5,75	7,75	13,50	2,75	10,75	11,71	12,22	2,07
Thealoz Duo Gel (UD)	720,76	756,82	105,00	393,24	3439,71	3156,73	282,98	3439,71	90,40	3349,30	787,14	2,96	0,39
Therarears Extra (MULTI)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Therarears Immediate (MULTI)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Viscofresh 0,5% (UD)	5,21	8,97	172,22	2,28	27,67	2,83	24,84	43,75	1,97	41,77	86,12	20,89	7,86
Visilaude (MULTI)	23,06	7,50	32,53	22,70	35,83	28,32	7,51	48,83	14,05	34,78	68,18	26,93	0,89
Visionlux (MULTI)	25,62	12,19	47,58	25,13	62,40	28,24	34,16	84,00	12,11	71,88	123,55	22,82	2,18
Visionlux Plus (MULTI)	27,42	10,66	38,87	29,23	42,27	33,63	8,65	56,19	11,56	44,63	54,93	24,59	0,82
Vismed (UD)	11,78	6,45	54,77	10,25	28,30	12,66	15,65	41,12	6,10	35,02	78,70	26,43	2,42
Vismed Gel (UD)	27,22	13,21	48,52	27,43	43,84	37,77	6,07	67,88	11,01	56,87	98,53	27,38	1,11
VisuXL (MULTI)	3,00	1,87	62,40	10,04	8,43	4,44	3,98	12,32	1,64	10,68	17,02	19,48	2,63
VisuXL (UD)	4,00	4,47	111,82	2,09	22,75	6,13	16,62	26,55	1,70	24,85	75,69	37,40	5,11
VisuXL Gel (MULTI)	13,07	8,27	63,30	2,38	18,50	17,02	1,48	49,63	9,74	39,89	92,49	24,13	2,49
VitaPos (MULTI)	5397,26	22569,92	418,17	525,30	15267,93	3639,13	11628,79	310270,39	135,64	310134,75	173628,71	5,53	56,81
Xilin Fresh (UD)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Xilin Gel (MULTI)	2046,17	3084,76	150,76	639,70	23427,13	11404,02	12023,11	23427,13	94,77	23332,36	13724,70	6,27	5,88
Xilin HA (MULTI)	7,19	5,38	74,82	5,04	14,98	6,80	8,18	27,95	4,70	23,25	85,96	47,23	2,94
Xilin Night (MULTI)	6952,27	40464,79	582,04	363,16	58442,47	2995,19	55447,28	577825,87	84,44	577741,42	184293,08	3,15	82,68
Yeloin (UD)	10,19	10,50	103,03	6,76	26,67	9,67	17,00	49,89	5,20	44,69	124,69	29,69	3,95

Legenda: LA: Lágrima Artificial; $\bar{\eta}$: Viscosidad media; η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; Me: Mediana de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η inicio - η final: Viscosidad de inicio - Viscosidad final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; IRV: Índice de Retorno Viscoso; UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; ND: No disponible;

Azul: Cuartil 1; Verde: Cuartil 2; Amarillo: Cuartil 3; Naranja: Cuartil 4

Reología: Tensión Superficial

LA	$\bar{\sigma}$ [din/cm]	σ SD [din/cm]	σ CV [%]	\bar{r} [mm]	r SD [mm]	r CV [%]	\bar{h} [mm]	h SD [mm]	h CV [%]	$\bar{\alpha}$ [°]	α SD [°]	α CV [%]	\bar{h}/\bar{r}
Aquamax (UD)	72,25	0,00	0,00	3,84	9,07	1,54	0,41	1,36	2,15	10,64	0,61	5,73	0,11
Aquoral (MULTI)	68,00	0,00	0,00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Aquoral (UD)	65,75	0,00	0,00	2,90	5,88	1,32	0,89	2,76	2,03	37,50	0,99	2,64	0,31
Aquoral Forte (MULTI)	66,17	0,29	0,44	3,44	19,34	3,66	0,59	1,73	1,92	16,63	1,40	8,42	0,17
Aquoral Forte (UD)	65,75	0,00	0,00	3,78	8,71	1,50	0,51	1,53	1,95	16,75	1,34	8,00	0,14
Aquoral Lipo (MULTI)	64,08	0,58	1,19	3,09	13,34	2,81	0,60	3,32	3,58	19,40	0,88	4,52	0,20
Aquoral Noche (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelac Complete (MULTI)	61,75	0,29	0,68	3,74	26,38	4,59	0,45	4,83	7,06	15,41	1,32	8,59	0,12
Artelac Complete (UD)	58,08	0,29	0,68	3,03	21,46	4,61	0,57	3,83	4,41	20,45	0,96	4,69	0,19
Artelac Rebalance (MULTI)	70,75	0,00	0,00	3,16	9,85	2,03	0,64	1,33	1,35	18,98	1,34	7,04	0,20
Artelac Rebalance (UD)	68,25	0,29	0,46	3,20	7,71	1,57	0,63	1,12	1,16	18,14	0,57	3,14	0,20
Artelac Splash (UD)	62,25	0,50	1,08	3,30	8,53	1,68	0,66	6,04	5,92	21,46	1,36	6,33	0,20
Belcils Med (MULTI)	75,08	0,29	0,49	3,38	12,33	2,37	0,63	0,88	0,92	23,45	0,59	2,51	0,19
Belcils Med Forte (Multi)	74,00	0,00	0,00	3,61	19,25	3,48	0,53	2,93	3,58	15,03	0,32	2,15	0,15
Brudyal (UD)	68,08	0,58	1,10	3,75	10,03	1,74	0,42	1,15	1,78	13,62	0,14	1,00	0,11
Carmelosa Qualigen 0,5% (UD)	73,00	0,00	0,00	3,36	14,28	2,77	0,50	1,63	2,12	17,53	0,73	4,17	0,15
Cationorm (UD)	48,08	0,29	0,72	3,45	16,61	3,13	0,49	6,51	8,71	17,78	0,62	3,48	0,14
Comfort Shield (MULTI)	72,92	0,29	0,48	3,22	7,01	1,42	0,74	4,63	4,08	29,51	1,55	5,25	0,23
Disop Zero (MULTI)	77,75	0,00	0,00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ectodol (UD)	61,33	0,29	0,47	3,45	20,38	3,84	0,51	1,99	2,55	17,14	1,91	11,14	0,15
Evotears (MULTI)	37,58	0,29	1,32	6,51	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Eyestil PF (UD)	74,42	0,58	0,87	3,46	23,51	4,43	0,45	5,12	7,38	14,99	0,62	4,15	0,13
Eyestil Plus (MULTI)	72,33	0,29	0,40	3,39	27,80	5,34	0,63	5,11	5,28	21,19	1,25	5,92	0,19
Hyabak (MULTI)	70,67	0,29	0,41	3,37	27,11	5,25	0,68	2,32	2,23	24,46	0,90	3,68	0,20
Hylo Comod (MULTI)	71,00	0,00	0,00	3,71	26,95	4,73	0,49	1,67	2,23	19,23	1,16	6,05	0,13
Hylo Dual (MULTI)	71,67	0,29	0,40	4,11	30,23	4,79	3,04	691,19	147,79	15,57	1,17	7,52	0,74
Hylo Gel (MULTI)	71,67	0,29	0,40	3,41	15,85	3,03	0,56	6,48	7,56	20,95	1,17	5,56	0,16
Hylo Parin (MULTI)	71,50	0,00	0,00	3,01	23,86	5,17	0,83	5,90	4,65	33,37	1,42	4,27	0,27
I-Vision Dry (MULTI)	65,08	0,29	0,59	3,87	4,29	0,72	0,56	2,52	2,91	18,37	0,33	1,78	0,15
Lacto Yal (MULTI)	74,42	0,29	0,49	4,24	32,95	5,06	0,57	2,24	2,55	19,91	0,91	4,58	0,13
Lipolac (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubristil (MULTI)	65,08	0,29	0,59	2,68	15,68	3,81	1,02	4,04	2,58	38,25	2,02	5,28	0,38
Lubristil (UD)	60,00	0,50	0,83	2,88	4,14	0,93	0,97	1,69	1,13	30,33	0,70	2,30	0,34
Lubristil Gel (UD)	73,00	0,00	0,00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Lubristil Intense (MULTI)	62,67	0,58	0,92	3,87	1,80	0,30	0,53	2,93	3,63	17,06	0,02	0,12	0,14
Lubristil Intense (UD)	61,08	0,58	0,92	3,81	7,34	1,25	0,52	1,50	1,89	17,09	0,97	5,67	0,14
Lubristil Lipid (MULTI)	58,92	0,29	0,67	3,57	28,51	5,20	0,51	2,67	3,40	16,07	0,58	3,61	0,14
Matrix Ocular (MULTI)	72,50	0,50	0,69	3,16	15,72	3,24	0,66	6,11	6,03	25,46	1,98	7,79	0,21
Miren (MULTI)	52,92	0,29	0,64	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Navilipo (MULTI)	58,08	0,00	0,00	4,13	11,38	1,79	0,50	1,90	2,47	16,96	0,92	5,42	0,12

Leyenda: LA: Lágrima Artificial; $\bar{\sigma}$: Tensión superficial media; σ SD: Desviación Estándar de la tensión superficial; σ CV: Coeficiente de Variación de la tensión superficial; \bar{r} : Radio medio; r SD: Desviación Estándar del radio; r CV: Coeficiente de Variación del radio; \bar{h} : Altura media; h SD: Desviación Estándar de la altura; r CV: Coeficiente de Variación de la altura; $\bar{\alpha}$: Ángulo de contacto medio; α SD: Desviación Estándar del ángulo de contacto; α CV: Coeficiente de Variación del ángulo de contacto; UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; -: No se pudo medir; ND: No disponible;

Azul: Cuartil 1; Verde: Cuartil 2; Amarillo: Cuartil 3; Naranja: Cuartil 4

Reología: Tensión Superficial

LA	$\bar{\sigma}$ [din/cm]	σ SD [din/cm]	σ CV [%]	\bar{r} [mm]	r SD [mm]	r CV [%]	\bar{h} [mm]	h SD [mm]	h CV [%]	$\bar{\alpha}$ [°]	α SD [°]	α CV [%]	\bar{h}/\bar{r}
Navitae (MULTI)	40,00	0,50	1,25	3,06	8,25	1,75	0,73	1,38	1,22	30,59	0,96	3,13	0,24
Navitae Plus (MULTI)	54,42	0,29	0,75	3,38	8,16	1,57	0,56	4,13	4,79	25,66	1,05	4,10	0,17
Neofluid (UD)	71,92	0,29	0,51	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Neopt (UD)	70,92	0,29	0,52	3,86	2,75	0,46	0,44	0,83	1,24	16,01	0,38	2,38	0,11
Neovis (MULTI)	73,92	0,29	0,50	3,39	5,17	0,99	0,64	1,53	1,56	21,25	0,83	3,89	0,19
Neovis Total (MULTI)	58,75	0,00	0,00	3,34	29,54	5,76	0,73	3,55	3,16	26,38	0,58	2,19	0,22
Neovis Total (UD)	60,75	0,00	0,00	2,91	30,51	6,82	0,82	4,00	3,19	32,55	1,74	5,35	0,28
Open Vista (MULTI)	71,75	0,00	0,00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Optava Fusion (MULTI)	65,83	0,29	0,44	3,42	21,67	4,13	0,62	1,33	1,39	21,01	0,70	3,33	0,18
Optava Fusion (UD)	65,17	0,29	0,44	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Optava Gel Drops (MULTI)	74,25	0,00	0,00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Recugel (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Recugel (UD)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Relive Total Care (UD)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Siccafluid (UD)	75,25	0,50	0,84	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Suero Fisiológico (UD)	69,42	0,00	0,00	2,79	10,84	2,53	0,80	1,49	1,21	29,01	1,03	3,57	0,29
Systane Balance (MULTI)	43,83	0,29	0,66	3,86	4,52	0,76	0,55	0,57	0,67	18,65	0,14	0,77	0,14
Systane Complete (MULTI)	52,75	0,00	0,00	3,42	6,22	1,18	0,57	1,69	1,95	18,04	0,17	0,94	0,17
Systane Gel Drops (MULTI)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Systane Hidratación (MULTI)	61,50	0,50	0,81	3,25	12,64	2,53	0,70	2,71	2,50	27,75	1,97	7,12	0,22
Systane Hidratación (UD)	58,33	0,29	0,49	3,79	9,65	1,66	0,55	2,15	2,54	18,02	0,67	3,73	0,15
Systane Ultra (MULTI)	71,25	0,00	0,00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Thealoz Duo (MULTI)	70,17	0,29	0,41	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Thealoz Duo Gel (UD)	73,67	0,29	0,39	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Theratears Extra (MULTI)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Theratears Immediate (MULTI)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Viscofresh 0,5% (UD)	72,92	0,29	0,50	3,17	8,48	1,74	0,56	4,85	5,64	23,18	1,92	8,27	0,18
Visilaude (MULTI)	70,58	0,29	0,53	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Visionlux (MULTI)	68,50	0,00	0,00	3,17	5,40	1,11	0,71	7,42	6,84	26,02	1,15	4,41	0,22
Visionlux Plus (MULTI)	70,92	0,29	0,52	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Vismed (UD)	71,75	0,00	0,00	3,29	0,24	0,05	0,65	8,53	8,56	21,66	0,24	1,09	0,20
Vismed Gel (UD)	71,92	0,29	0,51	3,30	6,81	1,34	0,67	5,03	4,85	25,36	2,24	8,85	0,20
VisuXL (MULTI)	52,75	0,29	0,71	3,27	1,75	0,35	0,74	2,26	2,00	25,01	0,82	3,28	0,23
VisuXL (UD)	52,08	0,00	0,00	3,22	0,57	0,11	0,74	0,69	0,61	27,25	0,49	1,80	0,23
VisuXL Gel (MULTI)	49,58	0,29	0,47	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
VitaPos (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Xilin Fresh (UD)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Xilin Gel (MULTI)	79,92	0,29	0,45	2,73	11,25	2,68	0,92	2,93	2,07	24,13	1,21	5,00	0,34
Xilin HA (MULTI)	70,00	0,00	0,00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Xilin Night (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yeloin (UD)	66,67	0,29	0,43	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Legenda: LA: Lágrima Artificial; $\bar{\sigma}$: Tensión superficial media; σ SD: Desviación Estándar de la tensión superficial; σ CV: Coeficiente de Variación de la tensión superficial; \bar{r} : Radio medio; r SD: Desviación Estándar del radio; r CV: Coeficiente de Variación del radio; \bar{h} : Altura media; h SD: Desviación Estándar de la altura; r CV: Coeficiente de Variación de la altura; $\bar{\alpha}$: Ángulo de contacto medio; α SD: Desviación Estándar del ángulo de contacto; α CV: Coeficiente de Variación del ángulo de contacto; UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; -: No se pudo medir; ND: No disponible;

