



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

INTERACCIONES ENTRE LA CÓRNEA Y LA CONJUNTIVA EN SALUD Y ENFERMEDAD

Presentado por: Nuria Carpintero Diez

Tutelado por: Laura García Posadas
Ismael Romero Castillo

Tipo de TFG: x Revisión ☐ Investigación

En Valladolid a, 29 de mayo de 2024

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	4
2. OBJETIVOS	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS	5
4. RESULTADOS	6
4.1. Estructura de la superficie ocular	6
4.1.1. La córnea	6
4.1.2. La conjuntiva	7
4.1.3. Limbo esclerocorneal	8
4.1.4. La película lagrimal	8
4.2. Interacciones entre cornea y conjuntiva. La barrera de la superficie ocular	9
4.3. Interacciones entre córnea y conjuntiva en alergia ocular	11
4.4. Interacciones entre córnea y conjuntiva en síndrome de ojo seco	13
5. CONCLUSIONES	17
6. BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

La córnea y la conjuntiva son componentes esenciales para la función visual y la protección del ojo. Su integridad y correcto funcionamiento son vitales para prevenir infecciones, mantener la transparencia necesaria para la visión y asegurar el confort ocular. Las interacciones entre estos tejidos, así como su respuesta coordinada a las agresiones externas, resaltan su importancia en la salud ocular.

El correcto funcionamiento de los componentes de la superficie ocular es esencial para mantener su integridad. Cualquier alteración en la Unidad Funcional Lagrimal (UFL) puede romper este delicado equilibrio y comprometer la superficie ocular.

Este trabajo ofrece una revisión exhaustiva sobre las interacciones entre la córnea y la conjuntiva, destacando cómo pueden verse alteradas en distintas patologías, como las alergias oculares y el síndrome de ojo seco. En condiciones alérgicas, la inflamación de la conjuntiva puede inhibir la cicatrización de la córnea, creando un círculo vicioso de inflamación y daño persistente. Este resultado subraya la complejidad de las interacciones entre estos tejidos durante las alergias oculares. Además, en pacientes con síndrome de ojo seco, la disminución de mucinas y la alteración de la barrera epitelial comprometen significativamente la protección de la superficie ocular, aumentando la susceptibilidad al daño epitelial corneal y conjuntival y exacerbando las condiciones inflamatorias.

ABSTRACT

The cornea and conjunctiva are essential components for visual function and eye protection. Their integrity and proper functioning are vital for preventing infections, maintaining the transparency necessary for vision, and ensuring ocular comfort. The interactions between these tissues, as well as their coordinated response to external aggressions, underscore their importance in ocular health.

The proper functioning of the components of the ocular surface is essential to maintaining its integrity. Any alteration in the Lacrimal Functional Unit (LFU) can disrupt this delicate balance and compromise the ocular surface.

This paper provides a comprehensive review of the interactions between the cornea and the conjunctiva, highlighting how these interactions can be altered in various pathologies, such as ocular allergies and dry eye syndrome. In allergic conditions, inflammation of the conjunctiva can inhibit healing of the cornea, creating a vicious cycle of inflammation and persistent damage. This result underlines the complexity of the interactions between these tissues during ocular allergies. Furthermore, in patients with dry eye syndrome, the reduction of mucins and the disruption of the epithelial barrier significantly compromise the protection of the ocular surface, increasing susceptibility to corneal and conjunctival epithelial damage and exacerbating inflammatory conditions.

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La superficie ocular fue descrita por primera vez por Thoft y Friend en 1979 (1) como una unidad integrada que comprende la córnea, la conjuntiva, las glándulas lagrimales y los párpados.

Posteriormente en 2004, se definió la Unidad Funcional Lagrimal (UFL) (2), como un sistema integrado que comprende las glándulas lagrimales, la superficie ocular (córnea, conjuntiva y glándulas de Meibomio), los párpados y los nervios sensoriales y motores que los conectan (**Figura 1**). La UFL mantiene una superficie ocular sana principalmente mediante un correcto funcionamiento de la película lagrimal que proporciona protección, lubricación y un entorno ideal para la renovación de las células epiteliales de la córnea (3).

Dado que las funciones de todos los componentes de la UFL están estrechamente integradas, especialmente por la inervación de los nervios trigéminos, cualquier alteración producida en alguna de las estructuras que lo componen puede romper el delicado equilibrio y poner en peligro la integridad de toda la superficie ocular.

Esta revisión bibliográfica trata de recopilar y sintetizar la información más relevante sobre las interacciones entre los componentes que comprenden la UFL, centrándonos en las comunicaciones entre la córnea y la conjuntiva, con el objetivo de comprender cómo las alteraciones en estas interacciones pueden afectar a la integridad de la superficie ocular en su totalidad pudiendo desarrollar distintas patologías de la superficie ocular.

