(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 081 427**

(51) Int. CI.:

A61F 9/00 (2006.01)
A61M 16/16 (2006.01)
A61M 16/00 (2006.01)
A61M 11/02 (2006.01)
A61M 11/00 (2006.01)
A61H 35/02 (2006.01)
A61F 9/02 (2006.01)
A61B 3/10 (2006.01)
A61H 33/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2020 PCT/EP2020/088057**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2021 WO21136820**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2020 E 20842246 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2026 EP 4084748**

(54) Título: **Procedimiento y dispositivo para producir una secreción lagrimal refleja y un kit para la medición de la magnitud de flujo lagrimal generado**

(30) Prioridad:

31.12.2019 ES 201931176

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2026

(73) Titular/es:

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE (UMH) (50,00%)
Av. de la Universidad s/n, ELCHE
03202 Alicante, ES y
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (50,00%)

(72) Inventor/es:

BELMONTE MARTÍNEZ, CARLOS;
GALLAR MARTÍNEZ, JUANA;
ACOSTA BOJ, MARÍA CARMEN y
MERINO SUÁREZ, MARÍA LUISA

(74) Agente/Representante:

SUGRAÑES, S.L.P.

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y dispositivo para producir una secreción lagrimal refleja y un kit para la medición de la magnitud de flujo lagrimal generado

Sector técnico de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento y un dispositivo para producir una secreción lagrimal refleja máxima, mediante la aplicación de un estímulo químico sobre la superficie corneal de un ser humano o un animal. La medida del volumen de lágrimas segregado en respuesta al estímulo puede ser usada para el diagnóstico de enfermedades oftalmológicas y autoinmunitarias, en especial para la enfermedad de ojo seco.

La invención también ser refiere a un kit para realizar una medición de la magnitud del flujo lagrimal generado mediante dicho dispositivo, que comprende, además del dispositivo, un conjunto de tiras de medición modificadas para la realización de la prueba de Schirmer, cubriendo altos volúmenes de secreción.

Antecedentes de la invención

La queratoconjuntivitis seca o enfermedad de ojo seco, denominada también con las siglas EOS (en inglés, Dry Eye Disease o DED), es en la actualidad una de las patologías que concentra mayor esfuerzo investigador en el campo de la patología ocular. De manera general, ha quedado bien establecido que las causas fundamentales de la EOS son o bien la reducción en la producción de lagrima, o el exceso de evaporación de la película lagrimal como consecuencia de alteraciones en su composición, y que existe un complejo mecanismo regulador encargado de mantener la homeostasis de la superficie ocular, cuya alteración juega un papel decisivo en la patología de la enfermedad. Sin embargo, se ignoran todavía muchas de las características funcionales del sistema de regulación de la humedad de la superficie ocular y sus trastornos en circunstancias patológicas.

La superficie ocular mantiene un grado adecuado de humedad gracias a la película lagrimal que la recubre, formada por una capa muco-acuosa en contacto con el epitelio y una capa lipídica externa. Las lágrimas son segregadas de modo continuo por glándulas especializadas, distribuyéndose de modo homogéneo por toda la superficie ocular gracias al cierre regular de los parpados. Por otro lado, la evaporación, dependiente fundamentalmente de factores ambientales, tiende a reducir de modo continuo el componente acuoso de la película lagrimal. A pesar de los variables factores intrínsecos (cambios en la composición y volumen de la lágrima) o ambientales (humedad, viento, temperatura) que tienden a modificar la película lagrimal, ésta mantiene, en condiciones normales, una composición y volumen constantes gracias a complejos mecanismos de regulación nerviosa, que ajustan el flujo de lágrimas y el ritmo de parpadeo a las cambiantes condiciones ambientales a las que están continuamente expuestos los ojos de los mamíferos terrestres.

La córnea posee numerosas terminaciones nerviosas sensitivas que responden a estímulos químicos, mecánicos y térmicos que actúan sobre la superficie ocular. La estimulación de estas terminales, pertenecientes a tipos neuronales sensoriales nociceptores polimodales, mecanonociceptores y termorreceptores de frío (M. Carmen Acosta *et al.*: “Tear Secretion Induced by Selective Stimulation of Corneal and Conjunctival Sensory Nerve Fibers”, investigative Ophtalmology & Visual Science, vol. 45, n.º 7, 1 de julio de 2004 (01-07-2004), páginas 2333-2336, XP055771372), activa un arco reflejo que tiene la finalidad de reestablecer el equilibrio homeostático de la superficie ocular y también protegerla de la sequedad, agresiones externas o cuerpos extraños, mediante un aumento reflejo de la secreción lagrimal, que es máxima cuando el estímulo activa a todas las fibras nerviosas nociceptoras polimodales de la córnea. Estos hallazgos se han confirmado mediante registros electrofisiológicos directos *in vivo* e *in vitro* de la actividad de las terminaciones nerviosas sensoriales de la superficie del ojo. En los seres humanos, no es posible registrar directamente la actividad nerviosa que, actuando reflejamente sobre las glándulas lagrimales, modula el volumen de secreción lagrimal. Para conocer la máxima respuesta secretora de las glándulas lagrimales, ésta ha de medirse usando técnicas indirectas. Determinar el máximo volumen de lágrima que puede ser segregado por los pacientes que padecen EOS es crítico para evaluar la capacidad real de sus glándulas lagrimales de contrarrestar la desecación de la superficie ocular. Una de las técnicas más usadas para diagnosticar la EOS es el test de Schirmer, que mide la secreción lagrimal basal. Desde un punto de vista clínico, la secreción lagrimal basal se define como el volumen de lágrima producido durante una unidad de tiempo.

El test de Schirmer consiste en la inserción de una tira de papel absorbente de 35 mm de longitud en el tercio externo inferior del ojo, que se mantiene durante un tiempo determinado, habitualmente 5 min, manteniendo los ojos cerrados. La película lagrimal que cubre la conjuntiva bulbar en contacto con la parte superior de la tira de papel la empapa con el líquido lagrimal, avanzando gradualmente a lo largo de su longitud. Una vez ha transcurrido el tiempo de la prueba, se retira la tira de papel y se mide la longitud de la tira humedecida por la lágrima, expresando el flujo de secreción lagrimal basal en milímetros. Una medición normal en un paciente sano corresponde a una longitud humedecida por encima de 10 mm en la escala del papel, en 5 minutos. El personal médico clasifica a los pacientes de EOS en distintas categorías y nivel de gravedad según su valor de secreción lagrimal basal.

Con el fin de minimizar molestias en el paciente debido a la irritación que puede producir el contacto de la tira de papel

con la superficie conjuntiva, en el test de Schirmer con anestesia se aplican gotas oftalmológicas de anestésico en ambos ojos y se unos pocos minutos antes de realizar la prueba. El test de Schirmer con anestesia tópica mide el flujo lagrimal basal, eliminando cualquier componente reflejo neural originado en la superficie del ojo. No obstante, para medir más naturalmente la secreción lagrimal basal, se utiliza el test de Schirmer sin anestesia, que mide elíndice de secreción lagrimal basal con su componente tónico reflejo activo. Sin embargo, al ser incapaz de cuantificar el componente reflejo irritante, el test de Schirmer sin anestesia no mide con exactitud la contribución de la excitación nerviosa de los nervios de la superficie del ojo a la secreción lagrimal ni el valor máximo que tal estimulación puede evocar.

En consecuencia, no existe en la actualidad un método que permita una evaluación eficiente de la capacidad secretora máxima de las glándulas lacrimales en ojos sanos y en ojos enfermos, en respuesta a una estimulación neural controlada, que permita definir si la insuficiencia lagrimal basal en la superficie del ojo, es debida a una capacidad de secreción reducida patológica por parte de las glándulas lacrimales o a otros procesos (evaporación aumentada por trastornos en la composición de la lágrima, de la película lipídica u otros procesos patológicos de la superficie ocular). De forma similar, en los pacientes sometidos a cirugía del segmento anterior del ojo (cirugía fotorrefractiva, cataratas, glaucoma, etc.), los nervios de la superficie ocular se lesionan inevitablemente en un grado variable, lo que reduce la capacidad de estos nervios para estimular la secreción lagrimal basal, dando lugar a EOS y a trastornos en la superficie del ojo. El conocimiento previo a la cirugía, de la capacidad secretora máxima de las glándulas lacrimales de estos pacientes, es importante para prevenir el riesgo potencial de esta cirugía de generar síntomas de sequedad ocular. Algo similar ocurre con los portadores de lentes de contacto, en los que conocer si poseen una capacidad de secreción lagrimal suficiente resulta necesaria para evitar la aparición de lesiones corneales (véase TFOS DEWS II® Report, http://www.tfosdewsreport.org/).

Por tanto, conocer la capacidad secretora máxima de las glándulas lagrimales y el grado de reducción del flujo lagrimal causado por un funcionamiento inadecuado de la glándula lagrimal es importante para el diagnóstico y la prevención de las enfermedades de la superficie ocular. El modo más directo de conocer esta capacidad secretora máxima es a través de la estimulación supra-máxima de la actividad de los nervios sensoriales de la superficie ocular, que activan de modo reflejo la secreción de estas glándulas.