Azul: Cuartil 1; Verde: Cuartil 2; Amarillo: Cuartil 3; Naranja: Cuartil 4

Propiedades químicas

LA	Osm [mOsm/L]	Osm SD [mOsm/L]	Osm CV [%]	P _i [mmol/L]	pH	Na [mmol/L]	K [mmol/L]	Ca [mmol/L]	Sal [‰]	Cl [‰]	nD	ρ [Kg/m ³]
Aquamax (UD)	349,40	3,78	1,08	0,00	7,066	119	0,0	0,00	11	6	1,335	1007
Aquoral (MULTI)	274,20	0,68	0,25	2,91	-	160	0,0	1,51	13	7	1,335	1008
Aquoral (UD)	275,60	0,55	0,20	2,97	-	160	0,0	1,51	10	6	1,335	1006
Aquoral Forte (MULTI)	253,80	1,30	0,51	0,00	6,921	71	0,0	0,00	34	19	1,340	1025
Aquoral Forte (UD)	291,40	7,99	2,74	70,81	7,165	107	0,0	0,00	30	16	1,339	1021
Aquoral Lipo (MULTI)	334,60	3,21	0,96	0,00	7,030	30	0,0	0,00	22	12	1,337	1015
Aquoral Noche (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	1,415	1070
Artelac Complete (MULTI)	289,00	0,71	0,24	0,00	6,697	0	0,0	0,00	14	9	1,336	1010
Artelac Complete (UD)	287,00	1,41	0,49	0,00	6,795	0	0,0	0,00	15	8	1,336	1010
Artelac Rebalance (MULTI)	284,60	0,55	0,19	0,00	7,118	108	18,0	5,09	13	7	1,336	1008
Artelac Rebalance (UD)	274,25	0,55	0,19	0,00	6,557	106	18,7	5,51	12	7	1,335	1008
Artelac Splash (UD)	324,00	3,08	0,95	1,81	7,167	121	0,0	0,98	10	5	1,335	1006
Belcils Med (MULTI)	302,00	5,61	1,86	12,08	6,889	160	0,0	1,06	12	7	1,335	1008
Belcils Med Forte (Multi)	297,80	0,45	0,15	11,95	6,896	162	0,0	1,11	14	8	1,336	1009
Brudyal (UD)	338,60	3,85	1,14	0,00	6,991	128	0,0	0,00	11	6	1,335	1006
Carmelosa Qualigen 0,5% (UD)	291,00	1,22	0,42	0,00	6,353	129	18,8	2,73	15	8	1,336	1009
Cationorm (UD)	196,80	0,84	0,43	0,00	6,861	0	0,0	0,00	21	12	1,337	1014
Comfort Shield (MULTI)	271,00	0,71	0,26	0,94	6,942	142	0,0	1,23	8	5	1,335	1005
Disop Zero (MULTI)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	10	6	1,335	1006
Ectodol (UD)	321,40	1,14	0,35	0,00	7,211	82	0,0	0,00	28	15	1,338	1020
Evotears (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eyestil PF (UD)	294,00	3,08	1,05	0,00	6,673	103	0,0	1,58	13	7	1,335	1008
Eyestil Plus (MULTI)	301,00	1,00	0,33	0,00	7,108	110	0,0	0,00	14	8	1,336	1009
Hyabak (MULTI)	228,60	0,55	0,24	0,00	6,852	99	0,0	0,00	12	7	1,335	1007
Hylo Comod (MULTI)	288,80	1,64	0,57	0,00	7,277	68	0,0	0,00	34	19	1,340	1024
Hylo Dual (MULTI)	293,20	1,10	0,37	-	7,092	0	0,0	0,00	23	13	1,337	1016
Hylo Gel (MULTI)	312,00	3,54	1,13	-	7,298	76	0,0	0,00	34	19	1,339	1024
Hylo Parin (MULTI)	297,00	1,87	0,63	0,00	7,155	89	0,0	0,00	25	14	1,338	1017
I-Vision Dry (MULTI)	300,80	0,84	0,28	0,00	7,119	104	0,0	0,98	12	7	1,335	1007
Lacto Yal (MULTI)	345,2	1,10	0,32	59,22	6,997	170	0,0	0,00	43	24	1,341	1031
Lipolac (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	35	19	1,340	1025
Lubristil (MULTI)	246,60	1,14	0,46	0,00	7,019	120	0,0	0,86	36	20	1,340	1026
Lubristil (UD)	232,60	0,55	0,24	0,00	7,026	117	0,0	0,83	7	4	1,334	1004
Lubristil Gel (UD)	-	-	-	-	-	-	-	-	20	11	1,337	1014
Lubristil Intense (MULTI)	236,20	1,64	0,70	0,00	7,227	78	0,0	0,00	13	7	1,335	1008
Lubristil Intense (UD)	234,90	1,65	0,70	0,00	7,230	75	0,0	0,00	14	8	1,336	1009
Lubristil Lipid (MULTI)	310,20	2,28	0,74	11,59	6,875	145	0,0	0,00	22	12	1,337	1015
Matrix Ocular (MULTI)	260,00	1,00	0,38	0,00	6,976	41	0,0	7,19	48	27	1,342	1035
Miren (MULTI)	302,80	1,30	0,43	11,01	6,817	152	0,0	0,00	17	9	1,336	1011
Navilipo (MULTI)	309,20	1,30	0,42	0,00	7,177	15	0,0	0,00	15	9	1,336	1010

Legenda: LA: Lágrima Artificial; \overline{Osm} : Osmolaridad media; Osm SD: Desviación Estándar de la osmolaridad; Osm CV: Coeficiente de Variación de la osmolaridad; P_i: Concentración de fósforo inorgánico; Na: Concentración de ion sodio; K: Concentración de ion potasio; Ca: Concentración de ion calcio; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ: Densidad; UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; -: No se pudo medir; ND: No disponible;
Azul: Cuartil 1; Verde: Cuartil 2; Amarillo: Cuartil 3; Naranja: Cuartil 4

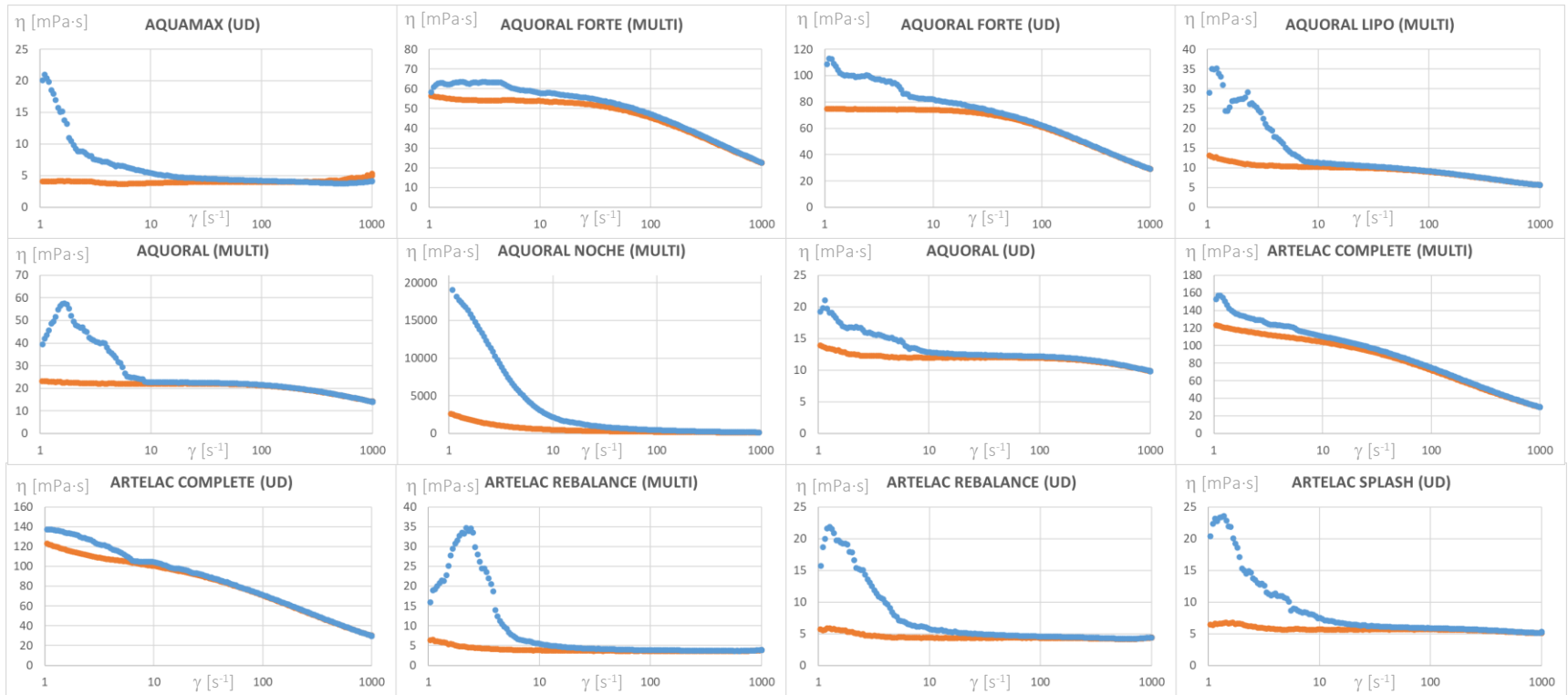
Propiedades químicas

LA	Osm [mOsm/L]	Osm SD [mOsm/L]	Osm CV [%]	P _i [mmol/L]	pH	Na [mmol/L]	K [mmol/L]	Ca [mmol/L]	Sal [‰]	Cl [‰]	nD	ρ [Kg/m ³]
Navitae (MULTI)	330,00	1,41	0,43	-	6,537	93	0,0	0,00	16	9	1,336	1011
Navitae Plus (MULTI)	338,00	2,83	0,84	-	6,969	95	0,0	0,00	16	9	1,336	1010
Neofluid (UD)	283,80	0,84	0,29	48,05	6,782	160	0,0	0,00	25	14	1,338	1017
Neopt (UD)	307,60	0,55	0,18	87,7	6,961	195	0,0	0,00	18	10	1,336	1012
Neovis (MULTI)	153,60	1,34	0,87	7,49	7,208	66	12,7	1,08	6	3	1,334	1003
Neovis Total (MULTI)	150,40	1,14	0,76	0,00	6,597	87	0,0	0,00	8	4	1,335	1004
Neovis Total (UD)	144,20	0,45	0,31	-	6,639	85	0,0	0,00	13	8	1,336	1009
Open Vista (MULTI)	260,00	0,71	0,27	0,00	6,933	41	0,0	7,99	48	27	1,342	1035
Optava Fusion (MULTI)	349,40	1,52	0,43	0,00	7,369	43	16,2	0,00	21	12	1,337	1014
Optava Fusion (UD)	323,20	5,17	1,60	0,00	6,824	46	18,3	0,00	23	13	1,337	1016
Optava Gel Drops (MULTI)	-	-	-	-	7,248	48	7,2	0,00	23	13	1,337	1016
Recugel (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	41	23	1,341	1030
Recugel (UD)	-	-	-	-	-	-	-	-	54	30	1,343	1040
Relive Total Care (UD)	309,40	6,02	1,95	72,04	7,095	164	3,7	0,00	29	16	1,339	1021
Siccafluid (UD)	-	-	-	-	-	-	-	-	46	25	1,342	1033
Suero Fisiológico (UD)	293,00	5,10	1,74	0,00	7,171	152	0,0	1,21	9	5	1,335	1005
Systane Balance (MULTI)	307,20	1,30	0,42	-	7,007	31	0,0	0,00	28	15	1,338	1020
Systane Complete (MULTI)	280,60	1,14	0,41	0,00	7,097	28	0,0	0,00	29	16	1,338	1020
Systane Gel Drops (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	30	17	1,339	1021
Systane Hidratación (MULTI)	290,80	0,84	0,29	0,00	7,829	79	14,0	0,00	26	14	1,338	1018
Systane Hidratación (UD)	293,20	1,92	0,63	0,00	7,791	58	15,5	0,00	24	13	1,338	1017
Systane Ultra (MULTI)	325,20	2,59	0,80	0,00	7,721	20	16,3	0,00	29	16	1,339	1021
Thealoz Duo (MULTI)	231,00	0,71	0,31	0,00	6,710	51	0,0	0,00	29	16	1,339	1021
Thealoz Duo Gel (UD)	219,33	5,69	2,59	-	-	-	-	-	43	24	1,341	1031
Theratears Extra (MULTI)	156,25	0,50	0,32	0,00	7,698	19	1,2	0,00	28	15	1,338	1020
Theratears Immediate (MULTI)	190,00	0,00	0,00	0,48	-	77	11,3	0,83	8	4	1,335	1004
Viscofresh 0,5% (UD)	338,60	2,79	0,82	0,00	6,841	157	18,9	3,13	13	7	1,335	1008
Visilaude (MULTI)	309,60	4,22	1,36	0,00	7,069	112	0,0	0,93	13	7	1,335	1008
Visionlux (MULTI)	345,20	0,45	0,13	0,00	7,063	104	7,7	0,00	12	7	1,335	1008
Visionlux Plus (MULTI)	340,00	6,20	1,82	-	7,128	92	7,8	1,12	13	7	1,336	1008
Vismed (UD)	158,20	1,10	0,69	9,43	7,149	86	16,0	1,50	9	5	1,335	1005
Vismed Gel (UD)	189,20	4,32	2,29	10,91	6,985	95	15,5	2,59	8	4	1,335	1005
VisuXL (MULTI)	300,40	1,14	0,38	67,94	7,078	176	0,0	0,00	15	9	1,336	1010
VisuXL (UD)	315,00	1,00	0,32	70,88	7,130	174	0,0	0,00	20	11	1,337	1014
VisuXL Gel (MULTI)	323,20	3,42	1,06	70,75	7,200	123	1,9	0,00	80	45	1,348	1061
VitaPos (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	1,415	1070
Xilin Fresh (UD)	348,40	1,14	0,33	0,00	-	156	18,4	1,12	26	15	1,338	1018
Xilin Gel (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	39	21	1,340	1028
Xilin HA (MULTI)	269,00	0,00	0,00	7,3	6,967	136	0,0	0,00	10	6	1,335	1006
Xilin Night (MULTI)	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	1,416	1070
Yeloin (UD)	298,40	0,55	0,18	0,00	-	79	0,0	0,82	27	15	1,338	1018