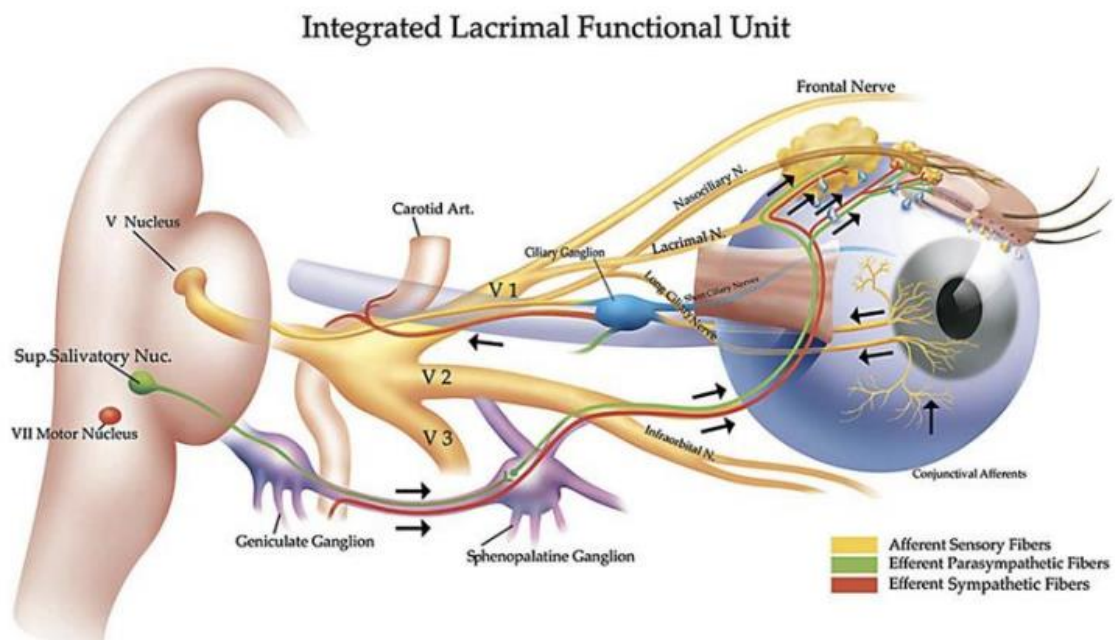


Figura 1: Representación de los componentes de la unidad funcional lagrimal (UFL) (2).

2. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la comunicación entre córnea y conjuntiva, destacando las alteraciones que se producen en situaciones patológicas

Objetivos Específicos:

- Analizar detalladamente las principales características de la córnea y la conjuntiva, así como sus diferencias estructurales y funcionales.
- Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre la interacción entre la córnea y la conjuntiva.
- Examinar los cambios que ocurren en la superficie ocular durante la alergia ocular y el síndrome de ojo seco, con un enfoque específico en la comunicación entre la córnea y la conjuntiva.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos científicos sobre la interacción de los distintos componentes de la superficie ocular, más concretamente de las comunicaciones entre la córnea y conjuntiva tanto en condiciones de homeostasis como en distintas patologías.

Para la búsqueda bibliográfica se han usado las bases de datos científicas PubMed, ScienceDirect y en el buscador Google Scholar, siendo la información recogida en ellos en inglés.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda en inglés han sido: *Ocular Surface, Cornea, Conjunctiva, Limbus, Goblet cell, Cornea and conjunctiva communications, Corneal and conjunctival disease, ocular allergy, vernal keratoconjunctivitis, dry eye disease*.

La búsqueda de artículos se ha restringido a aquellos publicados a partir del año 2000. Para aspectos introductorios de este trabajo se han empleado algunas referencias anteriores.

Se hizo una selección inicial de 40 publicaciones de los últimos 24 años, de los cuales algunos se descartaron por no centrarse en las interacciones de la córnea y conjuntiva quedándonos finalmente con 29 referencias para la realización de esta revisión bibliográfica.

4. RESULTADOS

4.1. Estructura de la superficie ocular

4.1.1. La córnea

La córnea es un tejido altamente especializado que refracta y transmite luz al cristalino y la retina. Su transparencia, avascularidad y estructura altamente ordenada lo hacen único entre todos los tejidos del cuerpo.

Está formada por cinco capas distintas: epitelio, capa de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio.

- **Epitelio:** La capa más externa de la córnea es un epitelio estratificado escamoso no queratinizado, el cual se dispone de forma muy regular. Está formado por unas 5-6 capas de células que constituyen unas 50 μm de la córnea. Sus células tienen microproyecciones que facilitan la adherencia de la película lagrimal al glucocálix y fuertes uniones laterales (desmosomas) que crean una barrera anatómica. La renovación celular de las células del epitelio depende de las células madre del limbo. Existe una teoría X-Y-Z propuesta por Thoft y Friend (4) sobre la renovación celular del epitelio:
 - Las células se mueven centrípetamente desde el limbo hasta la córnea (Y).
 - Al mismo tiempo, las células basales se mueven verticalmente hacia la superficie (X).
 - $X + Y$ es igual a las células que se descaman de la superficie corneal (Z).
- **Capa de Bowman:** una capa libre de células de espesor uniforme. Está formada por colágeno tipo I y V, así como por proteoglicanos. No tiene capacidad regenerativa. Cuando se lesiona, esta capa no se regenera y puede provocar una cicatriz. Es atravesada en toda su superficie por finas fibras nerviosas sensitivas amielínicas que pasan del estroma al epitelio y pierden sus vainas de células de Schwann al salir del estroma (5).
- **Sustancia propia o estroma:** Constituye el 90% del espesor corneal, confiere a la córnea su resistencia biomecánica y es transparente debido a su estructura regular y ausencia de vasos sanguíneos. Los componentes básicos del estroma son las laminillas, que consisten en fibras de colágeno paralelas, separadas por una matriz. Las laminillas se cruzan entre sí en varios ángulos manteniendo una orientación general paralela a la superficie corneal.

La matriz estromal está compuesta en gran parte por glucosaminoglicanos unidos covalentemente a proteínas, constituyendo proteoglicanos.

El principal elemento celular del estroma es el queratocito que es una célula dendrítica aplanada dispuesta predominantemente en la interfaz entre laminillas adyacentes cuyas funciones principales son: las comunicaciones intracorneales, depósito de glucógeno (fuente de energía), anclaje interlamelar, fagocitosis y cicatrización de heridas (6).

- **Membrana de Descemet:** Es la membrana basal del endotelio corneal. Está compuesto por colágeno tipo IV (6). Esta membrana se adhiere firmemente a la superficie posterior del estroma corneal y refleja cualquier cambio en la forma del estroma. La ruptura de la membrana de Descemet resulta en la penetración del humor acuoso en el estroma corneal y el consiguiente edema estromal (7).
- **Endotelio:** El endotelio es una única capa de células ubicada en la parte posterior de la córnea que forma una barrera entre el estroma corneal y la cámara anterior. La monocapa de células endoteliales actúa como una barrera semipermeable debido a sus uniones intercelulares discontinuas, permitiendo el paso de nutrientes desde el humor acuoso al estroma corneal avascular.