El método cualitativo más tradicional utilizado para la determinación del flujo de secreción lagrimal refleja es la estimulación nasal mediante un bastoncillo de algodón. El dispositivo (8 cm de longitud y 3,5 mm de espesor en su parte superior) se inserta en la cavidad nasal, disponiéndolo ligeramente hacia arriba y paralelo a la pared lateral. A continuación, se coloca la tira del test de Schirmer en el tercio externo palpebral inferior durante 5 minutos mientras se mantiene el bastoncillo en la cavidad nasal. Se considera que un valor inferior a 10 mm indica una índice de secreción refleja pobre. También existe un dispositivo de estimulación nasal que persigue activar reflejamente el índice tasa de secreción lagrimal basal, configurado por una o dos varillas provistas en su extremo con un electrodo para producir la descarga de un impulso eléctrico dentro de la cavidad nasal para provocar el lagrimeo. No obstante, en la práctica este dispositivo tiene una serie de efectos adversos tales como daño en la cavidad nasal secundario al estímulo eléctrico, sangrado nasal y molestias peri orbitarias, entre otros. Por lo tanto, ambos sistemas de estimulación nasal producen una estimulación indirecta y de intensidad no controlada y tienen posibles efectos irritativos sobre tejidos no oculares.

Los pneumo-estesiómetros oculares utilizados para evaluar la sensibilidad de la córnea no establecen contacto directo con la superficie ocular, sino que usan un flujo de gas para estimular a distancia los nervios oculares a una distancia (Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42, 2063-7; Murphy PJ, Patel S, Marshall J.A new non-contact corneal aesthesiometer (NCCA) Ophthalmic Physiol Opt. 1996 16: 101-7). A modo de ejemplo, el documento de patente WO 9412104 describe un procedimiento que comprende aplicar en la córnea o conjuntiva del ojo, cuya sensibilidad se desea determinar, una corriente de gas que contiene una mezcla de CO_2 y aire en concentraciones variables para efectuar una estesiometría cuantitativa, que sirve para determinar el umbral al estímulo mecánico, térmico y químico y la intensidad de las sensaciones de incomodidad provocadas por el estímulo, a través de respuestas verbales o el uso de una escala lógica. Esta patente también describe un equipo para la puesta en práctica del procedimiento, que proporciona un flujo continuo de la mezcla de aire y CO_2, que a través de una válvula de tres vías deriva el flujo hacia una cánula eyectora enfocada al ojo del paciente. El flujo apropiado se consigue mediante un regulador de flujo, dispuesto aguas arriba de la válvula de tres vías que, basándose en datos experimentales o mediante la incorporación al equipo de un transductor de presión, estima la presión ejercida por la mezcla de gas (Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO_2 esthesiometer. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999 40: 513-9).

Cabe destacar que los estesiómetros tales como el uno descrito están diseñados para medir la sensibilidad umbral de la superficie del ojo, mediante una compresión controlada sobre la misma ejercida mediante la proyección de pulsos de una mezcla de gases, por lo que su finalidad es determinar el grado de sensibilidad de la córnea del paciente (Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J.Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42, 2063-7). Sin embargo, esta tecnología no está dirigida ni es apta para producir el estímulo químico controlado sostenido de los nociceptores polimodales de la córnea para generar un flujo máximo de secreción lagrimal refleja, cuya medición permita el diagnóstico y la

predicción de consecuencias indeseadas en patologías tales como la EOS, enfermedades autoinmunitarias sistémicas, la predicción de riesgos de sequedad de la superficie ocular postquirúrgicos indeseados o el uso de lentes de contacto.

El documento WO-A-2006/082588 divulga un dispositivo para la administración oftálmica de principios farmacéuticos activos. El dispositivo comprende y un circuito neumático que conecta una boca de salida de dicha fuente de gas con una boquilla de salida del dispositivo, comprendiendo el circuito, medios de regulación de presión y medios de regulación de la velocidad de flujo adecuados para eyectar soplos del gas a través de la boquilla de salida a una presión y caudales predeterminados.

Por tanto, sería deseable disponer de una solución especialmente adecuada y sencilla para generar un incremento máximo del flujo de secreción lagrimal refleja, obtenido a través de una estimulación selectiva y controlada de los nociceptores corneales, de modo que el valor del volumen de secreción lagrimal obtenida (medida mediante la técnica del test de Schirmer) permita cuantificar de forma objetiva, reproducible y óptima, la capacidad secretora de las glándulas lacrimales de ojos sanos y enfermos; y por ende, que permita garantizar un correcto diagnóstico de enfermedades oftalmológicas y diferenciar de manera más fiable a los sujetos sanos de los pacientes que presentan grados diferentes de capacidad secretora lagrimal, tales como los pacientes con ojo seco subclínico frente a los que padecen el Síndrome de Sjögren.

Sería también de interés que el dispositivo para producir una máxima secreción lagrimal refleja a través de la estimulación química de los nociceptores polimodales corneales, fuera mínimamente invasivo para el paciente, evitando sensaciones de irritación e incomodidad.

Explicación de la invención

Para proporcionar una solución a los problemas planteados, se divulga un procedimiento en la reivindicación 1 para la generación de una secreción lagrimal refleja.

El procedimiento comprende la estimulación química de la córnea del ojo de un sujeto aplicando a dicha córnea un chorro controlado de una mezcla de gas con un contenido en CO_2 elevado, de al menos el 99 % de CO_2, para producir una disminución transitoria en el pH de la película lagrimal que cubre la córnea debida a la formación inmediata de ácido carbónico que resulta de la interacción en la lágrima del CO_2 con el H_2O de la lágrima, lo que lleva a la liberación de protones de H+ que estimulan las terminaciones nerviosas de los nociceptores polimodales de la superficie corneal, dando lugar esta estimulación química a una secreción lagrimal refleja máxima, cuya magnitud es susceptible de ser medida mediante técnicas convencionales para el diagnóstico de enfermedades oftalmológicas, en especial para la enfermedad de ojo seco (EOS).

Por tanto, se consigue una estimulación máxima de las terminaciones nerviosas de los nociceptores polimodales de la superficie corneal mediante la aplicación controlada de los soplos de gas con elevado contenido en CO_2, que proporciona un incremento significativo del flujo de secreción lagrimal refleja, en comparación con la secreción lagrimal basal medida con el test de Schirmer tal y como se usa en el estado de la técnica. Asimismo, el chorro de gas rico en CO_2, tras contactar con la superficie corneal, puede estimular las terminaciones mecanorreceptoras y reduce transitoriamente la temperatura de la córnea, lo que estimula también las terminaciones termorreceptoras de frío de la córnea, consiguiéndose en conjunto una estimulación completa de los nervios sensoriales que modulan la secreción lagrimal (Acosta MC, Peral A, Luna C, Pintor J, Belmonte C, Gallar J.Tear secretion induced by selective stimulation of corneal and conjunctival sensory nerve fibers. Invest Ophtalmol Vis Sci. 2004; 45:2333-2336).

En consecuencia, la determinación del flujo de secreción lagrimal refleja generada mediante el procedimiento de la invención, permite diferenciar claramente al paciente sano del afectado por EOS, incluso en casos dudosos con un nivel subclínico de esta enfermedad, permitiendo un mejor diagnóstico y un tratamiento más eficaz, así como la identificación de pacientes de riesgo en los que la aplicación de procedimientos terapéuticos potencialmente agresivos sobre la superficie ocular (cirugía fotorrefractiva, prescripción de lentes de contacto) puede dar lugar a la aparición de síntomas de EOS.

Asimismo, la aplicación del chorro de gas rico en CO_2, al quedar limitada a la córnea y ser un soplo de muy corta duración, solo llega a evocar como mucho, una breve sensación fugaz de molestia ligera muy bien tolerada por el paciente.

Preferiblemente, la presión de salida del soplo de gas rico en CO_2 aplicado hacia la superficie corneal es más alta que la presión atmosférica. Como se explica más tarde, la fuerza medida en la salida de una boquilla de salida que eyecta el gas puede ser de aproximadamente 6 mN.

Preferiblemente, el chorro de gas se aplica hacia la superficie corneal con un caudal igual o superior a 150 y más preferiblemente de aproximadamente 200 ml/minuto.

También preferiblemente, el chorro de gas es un soplo de corta duración aplicado perpendicularmente a la superficie

corneal durante un tiempo preestablecido entre 2 y 6 segundos, preferiblemente 4 segundos.

El chorro o soplo de gas se aplica sobre la superficie corneal manteniendo una distancia de separación igual o superior a 1 mm, preferiblemente 10 mm.