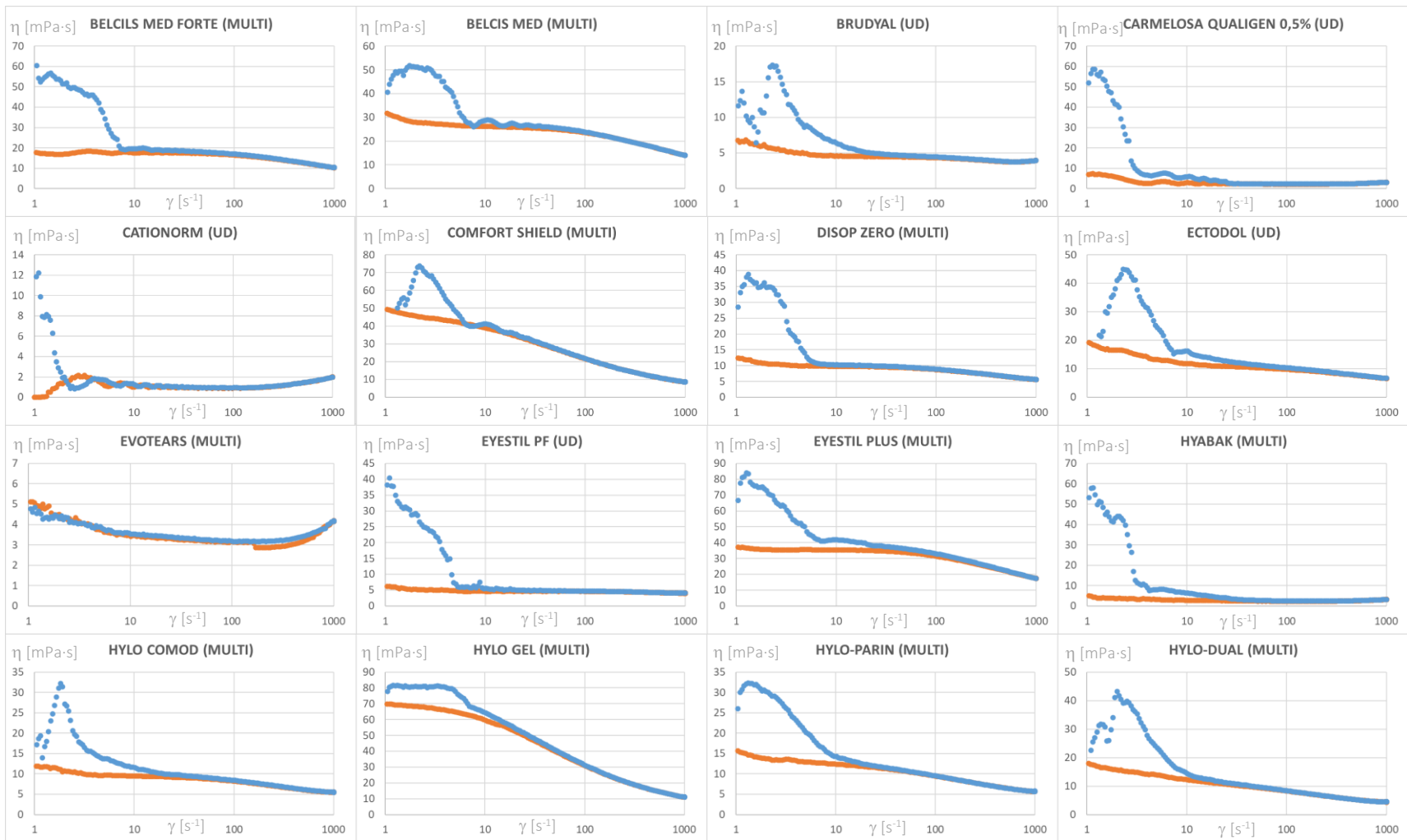
Leyenda: LA: Lágrima Artificial; \overline{Osm} : Osmolaridad media; Osm SD: Desviación Estándar de la osmolaridad; Osm CV: Coeficiente de Variación de la osmolaridad; P_i: Concentración de fósforo inorgánico; Na: Concentración de ion sodio; K: Concentración de ion potasio; Ca: Concentración de ion calcio; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ: Densidad; UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; -: No se pudo medir; ND: No disponible;

Azul: Cuartil 1; Verde: Cuartil 2; Amarillo: Cuartil 3; Naranja: Cuartil 4

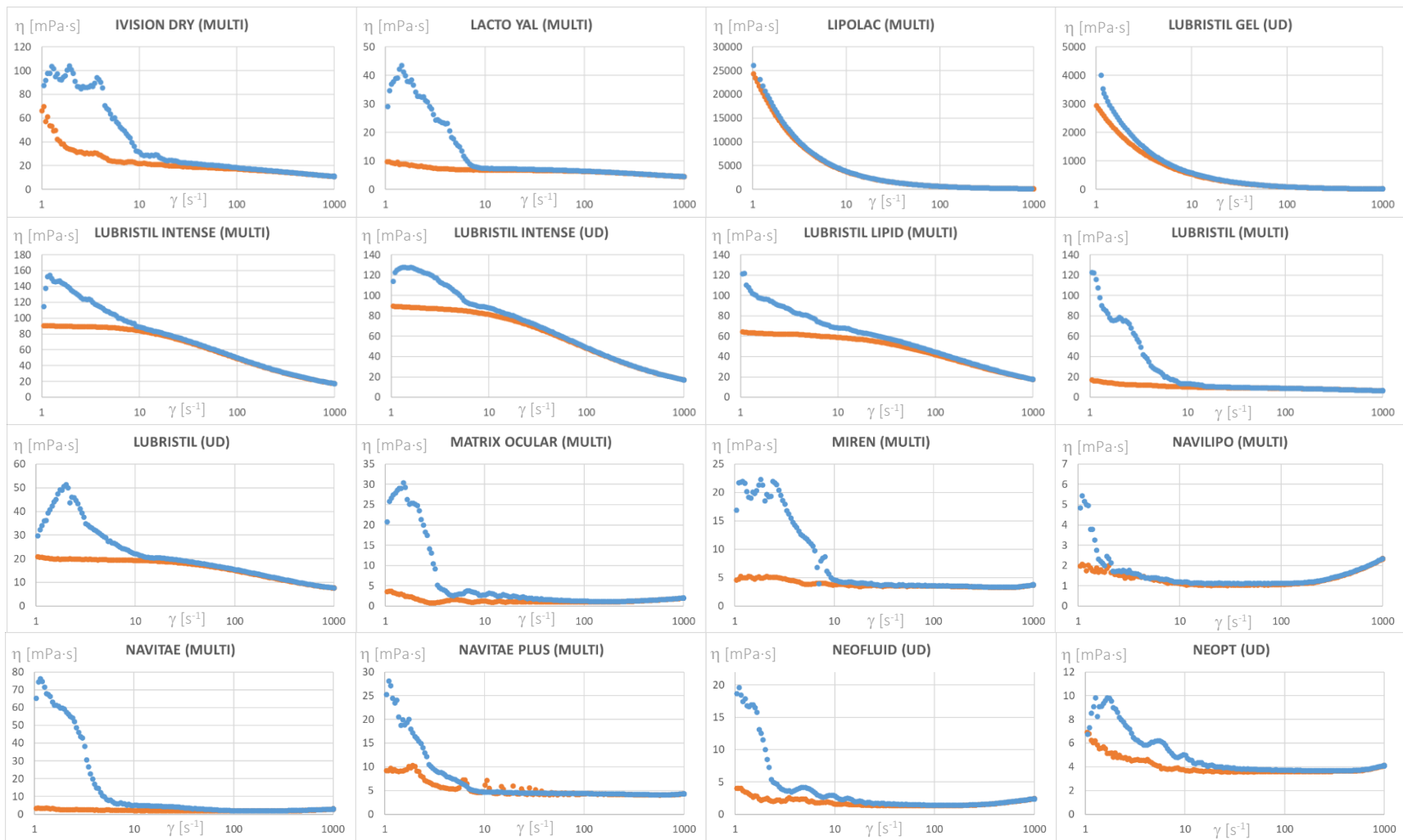
Anexo 3: Gráficas de viscosidad aparente de cada lágrima.



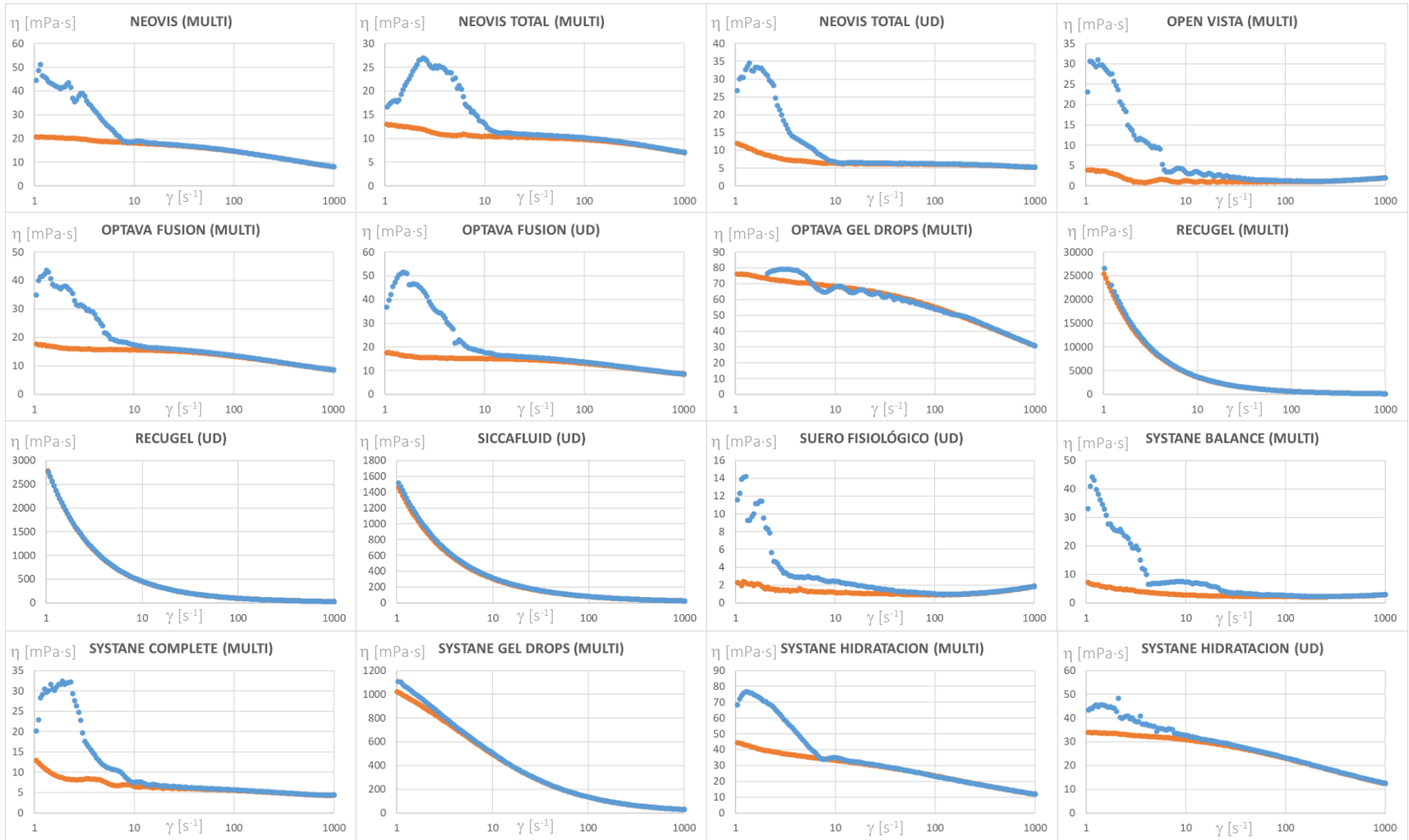
Leyenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; η : Viscosidad dinámica; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla; Color azul: Velocidad de cizalla ascendente; Color naranja: Velocidad de cizalla descendente



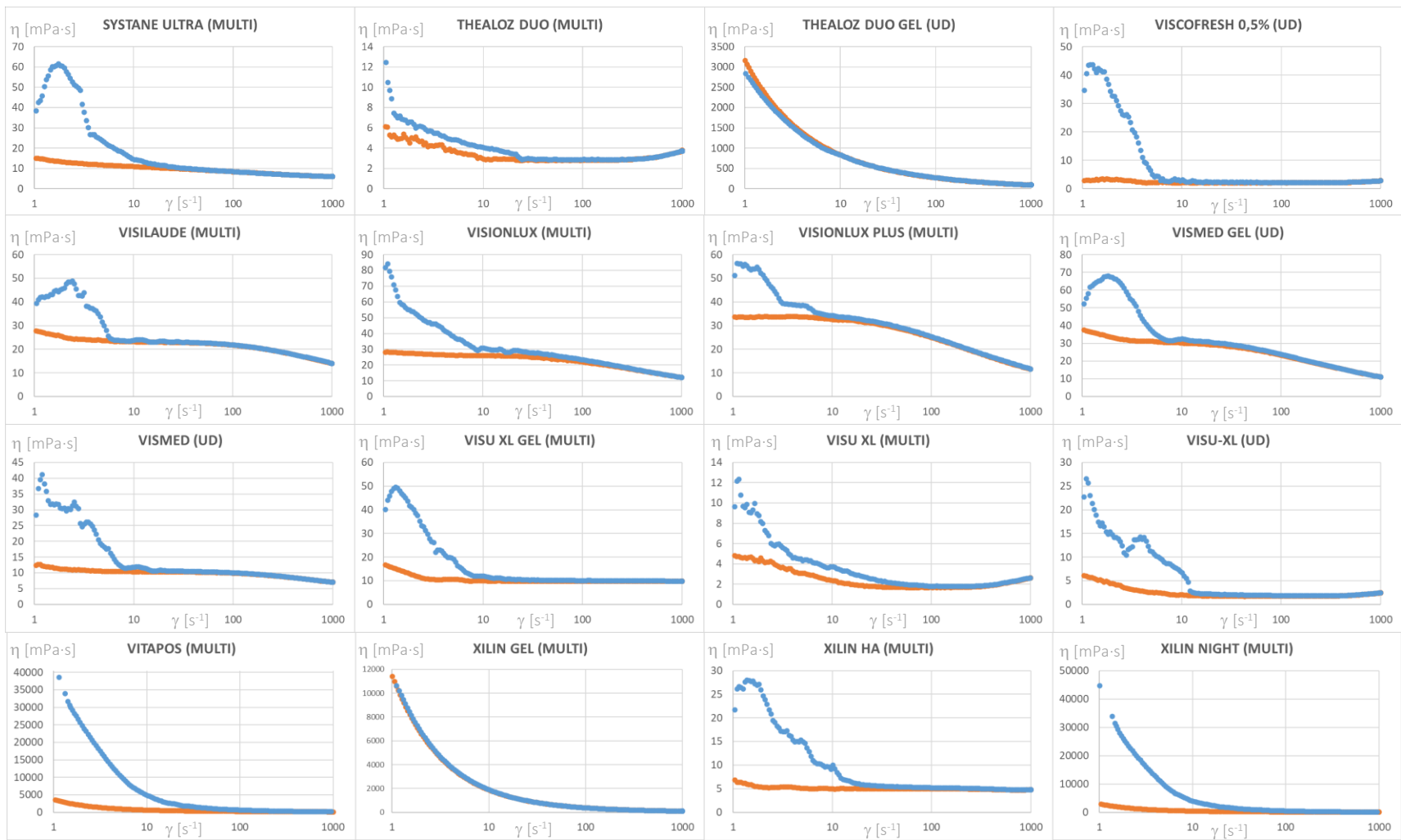
Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; η : Viscosidad dinámica; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla; Color azul: Velocidad de cizalla ascendente; Color naranja: Velocidad de cizalla descendente