Como tejido avascular, la córnea recibe oxígeno principalmente de la película lagrimal, pero sus necesidades nutricionales se satisfacen a través del humor acuoso. Como tal, la glucosa, los aminoácidos, las vitaminas, etc., que necesitan las células epiteliales y los queratocitos del estroma deben atravesar la monocapa endotelial corneal.

Las células endoteliales corneales son capaces de dividirse normalmente durante el desarrollo fetal; sin embargo, la reserva total de células endoteliales corneales es limitada, porque la división celular en las células adultas no ocurre u ocurre a un ritmo demasiado lento para reemplazar eficientemente la pérdida de células muertas o lesionadas (8).

Existe controversia sobre la existencia de una sexta capa en la córnea llamada Capa de Dua. Ésta fue descubierta en 2005, presentada a la comunidad científica en 2007 y publicada en 2013. Se encuentra anterior a la membrana de Descemet en la córnea, está formada predominantemente de colágeno tipo I y algo de colágeno tipo VI con abundante elastina, más que cualquier otra capa de la córnea. Tiene una alta resistencia a la tracción, es impermeable al aire y casi acelular (9).

4.1.2. La conjuntiva

La conjuntiva es la membrana mucosa que se extiende desde las superficies internas de los párpados superior e inferior, hasta el limbo en la superficie del globo ocular (8). Actúa como una barrera contra el medio exterior y secreta una variedad de productos en la película lagrimal. También capta antígenos de forma selectiva para la protección inmunológica (10).

Se reconocen tres regiones dentro de la conjuntiva: la región palpebral o tarsal, que recubre la superficie interna de los párpados; el fórnix; y la región bulbar, que recubre la superficie de la esclerótica entre el fórnix y el limbo corneal.

Histológicamente la conjuntiva se compone en todas sus regiones de un epitelio conjuntival estratificado no queratinizado el cual tiene células caliciformes intercaladas en su interior; y de un tejido conectivo conocido como sustancia propia especialmente rico en células inmunes (8).

Las células caliciformes del epitelio conjuntival representan un componente celular importante del sistema inmunológico innato ya que producen y secretan a la película lagrimal mucinas solubles entre la que destaca la mucina formadora de gel MUC5AC (11). Las mucinas son glicoproteínas fuertemente O-glicosiladas que tienen aminoácidos en sus estructuras proteicas (12). Estas tienen una enorme capacidad de retención de agua y, por lo tanto, transforman las lágrimas acuosas en un gel mucoacuoso que constituye el volumen principal de la película lagrimal preocular y mantiene la humedad en la superficie ocular. Las mucinas también tienen una función lubricante importante para los movimientos del globo ocular en relación con los párpados. Además, la mucina de la capa mucoacuosa tiene una función protectora ya que se une a los microorganismos e inhibe su unión al epitelio (10).

La sustancia propia de la conjuntiva está formada por tejido conjuntivo laxo y muy vascularizado que, en comparación con el limbo y la córnea, contiene un tejido linfoide asociado (CALT), rico en células inmunitarias.

Además de los fibroblastos residentes, en su matriz hay una gran cantidad de linfocitos, mastocitos, células plasmáticas y neutrófilos. La acumulación de tejido linfoide más las capacidades fagocíticas del epitelio conjuntival demuestran el enorme potencial que tiene este tejido para combatir contra agentes infecciosos (13).

4.1.3. Limbo esclerocorneal

El limbo esclerocorneal forma el límite entre la córnea transparente y la esclerótica opaca (14). Anatómicamente en la unión entre la conjuntiva y la córnea. Existe una transición gradual en el limbo desde el epitelio estratificado no queratinizado de la conjuntiva al epitelio escamoso estratificado no queratinizado de la córnea.

El limbo se caracteriza por presentar las empalizadas de Vogt, el único reservorio de células madre limbares, que sustentan las propiedades de autorrenovación y regeneración del epitelio corneal durante el recambio celular normal y las lesiones (15).

4.1.4. La película lagrimal

La película lagrimal es un fluido extremadamente complejo que contiene compuestos secretados por las glándulas lagrimales principales y accesorias, las glándulas de Meibomio y el epitelio corneal y conjuntival.

La película lagrimal, como parte de la superficie ocular, tiene varias funciones que incluyen la provisión de una superficie refractiva suave, la protección de la superficie ocular con sus funciones antibacterianas e inmunes, el suministro de oxígeno y la eliminación de metabolitos como el dióxido de carbono, la lubricación y la eliminación de células, desechos y cuerpos extraños junto con los párpados. La película lagrimal del ojo humano está estructurada en tres capas: la capa lipídica externa, la capa acuosa intermedia y la capa interna de mucina. Aunque en los últimos años, se ha simplificado esta estructura en dos partes principales: la capa lipídica y la capa mucoacuosa.

- La **capa lipídica** de la película lagrimal es secretada por las glándulas de Meibomio. Las funciones de esta capa incluyen prevenir la evaporación de la lágrima acuosa y ayudar a la extensión de la película lagrimal.
- La **capa acuosa** de la película lagrimal es secretada basalmente por las glándulas lagrimales accesorias de Kraus y Wolfring, y la secreción refleja es por la glándula lagrimal principal. Esta capa forma la mayor parte del volumen de la película lagrimal.
- La **capa de mucina** es secretada por las células caliciformes y también por las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva. Esta capa se fusiona con el glicocáliz de las células epiteliales conjuntivales. El glicocáliz, al ser anterior al epitelio corneal, sostiene la película lagrimal sobre la superficie ocular a través de mucinas que atraviesan la membrana unidas a las microvellosidades y pequeños filamentos de las células epiteliales superficiales más externas (16).