De acuerdo con otro aspecto, la invención también se refiere a un dispositivo compacto para la generación de una secreción lagrimal refleja, caracterizado por que comprende una fuente de gas en forma de un cartucho de tipo desechable que contiene un gas presurizado con una composición de al menos el 99 % de CO_2 y un circuito neumático que conecta una boca de salida de dicha fuente de gas con una boquilla de salida de gas del dispositivo. El circuito comprende medios de regulación de la presión y el caudal adecuados para eyectar soplos del gas a través de la boquilla de salida a una presión y caudales predeterminados, de entre 1,0 y 1,5 bar y de al menos 50 ml/minuto, respectivamente. La fuente de gas y el circuito neumático se ensamblan en una carcasa asible con una mano o acoplable a la barra de sujeción de instrumentos de una mesa de exploración oftálmica común, y el dispositivo comprende además un disparador del soplo de gas accionable por un usuario y un soporte distanciador con un extremo proximal acoplado a la carcasa en torno a la boquilla de salida, y un extremo distal, provisto de un borde periférico configurado ergonómicamente para ser apoyado sobre la cuenca de un ojo diana de un sujeto durante el disparo de gas del dispositivo, para proporcionar una distancia de separación, que puede ser de 1 cm, entre la boquilla de salida de gas y la superficie corneal del sujeto.

En una realización de la invención, la boquilla de salida del dispositivo tiene un orificio de salida de 0,5 a 0,1 mm de diámetro con un valor preferido de 0,25 mm de diámetro.

Según otra característica del dispositivo, los medios de regulación de presión están conectados de manera estanca a la salida de la fuente de gas y configurados para regular la presión del flujo de gas a la salida de la fuente de gas a un valor preestablecido, preferiblemente entre 1,2 y 1,6 bar, calculado para proporcionar una presión predeterminada a la salida de la boquilla no lejos de la presión atmosférica, estando entre 1,0 y 1,5 y, preferiblemente, de 1,25 bar.

Las características mencionadas anteriormente del dispositivo como el diámetro del orificio de la boquilla de salida, el flujo de gas, la concentración de CO2 del chorro de gas en la punta de la boquilla y la posición perpendicular del orificio de la boquilla de salida, a una distancia fija desde el centro de la córnea determinada por las dimensiones y la forma del soporte espaciador, produce un chorro de gas cónico invertido, cuya base cubre la superficie de la córnea con una concentración de CO_2, presión y temperatura del chorro de gas requeridos para obtener una estimulación de los nervios corneales terminales suficiente para evocar la secreción lagrimal refleja máxima.

De acuerdo con otra característica del dispositivo, el circuito neumático también comprende medios de electroválvula dispuestos aguas abajo de los medios de regulación de presión, configurados para controlar el paso del flujo de CO_2 hacia la boquilla de salida, estando los medios de regulación del caudal dispuestos aguas abajo de los medios de válvula solenoide y conectados a dicha boquilla de salida.

De acuerdo con otra característica del dispositivo, el circuito neumático también comprende medios sensores de presión configurados para medir la presión en uno o más puntos intermedios a lo largo del circuito de paso del flujo de gas.

Preferiblemente, l un primer sensor de presión mide la presión de entrada en la entrada y se ubica entre la salida del regulador mecánico/reductor de presión y la válvula solenoide de corte. Un segundo sensor es responsable de medir la presión de salida y se ubica entre la válvula solenoide y antes de la ajuga de salida. La válvula solenoide tiene un límite mecánico de 3,1 bar, pero electrónicamente la presión de entrada y de salida están limitadas entre 1 bar y 1,7 bar, con un valor preferible de 1,5 bar.

De acuerdo con otra característica del dispositivo, el circuito neumático comprende, además, medios de filtrado de partículas sólidas dispuestos en uno o más puntos intermedios a lo largo del circuito de paso del flujo de gas.

De acuerdo con otra característica, el dispositivo comprende medios de suministro eléctrico. Preferiblemente, dichos medios de suministro eléctrico están configurados por una batería eléctrica recargable mediante un cargador externo conectado a la red de suministro eléctrico.

Ventajosamente, el dispositivo también comprende una fuente de luz de referencia para permitir al paciente alinear la pupila con la boquilla de salida y/o medios indicadores o acústicos vinculados a diferentes situaciones de estado y alarma del dispositivo, tales como el estado de encendido o apagado, la activación de la fase de disparo, la alarma del estado de presión del gas, el nivel de carga de los medios de suministro eléctrico y un temporizador para señalar el momento para retirar la tira de Schirmer, entre otros.

De acuerdo con otra característica, el dispositivo comprende medios de control gobernados por un microprocesador mediante un software adecuado, configurado para procesar las señales detectadas por los sensores de presión durante una fase de disparo activada, y la señal del estado de carga de los medios de suministro eléctrico, con el fin de enviar una señal de actuación a los medios de válvula solenoide para proyectar a través de la boquilla un soplo

controlado de CO_2, esto es, con condiciones preestablecidas de presión de salida y caudal durante un tiempo predeterminado aplicado a la córnea, y un contador del número de pulsos obtenidos del frasco de gas. El dispositivo puede hacer uso de comunicaciones de área personal (PAN), por ejemplo, a través de Bluetooth, permitiendo su conexión con un dispositivo externo capaz de realizar acciones de lectura/escritura a través de una interfaz/aplicación para obtener información asociada a la identificación de cartuchos usando una tecnología de NFC.

Ventajosamente, el soporte distanciador es asimétrico y giratorio en torno a la boquilla de salida de tal manera que pueda aplicarse indistintamente en la cuenca del ojo derecho o izquierdo.

Adicionalmente, el borde periférico del soporte distanciador previsto para entrar en contacto con la cuenca del ojo está recubierto por un elemento protector fabricado de un material biocompatible, tal como silicona, con propiedades antibacterianas e hipoalergénicas para una mayor higiene y confort.

Preferiblemente, dicho elemento protector está provisto de unos medios de sujeción retirables, tal como un adhesivo, en la cara de contacto con el soporte distanciador para facilitar su colocación y retirada. Dicho elemento protector es desechable y de un solo uso para cada sujeto.

De acuerdo con una primera realización preferida, el dispositivo está conformado en dimensiones tales que lo hacen portátil y asible con una mano, en forma de pistola o similar, en el que la carcasa está provista de una parte a modo de empuñadura y de un cuerpo principal en cuyo extremo frontal se encuentra la boquilla de salida de los soplos de CO_2, y estando el disparador integrado en una zona de la carcasa.

De este modo, se obtiene un dispositivo portátil de mano, autónomo, ergonómico, ligero, fácil de usar y fácil de mantener.

Preferiblemente, el disparador está conformado por un gatillo posicionado a una distancia ergonómica desde la empuñadura susceptible de ser accionado por al menos un dedo de la misma mano que sujeta la empuñadura.

Adicionalmente, la carcasa comprende una porción retirable situada en la empuñadura, provista de una cavidad interna para la colocación de un cartucho de CO_2.

De acuerdo con una segunda realización preferida, el dispositivo está conformado para acoplarse a la barra de sujeción de instrumentos de una mesa de exploración oftalmológica común, tal como una lámpara de hendidura dotada de un elemento de apoyo frontal y una mentonera. De este modo, este dispositivo fijo permite aplicar el soplo de CO_2 sobre el ojo de un sujeto cuando su cabeza se mantiene en una posición fija gracias al apoyo frontal y la mentonera de que disponen tales mesas.

Asimismo, el disparador de este dispositivo fijo comprende unos medios de accionamiento a distancia separados de la carcasa, tales como un mando a distancia con infrarrojos o un pedal de accionamiento, con el fin de evitar cualquier movimiento no deseado sobre la carcasa cuando el usuario presione el disparador para generar el soplo de CO_2.

Por otra parte, cabe destacar que las tiras de papel de filtro convencional empleadas en el test de Schirmer tienen una longitud de 30 mm indicada en una escala graduada impresa en su superficie. No obstante, los inventores de la presente solicitud de patente han descubierto que, en algunos casos, dichas tiras de papel convencional resultan demasiado cortas cuando se evoca la secreción refleja con CO_2 mediante el uso del dispositivo de la invención, ya que la zona humedecida por la lágrima alcanza el extremo distal de la tira.

Por esta razón, la invención también prevé disponer de un conjunto de tiras de medición mejoradas para la realización del test de Schirmer, previstas para el diagnóstico de enfermedades oftalmológicas, en especial para la enfermedad de ojo seco, siendo dicha tira de medición especialmente apta para ser utilizada para medir la magnitud de secreción lagrimal refleja máxima generada mediante el dispositivo de la invención. Dicha tira de medición se caracteriza por estar configurada por una tira de papel de filtro milimetrada con una longitud mayor de 30 mm, cuyo extremo proximal, previsto para insertarse en el espacio entre la conjuntiva bulbar y el párpado, presenta una forma a modo de lengüeta con bordes redondeados para eliminar los ángulos punzantes y por ende reducir la irritación mecánica. También, la tira de papel de filtro está esterilizada y el extremo de la lengüeta contiene una solución desecada de un anestésico ocular que cuando se humedece por la película lagrimal actúa localmente, atenuando la sensación de cuerpo extraño evocada por el contacto directo de la lengüeta con un área pequeña de la lengüeta y las mucosas del globo ocular, pero sin difusión significativa del anestésico a los terminales nerviosos de la superficie ocular durante el tiempo de la estimulación.