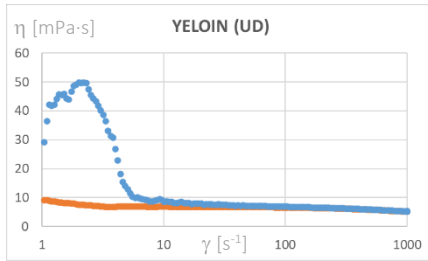
Leyenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; η : Viscosidad dinámica; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla; Color azul: Velocidad de cizalla ascendente; Color naranja: Velocidad de cizalla descendente



Leyenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; η : Viscosidad dinámica; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla; Color azul: Velocidad de cizalla ascendente; Color naranja: Velocidad de cizalla descendente

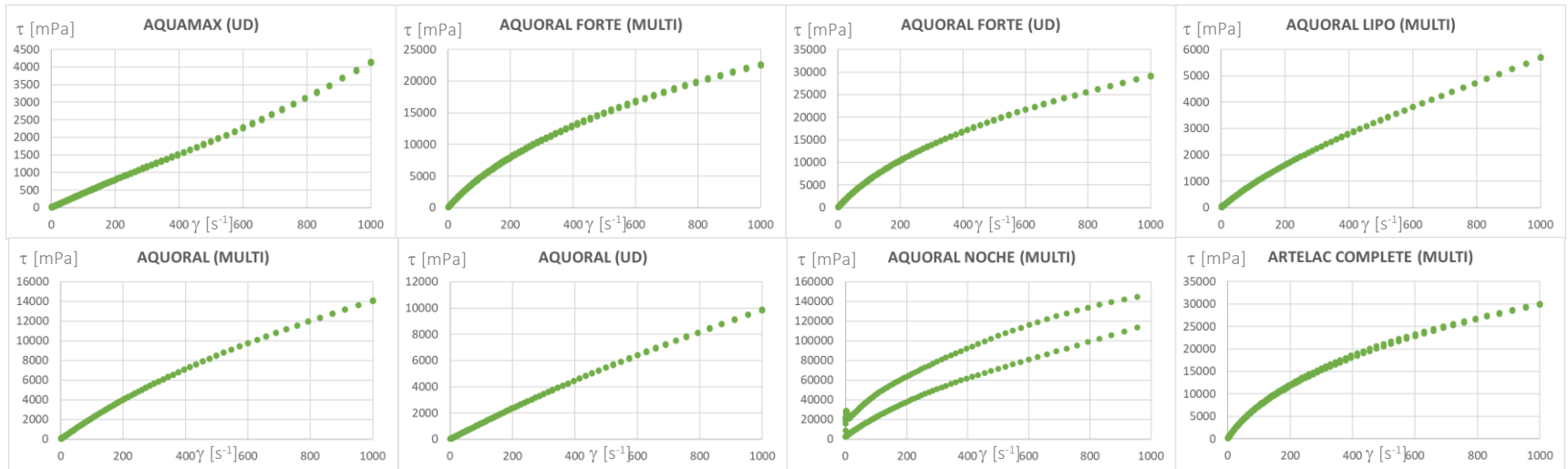


Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; η : Viscosidad dinámica; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla; Color azul: Velocidad de cizalla ascendente; Color naranja: Velocidad de cizalla descendente

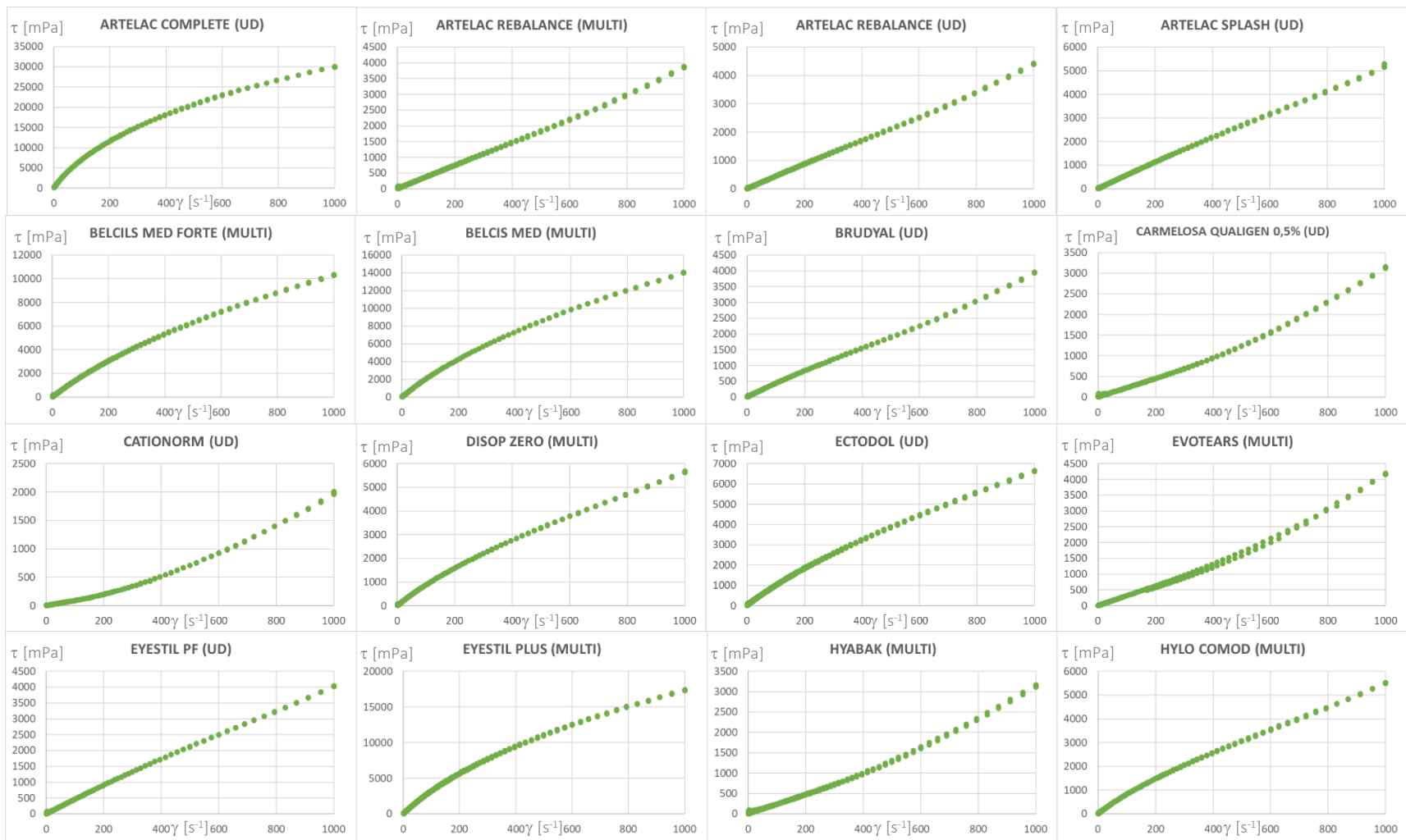


Leyenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; η : Viscosidad dinámica; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla; Color azul: Velocidad de cizalla ascendente; Color naranja: Velocidad de cizalla descendente

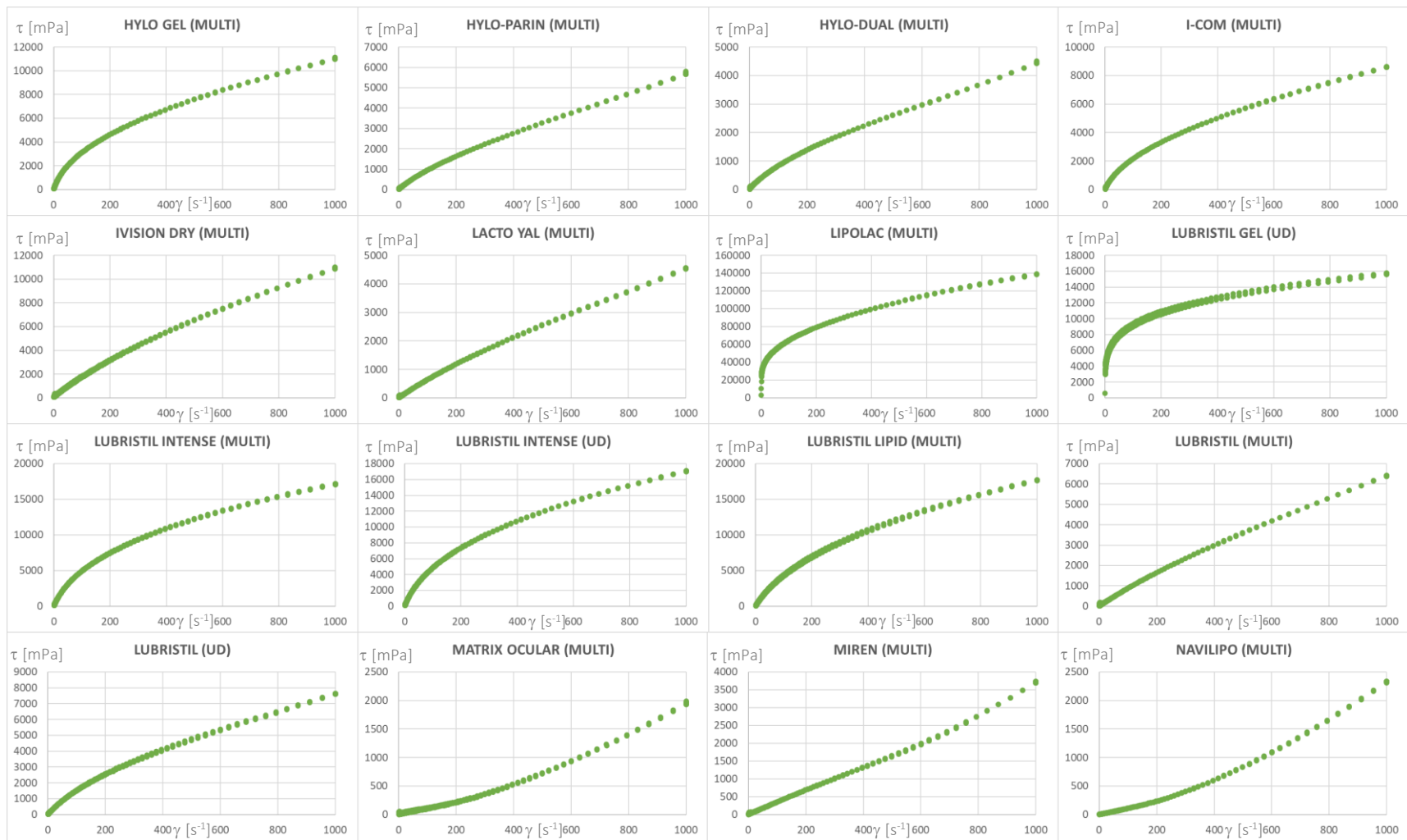
Anexo 4: Curvas de flujo de cada lágrima.



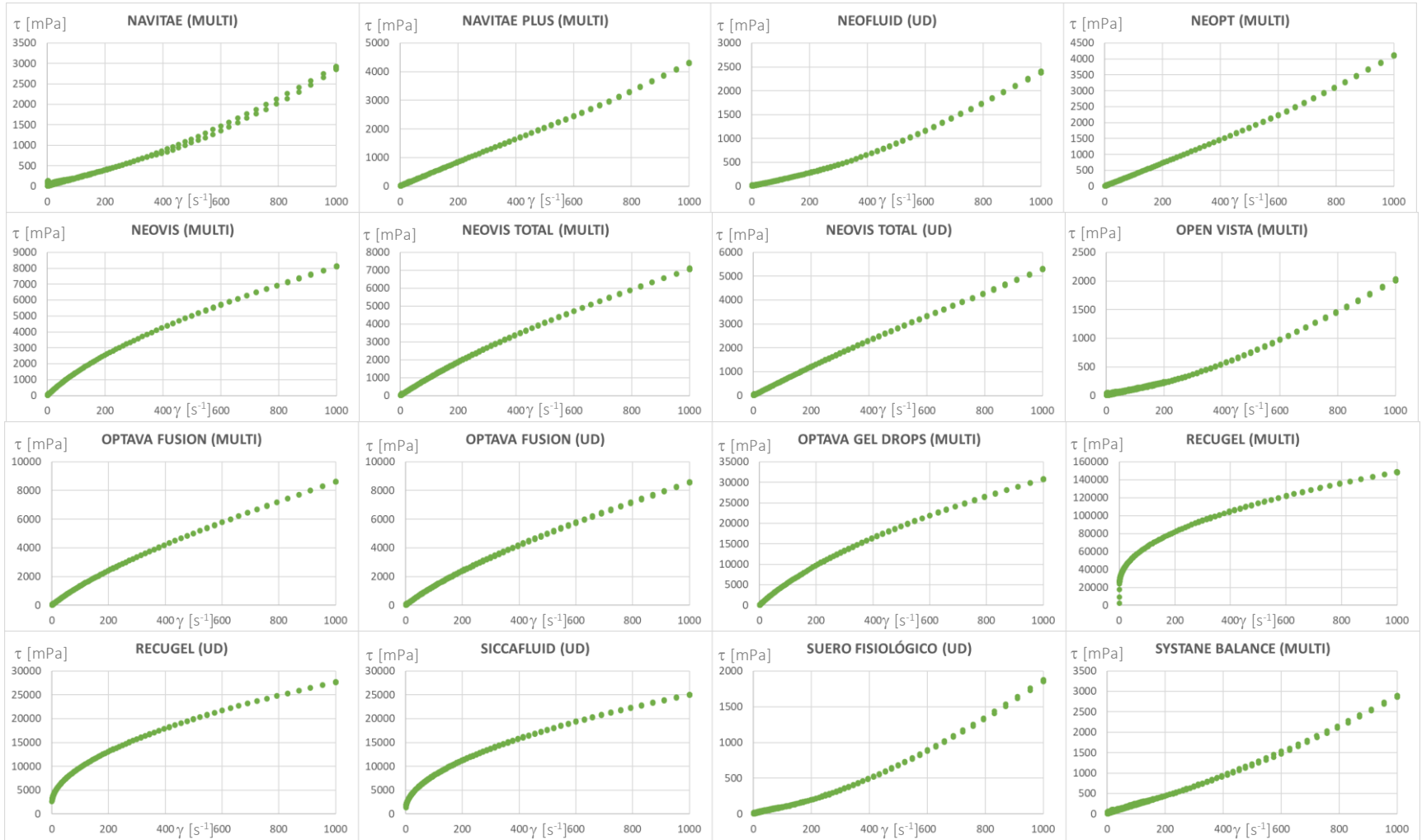
Leyenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; τ : Esfuerzo cortante; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla



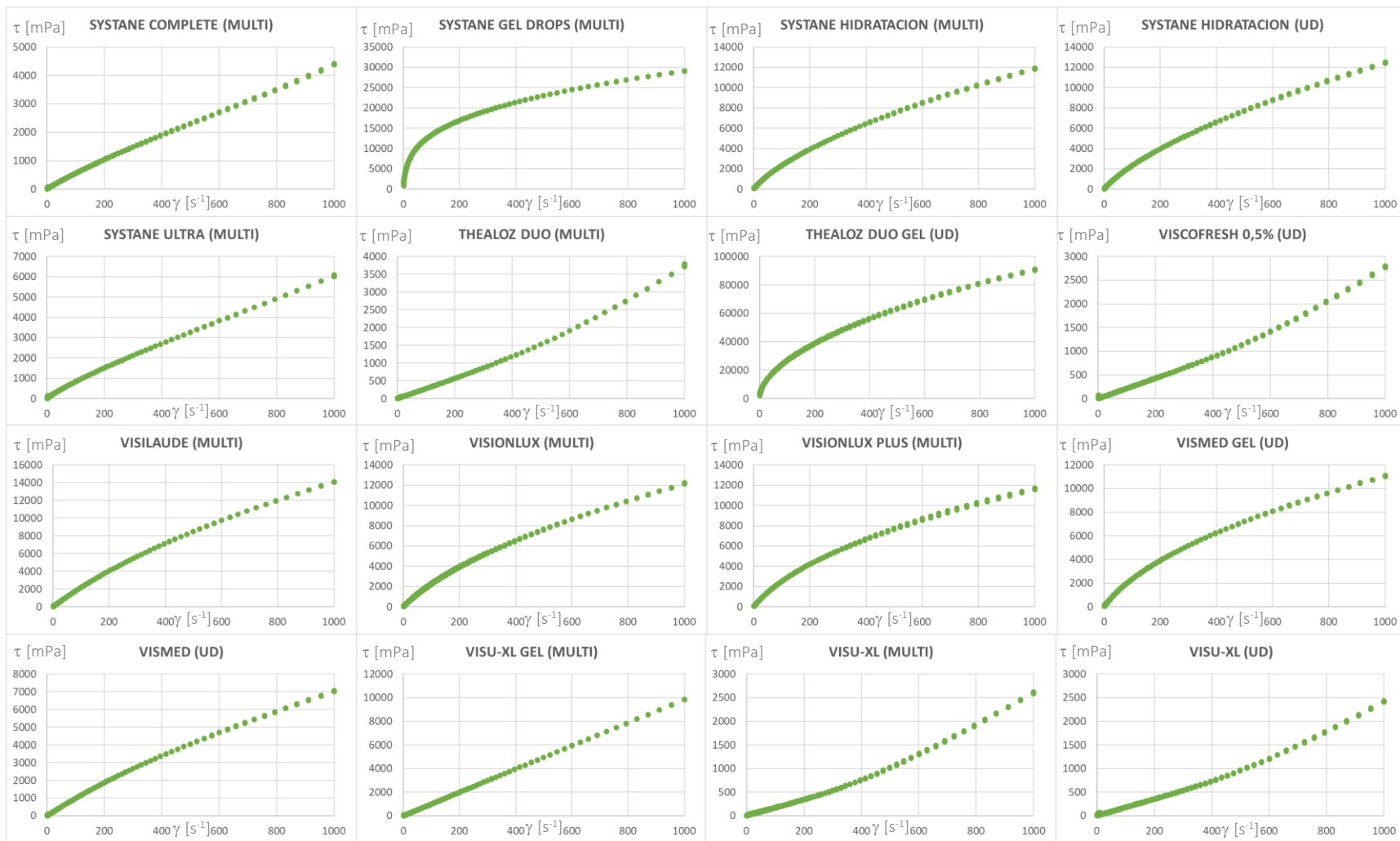
Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; τ : Esfuerzo cortante; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla



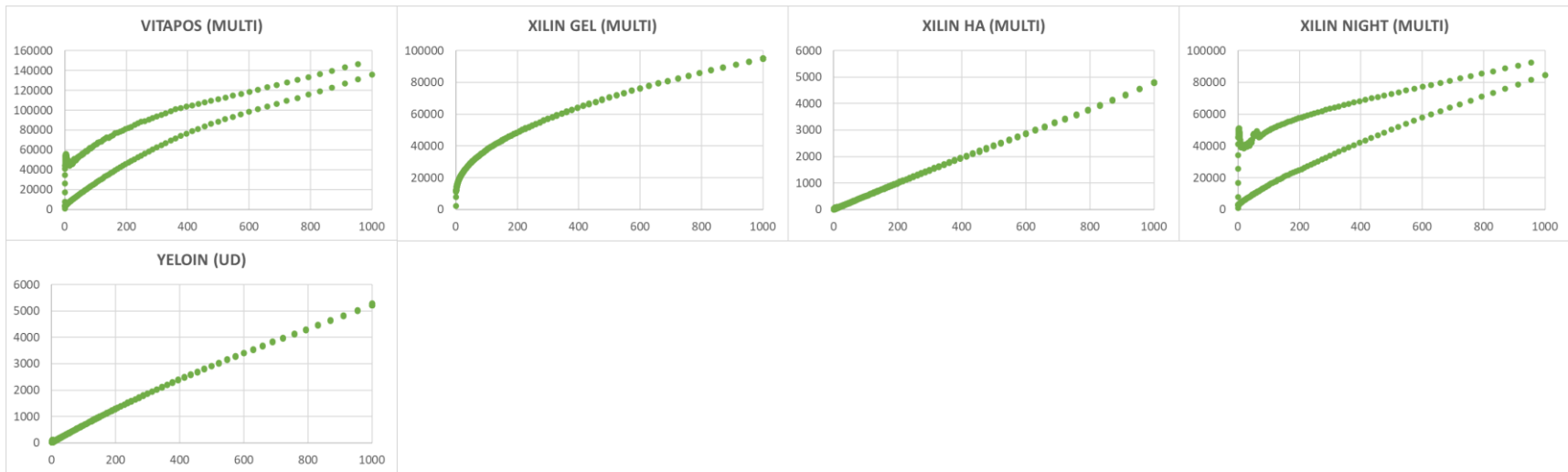
Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; τ : Esfuerzo cortante; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla



Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; τ : Esfuerzo cortante; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla



Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; τ : Esfuerzo cortante; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla



Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; τ : Esfuerzo cortante; $\dot{\gamma}$: Velocidad de cizalla

Anexo 5: Resultados e interpretación del Patrón de comportamiento Viscoso

Lagrima	PV [mPa·s]	Interpretación PV
Navilipo (MULTI)	-1,22	Shear-Thickening
Cationorm (UD)	-1,05	Shear-Thickening
Evotears (MULTI)	-0,98	Shear-Thickening
Neofluid (UD)	-0,98	Shear-Thickening
Thealoz Duo (MULTI)	-0,88	Shear-Thickening
Suero Fisiológico (UD)	-0,86	Shear-Thickening
Navitae (MULTI)	-0,86	Shear-Thickening
Carmelosa Qualigen 0,5% (UD)	-0,84	Shear-Thickening
VisuXL (MULTI)	-0,82	Shear-Thickening
Matrix Ocular (MULTI)	-0,74	Shear-Thickening
Open Vista (MULTI)	-0,73	Shear-Thickening
Hyabak (MULTI)	-0,68	Shear-Thickening
Viscofresh 0,5% (UD)	-0,60	Shear-Thickening
VisuXL (UD)	-0,56	Shear-Thickening
Neopt (UD)	-0,42	Newtoniano
Systane Balance (MULTI)	-0,25	Newtoniano
Miren (MULTI)	-0,16	Newtoniano
Artelac Rebalance (MULTI)	0,00	Newtoniano
Navitae Plus (MULTI)	0,04	Newtoniano
Aquamax (UD)	0,08	Newtoniano
Artelac Rebalance (UD)	0,16	Newtoniano
VisuXL Gel (MULTI)	0,25	Newtoniano
Xilin HA (MULTI)	0,41	Newtoniano
Brudyal (UD)	0,53	Shear-Thinning
Eyestil PF (UD)	0,66	Shear-Thinning
Artelac Splash (UD)	0,71	Shear-Thinning
Neovis Total (UD)	0,95	Shear-Thinning
Systane Complete (MULTI)	1,30	Shear-Thinning
Yeloin (UD)	1,66	Shear-Thinning
Lacto Yal (MULTI)	1,92	Shear-Thinning
Aquoral (UD)	2,33	Shear-Thinning
Systane Ultra (MULTI)	2,41	Shear-Thinning
Lubristil (MULTI)	2,48	Shear-Thinning
Hylo Comod (MULTI)	2,91	Shear-Thinning
Vismed (UD)	2,98	Shear-Thinning
Neovis Total (MULTI)	3,10	Shear-Thinning
Disop Zero (MULTI)	3,23	Shear-Thinning
Aquoral Lipo (MULTI)	3,49	Shear-Thinning

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; PV: Patrón de comportamiento Viscoso

Lagrima	PV [mPa-s]	Interpretación PV
Ectodol (UD)	3,72	Shear-Thinning
I-Com (MULTI)	3,88	Shear-Thinning
Hylo Dual (MULTI)	3,98	Shear-Thinning
Optava Fusion (MULTI)	5,08	Shear-Thinning
Optava Fusion (UD)	5,09	Shear-Thinning
Neovis (MULTI)	6,60	Shear-Thinning
Belcils Med Forte (Multi)	6,69	Shear-Thinning
Aquoral (MULTI)	7,44	Shear-Thinning
I-Vision Dry (MULTI)	7,57	Shear-Thinning
Visilade (MULTI)	7,79	Shear-Thinning
Lubristil (UD)	7,91	Shear-Thinning
Belcils Med (MULTI)	9,93	Shear-Thinning
Systane Hidratación (UD)	10,88	Shear-Thinning
Visionlux (MULTI)	11,29	Shear-Thinning
Systane Hidratación (MULTI)	11,35	Shear-Thinning
Vismed Gel (UD)	12,76	Shear-Thinning
Hylo Parin (MULTI)	13,26	Shear-Thinning
Visionlux Plus (MULTI)	13,75	Shear-Thinning
Eyestil Plus (MULTI)	15,68	Shear-Thinning
Hylo Gel (MULTI)	20,57	Shear-Thinning
Optava Gel Drops (MULTI)	23,32	Shear-Thinning
Aquoral Forte (MULTI)	24,61	Shear-Thinning
Lubristil Lipid (MULTI)	26,93	Shear-Thinning
Lubristil Intense (UD)	32,23	Shear-Thinning
Lubristil Intense (MULTI)	33,12	Shear-Thinning
Aquoral Forte (UD)	33,44	Shear-Thinning
Artelac Complete (UD)	41,69	Shear-Thinning
Artelac Complete (MULTI)	45,26	Shear-Thinning
Siccafluid (UD)	57,52	Shear-Thinning
Recugel (UD)	71,38	Shear-Thinning
Lubristil Gel (UD)	79,45	Shear-Thinning
Systane Gel Drops (MULTI)	105,92	Shear-Thinning
Thealoz Duo Gel (UD)	182,39	Shear-Thinning
Xilin Gel (MULTI)	285,47	Shear-Thinning
Aquoral Noche (MULTI)	309,63	Shear-Thinning
Xilin Night (MULTI)	408,68	Shear-Thinning
VitaPos (MULTI)	511,92	Shear-Thinning
Recugel (MULTI)	512,83	Shear-Thinning
Lipolac (MULTI)	517,33	Shear-Thinning

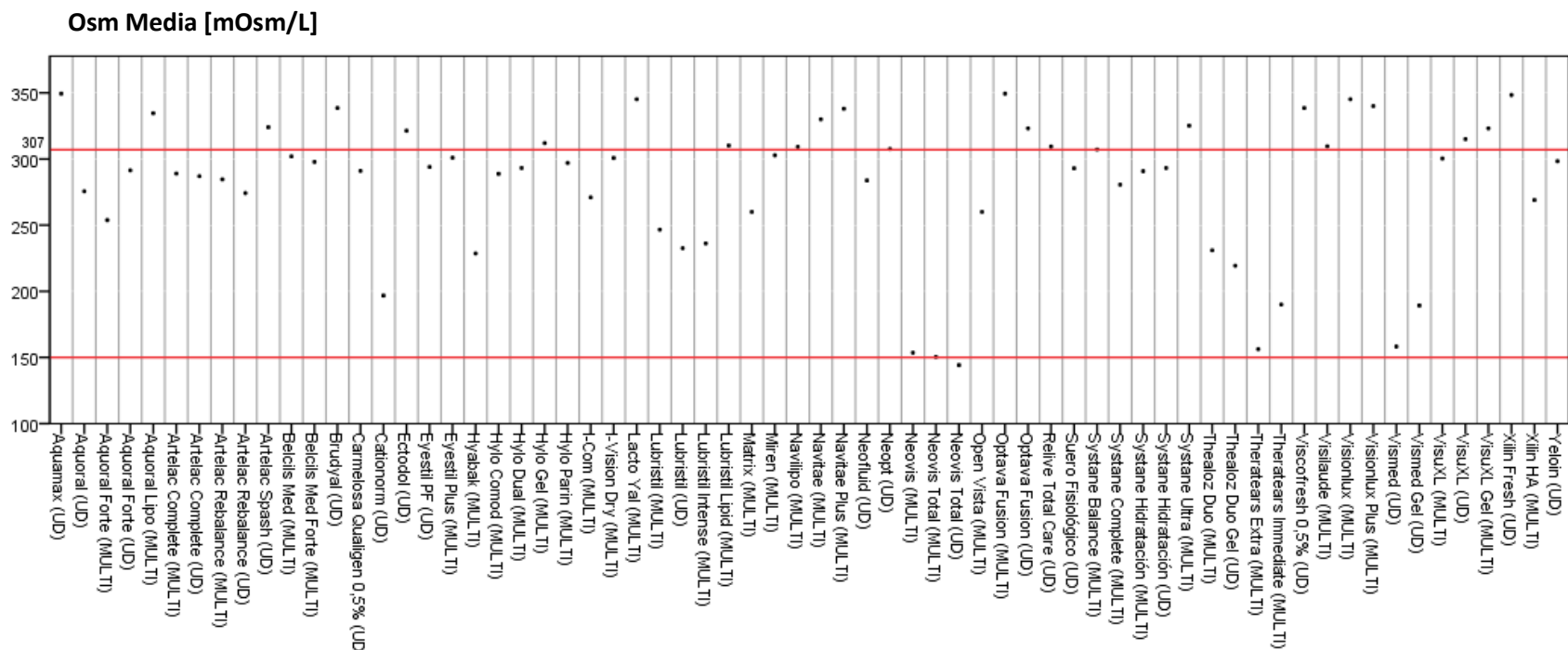
Leyenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis; PV: Patrón de comportamiento Viscoso

Anexo 6: Viscoelasticidad.