4.2. Interacciones entre cornea y conjuntiva. La barrera de la superficie ocular

La córnea y la conjuntiva están físicamente yuxtapuestas, sus epitelios están separados sólo por el epitelio limbal. A pesar de esto, los mecanismos defensivos de las dos estructuras son muy diferentes.

La conjuntiva es un tejido altamente reactivo, protegido por un potente sistema inmunológico. Está abundantemente irrigada por vasos sanguíneos, está conectado al sistema linfático y está lleno de células inmunocompetentes, como las células de Langerhans, pero posee propiedades de barrera débiles. Por el contrario, la córnea es relativamente poco reactiva y el sistema inmunológico está reprimido hasta cierto punto para evitar reacciones inflamatorias que podrían comprometer la transparencia de la córnea, pero si posee fuertes propiedades de barrera conferidas por el epitelio corneal.

Se cree que estos dos tejidos se influyen entre sí mediante la liberación de sustancias bioactivas, como histamina, enzimas, citoquinas y proteínas citotóxicas derivadas de eosinófilos en la película lagrimal (17,18).

Aunque la película lagrimal proporciona la principal fuente de protección del ojo contra ataques químicos, mecánicos, bacterianos y virales, la superficie corneoconjuntival representa la última barrera que impide la penetración en las estructuras oculares más profundas. Por tanto, el epitelio de la conjuntiva y la córnea es un componente clave de los mecanismos de defensa del ojo (19).

La barrera de la superficie ocular incluye dos capas de protección, la barrera transcelular, también llamada glicocáliz epitelial, en las membranas celulares apicales, y la barrera paracelular que incluye la estructura estratificada de los epitelios corneal y conjuntival (**Figura 2**).

- **Barrera transcelular o glicocálix**

En la superficie ocular existen mucinas en forma secretada y mucinas asociadas a membrana (MAM). Las MAM y sus O-glicanos forman un glicocálix continuo en el lado apical de los epitelios y constituyen una barrera protectora que impide la penetración de agentes extracelulares. De las diversas MAM identificadas, el epitelio de la superficie ocular se compone principalmente de MUC-1, 4 y 16. Los epitelios corneales y conjuntivales expresan MUC-1 y MUC-16, mientras que el epitelio conjuntival expresa MUC-4. Los N-glicanos y O-glicanos garantizan la interacción entre MAM y galectina-3 en las células apicales necesarias para preservar la integridad de la barrera epitelial, prevenir el daño celular y las infecciones, y modular la inflamación.

- **Barrera paracelular**

Para actuar como barrera, las células epiteliales en los mamíferos están selladas entre sí por tres estructuras apicolaterales: uniones estrechas (TJ, de su nombre en inglés *tight junctions*), uniones adherentes (AJ, de *adherens junctions*) y desmosomas, dispuestas en el lado lateral del epitelio.

Las TJ, incluidas las claudinas, las proteínas del dominio MARVEL (occludina, tricelulina) y las moléculas de adhesión de unión (JAM), crean una barrera, mientras que las AJ y los desmosomas funcionan en la adhesión entre células y generalmente se denominan complejo de unión apical. Las uniones en hendidura, en el lado basolateral, actúan como puente entre las dos células y desempeñan un papel regulador clave en la diferenciación y el crecimiento celular.

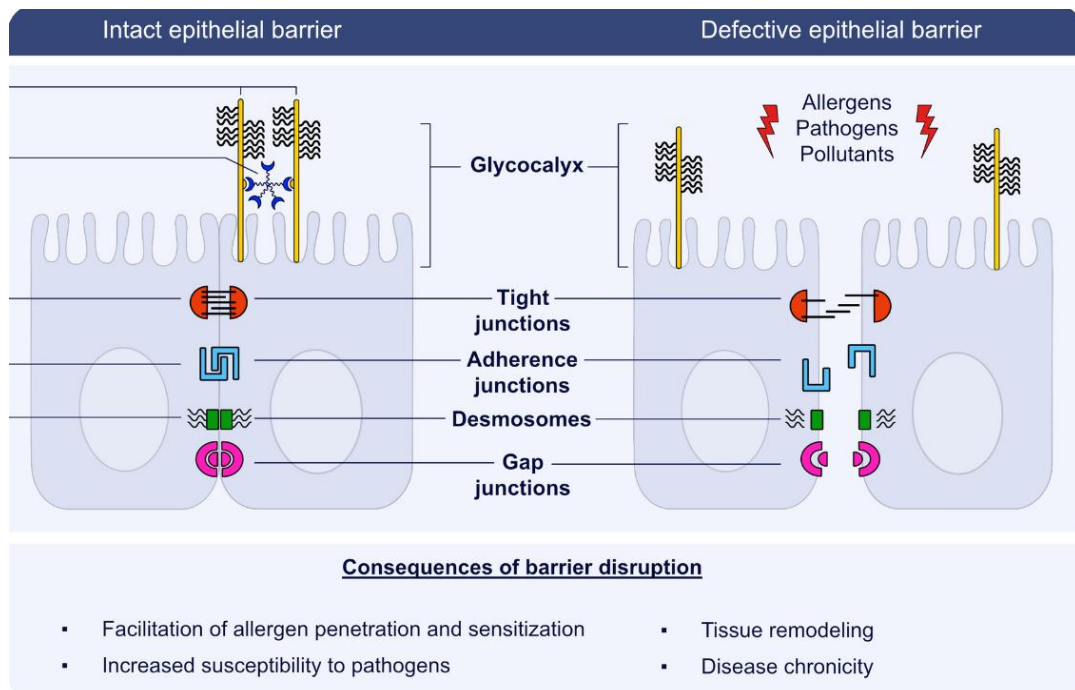


Figura 2. Representación de la barrera epitelial normal y la disfunción de la barrera epitelial de la superficie ocular (19).

Se sabe que la integridad de la barrera epitelial está comprometida en las patologías del ojo seco, lo que sugiere que la disfunción de la barrera juega un papel crítico en diferentes trastornos de la superficie ocular (19).