Este conjunto podrá ser comercializado juntamente con el dispositivo, a modo de kit, o bien ofrecerse por separado por tratarse de un consumible especialmente adecuado para su uso combinado con el dispositivo de la invención.

De acuerdo con una realización preferida, la tira de papel de filtro presenta una anchura de aproximadamente entre 5 y 10 mm y una longitud total de aproximadamente 50 mm. De este modo, se obtiene una tira de papel de mayor longitud y menor anchura que las tiras existentes en el mercado para la medida de la secreción lagrimal basal, lo que

evita su saturación cuando se produce una lacrimación muy abundante.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos ilustran, a modo de ejemplo no limitativo, dos realizaciones preferidas del dispositivo para producir una secreción lagrimal refleja, objeto de la invención. En estos dibujos:

- la Fig. 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo compacto portátil de mano, según una primera realización preferida de la invención;
- la Fig. 2 es una vista en alzado lateral del dispositivo de la Fig. 1;
- la Fig. 3 es una vista en alzado frontal del dispositivo de la Fig. 1;
- la Fig. 4 es una vista en planta superior del dispositivo de la Fig. 1;
- la Fig. 5 es una vista en sección longitudinal del dispositivo de la Fig. 1, mostrando los componentes internos;
- la Fig. 6 es una vista ampliada de la Fig. 5, mostrando la conexión de los tubos del circuito del flujo de CO_2;
- la Fig. 7 es un diagrama de bloques de los componentes principales del dispositivo según la primera realizaciónde la invención;
- las Figs. 8 y 9 son dos vistas en perspectiva de un dispositivo de configuración esencialmente horizontal, según una segunda realización preferida de la invención, acoplable a la barra de sujeción de instrumentos en una mesa de exploración oftálmica convencional;
- la Fig. 10 es una vista esquemática de una tira para test de Schirmer especialmente adecuada para medir la cantidad de flujo lagrimal secretado mediante el dispositivo de la presente invención;
- la Fig. 11 es una gráfica que muestra los valores de secreción lagrimal antes y después de la estimulación con CO_2 en el grupo de sujetos sanos;
- la Fig. 12 es una gráfica que muestra las diferencias en los valores de secreción lagrimal estimulada con CO_2 exhibidos por gente que responde normal y fuerte a CO_2 en el grupo de sujetos sanos;
- la Fig. 13 diferencias en STR dentro de la población de sujetos sanos
- la Fig. 14 es una gráfica que muestra el efecto de la estimulación con CO_2 con el dispositivo de estimulación con CO_2 en pacientes subclínicos;
- la Fig. 15 muestra la curva de respuesta a la estimulación con CO_2 en el grupo de pacientes con síndrome de Sjögren; y
- la Fig. 16 compara los valores medios de BTR (negro) y STR (gris) en los grupos de sujetos sanos, pacientes subclínicos con DED y pacientes con SS.

Explicación detallada de la invención

Una primera realización preferida de un dispositivo de acuerdo con la invención para la generación de una secreción lagrimal refleja mediante una estimulación química de la superficie corneal, se muestra en las figuras 1 a 6 que ilustran un dispositivo 1 portátil de mano configurado a modo de pistola.

El dispositivo 1 comprende una fuente de gas 7 en forma de un cartucho de tipo desechable que contiene un gas presurizado con una composición de al menos el 99 % de CO_2; y un circuito neumático que conecta una boca de salida de dicha fuente de gas 7 con una boquilla de salida 3 de gas del dispositivo 1. El circuito comprende medios 8 de regulación de la presión y medios 17 de regulación del caudal adecuados para eyectar soplos del gas a través de la boquilla de salida 3 a una presión y caudales predeterminados. La fuente de gas 7 y el circuito neumático están ensamblados en una carcasa 2. El dispositivo 1 además comprende un disparador 4 del soplo de CO_2 accionable por un usuario.

En esta primera realización, el dispositivo 1 está conformado en dimensiones tales que lo hacen portátil y asible con una mano, en forma de pistola, en el que la carcasa 2 está provista de una porción a modo de empuñadura 2a y de un cuerpo principal 2b en cuyo extremo frontal se encuentra la boquilla de salida 3 de los soplos de CO_2. Adicionalmente, el disparador está conformado en este ejemplo por un gatillo 4, que se encuentra posicionado a una distancia ergonómica desde la empuñadura 2a con el propósito de ser accionado fácilmente por al menos un dedo de la misma mano que sujeta la empuñadura 2a.

Los medios de regulación de presión 8 están conectados de manera estanca a la boca de salida de la fuente de gas 7 y configurados para regular la presión del flujo de CO_2 a la salida de la fuente de gas 7 a un valor de consigna preestablecido, preferiblemente igual o mayor de 1,2 bar, calculado para proporcionar una presión predeterminada a la salida de la boquilla 3 de aproximadamente la presión atmosférica.

La cantidad de CO_2 difundida en el aire está determinada por el caudal de CO_2 y el tiempo de apertura de la salida del gas en cada prueba. El caudal de CO_2 está regulado a un valor fijo y no es modificable por el usuario. El tiempo de apertura de la salida de CO_2 está prefijado en la programación del dispositivo y no es modificable por el usuario. Dependiendo de la selección de componentes y de la regulación del dispositivo, el caudal de CO_2 en la salida de la boquilla 3 será ajustable (en fábrica) a un valor mayor o igual a 50 ml/minuto, en condiciones ambiente (1 bar de presión y 25 °C de temperatura). En este ejemplo de aplicación, se espera un caudal de 200 ml/minuto aplicado durante 4 segundos.

La concentración de CO_2 en la superficie del ojo está determinada por la distancia entre el punto de difusión del soplo de CO_2 a través de la boquilla de salida 3 y la superficie del ojo, así como por el grado de dilución del CO_2 en el aire atmosférico durante su trayectoria al ojo.

Para ello, el dispositivo 1 comprende un soporte distanciador 5 con un extremo proximal acoplado a la carcasa 2 en torno a la boquilla de salida 3 y un extremo distal provisto de un borde periférico configurado ergonómicamente para ser apoyado sobre la cuenca de un ojo diana de un sujeto durante la activación del dispositivo 1 para proporcionar una distancia de separación óptima entre la boquilla de salida 3 de gas y la superficie corneal del sujeto. En este ejemplo, la distancia de separación es de 10 mm, aunque podría variar en función de los parámetros establecidos de flujo y presión del soplo de CO_2 en la boquilla de salida 3. La distancia mínima es de 1 mm siempre que se utilice apropiadamente, de forma conjunta con sistemas de posicionado adecuados.

Según este ejemplo, dicho soporte distanciador 5 es asimétrico y giratorio en torno a la boquilla de salida 3 para poder realizar la prueba indistintamente en un ojo u otro del paciente. El borde periférico previsto para entrar en contacto con la cuenca del ojo esta recubierto por un elemento protector 6 para mejorar el confort, y que es fácilmente reemplazable para su sustitución para cada nuevo paciente. En este ejemplo, el elemento protector 6 está conformado de un tejido no tejido fabricado en silicona biocompatible con propiedades antibacterianas e hipoalergénicas para una mayor higiene y confort. Además, incluye un adhesivo retirable en la cara de contacto con el soporte distanciador 5 para facilitar su retirada, siendo desechable y de un solo uso para cada paciente.

En el ejemplo, se ha representado un soporte distanciador 5 con paredes abiertas para permitir la inspección del ojo durante la prueba. No obstante, se podría utilizar un soporte distanciador fabricado por un cuerpo de paredes cerradas en un material transparente para evitar la dispersión del CO_2 mientras se permite la visualización del ojo.

Por tanto, el dispositivo 1 de la invención está configurado para proporcionar un pulso o soplo controlado de un gas, con elevado contenido en CO_2, que asegure la estimulación de todos los nervios corneales nociceptores polimodales, a partir del 99 % de CO_2, con un caudal constante durante un tiempo preestablecido, y manteniendo una distancia de seguridad preestablecida desde la superficie corneal, todo ello con el fin de crear una disminución del pH en la película lagrimal que cubre la córnea debida a la formación de liberación inmediata de ácido carbónico debida la interacción del CO_2 con el H_2O de la lágrima, lo que provoca la liberación de protones H+ que estimulan las terminaciones nerviosas nociceptoras polimodales de la superficie corneal. Esta estimulación es percibida en el cerebro del paciente como una sensación moderada de irritación al tiempo que activa en el cerebro medio los centros nerviosos que median la secreción lagrimal refleja, cuyo volumen puede medirse con las técnicas convencionales usadas en el diagnóstico de enfermedades oftalmológicas, en especial para la enfermedad de ojo seco.