GRUPO SOM	LÁGRIMA	G' [Pa]	G'' [Pa]	$\tan \delta = G'/G''$	δ [°]	Interpretación
1	Siccafluid (UD)	27,55	4,96	5,56	79,80	elástico
2	Viscofresh 0,5% (UD)	266,90	204,70	1,69	59,35	viscoelástico/elástico
1	Xilin Night (MULTI)	$3,91 \cdot 10^{-2}$	$4,50 \cdot 10^{-2}$	1,30	52,51	viscoelástico/elástico
4	Systane Balance (MULTI)	311,23	336,60	1,19	50,07	viscoelástico/elástico
2	Matrix (MULTI)	3,90	3,27	0,92	42,76	viscoelástico
2	Vismed (UD)	$7,24 \cdot 10^{-3}$	$4,29 \cdot 10^{-3}$	0,87	40,99	viscoelástico
4	Cationorm (UD)	$2,75 \cdot 10^{-3}$	$9,64 \cdot 10^{-3}$	0,44	23,56	viscoelástico/viscoso
-	Lágrima biológica	$5,43 \cdot 10^{-4}$	$1,33 \cdot 10^{-3}$	0,41	22,21	viscoelástico/viscoso
4	Hyabak (MULTI)	$7,50 \cdot 10^{-5}$	$1,72 \cdot 10^{-4}$	0,29	15,92	viscoso
3	Yeloin (UD)	$7,66 \cdot 10^{-3}$	$3,53 \cdot 10^{-2}$	0,22	12,24	viscoso
3	Hylo Gel (MULTI)	$1,17 \cdot 10^{-2}$	$6,63 \cdot 10^{-2}$	0,18	10,01	viscoso
3	Optava Fusion (MULTI)	$1,54 \cdot 10^{-3}$	$3,83 \cdot 10^{-2}$	0,08	4,78	viscoso
1	Lubristil Intense (UD)	$7,40 \cdot 10^{-4}$	$8,85 \cdot 10^{-3}$	0,04	2,30	viscoso

Legenda: SOM: Self Organizing Map; G': Módulo de almacenamiento; G'': Módulo de pérdida; δ : Ángulo de la tangente de pérdida; Pa: Pascales; MULTI: Multidosis; UD: Unidosis; Colores fríos: Fluido más viscoso; Colores cálidos: Fluido más elástico

Anexo 7: Osmolaridad y umbral recomendado.



Lágrima

Legenda: UD: Unidosis; MULTI: Multidosis

Anexo 8: Correlaciones no paramétricas.

$\bar{\eta}$		η SD	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	IRV	pH	Sal	Cl	nD	ρ	Carbómero
	τ -b de Kendall	0,759	0,884	0,723	0,895	0,230	0,780	0,839	0,710	0,572	-0,302	0,185	0,197	0,202	0,196	0,204	0,387
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	61	76	76	76	76	77
η SD		η SD	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	IRV	pH	Sal	Cl	nD	ρ	Carbómero
	ρ de Spearman	0,901	0,962	0,882	0,980	0,329	0,916	0,968	0,863	0,727	-0,327	0,282	0,289	0,289	0,286	0,296	0,473
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	61	76	76	76	76	77
η SD		$\bar{\eta}$	η CV	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	Sal	Cl	nD	ρ	α SD	Carbómero
	τ -b de Kendall	0,759	0,210	0,658	0,759	0,701	0,352	0,935	0,622	0,920	0,742	0,261	0,266	0,257	0,266	0,190	0,384
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	53	77
		$\bar{\eta}$	η CV	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	Sal	Cl	nD	ρ	Carbómero	
	ρ de Spearman	0,901	0,298	0,811	0,911	0,851	0,478	0,992	0,804	0,987	0,862	0,363	0,361	0,359	0,365	0,470	
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01		
n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	77		

Leyenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η inicio-final: Viscosidad de inicio – final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; IRV: Índice de Retorno Viscoso; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ : Densidad; α SD: Desviación Estándar del ángulo de contacto; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

η CV		η SD	η inicio-final	η Max	Rango	A	IRVP	IRV	Sal	Cl	nD	ρ	r	h/r	AH	
	τ-b de Kendall	0,210	0,278	0,176	0,249	0,344	-0,299	0,662	0,286	0,292	0,287	0,281	-0,206	0,197	-0,472	
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	
	n	77	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	53	53	73	
		η SD	η inicio-final	η Max	Rango	A	IRVP	IRV	Sal	Cl	nD	ρ	r	h/r	AH	Carbómero
	ρ de Spearman	0,298	0,395	0,257	0,350	0,469	-0,424	0,798	0,405	0,405	0,403	0,392	-0,290	0,276	-0,608	0,229
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	
	n	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	53	53	73	77	
Me		$\bar{\eta}$	η SD	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	IRV	pH	AH	Carbómero		
	τ-b de Kendall	0,884	0,658	0,662	0,870	0,193	0,676	0,849	0,612	0,471	-0,375	0,190	0,187	0,397		
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01		
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	61	73	77		
		$\bar{\eta}$	η SD	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	IRV	pH	ρ	Carbómero		
	ρ de Spearman	0,962	0,811	0,829	0,962	0,279	0,827	0,951	0,767	0,622	-0,396	0,280	0,234	0,487		
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01		
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	61	76	77		

Leyenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η inicio-final: Viscosidad de inicio – final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; IRV: Índice de Retorno Viscoso; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ: Densidad; \bar{r} : Radio medio; \bar{h} : Altura media; AH: Ácido Hialurónico; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

η inicio		$\bar{\eta}$	η SD	Me	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Sal	Cl	nD	ρ	h SD	h CV	α SD	α CV	Carbómero	
	τ-b de Kendall	0,723	0,759	0,662	0,674	0,496	0,774	0,644	0,737	0,562	-0,169	0,197	0,197	0,195	0,203	0,188	0,195	0,187	0,209	0,397	
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	53	53	53	53	77	
		$\bar{\eta}$	η SD	Me	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Sal	Cl	nD	ρ	h SD	h CV	α SD	α CV	Carbómero	
	ρ de Spearman	0,882	0,911	0,829	0,841	0,624	0,916	0,829	0,893	0,729	-0,253	0,273	0,269	0,268	0,278	0,276	0,271	0,285	0,301	0,485	
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	53	53	53	53	77		
η final		$\bar{\eta}$	η SD	Me	η inicio	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	IRV	pH	Sal	Cl	nD	ρ	Carbómero				
	τ-b de Kendall	0,895	0,701	0,870	0,674	0,17	0,716	0,830	0,650	0,508	-0,360	0,220	0,204	0,205	0,199	0,208	0,405				
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01				
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	61	76	76	76	76	77				
		$\bar{\eta}$	η SD	Me	η inicio	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	IRV	pH	Sal	Cl	nD	ρ	Carbómero				
	ρ de Spearman	0,980	0,851	0,962	0,841	0,258	0,868	0,962	0,810	0,665	-0,379	0,325	0,300	0,300	0,296	0,306	0,495				
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01				
n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	61	76	76	76	76	77					

Leyenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η inicio-final: Viscosidad de inicio – final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; IRV: Índice de Retorno Viscoso; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ: Densidad; h SD: Desviación Estándar de la altura; h CV: Coeficiente de variación de la altura; α SD: Desviación Estándar del ángulo de contacto; α CV: Coeficiente de variación del ángulo de contacto; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

η inicio - final		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	IRV	pH	Carbómero	
	τ-b de Kendall	0,230	0,352	0,278	0,193	0,496	0,17	0,353	0,205	0,376	0,384	-0,234	0,247	-0,186	0,374	
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	61	77
		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	IRV	pH	Carbómero	
	ρ de Spearman	0,329	0,478	0,395	0,279	0,624	0,258	0,481	0,301	0,512	0,517	-0,344	0,345	-0,280	0,459	
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	
n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	61	77	
η Max		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Min	Rango	A	Sal	Cl	nD	ρ	Carbómero
	τ-b de Kendall	0,780	0,935	0,176	0,676	0,774	0,716	0,353	0,657	0,925	0,732	0,253	0,259	0,249	0,258	0,387
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	77
		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Min	Rango	A	Sal	Cl	nD	ρ	Carbómero
	ρ de Spearman	0,916	0,992	0,257	0,827	0,916	0,868	0,481	0,831	0,988	0,862	0,355	0,353	0,351	0,357	0,472
p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	77	

Leyenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η inicio-final: Viscosidad de inicio – final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; IRV: Índice de Retorno Viscoso; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ: Densidad; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

η Min		$\bar{\eta}$	η SD	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	Rango	A	IRV	pH	Sal	Cl	nD	ρ	AH	Carbómero	
	τ-b de Kendall	0,839	0,622	0,849	0,644	0,830	0,205	0,657	0,582	0,477	-0,365	0,202	0,177	0,176	0,168	0,185	0,196	0,390	
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	61	76	76	76	76	73	77	
Rango		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	A	Sal	Cl	nD	ρ	Carbómero			
	τ-b de Kendall	0,710	0,920	0,249	0,612	0,737	0,650	0,376	0,925	0,582	0,753	0,261	0,264	0,257	0,262	0,382			
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01			
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	77			
Rango		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	A	Sal	Cl	nD	ρ	Carbómero			
	ρ de Spearman	0,863	0,987	0,350	0,767	0,893	0,810	0,512	0,988	0,755	0,887	0,360	0,355	0,356	0,359	0,467			
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01			
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	77			

Leyenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η inicio-final: Viscosidad de inicio – final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRV: Índice de Retorno Viscoso; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ: Densidad; AH: Ácido Hialurónico; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

A		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	Sal	Cl	nD	ρ	Carbómero	
	τ -b de Kendall	0,572	0,742	0,344	0,471	0,562	0,508	0,384	0,732	0,477	0,753	0,249	0,253	0,242	0,249	0,311	
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	77
		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	Sal	Cl	nD	ρ	Carbómero	
	ρ de Spearman	0,727	0,862	0,469	0,622	0,729	0,665	0,517	0,862	0,626	0,887	0,353	0,352	0,347	0,351	0,385	
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	76	76	76	76	77		
IRVP		η CV	η inicio	η inicio-final	IRV	Sal	Cl	nD	ρ	AH	Carbómero						
	τ -b de Kendall	-0,299	-0,169	-0,234	-0,277	-0,218	-0,222	-0,222	-0,217	0,396	-0,351						
	p	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01						
	n	77	77	77	77	76	76	76	76	73	77						
		η CV	η inicio	η inicio-final	IRV	Sal	Cl	nD	ρ	AH	Carbómero						
	ρ de Spearman	-0,424	-0,253	-0,344	-0,351	-0,320	-0,323	-0,329	-0,321	0,534	-0,425						
	p	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01						
n	77	77	77	77	76	76	76	76	73	77							

Legenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η inicio-final: Viscosidad de inicio – final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; IRV: Índice de Retorno Viscoso; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ : Densidad; AH: Ácido Hialurónico; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

IRV		$\bar{\eta}$	η CV	Me	η final	η inicio-final	η Min	IRVP	pH	σ CV	AH		
	τ -b de Kendall	-0,302	0,662	-0,375	-0,360	0,247	-0,365	-0,277	-0,222	-0,167	-0,388		
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01		
	n	77	77	77	77	77	77	77	61	77	73		
		$\bar{\eta}$	η CV	Me	η final	η inicio-final	η Min	IRVP	pH	σ SD	σ CV	AH	
	ρ de Spearman	-0,327	0,798	-0,396	-0,379	0,345	-0,401	-0,351	-0,314	-0,228	-0,234	-0,499	
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	
n	77	77	77	77	77	77	77	61	77	77	73		
PM		pte	$\bar{\eta}$	Me	η final								
	τ -b de Kendall	-0,423	0,339	0,339	0,375								
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05								
	n	19	19	19	19								
		pte	η final	pH	AH								
	ρ de Spearman	-0,508	0,460	0,488	-0,501								
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05								
n	19	19	19	19									
pte		PM	$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	IRV	pH
	τ -b de Kendall	-0,423	-0,886	-0,657	0,371	-0,838	-0,638	-0,895	-0,676	-0,771	-0,638	0,667	-0,357
	p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05
	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
		PM	$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	IRV	pH
	ρ de Spearman	-0,508	-0,979	-0,803	0,500	-0,927	-0,809	-0,974	-0,825	-0,913	-0,787	0,813	-0,468
	p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05
n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	

Leyenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; η final: Viscosidad final; η inicio-final: Viscosidad de inicio – final; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; IRV: Índice de Retorno Viscoso; AH: Ácido Hialurónico; PM: Peso Molecular; Pte: Pendiente de la recta; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

P _i		Na	r SD	r CV	PVP
	τ-b de Kendall	0,487	-0,257	-0,283	0,307
	p	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	n	58	44	44	58
		Na	r SD	r CV	PVP
	ρ de Spearman	0,603	-0,326	-0,359	0,331
p	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
n	58	44	44	58	

Osm		Osm SD	Na	h	h/r	
	τ-b de Kendall	0,306	0,181	-0,213	-0,228	
	p	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
	n	66	65	50	50	
		Osm SD	Osm CV	Na	h	h/r
	ρ de Spearman	0,425	0,246	0,266	-0,318	-0,333
p	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
n	66	66	65	50	50	

Osm SD		\bar{Osm}	Osm CV	h
	τ-b de Kendall	0,306	0,864	-0,205
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,05
	n	66	66	50
		\bar{Osm}	Osm CV	h
	ρ de Spearman	0,425	0,960	-0,294
p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	
n	66	66	50	

Osm CV		Osm SD	
	τ-b de Kendall	0,864	
	p	< 0,01	
	n	66	
		\bar{Osm}	Osm SD
	ρ de Spearman	0,246	0,960
p	< 0,05	< 0,01	
n	66	66	

Leyenda: P_i: Fósforo inorgánico; \bar{Osm} : Osmolaridad media; Osm SD: Desviación Estándar de la osmolaridad; Osm CV: Coeficiente de Variación de la osmolaridad; Na: Sodio; \bar{r} : Radio medio; r SD: Desviación Estándar del radio; r CV: Coeficiente de variación del radio; \bar{h} : Altura media; PVP: Povidona; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

pH		$\bar{\eta}$	Me	η final	η inicio-final	η Min	IRV	Na		Osm	P _i	Ca	Sal	Cl	nD	ρ	PVP	Carbómero
	τ -b de Kendall	0,185	0,190	0,220	-0,186	0,202	-0,222		τ -b de Kendall	0,181	0,487	0,202	-0,167	-0,170	-0,177	-0,169	0,203	-0,234
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05		p	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	n	61	61	61	61	61	61		n	65	58	68	68	68	68	68	68	68
		$\bar{\eta}$	Me	η final	η inicio-final	η Min	IRV			Osm	P _i	Ca	Sal	Cl	nD	ρ	PVP	Carbómero
	ρ de Spearman	0,282	0,280	0,325	-0,280	0,295	-0,314		ρ de Spearman	0,266	0,603	0,263	-0,270	-0,275	-0,283	-0,275	0,246	-0,284
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05		p	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
n	61	61	61	61	61	61	n	65	58	68	68	68	68	68	68	68		