4.3. Interacciones entre córnea y conjuntiva en alergia ocular

El término alergia ocular se refiere a un conjunto de trastornos de hipersensibilidad que afectan principalmente al párpado y la conjuntiva e incluye diferentes fenotipos que varían desde la conjuntivitis alérgica estacional (SAC) y perenne (PAC), hasta la queratoconjuntivitis vernal crónica (VKC) y atópica (AKC) y blefarconjuntivitis de contacto.

Entre estos fenotipos, la queratoconjuntivitis vernal es un tipo grave de enfermedad conjuntival alérgica caracterizada por la presencia tanto de diversas lesiones epiteliales y estromales de la córnea como de cambios proliferativos conjuntivales, papilas gigantes de la conjuntiva tarsal superior y lesiones limbales (20). Estas complicaciones corneales, pueden amenazar la visión y, a menudo, son resistentes al tratamiento, por lo que siguen siendo un desafío en el tratamiento de la alergia ocular (17).

La inflamación alérgica se provoca fácilmente en la conjuntiva tarsal y bulbar debido a que este tejido es rico en células inmunes como mastocitos, eosinófilos, macrófagos y linfocitos y posee una vasculatura extensa. Además, la conjuntiva está en contacto directo con la película lagrimal que extrae proteínas antigénicas de partículas secas como polen, restos de piel y ácaros muertos. Todas estas características unidas a las propiedades más débiles de barrera de este tejido en comparación con las de la piel y la córnea, resultan en la fácil infiltración de las proteínas antigénicas en la conjuntiva.

Por el contrario, las reacciones alérgicas primarias no ocurren en la córnea, dado que este tejido normalmente no contiene células inmunes, a excepción de las células de Langerhans presentes en la periferia del epitelio corneal; es avascular, lo que impide el reclutamiento de células inmunitarias en la córnea a través de los vasos sanguíneos; y posee fuertes propiedades de barrera conferidas por el epitelio corneal, que previene la infiltración de proteínas antigénicas.

Sin embargo, la córnea si se ve afectada en los procesos alérgicos de la queratoconjuntivitis vernal debido a las sustancias bioactivas liberadas desde la conjuntiva a la película lagrimal (20). Las células epiteliales conjuntivales participan activamente en la alergia ocular y contribuyen a aumentar la inflamación alérgica al expresar y producir citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y factores que mantienen la inflamación local que conduce a la remodelación del tejido (19).

Existen estudios *in vitro* que demuestran que el número de células T, macrófagos, células B, eosinófilos y células de Langerhans, así como de mastocitos, aumenta en la conjuntiva de personas con queratoconjuntivitis vernal. Los eosinófilos y los factores derivados de eosinófilos están específicamente implicados en el desarrollo de lesiones corneales. El número de eosinófilos en la lágrima se correlaciona con la gravedad de las complicaciones

corneales en la queratocconjuntivitis vernal, y se cree que 2 tipos principales de factores derivados de eosinófilos son responsables de los trastornos corneales.

Primero, las proteínas citotóxicas de gránulos como la proteína básica mayor y la proteína catiónica de eosinófilos exhiben actividad citotóxica en varias células epiteliales cultivadas, incluidas las células epiteliales corneales, e inhiben la cicatrización de heridas epiteliales corneales en un modelo de cultivo de órganos. Segundo, los eosinófilos liberan metaloproteinasas de matriz (MMP) 9, que son capaces de degradar componentes de la membrana basal epitelial como el colágeno tipo IV y la laminina (21).

Estas diversas observaciones sugieren así que las proteínas citotóxicas de gránulos de eosinófilos y las enzimas degradadoras de la membrana basal contribuyen al desarrollo de complicaciones corneales en VKC. Además, se ha observado que la concentración de la quimiocina eotaxina-1 puede inducir la migración de eosinófilos hacia la córnea y contribuir así a complicaciones corneales

En 2010, K Fukuda *et al.* (17), realizaron un estudio *in vivo* con el fin de investigar la interacción recíproca entre la conjuntiva y la córnea en un modelo de alergia ocular en ratas. Examinaron el efecto de la ablación corneal sobre la inflamación conjuntival y el efecto de la inflamación conjuntival sobre la cicatrización de heridas epiteliales corneales durante la alergia ocular. Descubrieron que la pérdida del epitelio corneal agravó la inflamación alérgica conjuntival, mientras que la inflamación conjuntival suprimió la cicatrización de las heridas epiteliales corneales, lo que apoyó la teoría sobre el funcionamiento de un círculo vicioso (**Figura 3**): las citocinas Th2 producidas durante la inflamación conjuntival alteran la función de barrera del epitelio corneal y activan los fibroblastos corneales para que secreten quimiocinas como la eotaxina-1 y TARC, que inducen a las células inflamatorias a migrar hacia la córnea. Los eosinófilos migrados liberan proteínas granulares citotóxicas y proteinasas que inhiben la reparación del daño epitelial corneal; la presencia de defectos epiteliales corneales puede permitir una activación prolongada de los fibroblastos corneales (17, 21).

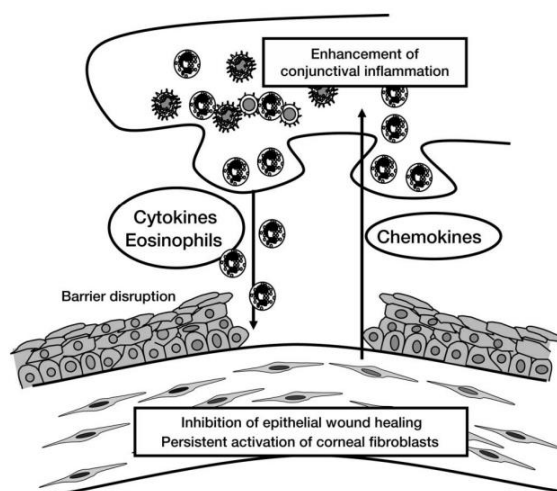


Figura 3. Círculo vicioso que subyace a la inflamación conjuntival y las complicaciones corneales (21).