De este modo, el usuario realizará a cada paciente una prueba que consiste en aplicar al menos un disparo de un soplo de CO_2 en uno o ambos ojos.

Cabe destacar que el dispositivo de la invención no proporciona al usuario ningún tipo de resultado de la prueba. El resultado de la prueba será evaluado por el usuario en función del cambio en el flujo de secreción lagrimal experimentado por el paciente y preferiblemente medido con una tira de Schirmer especialmente adecuada para usarse en combinación con el dispositivo de la invención, como se explicará más adelante. Por tanto, el dispositivo 1 no realiza evaluación de la prueba ni diagnóstico alguno.

A continuación, se describen los componentes electrónicos del dispositivo 1, haciendo referencia a las figuras 5 y 6, y en especial a la figura 7 que muestra el diagrama de bloques de los componentes principales del mismo.

El dispositivo 1, según la primera realización preferida de la invención, comprende los siguientes componentes:

- Fuente de gas 7:
  La fuente de suministro de gas es un cartucho 7 desechable de CO_2 (no recargable). Cada cartucho de CO_2 podrá ser utilizado para más de una prueba, incluso con más de un paciente. En este ejemplo, se emplea un cartucho de acero que contiene CO_2 de calidad médica que contiene (a plena carga) aproximadamente 12 g de CO_2 almacenado a una presión de, aproximadamente, 50 bar. El cartucho está provisto de un sistema de identificación que evita el uso del dispositivo con cartuchos no autorizados.

- Medios de regulación de presión 8.
  En este ejemplo, se emplea un regulador de presión de gas que tiene un puerto de entrada para cartucho de CO2 roscado de 3/8”. Permite regular la presión de salida de gas del cartucho 7 a la presión de trabajo (presión establecida) del dispositivo 1 y posteriormente bloquear el ajuste de la regulación. Esta regulación de la presión de trabajo se realizará en fabricación y no deberá ser manipulada por el usuario.

- Válvula de seguridad de entrada 9.
  Válvula mecánica de alivio de presión. Protege el circuito de presiones accidentales mayores que la presión de consigna fijada en el regulador de presión. El CO2 se libera al exterior a través de una abertura en la carcasa 2

del dispositivo 1. La válvula 9 está regulada mediante un muelle ajustado a la presión adecuada. Una vez la presión vuelve a su valor normal, la válvula 9 se cierra automáticamente.

- Filtro de entrada 10.
Pantalla metálica (AISI 316) para prevenir la entrada en el circuito de partículas sólidas que pudieran provocar daño en una válvula solenoide 13 dispuesta aguas abajo, o en el paciente. El paso de la pantalla es de 40 micrómetros.

- Carcasa filtro de entrada 11.
Carcasa para el filtro de entrada 10. Dispone de conexiones de entrada y salida de CO_2.

- Colector 12.
Soporta una válvula solenoide 13 y permite conectar sus puertos de entrada y salida.

- Válvula solenoide 13.
Se emplea una válvula solenoide 13 que controla la apertura del circuito de difusión de CO_2 en el ojo del paciente. Es una válvula solenoide de 2 vías, 2 posiciones de tipo biestable. Incorpora un colector 12 de aluminio. El accionamiento de la válvula solenoide 13 se controla mediante 2 señales generadas por un microprocesador 27 y posteriormente dirigidas por un cntrolador29 de válvula solenoide, ambos dispuestos sobre una placa electrónica de control 18, que se describirá más adelante.

- Filtro de salida 14.
Pantalla metálica (AISI 316) para prevenir la entrada en el circuito de partículas sólidas que pudieran provocar obstrucción en un medio de regulación 17 de caudal dispuesto aguas abajo, o en el paciente. El paso de la pantalla es de 40 micrómetros.

- Carcasa de filtro de salida 15.
Alojamiento para el filtro de salida 14. Dispone de conexiones de entrada y salida de CO_2.

- Válvula de seguridad de salida 16.
Válvula mecánica de alivio de presión. Protege el circuito de presiones accidentales mayores que la presión de consigna establecida en el medio de regulación 8, en el presente documento un regulador de presión. El CO_2 se libera al exterior a través de una abertura en la carcasa 2 del dispositivo 1. La válvula 16 está regulada mediante un muelle ajustado a la presión adecuada. Una vez la presión vuelve a su valor normal, la válvula 16 se cierra automáticamente.

- Medios de regulación de caudal 17
En este ejemplo, se emplea un restrictor de caudal 17 de salida, que comprende la boquilla 3 o aguja de dispensación de CO_2 calibrada (en diámetro y longitud) que permite, para una presión dada, mantener el flujo de salida de CO_2 en un valor predefinido.

- Placa electrónica de control 18.
Placa electrónica 18 que incorpora todos los componentes necesarios para el control del dispositivo 1, básicamente:

  - Botón pulsador de encendido/apagado 19 del dispositivo 1
  - Batería de ion Li 24 y su circuito de carga 28
  - Microprocesador 27
  - Entradas: pulsador de disparo digital 20, sensor de presión de entrada 25 y de sensor de presión de salida 26 analógicos.
  - Salidas: Accionamiento de la válvula solenoide 13 a través del controlador 29 de válvula solenoide.
  - Indicadores luminosos 21, 22 y 23.

- Pulsador de encendido/apagado 19.

  Si el dispositivo está apagado, al pulsarlo durante un tiempo el dispositivo se enciende.
  Si el dispositivo está encendido, al pulsarlo durante un tiempo el dispositivo se apaga.
  Este pulsador también permite dejar el dispositivo en un estado de espera o “latencia” de muy bajo consumo, ya sea al pulsarlo durante un tiempo o tras un periodo de inactividad predefinido.

- Pulsador de disparo 20.

  Pulsador que, cuando es accionado por el usuario (mediante el disparador de gatillo 4), genera una señal digital de entrada a la placa electrónica de control 18.
  Esta señal es utilizada por el microprocesador 27 para iniciar la prueba, si se cumplen todas las condiciones

necesarias, y por ende generar el soplo de CO2, como se explicará más adelante.

- Indicador de alimentación 21.

  Indicador tipo LED (Verde).
  Encendido en modo continuo, indica que el dispositivo 1 está encendido.
  Encendido en modo oscilante, indica bajo nivel de carga en la batería 24.

- Indicador de estado de carga 22 de la batería 24.
  Indicador de tipo LED (Azul) que permite diferenciar los diferentes estados del proceso de carga de batería 24: cargando y cargada.

- Indicador de Disparo/Presión 23.
  Indicador tipo LED bicolor (Verde/Rojo).

  - En color verde, se enciende en modo continuo durante el periodo de disparo de CO_2.
  - En color verde, se enciende en modo oscilante para indicar baja presión en el circuito de CO_2.
  - En color rojo, se enciende en modo continuo para indicar obstrucción en el circuito de CO_2.
  - En color rojo, se enciende en modo oscilante para indicar presión excesiva en el circuito de CO_2.

- Batería 24.
  Batería 24 recargable de Ion Litio, de tensión nominal 3,7 V y capacidad aproximada de 165 mA/hora. En este ejemplo, la batería está integrada por lo que no es accesible para el usuario.

- Sensor de presión de entrada 25.
  Sensor de presión 25 de tipo diferencial y salida analógica. Mide la presión P1 existente en la salida del regulador de presión 8 de tal manera que el microprocesador 27 pueda verificar que es adecuada. Se usa para la detección de cartucho 7 vacío, presión de salida del regulador 8 excesiva u obstrucción del circuito de CO_2.

- Sensor de presión de salida 26.
  Sensor de presión 26 de tipo diferencial y salida analógica. Mide la presión P2 existente en la entrada al restrictor de flujo de salida de CO_2 para que el microprocesador 27 pueda verificar que es adecuada. Se usa para la detección de presión excesiva en el restrictor de flujo u obstrucción del circuito de CO_2.

- Microprocesador 27.
  Procesa la información de estado del dispositivo y, a partir de las entradas, gestiona el estado de las salidas. Incluye el programa de software de control necesario para su funcionamiento que gestionará las señales de entrada (digitales y analógicas) y las señales de salida (accionamiento de la válvula solenoide e indicadores LED).

- Circuito de carga 28 de batería.
  Monitoriza la carga de la batería 24. Monitoriza el funcionamiento del indicador de estado de carga de batería 22.

- Controlador 29 de válvula solenoide.
  Acondiciona las señales de apertura y cierre de la válvula solenoide 13 (generadas en el microprocesador 27) para adaptarlas a los requisitos de la válvula solenoide 13.

- Entrada USB 30 para carga de batería.
  Conector Micro USB, compatible con cargadores USB convencionales. Solo usa los pines de alimentación. Los pines de datos no se conectan. Alternativamente, se podría usar otro tipo de conector tal como un conector Jack.

- Cargador externo 31.

  Cargador convencional para dispositivos con entrada de carga Micro USB, o como alternativa con entrada de carga para un conector Jack.
  Voltaje de entrada: 110/220 V; 50/60 Hz.
  Voltaje de salida: continua =5 V.