K		Ca	AH	CMC	PEG	Ca		Na	K	Sal	Cl	nD	ρ	σ	r	h/r
	τ -b de Kendall	0,245	-0,256	0,555	0,388		τ -b de Kendall	0,202	0,245	-0,278	-0,290	-0,285	-0,285	0,351	-0,297	0,248
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01		p	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	n	68	64	67	66		n	68	68	68	68	68	68	64	51	51
		Ca	AH	CMC	PEG			Na	K	Sal	Cl	nD	ρ	σ	r	h/r
	ρ de Spearman	0,281	-0,310	0,606	0,412		ρ de Spearman	0,263	0,281	-0,372	-0,387	-0,386	-0,385	0,468	-0,389	0,322
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01		p	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05
n	68	64	67	66	n	68	68	68	68	68	68	64	51	51		

Leyenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η final: Viscosidad final; η inicio-final: Viscosidad de inicio – final; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; IRV: Índice de Retorno Viscoso; \overline{Osm} : Osmolaridad media; P_i: Fósforo inorgánico; Na: Sodio; K: Potasio; Ca: Calcio; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ : Densidad; $\bar{\sigma}$: Tensión superficial media; \bar{r} : Radio medio; \bar{h} : Altura media; AH: Ácido Hialurónico; CMC: Carmelosa; PEG: Polietilenglicol; PVP: Povidona; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

Sal		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Na	Ca	Cl	nD	ρ	σ	r SD	r CV	AH	Carbómero
	τ -b de Kendall	0,197	0,261	0,286	0,197	0,204	0,253	0,177	0,261	0,249	-0,218	-0,167	-0,278	0,979	0,984	0,984	-0,176	0,232	0,217	-0,362	0,259
	p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
	n	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	68	68	80	80	80	76	52	52	76	80
		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Na	Ca	Cl	nD	ρ	σ	r SD	r CV	AH	Carbómero
	ρ de Spearman	0,289	0,363	0,405	0,273	0,300	0,355	0,254	0,360	0,353	-0,320	-0,270	-0,372	0,996	0,998	0,997	-0,240	0,350	0,317	-0,487	0,310
p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	
n	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	68	68	80	80	80	76	52	52	76	80	
Cl		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Na	Ca	Sal	nD	ρ	σ	r SD	r CV	AH	Carbómero
	τ -b de Kendall	0,202	0,266	0,292	0,197	0,205	0,259	0,176	0,264	0,253	-0,222	-0,170	-0,290	0,979	0,980	0,984	-0,175	0,243	0,225	-0,371	0,263
	p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
	n	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	68	68	80	80	80	76	52	52	76	80
		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Na	Ca	Sal	nD	ρ	σ	r SD	r CV	AH	Carbómero
	ρ de Spearman	0,289	0,361	0,405	0,269	0,300	0,353	0,254	0,355	0,352	-0,323	-0,275	-0,387	0,996	0,997	0,998	-0,241	0,357	0,321	-0,487	0,311
p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	
n	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	68	68	80	80	80	76	52	52	76	80	
nD		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Na	Ca	Sal	Cl	ρ	σ	r SD	r CV	AH	Carbómero
	τ -b de Kendall	0,196	0,257	0,287	0,195	0,199	0,249	0,168	0,257	0,242	-0,222	-0,177	-0,285	0,984	0,980	0,984	-0,178	0,234	0,217	-0,362	0,261
	p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
	n	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	68	68	80	80	80	76	52	52	76	80
		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Na	Ca	Sal	Cl	ρ	σ	r SD	r CV	AH	Carbómero
	ρ de Spearman	0,286	0,359	0,403	0,268	0,296	0,351	0,251	0,356	0,347	-0,329	-0,283	-0,386	0,998	0,997	0,998	-0,246	0,348	0,314	-0,486	0,315
p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	
n	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	68	68	80	80	80	76	52	52	76	80	

Leyenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; Na: Sodio; Ca: Calcio; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ : Densidad; $\bar{\sigma}$: Tensión superficial media; r SD: Desviación Estándar del radio; r CV: Coeficiente de variación del radio; AH: Ácido Hialurónico; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

ρ	τ -b de Kendall	$\bar{\eta}$	η SD	η CV	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Na	Ca	Sal	Cl	nD	σ	r SD	r CV	α CV	AH	Carbómero	
	0,204	0,266	0,281	0,203	0,208	0,258	0,185	0,262	0,249	-0,217	-0,169	-0,285	0,984	0,984	0,984	-0,176	0,239	0,222	0,197	-0,360	0,267		
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	
	n	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	68	68	80	80	80	76	52	52	52	76	80	
	$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Na	Ca	Sal	Cl	nD	σ	r SD	r CV	α CV	AH	Carbómero	
	0,296	0,365	0,392	0,234	0,278	0,306	0,357	0,264	0,359	0,351	-0,321	-0,275	-0,385	0,997	0,998	0,998	-0,242	0,351	0,316	0,287	-0,478	0,318	
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	
n	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	68	68	80	80	80	76	52	52	52	76	80		

σ	Ca	Sal	Cl	nD	ρ	r
	0,351	-0,176	-0,175	-0,178	-0,176	-0,328
	p	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
	n	64	76	76	76	53
	Ca	Sal	Cl	nD	ρ	r
	0,468	-0,240	-0,241	-0,246	-0,242	-0,387
p	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	
n	64	76	76	76	53	

σ CV	τ -b de Kendall	IRV	σ SD
	-0,167	0,792	
	p	< 0,05	< 0,01
	n	77	77
	ρ de Spearman	IRV	σ SD
	-0,234	0,905	
p	< 0,05	< 0,01	
n	77	77	

r	τ -b de Kendall	η CV	Ca	σ	h	α	α SD	h/r
	-0,206	-0,297	-0,328	-0,616	-0,612	-0,309	-0,745	
	p	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
	n	53	51	53	53	53	53	
	ρ de Spearman	η CV	Ca	σ	h	α	α SD	h/r
	-0,290	-0,389	-0,387	-0,816	-0,802	-0,440	-0,915	
p	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01		
n	53	51	53	53	53	53		

r SD	P _i	Sal	Cl	nD	ρ	r CV	h SD	h CV	α SD	α CV
	-0,257	0,232	0,243	0,234	0,239	0,916	0,208	0,256	0,225	0,302
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01
	n	44	52	52	52	53	53	53	53	53
	P _i	Sal	Cl	nD	ρ	r CV	h SD	h CV	α SD	α CV
	-0,326	0,350	0,357	0,348	0,351	0,987	0,298	0,354	0,353	0,446
p	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01
n	44	52	52	52	53	53	53	53	53	

h	τ -b de Kendall	Osm	Osm SD	r	α	α SD	h/r
	-0,213	-0,205	-0,616	0,746	0,255	0,872	
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	n	50	50	53	53	53	53
	ρ de Spearman	Osm	Osm SD	r	α	α SD	h/r
	-0,318	-0,294	-0,816	0,904	0,374	0,965	
p	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
n	50	50	53	53	53	53	

Legenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; IRV: Índice de Retorno Viscoso; \bar{Osm} : Osmolaridad media; Osm SD: Desviación Estándar de la osmolaridad; Pi: Fósforo inorgánico; Na: Sodio; Ca: Calcio; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ : Densidad; $\bar{\sigma}$: Tensión superficial media; σ SD: Desviación Estándar de la tensión superficial; \bar{r} : Radio medio; r SD: Desviación Estándar del radio; r CV: Coeficiente de variación del radio; \bar{h} : Altura media; h SD: Desviación Estándar de la altura; h CV: Coeficiente de variación de la altura; $\bar{\alpha}$: Ángulo de contacto medio; α SD: Desviación Estándar del ángulo de contacto; α CV: Coeficiente de variación del ángulo de contacto; AH: Ácido Hialurónico; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

r CV		P _i	Sal	Cl	nD	ρ	r SD	h SD	h CV	α SD	α CV	h SD		η inicio	r SD	r CV	h CV	α SD	α CV		
	τ-b de Kendall	-0,283	0,217	0,225	0,217	0,222	0,916	0,221	0,249	0,266	0,296		τ-b de Kendall	0,188	0,208	0,221	0,807	0,311	0,256		
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01		< 0,01	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
	n	44	52	52	52	52	53	53	53	53	53		53	n	53	53	53	53	53	53	
		P _i	Sal	Cl	nD	ρ	r SD	h SD	h CV	α SD	α CV			η inicio	r SD	r CV	h CV	α SD	α CV		
	ρ de Spearman	-0,359	0,317	0,321	0,314	0,316	0,987	0,323	0,352	0,392	0,428		ρ de Spearman	0,276	0,298	0,323	0,945	0,445	0,358		
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01		< 0,01	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
n	44	52	52	52	52	53	53	53	53	53	53	n	53	53	53	53	53	53			
h CV		η inicio	r SD	r CV	h SD	α SD	α CV	α SD		η SD	η inicio	r	r SD	r CV	h	h SD	h CV	α	α CV	h/r	
	τ-b de Kendall	0,195	0,256	0,249	0,807	0,243	0,272		τ-b de Kendall	0,190	0,187	-0,309	0,225	0,266	0,255	0,311	0,243	0,290	0,711	0,271	
	p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01		p	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	n	53	53	53	53	53	53		n	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53
		η inicio	r SD	r CV	h SD	α SD	α CV			η inicio	r	r SD	r CV	h	h SD	h CV	α	α CV	h/r		
	ρ de Spearman	0,271	0,354	0,352	0,945	0,352	0,385		ρ de Spearman	0,285	-0,440	0,353	0,392	0,374	0,445	0,352	0,426	0,870	0,394		
	p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01		p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
n	53	53	53	53	53	53	n	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53			
α		r	h	α SD	h/r																
	τ-b de Kendall	-0,612	0,746	0,290	0,737																
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01																
	n	53	53	53	53																
		r	h	α SD	h/r																
ρ de Spearman	-0,802	0,904	0,426	0,899																	
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01																	
n	53	53	53	53																	

Legenda: η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; P_i: Fósforo inorgánico; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ: Densidad; \bar{r} : Radio medio; r SD: Desviación Estándar del radio; r CV: Coeficiente de variación del radio; \bar{h} : Altura media; h SD: Desviación Estándar de la altura; h CV: Coeficiente de variación de la altura; $\bar{\alpha}$: Ángulo de contacto medio; α SD: Desviación Estándar del ángulo de contacto; α CV: Coeficiente de variación del ángulo de contacto; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

α CV		η inicio	ρ	σ	r SD	r CV	h SD	h CV	α SD	h/r		η CV	Osm	Ca	r	h	α	α SD
	τ -b de Kendall	0,209	0,197	0,196	0,302	0,296	0,256	0,272	0,711		τ -b de Kendall	0,197	-0,228	0,248	-0,745	0,872	0,737	0,271
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01		p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	n	53	52	53	53	53	53	53	53		n	53	50	51	53	53	53	53
	η inicio	ρ	σ	r SD	r CV	h SD	h CV	α SD		η CV	Osm	Ca	r	h	α	α SD		
ρ de Spearman	0,301	0,287	0,288	0,446	0,428	0,358	0,385	0,870	ρ de Spearman	0,276	-0,333	0,322	-0,915	0,965	0,899	0,394		
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01		
n	53	52	53	53	53	53	53	53	n	53	50	51	53	53	53	53		

AH		η CV	Me	η Min	IRVP	IRV	K	Sal	Cl	nD	ρ	CMC	CMC		K	AH
	τ -b de Kendall	-0,472	0,187	0,196	0,396	-0,388	-0,256	-0,362	-0,371	-0,362	-0,360	-0,310		τ -b de Kendall	0,555	-0,310
	p	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01	0,013	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01		p	< 0,01	< 0,01
	n	73	73	73	73	73	64	76	76	76	76	76		n	67	76
	η CV	IRVP	IRV	K	Sal	Cl	nD	ρ	CMC				ρ de Spearman	K	AH	
ρ de Spearman	-0,608	0,534	-0,499	-0,310	-0,487	-0,487	-0,486	-0,478	-0,362			ρ de Spearman	0,606	-0,362		
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01			p	< 0,01	< 0,01		
n	73	73	73	64	76	76	76	76	76			n	67	76		

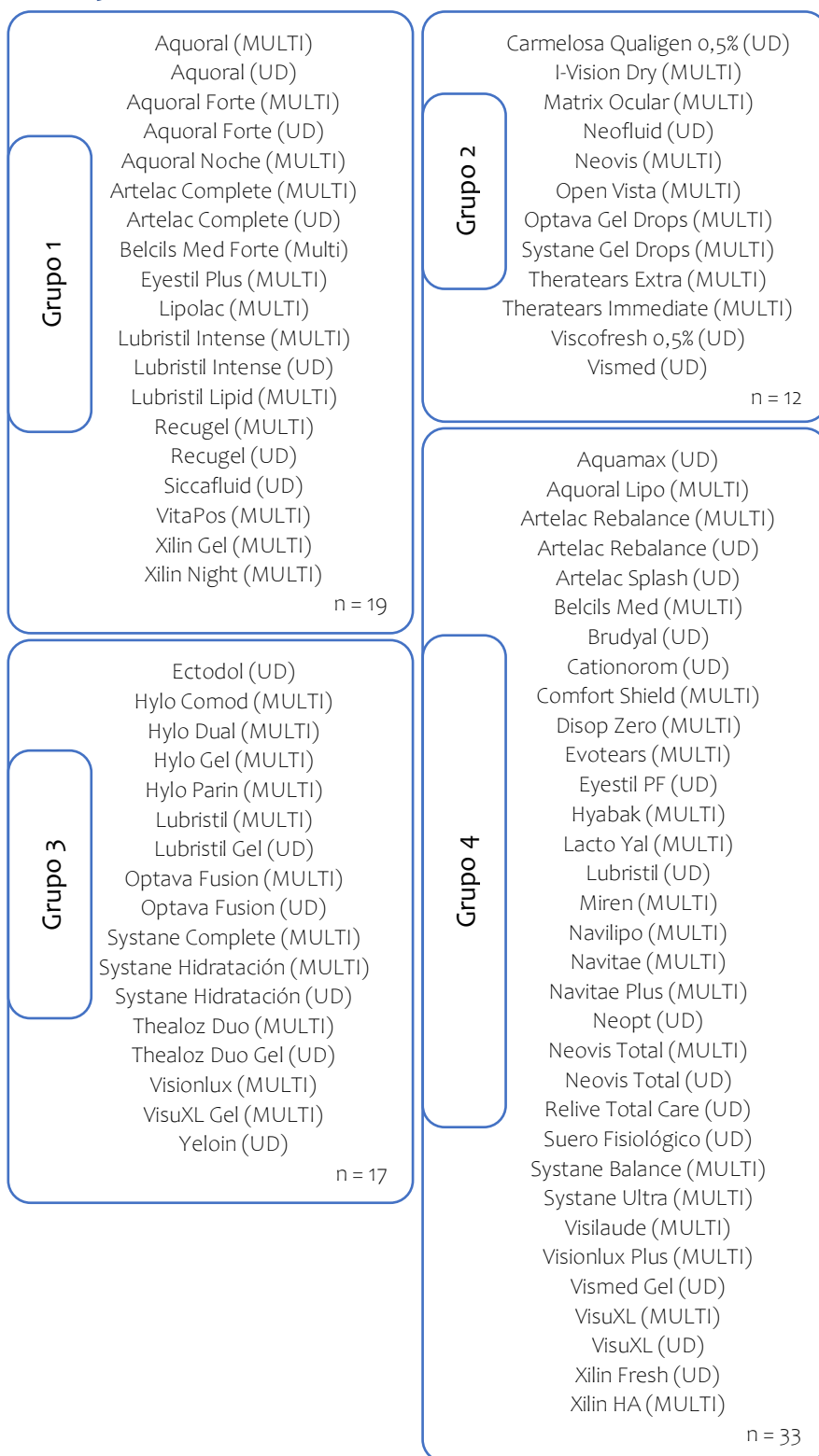
Leyenda: Me: Mediana de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; IRV: Índice de Retorno Viscoso; \overline{Osm} : Osmolaridad media; K: Potasio; Ca: Calcio; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ : Densidad; $\bar{\sigma}$: Tensión superficial media; \bar{r} : Radio medio; r SD: Desviación Estándar del radio; r CV: Coeficiente de variación del radio; \bar{h} : Altura media; h SD: Desviación Estándar de la altura; h CV: Coeficiente de variación de la altura; $\bar{\alpha}$: Ángulo de contacto medio; α SD: Desviación Estándar del ángulo de contacto; α CV: Coeficiente de variación del ángulo de contacto; AH: Ácido Hialurónico; CMC: Carmelosa; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