También encontraron que el retraso en la cicatrización de las heridas epiteliales corneales se asoció con una mayor infiltración de eosinófilos en la conjuntiva *in vivo*. En conjunto con resultados *in vitro* previos, sus hallazgos *in vivo* sugieren que la pérdida de la función de barrera del epitelio corneal y la consiguiente exposición de los fibroblastos corneales a las citocinas alérgicas en la película lagrimal exacerba la inflamación alérgica ocular. Por tanto, el mantenimiento o restauración de la función de barrera de la superficie ocular es un objetivo potencial para el tratamiento de las reacciones alérgicas oculares (21).

4.4. Interacciones entre córnea y conjuntiva en síndrome de ojo seco

Según el Taller Internacional sobre Ojo Seco de 2017 (22) el ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos.

Esta enfermedad puede iniciarse por numerosos factores extrínsecos o intrínsecos que promueven una película lagrimal inestable e hiperosmolar. El entorno y los hábitos de vida contribuyen a la hiperosmolaridad de la superficie ocular, incluidos factores externos como la humedad ambiental, la temperatura y la velocidad del viento y factores personales como la frecuencia de parpadeo y el tamaño de la apertura del párpado, la posición de la mirada y la influencia de la medicación sistémica en la secreción lagrimal. Estos cambios en la composición de las lágrimas, conducen a un ciclo inflamatorio (**Figura 4**) que causa daño epitelial de la superficie ocular y estimulación neural (23).

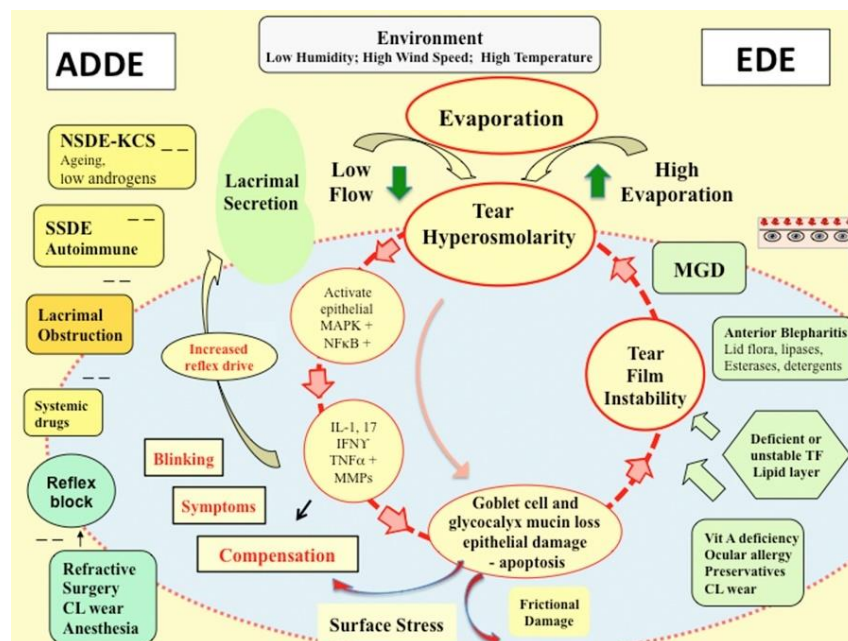


Figura 4. Circulo vicioso de la enfermedad de ojo seco (24).

Se pueden identificar varios mecanismos comunes en la patogénesis multifactorial del ojo seco: la inflamación crónica de la conjuntiva, la disminución de la sensibilidad de la superficie ocular, el deterioro de la película lagrimal, incluida la disminución de la producción y la estabilidad de la lágrima, y el daño epitelial, asociado con metaplasia escamosa y disminución de la densidad de las células caliciformes conjuntivales (25).

- **Inflamación crónica de la conjuntiva**

La hiperosmolaridad de la lágrima causa daño al epitelio de la superficie al activar una cascada de eventos inflamatorios en la superficie ocular y liberar mediadores inflamatorios en las lágrimas. Entre ellos, los niveles elevados de citoquinas inflamatorias, como la interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) juegan un papel prominente, especialmente en el ojo seco autoinmune. Este componente inflamatorio contribuye a los síntomas del ojo seco y al propio proceso de la enfermedad (25).

- **Disminución de la sensibilidad de la superficie ocular. Función nerviosa alterada**

La superficie ocular está ampliamente innervada por fibras nerviosas sensoriales y autónomas que juegan un papel crucial en el mantenimiento de epitelios saludables y que se alteran por la inflamación crónica en el ojo seco, lo que lleva a una disminución de la sensibilidad corneal y un consecuente bloqueo neurosecretor que reduce la secreción lagrimal refleja.

Otro mecanismo importante detrás del círculo vicioso desencadenado por las alteraciones de las fibras nerviosas en los ojos secos es la llamada “inflamación neurogénica”. Los principales factores de esta inflamación neurogénica son dos neuropéptidos sensoriales que están aumentados en la lágrima de los pacientes con ojo seco: la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

La sustancia P, liberada por nervios sensitivos y células inflamatorias durante los procesos inflamatorios, participa en la inflamación de la glándula lagrimal y la superficie ocular actuando sobre células epiteliales e inmunitarias, incluidos mastocitos, macrófagos y células T, lo que lleva a la liberación de citoquinas y quimioquinas.

El CGRP, liberado por nervios sensoriales trigéminos activados y células inmunitarias, juega un papel en las respuestas inflamatorias dilatando los vasos sanguíneos y estimulando la extravasación de leucocitos (25).

- **Deterioro de la película lagrimal**

Tradicionalmente, la patogénesis del ojo seco se atribuyó a la disminución de la producción de lágrimas. Sin embargo, desde hace varios años se

sabe que una reducción en la calidad de la película lagrimal (incluyendo una estabilidad reducida y una mayor osmolaridad) es igualmente importante para la patogénesis de la enfermedad.