El dispositivo 1 de mano, está alimentado de este modo mediante baterías 24 y normalmente utilizado sin conexión a la red eléctrica. En caso de nivel bajo de baterías, el dispositivo 1 también puede usarse mientras está conectado a la red eléctrica para la recarga de baterías 24. La recarga de las baterías 24 se llevará a cabo mediante el uso del cargador externo 31 conectado a la red eléctrica principal de baja tensión (110/220 V; 50/60 Hz).

Asimismo, la carcasa 2 del dispositivo 1 comprende una parte desmontable, situada en la zona de la empuñadura 2a, provista de una cavidad interna para la colocación de un cartucho de CO_2 acoplable al regulador de presión 8 mediante

unos medios de acoplamiento mutuos, tal como unos medios de roscado, que garantizan la estanqueidad del cartucho en su posición de uso.

A continuación, haciendo referencia a las figuras 6 y 7 se describe brevemente el funcionamiento del dispositivo 1 de la invención.

El cartucho 7 de CO_2 suministra al regulador de presión 8, en el presente documento un regulador de presión, con un flujo de CO_2 a alta presión (entre 50 bar cuando el cartucho está completamente lleno y 0 bar cuando está vacío). Para ello, el cartucho 7 deberá roscarse en el puerto roscado de entrada del regulador de presión. Esto deberá realizarse lo más rápido posible para evitar una pérdida excesiva de gas.

El regulador de presión ajustará su presión de salida de acuerdo al valor de consigna al que haya sido ajustado en la fabricación del dispositivo 1. Está presión será mayor o igual que 1,2 bar (17,4 psia).

La salida del regulador de presión se deriva mediante un tubo en tres conexiones:

- A la válvula de seguridad de entrada 9 de tal manera que, si la presión de entrada sobrepasase el máximo de seguridad establecido, el gas escaparía directamente al exterior, evitando posibles daños en el circuito, en el usuario o en el paciente.
- Al sensor de presión de entrada 25 ubicado en la placa electrónica de control 18, de tal manera que el microprocesador 27 pueda señalizar posibles fallos en el circuito de gas (presión baja, presión excesivamente alta u obstrucción del circuito) mediante el indicador 23 correspondiente.
- A la carcasa 11 del filtro de entrada 10 del circuito de CO_2.
  Una vez el flujo de CO_2 pasa por la carcasa 11 del filtro de entrada 10, la salida de la carcasa 11 del filtro de entrada 10 se conecta mediante tubo a la entrada del colector 12 de la válvula solenoide 13.

La salida del colector 12 se conecta mediante tubos a la entrada de la carcasa 15 del filtro de salida 14.

La salida de la carcasa 15 del filtro de salida 14 se deriva en tres conexiones mediante tubos:

- A la válvula de seguridad de salida 16 de tal manera que, si la presión de entrada sobrepasase el máximo de seguridad establecido para la salida, el gas escaparía directamente al exterior, evitando posibles daños en el circuito, en el usuario o en el paciente.
- Al sensor de presión de salida 26 ubicado en la placa electrónica de control 18. El objetivo es comprobar que la presión de salida es la adecuada para conseguir el caudal de CO_2 deseado y que el microprocesador 27 pueda señalizar posibles fallos en el circuito de gas (presión baja, excesivamente alta o bloqueo del circuito) mediante el indicador 23 correspondiente.
- Al medio de regulación del de caudal de salida 17, en este caso el restrictor de caudal para la emisión de CO_2 al exterior con el caudal preestablecido.

En el ejemplo descrito, el dispositivo 1 puede encontrarse en tres estados normales (reposo, encendido y disparo), en dos estados de aviso (encendido presión baja y encendido obstrucción) y en un estado de alarma y bloqueo (presión excesiva). Cada uno de estos estados se describe brevemente a continuación:

- Estado reposo: Indicadores LED 21, 22, 23 apagados y alimentación de periféricos no esenciales desactivas; solo está activa la alimentación del microprocesador 27, pero éste permanece en estado de “latencia”, con su reloj y periféricos desactivados. Es posible salir de este estado (pasando al estado de “encendido”) pulsando el pulsador de encendido/apagado 19 durante un tiempo suficiente (alrededor de 2 segundos).
- Estado encendido: la alimentación del sistema está completamente activada y con el microprocesador 27 y su oscilador interno en marcha.
- Estado de disparo: Se accede a este estado al accionar el gatillo 4 bajo las condiciones adecuadas de funcionamiento (nivel de batería apropiado para un correcto funcionamiento y presión de entrada P1 entre unos límites superior e inferior predeterminados de consigna).
- Estado de presión baja encendido (aviso): Se accede a este estado al detectar un problema de baja presión de entrada P1 en el circuito de CO_2.
- Estado de obstrucción encendido (aviso): Se accede a este estado al detectar un problema de obstrucción del circuito de CO_2 (se detecta durante el estado de disparo).
- Estado de presión excesiva (alarma y bloqueo): Se accede a este estado al detectar una presión de entrada P1 de flujo de CO_2 superior al máximo permitido. Este problema puede ser detectado en cualquier momento mientras el dispositivo no esté en estado de reposo.

Una segunda realización preferida de la invención se muestra en las figuras 8 y 9 que ilustran un dispositivo 1’ fijo de configuración esencialmente horizontal, acoplable fijamente a la barra de sujeción de instrumentos de una mesa de exploración oftálmica convencional (no mostrada), como por ejemplo una lámpara de hendidura. De este modo, este dispositivo 1’ fijo permite aplicar el soplo de CO_2 sobre el ojo del paciente cuando su cabeza se mantiene en una

posición fija gracias al elemento de apoyo frontal y a la mentonera de que disponen tales mesas de exploración. Se han utilizado las mismas referencias numéricas para identificar aquellos elementos comunes con el dispositivo 1 portátil de mano de la primera realización.

Asimismo, el disparador de este dispositivo 1' fijo comprende unos medios de accionamiento a distancia (no representados) separados de la carcasa 2, tal como un mando a distancia con infrarrojos o un pedal de accionamiento, con el fin de evitar cualquier movimiento no deseado sobre la carcasa 2 cuando el usuario pulse el disparador para generar el soplo de CO_2.

Como se ha mencionado anteriormente, las tiras de papel de filtro convencional usadas en el test de Schirmer tienen una longitud de 30 mm indicado en una escala graduada impresa en su superficie. Los inventores de la presente solicitud de patente han comprobado que, en algunos casos, dichas tiras de papel convencional resultan demasiado cortas cuando se evoca la secreción refleja con CO_2 mediante el uso del dispositivo de la invención, ya que la zona humedecida por la lágrima alcanza el extremo distal de la tira.

Por esta razón, la invención también proporciona un conjunto de tiras de medición 40 mejoradas para la realización del test de Schirmer, especialmente adecuadas para llevar a cabo la medida de la producción lagrimal máxima refleja generada mediante el dispositivo 1, 1' de la invención. Para tal fin, se dispone de unas tiras 40 de papel absorbente, milimetradas de mayor longitud y menor anchura que las existentes en el mercado para la medición de la secreción lagrimal basal, a fin de evitar su saturación cuando se produce una lacrimación muy abundante.

En la figura 10 se muestra a modo de ejemplo una tira 40 mejorada de acuerdo con la invención, que está configurada por una tira 40 de papel de filtro (por ejemplo, Whatman® n.º 41) con una anchura de aproximadamente entre 5 y 10 mm y con una longitud total de aproximadamente 50 mm, cuyo extremo proximal previsto para introducir en el espacio entre la conjuntiva bulbar y el párpado tiene una forma similar a modo de lengüeta 41 con bordes redondeados para eliminar los ángulos punzantes y por ende evitar la irritación. Adicionalmente, dichas tiras 40 están esterilizadas con óxido de etileno y el extremo de la lengüeta 41 contiene una solución desecada de un anestésico ocular.

La figura 11 muestra el efecto de la estimulación con CO_2 con el dispositivo sobre la tasa de lacrimación de sujetos sanos. Los valores individuales de BTR (puntos negros) y STR (puntos blancos) de cada paciente están conectados por una flecha y se ordenan secuencialmente por su magnitud BTR. Los valores positivos y negativos de la reserva lagrimal (Tr) se han envuelto en rojo y azul, respectivamente, para enfatizar el incremento de la incidencia de valores negativos de la reserva lagrimal entre sujetos con valores de BTR más altos.

Figura 12. Sujetos sanos ordenados de acuerdo con la magnitud de su reserva lagrimal (Tr) positiva. Los sujetos con BTR < 18 mm (flechas rojas) o ≥ 18 mm (flechas verdes) se han representado aparte. Los sujetos con valores de Tr cero o negativos se han excluido.