PEG		K	Propilenglicol		Propilenglicol		PEG		PVP		P _i	Na	
	τ -b de Kendall	0,388	0,370			τ -b de Kendall	0,370			τ -b de Kendall	0,307	0,203	
	p	< 0,01	< 0,01			p	< 0,01			p	< 0,05	< 0,05	
	n	66	78			n	78			n	58	68	
		K	Propilenglicol				PEG				P _i	Na	
	ρ de Spearman	0,412	0,373			ρ de Spearman	0,373			ρ de Spearman	0,331	0,246	
p	< 0,01	< 0,01		p	< 0,01		p	< 0,05	< 0,05				
n	66	78		n	78		n	58	68				

Carbómero		$\bar{\eta}$	η SD	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Na	Sal	Cl	nD	ρ	
	τ -b de Kendall	0,387	0,384	0,397	0,397	0,405	0,374	0,387	0,390	0,382	0,311	-0,351	-0,234	0,259	0,263	0,261	0,267	
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
	n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	68	80	80	80	
		$\bar{\eta}$	η SD	η CV	Me	η inicio	η final	η inicio-final	η Max	η Min	Rango	A	IRVP	Na	Sal	Cl	nD	ρ
	ρ de Spearman	0,473	0,470	0,229	0,487	0,485	0,495	0,459	0,472	0,482	0,467	0,385	-0,425	-0,284	0,310	0,311	0,315	0,318
p	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
n	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	68	80	80	80	

Leyenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η SD: Desviación Estándar de la viscosidad; η CV: Coeficiente de Variación de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η inicio-final: Viscosidad de inicio – final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRVP: Índice de Retorno Viscoso Porcentual; P_i: Fósforo inorgánico; Na: Sodio; K: Potasio; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ : Densidad; PEG: Polietilenglicol; PVP: Povidona; p: significación; n: tamaño muestral; Colores fríos: Correlación baja; Colores cálidos: Correlación alta; Cifras en negro: Correlación directa; Cifras en rojo: Correlación indirecta

Anexo 9: Grupos de LA creados con SOM: Composición.



Anexo 10: Grupos creados con SOM: Comparación inter-grupos.

Comparación de grupos (ANOVA - DSM)		p	Comparación de grupos (ANOVA - DSM)		p	Comparación de grupos (ANOVA - DSM)		p	Comparación de grupos (ANOVA - DSM)		p	Comparación de grupos (ANOVA - DSM)		p	Comparación de grupos (ANOVA - DSM)		p							
$\bar{\eta}$	1	2	< 0,01	η Inicio-Final	1	2	< 0,05	IRV	K	1	2	< 0,01	nD	1	2	< 0,05	CMC	1	2	< 0,01				
		3	< 0,01			3	< 0,01				3	0,059			3	< 0,05			3	0,094				
		4	< 0,01			4	< 0,01				4	0,165			4	< 0,01			4	0,810				
	2	3	0,926		2	3	0,991			2	3	0,642		2	3	0,257		2	3	0,769	2	3	< 0,05	
		4	0,926		4	1,000	4			0,801	4	0,801		4	< 0,05	4		0,813	4	0,813	4	< 0,01		
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			< 0,05	1	0,059		1	< 0,05	1		< 0,05	1	< 0,05	1	0,094		
	3	2	0,926		3	2	0,991			3	2	0,642		3	2	0,257		3	2	0,769	3	2	< 0,05	
		4	0,814		4	0,988	4			0,756	4	0,756		4	0,395	4		0,395	4	0,525	4	0,525	4	0,102
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			< 0,01	1	< 0,01		1	0,165	1		< 0,01	1	< 0,01	1	0,810		
	4	2	0,926		4	2	1,000			4	2	0,801		4	2	< 0,05		4	2	0,813	4	2	< 0,01	
		3	0,814		3	3	0,988			3	3	0,756		3	3	0,395		3	3	0,525	3	3	0,102	
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			< 0,01	1	< 0,01		1	< 0,01	1		< 0,01	1	< 0,01	1	< 0,01		
Me	1	2	< 0,01	η Max	1	2	< 0,05	\bar{Osm}	Ca	1	2	< 0,01	ρ	1	2	< 0,05	HPMC	1	2	< 0,05				
		3	< 0,01			3	< 0,01				3	0,570			3	0,297			3	1,000				
		4	< 0,01			4	< 0,01				4	0,729			4	< 0,01			4	1,000				
	2	3	0,870		2	3	0,989			2	3	< 0,01		2	3	< 0,01		2	3	0,198	2	3	< 0,05	
		4	0,717		4	0,996	4			< 0,01	4	< 0,01		4	< 0,01	4		0,318	4	0,318	4	< 0,05		
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			0,570	1	0,657		1	0,297	1		1,000						
	3	2	0,870		3	2	0,989			3	2	< 0,01		3	2	< 0,01		3	2	0,198	3	2	< 0,05	
		4	0,514		4	0,981	4			0,731	4	0,731		4	0,178	4		< 0,01	4	< 0,01	4	1,000		
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			0,729	1	0,476		1	< 0,01	1		< 0,01	1	1,000				
	4	2	0,717		4	2	0,996			4	2	< 0,01		4	2	< 0,01		4	2	0,318	4	2	< 0,05	
		3	0,514		3	3	0,981			3	3	0,731		3	3	0,178		3	3	1,000	3	3	1,000	
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			< 0,01	1	< 0,01		1	< 0,01	1		< 0,01	1	< 0,01	1	< 0,01		
η Inicio	1	2	< 0,01	η Min	1	2	< 0,01	pH	Sal	1	2	0,745	σ_i	1	2	< 0,05	Carbómero	1	2	< 0,05				
		3	< 0,01			3	< 0,01				3	0,060			3	< 0,01			3	< 0,01				
		4	< 0,01			4	< 0,01				4	0,871			4	< 0,01			4	< 0,01				
	2	3	0,976		2	3	0,722			2	3	0,112		2	3	0,235		2	3	0,896	2	3	0,527	
		4	0,985		4	0,665	4			0,564	4	0,564		4	0,313	4		0,854	4	0,854	4	1,000		
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			0,060	1	0,247		1	< 0,01	1		< 0,01	1	< 0,01	1	0,001		
	3	2	0,976		3	2	0,722			3	2	0,112		3	2	0,235		3	2	0,896	3	2	0,527	
		4	0,951		4	0,323	4			< 0,01	4	< 0,01		4	< 0,01	4		0,694	4	0,694	4	0,424		
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			0,871	1	< 0,01		1	< 0,01	1		< 0,01	1	< 0,01	1	< 0,01		
	4	2	0,985		4	2	0,665			4	2	0,564		4	2	0,313		4	2	0,854	4	2	1,000	
		3	0,951		3	3	0,323			3	3	< 0,01		3	3	0,694		3	3	0,694	3	3	0,424	
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			< 0,01	1	< 0,01		1	< 0,01	1		< 0,01	1	< 0,01	1	< 0,01		
η Final	1	2	< 0,05	A	1	2	< 0,05	Na	Cl	1	2	0,541	AH	1	2	< 0,05	AH	1	2	< 0,01				
		3	< 0,01			3	< 0,01				3	0,160			3	< 0,05			3	< 0,05				
		4	< 0,01			4	< 0,01				4	0,426			4	< 0,01			4	< 0,05				
	2	3	0,870		2	3	0,981			2	3	0,450		2	3	0,478		2	3	0,175	2	3	0,175	
		4	0,939		4	0,995	4			0,126	4	0,126		4	0,559	4		0,559	4	0,052	4	0,052		
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			0,160	1	0,160		1	0,059	1		< 0,05	1	< 0,05				
	3	2	0,870		3	2	0,981			3	2	0,450		3	2	0,478		3	2	0,175	3	2	0,175	
		4	0,758		4	0,969	4			< 0,01	4	< 0,01		4	0,123	4		0,123	4	0,640	4	0,640		
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			0,426	1	0,426		1	< 0,01	1		< 0,05	1	< 0,05				
	4	2	0,939		4	2	0,995			4	2	0,126		4	2	0,559		4	2	0,052	4	2	0,052	
		3	0,758		3	3	0,969			3	3	< 0,01		3	3	0,123		3	3	0,640	3	3	0,640	
		1	< 0,01		1	< 0,01	1			< 0,01	1	< 0,01		1	< 0,01	1		< 0,01	1	< 0,01	1	< 0,01		

Legenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRV: Índice de Retorno Viscoso; \bar{Osm} : Osmolaridad media; Na: Concentración de ion sodio; K: Concentración de ion potasio; Ca: Concentración de ion calcio; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ : Densidad; $\bar{\sigma}$: Tensión superficial media; AH: Ácido Hialurónico; CMC: Carmelosa; HPMC: Hipromelosa; ANOVA: Analysis of Variance; DSM: Diferencia Mínima Significativa; p: significación

Anexo 11: Grupos creados con SOM: Características inter-grupos.

Variable	Grupo	\bar{X}	SD	Variable	Grupo	\bar{X}	SD	Variable	Grupo	\bar{X}	SD
$\bar{\eta}$ [mPa·s]	1	1453,22	2283,36	\bar{Osm} [mOsm/L]	1	282,44	23,72	$\bar{\sigma}$ [din/cm]	1	45,77	32,42
	2	48,54	107,16		2	239,23	68,63		2	64,71	22,88
	3	91,03	211,11		3	294,58	36,98		3	65,73	7,06
	4	9,96	8,17		4	289,17	55,87		4	63,39	10,98
Me [mPa·s]	1	268,34	364,51	pH	1	6,99	0,20	AH [%]	1	0,21	0,19
	2	33,79	68,31		2	7,03	0,35		2	0,05	0,09
	3	46,14	97,78		3	7,21	0,31		3	0,12	0,09
	4	8,86	8,67		4	6,97	0,23		4	0,14	0,10
η inicio [mPa·s]	1	16879,13	32750,16	Na [mmol/L]	1	97,09	59,22	CMC [%]	1	0,00	0,00
	2	128,75	304,72		2	84,36	48,09		2	0,29	0,38
	3	325,37	887,65		3	69,73	33,43		3	0,13	0,34
	4	19,71	12,38		4	110,74	50,62		4	0,02	0,09
η final [mPa·s]	1	3981,22	7841,70	K [mmol/L]	1	0,00	0,00	HPMC [%]	1	0,00	0,00
	2	122,09	317,56		2	7,83	7,97		2	0,02	0,06
	3	379,06	1006,79		3	4,91	7,25		3	0,00	0,00
	4	12,24	11,88		4	3,17	6,53		4	0,00	0,00
η inicio - η final [mPa·s]	1	12897,91	26915,83	Ca [mmol/L]	1	0,38	0,65	Carbómero [%]	1	0,07	0,11
	2	6,66	18,32		2	2,31	2,81		2	0,00	0,00
	3	-53,69	340,88		3	0,11	0,30		3	0,01	0,06
	4	7,47	9,00		4	0,75	1,38		4	0,00	0,00
η Max [mPa·s]	1	65453,47	146961,03	Sal [‰]	1	37,26	30,79				
	2	156,89	335,74		2	22,08	14,50				
	3	551,97	1438,26		3	30,24	14,64				
	4	35,27	19,87		4	15,88	7,97				
η Min [mPa·s]	1	51,88	49,63	Cl [‰]	1	27,68	32,94				
	2	9,11	11,48		2	12,25	8,25				
	3	12,93	20,29		3	16,82	8,24				
	4	4,87	3,71		4	8,88	4,42				
A [mPa]	1	28334,50	57067,08	nD	1	1,35	0,03				
	2	126,10	137,69		2	1,34	0,00				
	3	398,34	1103,20		3	1,34	0,00				
	4	63,43	39,28		4	1,34	0,00				
IRV	1	12,00	22,36	ρ [Kg/m ³]	1	1026,11	21,92				
	2	4,28	3,44		2	1015,00	11,20				
	3	2,18	1,53		3	1021,47	11,48				
	4	3,24	2,39		4	1010,50	6,11				

Leyenda: $\bar{\eta}$: Viscosidad media; Me: Mediana de la viscosidad; η inicio: Viscosidad de inicio; η final: Viscosidad final; η máx: Valor máximo de la viscosidad; η mín: Valor mínimo de la viscosidad; A: Área entre las curvas; IRV: Índice de Retorno Viscoso; \bar{Osm} : Osmolaridad media; Na: Concentración de ion sodio; K: Concentración de ion potasio; Ca: Concentración de ion calcio; Sal: Salinidad; Cl: Concentración de cloro; nD: Índice de refracción para la línea D; ρ : Densidad; $\bar{\sigma}$: Tensión superficial media; AH: Ácido Hialurónico; CMC: Carmelosa; HPMC: Hipromelosa; \bar{X} : Media;

Anexo 12: Actualizaciones posteriores

Durante la corrección y maquetado de esta tesis han ido apareciendo cambios y actualizaciones en algunos datos y productos mencionados.

Las últimas Lágrimas Artificiales comercializadas y que no vienen reflejadas en esta tesis, se podrán consultar, con sus componentes, en la web creada como parte de este trabajo: www.lagrimasartificiales.info

En cuanto a la definición de Enfermedad de Ojo Seco expuesta en el Apartado 1.1 del Bloque I y redactada en el Dry Eye Workshop del año 2017 (1), cabe destacar que en el año 2020 Tsubota et al. (167) propusieron una nueva actualización desde una perspectiva clínica:

El Ojo Seco es una enfermedad multifactorial caracterizada por una película lagrimal persistentemente inestable y/o deficiente, que causa disconfort y/o empeoramiento visual, acompañado por un grado variable de epiteliopatía de la Superficie Ocular, inflamación y alteraciones neurosensoriales.