La película lagrimal es la estructura más dinámica de la UFL y su producción y renovación son esenciales para mantener la homeostasis de la superficie ocular. Estudios tempranos en pacientes con ojo seco encontraron alteraciones en la glicosilación de mucinas formadoras de gel en la superficie ocular que pueden ser responsables de la pérdida de hidrofiliidad y la reducción de la lubricación. Informes adicionales han confirmado una alteración de MUC5AC en diferentes tipos de ojo seco y también se han descrito niveles disminuidos de MUC19, otra mucina formadora de gel en el epitelio conjuntival de pacientes con ojo seco por síndrome de Sjögren (26, 27)

Otros estudios han mostrado que las mucinas transmembrana también están alteradas en el ojo seco. Específicamente, se ha demostrado que una reducción de MUC1 afecta la estabilidad de la película lagrimal y que un componente de ácido siálico O-acetilado de MUC16 también se ve alterado en la superficie celular apical de pacientes con ojo seco no asociado al síndrome de Sjögren, lo que sugiere que una alteración de la O-glicosilación de mucinas en el ojo seco compromete la barrera epitelial de la superficie ocular, haciéndola más susceptible a daños epiteliales (28).

- **Daño epitelial corneal y conjuntival con metaplasia escamosa, alteración de la barrera epitelial y disminución de la densidad de las células caliciformes**

Las células epiteliales en la superficie ocular enfrentan continuamente el desafío crítico de formar una barrera apical protectora que prevenga el daño celular y la adhesión durante el parpadeo o el sueño, permitiendo al mismo tiempo el intercambio de moléculas con el medio extracelular. La pérdida de dicha función de barrera se atribuye a numerosas patologías mucosas, incluyendo el ojo seco.

Un artículo reciente de Argüeso *et al.* (29) ha proporcionado evidencia directa del papel de las mucinas en el mantenimiento de la integridad mucosa a través de una interacción dependiente de carbohidratos con una molécula conocida como galectina-3 en las membranas apicales, formando una barrera epitelial que cubre la superficie del epitelio ocular. Tanto las mucinas como la galectina-3 se encuentran entre las moléculas más altamente expresadas en la superficie ocular, haciendo de la barrera epitelial un componente principal de la superficie ocular.

Las alteraciones en la expresión de mucinas y/o la composición de carbohidratos pueden resultar en una brecha en esta barrera protectora, poniendo a los pacientes con ojo seco en mayor riesgo de daño epitelial, lo que lleva a la inflamación de la superficie ocular y, a su vez, desencadena un círculo vicioso que empeora los signos y síntomas.

Sin embargo, las alteraciones en la barrera epitelial no son los únicos actores de los cambios celulares observados en pacientes con ojo seco, que llevan a metaplasia epitelial conjuntival y corneal. De hecho, la progresión hacia el síndrome de ojo seco se caracteriza comúnmente por un aumento en la proliferación del epitelio conjuntival, una disminución en el número de células caliciformes y, en casos severos, queratinización debido a una diferenciación anormal del epitelio. Se han propuesto varios mecanismos para inducir la metaplasia escamosa del epitelio conjuntival en el ojo seco, incluyendo: desecación con pérdida de células caliciformes, inflamación con liberación de citoquinas como IL-1 e interferón-gamma de células T activadas en el epitelio conjuntival (25).

Por tanto, comprender qué respuestas celulares específicas están involucradas en las distintas formas de ojo seco podría llevar al desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento, mejorando así su manejo y obteniendo resultados duraderos. De hecho, un mayor conocimiento de la patogénesis de los diferentes tipos de ojo seco permitiría elegir mejor los tratamientos mediante el desarrollo de compuestos dirigidos a los procesos específicos como la barrera epitelial, los nervios corneales, las células caliciformes conjuntivales o las células inmunes y citoquinas involucradas en la reacción inflamatoria ocular.

5. CONCLUSIONES

La córnea y la conjuntiva funcionan de manera sinérgica para mantener la integridad y funcionalidad de la superficie ocular. Esta coordinación es esencial para prevenir infecciones, mantener la transparencia visual y asegurar el confort ocular. Sin embargo, cualquier alteración en la UFL, incluyendo alteraciones en la comunicación córnea-conjuntiva, puede desequilibrar la superficie ocular, iniciando un ciclo de inflamación y daño tisular que lleve al desarrollo de patologías, como el síndrome de ojo seco y las alergias oculares.

La alergia ocular, en particular la queratoconjuntivitis vernal, implica alteraciones tanto en la conjuntiva como en la córnea, provocando complicaciones que pueden amenazar la visión. La inflamación alérgica se desarrolla fácilmente en la conjuntiva debido a su riqueza en células inmunes y su contacto con la película lagrimal. Por otro lado, la córnea, normalmente avascular y con fuertes propiedades de barrera, no es el sitio primario de reacciones alérgicas, pero puede verse afectada por las comunicaciones que mantiene con la conjuntiva mediante sustancias bioactivas, como citoquinas, quimiocinas y proteínas citotóxicas derivadas de eosinófilos a través de la película lagrimal. Investigaciones recientes resaltan un círculo vicioso donde la inflamación conjuntival y la disfunción de la barrera epitelial corneal se agravan mutuamente, sugiriendo que la restauración de la función de barrera de la superficie ocular podría ser clave en el tratamiento de la alergia ocular.

El síndrome de ojo seco puede desencadenarse por factores extrínsecos e intrínsecos que conducen a una película lagrimal inestable y a un ciclo inflamatorio que causa daño epitelial y estimulación neural. Los principales mecanismos involucrados en la patogénesis del ojo seco incluyen la inflamación crónica de la conjuntiva, la disminución de la sensibilidad de la superficie ocular, el deterioro de la película lagrimal y el daño epitelial de la superficie ocular, caracterizado por metaplasia escamosa y disminución de células caliciformes conjuntivales. La inflamación de la conjuntiva es mediada por citoquinas inflamatorias, que contribuyen a la disfunción nerviosa de la superficie ocular, alterando la secreción lagrimal refleja y provocando el daño epitelial. Por tanto, las alteraciones en la comunicación entre la córnea y la conjuntiva agravan el cuadro clínico del ojo seco, formando un círculo vicioso que perpetúa la enfermedad.