La Figura 13 muestra las diferencias en STR dentro de la población de sujetos sanos. Los sujetos sanos con un valor de Schirmer de lágrimas basal por debajo de o igual a 10 mm mantienen una respuesta positiva a la estimulación refleja máxima (caja roja clara). Los sujetos sanos con valores de BTR por encima de 10 mm se segregan en dos grupos distintos, aquellos en los cuales la estimulación no aumenta o disminuye la lacrimación (caja azul) o mantienen una reserva lagrimal (caja roja). Los valores de STR de los sujetos con BTR>10 mm (+) eran diferentes de aquellos con BTR<10 mm (Kruskal Wallis, método de Dunn, $p<0,05$).

La Figura 14 muestra el efecto de la estimulación con CO_2 con el dispositivo de estimulación de CO_2 en pacientes subclínicos. Como en la Figura 11, los valores individuales de BTR (círculos negros) y STR (círculos blancos) de cada paciente se conectan por una flecha y se ordenan secuencialmente por magnitud de BTR. Los valores positivos y negativos de la reserva lagrimal se han envuelto en rojo y azul, respectivamente.

La Figura 15 muestra la curva de respuesta a la estimulación con CO_2 en el grupo de pacientes con síndrome de Sjögren. Los datos se han representado como en la figura 11. Los valores individuales de BTR (cuadrados negros) y STR (cuadrados blancos) de cada paciente están conectados por una flecha y se ordenan secuencialmente por magnitud de BTR. Los valores positivos y negativos de la reserva lagrimal se han envuelto en rojo y azul, respectivamente.

La Figura 16 es una comparación de los valores medios de BTR (negro) y STR (gris) en los grupos de sujetos sanos, pacientes con EOS subclínica y pacientes con SS *$p<0,05$ prueba de Mann Whitney.

Ejemplos

Los inventores evaluaron la eficacia y la capacidad de reproducción del dispositivo para simular la secreción lagrimal, midiendo en sujetos humanos de ambos sexos el volumen de secreción lagrimal evocada por estimulación refleja máxima de las glándulas lacrimales obtenida mediante la estimulación de los nociceptores de la córnea y los termorreceptores de frio de la superficie ocular con el dispositivo descrito en la presente invención en sujetos de ambos sexos, sanos y con sequedad ocular en dos niveles de gravedad: Subclínica y con Síndrome de Sjögren (SS)

diagnosticados usando valores basales del test de Schirmer, tamaño del menisco lagrimal; tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT), nivel de tinción corneal graduado con la escala Oxford y cuestionario de sintomatología de Mcmonnies. Se usaron dos grupos de pacientes:

Grupo 1 (control), comprendió voluntarios sanos y asintomáticos de ambos sexos, de edades entre 20 y 69 años (n=53) con el test de Schirmer > 8 mm en 3 minutos, TBUT > 7 segundos y 0 grados de queratitis punteada superficial (QPS).

Grupo 2 (pacientes oftalmológicos) incluyó 46 sujetos de ambos sexos, de edades comprendidas entre 20 y 69 años, que a su vez se dividieron en:

A. Pacientes con EOS subclínica, con el test de Schirmer <10 mm en 3 min y el TBUT <7 s (n=13).

B. Pacientes con Síndrome de Sjögren (SS), diagnosticados de ojo seco asociado a SS primario o secundario, de acuerdo con los criterios convencionales establecidos para la identificación de esta patología (n=30).

Los valores del test de Schirmer se obtuvieron en condiciones basales (índice de lacrimación basal, BTR) en un ojo y después de 10 min en el ojo contralateral inmediatamente después de la aplicación de un pulso de CO_2 de 4 s con el dispositivo de la presente invención (índice de lacrimación estimulada STR), en sujetos de control y en pacientes con BTR baja asintomática subclínica y con enfermedad de ojo seco grave (SS).

Inmediatamente antes de aplicar la tira de papel de Schirmer, se instilaron 3 µl de lidocaína al 2 % con una micropipeta a la solapa, la tira en contacto con la conjuntiva para anestesiar localmente solo esta zona de la mucosa palpebral, evitando de esta manera la irritación mecánica de la conjuntiva. Se midió BTR durante 3 min en condiciones de reposo.

La secreción lagrimal refleja evocada por la estimulación con CO_2 se realizó 10 min más tarde en el ojo contralateral al de la medición de control. Para esto, la cuenca del ojo se aplicó en la órbita y al paciente se le pidió mirar directamente al orificio de flujo de salida. A continuación, se aplicó un pulso de CO_2 al 99 %. Inmediatamente en lo sucesivo, una tira de Schirmer con su lengüeta impregnada con 3 µl de lidocaína al 2 % se colocó en el párpado inferior del ojo estimulado, manteniéndolo durante 3 min y para obtener la STR. De forma notable, en la práctica habitual del test de Schirmer en anestesia, se instilan 10 µl de oxibuprocaína al 0,4 % en el saco conjuntival y se esperan 5 minutos antes de realizar el test de Schirmer.

La estimulación con CO_2 evocó un aumento del flujo lagrimal significativo. La STR promedio de los que responden positivos fue 20,8±1,3 mm, que representa un aumento del 46,5 % de su valor de BTR medio (14,2±1,1 mm ($p<0,01$, prueba de Wilcoxon)). No se encontraron diferencias estadísticas de los valores de BTR y STR entre sujetos sanos masculinos y femeninos ($p=0,981$ y $p=0,306$ respectivamente, prueba de Mann Whitney).

En la Figura 12, los valores individuales de BTR y STR de todos los miembros del grupo de 30 sujetos sanos (n=46), se han ordenado de acuerdo con su valor de BTR. Esta representación evidencia la alta incidencia (72,4 % del total) de respuestas positivas responses (flechas rojas) al estímulo y también que el número de sujetos en los cuales los valores de STR evocados por el CO_2 no sobrepasan sus BTR era bajo. La amplitud del valor de STR era más bien variable, variando 5 mm a un valor de pico más alto cerca de 40 mm. La Figura 12 también muestra que la respuesta nula o negativa al estímulo no se observó en ninguno de los sujetos sanos cuyo valor de BTR antes del estímulo estaba por debajo de 10 mm, pero tendía a aparecer con frecuencia aumentada y con valores negativos más grandes entre sujetos con nivel de BTR antes del estímulo más alto.

En cada sujeto sano, los presentes inventores midieron la diferencia entre BTR y STR, un parámetro que los presentes inventores nombraron Reserva lagrimal (Tr) y es habitualmente positivo en sujetos sanos (flechas rojas, Figura 12). Todos los sujetos con valores de BTR antes del estímulo bajos, entre 7 y 10 mm (n = 16) respondieron positivamente al estímulo, con una Tr media de +6,8 ± 0,9 mm. Entre los sujetos que muestran niveles de BTR por encima de 10 mm (n = 30), dos tercios aún eran capaces de aumentar la lacrimación con estimulación con CO_2, con una Tr media similar = +7,1 ± 0,8 mm mientras que el resto exhibió una Tr negativa (flechas azules, Figura 12). De forma notable, dentro del grupo de catorce sujetos que muestran una BTR≥18 mm, once todavía produjeron lacrimación vigorosa en respuesta a la estimulación con CO_2, alcanzando un valor medio de Tr de +6,6 ± 1,0 mm (n=11) (Figura 13, flechas verdes). La Figura 13 resalta la capacidad remarcable de este subgrupo de sujetos de producir grandes volúmenes lagrimales totales. Ahí, los valores de BTR y STR de sujetos sanos que responden positivamente se han ordenado de acuerdo con la magnitud de sus valores de Tr pero representando separadamente los sujetos con valor de BTR por debajo de 18 mm (rojo) o por encima de 18 mm (verde). El gráfico muestra que un subgrupo de sujetos que exhiben una alta BTR todavía mantienen la capacidad de responder con un aumento marcado de su secreción lagrimal (es decir, de mantener un valor de reserva lagrimal normal) siendo capaces de este modo de evocar valores finales de STR más altos en comparación con sujetos con una BTR menor. En consecuencia, el valor medio de STR (30,0 ± 2,0 mm) en este subgrupo de sujetos que responden fuertemente con una BTR ya alta (2≥18 mm) es significativamente más alto que en sujetos que responden positivamente a la estimulación con CO2 con una BTR <18 mm (17,0 ± 0,9 mm; $p<0,001$, prueba de Mann Whitney)

En la Figura 14 los presentes inventores representaron la STR media de todos los sujetos sanos. Aquellos con una BTR ≤ 10 mm (34,8 % del total, caja roja clara), respondieron positivamente a la estimulación con CO2. Los sujetos con valores de BTR más altos pudieron subdividirse entre aquellos incapaces de aumentar la lacrimación o incluso que exhiben un menor índice de lacrimación cuando se estimulan (17,4 % del total, caja azul) y el grupo que mantiene la capacidad de aumentar la lacrimación bajo estimulación (47,8 % del total, caja roja).

Juntos, los presentes datos indican que las diferencias individuales en la capacidad de secreción lacrimal total en sujetos sanos son amplias y que los sujetos considerados normales por su valor de BTR pueden realmente estar cerca de su capacidad de lacrimación máxima.