En resumen, este trabajo ha permitido recopilar la información más actualizada sobre la interacción entre córnea y conjuntiva en situaciones de homeostasis y patológicas. Los resultados obtenidos fortalecen el conocimiento teórico en este campo y permiten concluir que es necesario desarrollar enfoques terapéuticos que no solo alivien los síntomas, sino que también aborden los mecanismos patológicos subyacentes que afectan la interacción entre la córnea y la conjuntiva.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Thoft RA, Friend J. The ocular surface. In: International Ophthalmology Clinics. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1979.
2. Beuerman RW, Pflugfelder SC, Stern ME. The Lacrimal Functional Unit. In: Beuerman RW, Mircheff A, Pflugfelder SC, Stern ME; Dry Eye and Ocular Surface Disorders. New York: Marcel-Dekker Inc.; 2004. p. 11–40.
3. Research in Dry Eye: Report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocular Surface. 2007;5(2):179–93.
4. Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983 Oct 1;24(10):1442–3.
5. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. Indian J Ophthalmol. 2018;66(2).
6. Bergmanson JPG. 3 - Anatomy and Physiology of the Cornea and Related Structures. In: Phillips AJ, Speedwell L, editors. Contact Lenses (Sixth Edition). Sixth Edition. London: Elsevier; 2019. p. 33–64.
7. Nishida T, Saika S, Morishige N. Cornea and Sclera: Anatomy and Physiology. In: Mannis MJ, Holland EJ Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management. 5th Edition. London: Elsevier Health Sciences; 2021. p. 1–19.
8. Gipson Ilene K. and Stepp MA. Anatomy and Cell Biology of the Cornea, Superficial Limbus, and Conjunctiva. In: Albert Daniel M. and Miller JW and ADT and YLH, editor. Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 3–30.
9. Dua HS, Freitas R, Mohammed I, Ting DSJ, Said DG. The pre-Descemet's layer (Dua's layer, also known as the Dua-Fine layer and the pre-posterior limiting lamina layer): Discovery, characterization, clinical and surgical applications, and the controversy. Prog Retin Eye Res. 2023;97:101161.
10. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf. 2017;15(3):438–510.
11. Swamynathan SK, Wells A. Conjunctival goblet cells: Ocular surface functions, disorders that affect them, and the potential for their regeneration. Ocul Surf. 2020;18(1):19–26.
12. Gipson IK. Goblet cells of the conjunctiva: A review of recent findings. Prog Retin Eye Res [Internet]. 2016;54:49–63.
13. Gipson Ilene K. and Stepp MA. Anatomy and Cell Biology of the Cornea, Superficial Limbus, and Conjunctiva. In: Albert Daniel and Miller J and AD and YLH, editor. Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1–29.
14. Van Buskirk EM. The anatomy of the limbus. Eye. 1989;3(2):101–8.
15. Hou JH. The conjunctiva: Anatomy and Physiology. In: Mannis MJ, Holland EJ Cornea. 5th ed. London: Elsevier; 2021. p. 23–30.
16. Tong L, Lan W, Petznick A. Definition of the Ocular Surface. Ocular Surface: Anatomy and Physiology, Disorders and Therapeutic Care. 2012 Apr;1.
17. Fukuda K, Nishida T. Reciprocal interaction of the conjunctiva and cornea in ocular allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;125(2):493-496.e2.
18. Rolando M, Zierhut M. The Ocular Surface and Tear Film and Their Dysfunction in Dry Eye Disease. Surv Ophthalmol. 2001;45:S203–10.
19. Singh N, Diebold Y, Sahu SK, Leonardi A. Epithelial barrier dysfunction in ocular allergy. Allergy [Internet]. 2022;77(5):1360–72.
20. Kumagai N, Fukuda K, Fujitsu Y, Yamamoto K, Nishida T. Role of structural cells of the cornea and conjunctiva in the pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis. Prog Retin Eye Res. 2006;25(2):165–87.
21. Fukuda K, Nishida T. Ocular Allergic Inflammation: Interaction between the Cornea and Conjunctiva. Cornea. 2010;29(11).
22. 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.
23. Pflugfelder SC, de Paiva CS. The Pathophysiology of Dry Eye Disease: What We Know and Future Directions for Research. Ophthalmology. 2017;124(11, Supplement):S4–13.
24. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, et al. The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf. 2007 Apr 1;5(2):75–92.

25. Mantelli F, Massaro-Giordano M, Macchi I, Lambiase A, Bonini S. The cellular mechanisms of dry eye: From pathogenesis to treatment. *J Cell Physiol.* 2013;228(12):2253–6.
26. McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM. Quantification of MUC2 and MUC5AC Transcripts in Human Conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Mar 1;41(3):703–8.
27. Yu D, Chen Y, Han JM, Zhang H, Chen XP, Zou WJ, et al. MUC19 expression in human ocular surface and lacrimal gland and its alteration in Sjögren syndrome patients. *Exp Eye Res.* 2008 Mar 1;86:403–11.
28. Sumiyoshi M, Ricciuto J, Tisdale A, Gipson I, Mantelli F, Argüeso P. Antiadhesive Character of Mucin O-glycans at the Apical Surface of Corneal Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Feb 1;49:197–203.
29. Argüeso P, Guzman-Aranguez A, Mantelli F, Cao Z, Ricciuto J, Panjwani N. Association of Cell Surface Mucins with Galectin-3 Contributes to the Ocular Surface Epithelial Barrier. *Journal of Biological Chemistry.* 2009 Aug 21;284(34):23037–45.