El grupo de individuos paciente con EOS subclínica se caracterizó por una BTR < 7 mm y/o una TBUT < 7 s, altura del menisco lagrimal baja y un nivel moderado de epiteliopatía corneoconjuntival que sugiere clínicamente EOS moderada, pero sin signos subjetivos de la enfermedad de acuerdo con sus puntuaciones en el cuestionario de McMonnies.

El cambio del índice de lacrimación evocada por estimulación con CO_2 en 12 pacientes que pertenecen a este grupo no sintomático se muestra en la Figura 14. El perfil de su curva de respuesta es cualitativamente muy similar al uno obtenido en sujetos sanos (comparar con la Figura 11). Sin embargo, en contraste con ellos, en pacientes con EOS subclínica, la incidencia de respuestas negativas o sin respuesta a la estimulación con CO_2 fue más alta, ya apareciendo en sujetos con valores de BTR bajos. Por otro lado, solo en dos de los pacientes subclínicos el valor de la STR máxima sobrepasa 16 mm. Todavía, la baja secreción lagrimal en condiciones basales en los pacientes con BTR por debajo de 7 mm, aparentemente no comprometen totalmente la capacidad de sus glándulas lagrimales de aumentar la secreción bajo estimulación nociceptiva. De hecho, la reserva de lacrimación (Tr) promedio del grupo fue +6,1 ± 1 mm, n = 7, solo ligeramente menor que el valor de Tr equivalente en sujetos sanos con una BTR por debajo de 10 mm (comparar las Figuras 11 y 14). Sin embargo, más de la mitad de los pacientes con EOS subclínica fueron incapaces de alcanzar un volumen lagrimal máximo de 10 mm bajo estimulación con CO_2. Los análisis estadísticos no mostraron correlación significativa entre BTR y STR en sujetos con EOS subclínica (p=0,6, coeficiente de correlación de Pearson = -0,168), pero mostraron una correlación negativa entre BTR y Tr (p=0,024, coeficiente de correlación de Pearson = -0,642).

El grupo de pacientes SS-EOS estaba compuesto por 30 pacientes derivados a oftalmología por el servicio de reumatología y diagnosticados como SS primario (9 pacientes) o SS secundario (21 pacientes).

Las respuestas individuales al CO_2 de todos los miembros del grupo de SS se muestran en la Figura 15. Ahí, los pacientes se han ordenado como una función de su valor de BTR como en los grupos de control y subclínico. Hasta los valores de BTR ≤ 7 mm, la mayoría de los pacientes (17/21) exhibió una respuesta de lacrimación positiva, aunque modesta a la estimulación con CO_2 (elevación media: +3,1 ± 0,6 mm, n = 17). Para BTR > 7 mm solo tres de 9 pacientes aumentaron su puntuación del test de Schirmer en 1-3 mm, mientras que el resto se mantuvo sin cambiar o disminuyó. Tomados en conjunto, estos datos indican que la Tr de los pacientes SS es en general muy baja, y que la BTR parece estar en o cerca del nivel máximo ya en condiciones basales en aproximadamente el 50 % de los pacientes.

La Figura 16 resume los valores medios de BTR y STR obtenidos en sujetos sanos, EOS subclínica y pacientes SS-EOS, confirmando que los pacientes SS-EOS exhibieron secreción lagrimal significativamente menor en condiciones basales, pero mostrando también que, en estos pacientes, a pesar de la insuficiencia funcional de sus glándulas lagrimales, todavía se mantiene una capacidad de aumentar el flujo de lágrimas bajo estimulación refleja máxima. También se observa un patrón de secreción similar en pacientes subclínicos, en los cuales los valores ligeramente más altos de BTR y STR aparentemente evitan la aparición de síntomas abiertos de EOS.

Los presentes inventores informan aquí los resultados obtenidos con un nuevo instrumento oftálmico que genera una estimulación máxima evocada por CO_2 de los terminales nerviosos sensoriales que inervan la superficie corneal, evocando de esta manera una fuerte activación refleja de la secreción de la glándula lagrimal y una elevación en el flujo acuoso de lágrimas. Este aumento repentino del volumen lagrimal representa posiblemente la capacidad secretora aguda máxima de la glándula. La comparación de los resultados obtenidos con este procedimiento entre sujetos sanos y pacientes diagnosticados con EOS, evidencia que la elevación del flujo lagrimal sobre sus niveles basales evocados por la estimulación con CO_2 fue muy baja en los pacientes con síndrome de Sjögren que muestran signos y síntomas oculares de EOS definidos, pero también en pacientes que muestran signos moderados de EOS tales como estabilidad y volumen de la película lagrimal anormales, y daño del epitelio corneal discreto, pero sin quejas de síntomas subjetivos de EOS. Por lo tanto, la medición de la secreción de la glándula lagrimal refleja máxima con este sencillo procedimiento puede proporcionar información útil sobre el estado funcional de las glándulas lagrimales del paciente y su capacidad de evitar el desarrollo de sequedad de la superficie ocular. Puede ser útil también seguir y predecir una evolución hacia EOS en sujetos con una baja BTR pero sin síntomas de la enfermedad. Casi todos de ellos fueron incapaces de aumentar su índice de lacrimación basal bajo estimulación, y la STR de aquellos que responden positivamente nunca sobrepasaron el valor medio de BTR exhibido por sujetos sanos. La curva de respuesta se asemeja estrechamente a la de los pacientes SS, reforzando por lo tanto el principio de que estos son

probablemente pacientes en una fase enmascarada temprana de insuficiencia de las glándulas lacrimales. Clínicamente, los niveles de lacrimación basales de pacientes SS se usan comúnmente como un signo funcional importante de la magnitud del daño de las glándulas lacrimales producido por un trastorno autoinmunitario. Los presentes datos indican que, en contraste con los sujetos sanos, la mayoría de los pacientes SS tienen una capacidad secretora máxima que se mueve en un intervalo estrecho desde la BTR y que raramente sobrepasa 12 mm. Un corolario de esta observación es que los procedimientos terapéuticos dirigidos a aumentar la reserva lacrimal de los pacientes SS para potenciar su lacrimación basal baja deben tener en consideración el intervalo actual de aumento del volumen lagrimal potencial todavía disponible para estos pacientes.

Todas juntas, las presentes observaciones apoyan el principio de que los valores de flujo lagrimal máximos evocados con la estimulación química refleja de los nervios corneales reflejan con razonable fidelizad el estado funcional de las glándulas secretoras lagrimales. Por otro lado, los valores de capacidad secretora máxima y reserva lagrimal pueden ser útiles para predecir la capacidad funcional de las glándulas lacrimales de responder a desafíos ambientales y de reaccionar contra una diversidad de trastornos sistémicos u oculares que van acompañados de infección y/o inflamación de la superficie ocular, en donde el flujo lagrimal insuficiente contribuye a agravar la condición alterada de la superficie ocular. Es bien sabido que la lacrimación compensatoria refleja en respuesta al estrés de la superficie ocular después de la cirugía o bajo el uso prolongado de lentes de contacto es importante para evitar la lesión del epitelio corneal y sus nervios y la inflamación y la sequedad desagradable y las sensaciones de dolor que acompañan. El conocimiento de la condición secretora de la glándula lacrimal usando estimulación refleja controlada de la superficie del ojo en pacientes prospectivos de cirugía fotorrefractiva o usuarios de lentes de contacto puede ayudar a los profesionales de cuidado ocular a adoptar decisiones informadas sobre la conveniencia y los riesgos potenciales de estos procedimientos en algunos pacientes antes de aplicarlos para mejorar el estado refractivo del ojo.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para medir la generación de una secreción lagrimal refleja máxima, que comprende la estimulación química de la córnea del ojo de un sujeto que consiste en aplicar hacía dicha córnea un chorro controlado de una mezcla de gas con un elevado contenido en CO_2, de al menos el 99 % de CO_2, con el fin de producir una disminución transitoria en el pH de la película lagrimal que cubre la córnea, debida a la formación inmediata de ácido carbónico, que resulta de la interacción en la lágrima del CO_2 con el H_2O de la lágrima, lo que lleva a la liberación de protones que estimulan las terminaciones nerviosas de los nociceptores polimodales de la superficie corneal, dando lugar esta estimulación química, combinada con la estimulación mecánica y fría evocada por el chorro de gas, a una secreción lagrimal refleja máxima, cuya magnitud puede medirse mediante técnicas convencionales para la medición del flujo de lágrimas usado en Oftalmología y Optometría para el diagnóstico de perturbaciones de la secreción lagrimal de enfermedades oftalmológicas, en especial para la enfermedad de ojo seco, en donde el chorro o soplo de gas se aplica hacia la superficie corneal manteniendo una distancia de separación igual a o mayor de 1 mm.

2. Procedimiento para medir la generación de una secreción lagrimal refleja de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la presión de salida del chorro de gas aplicado hacia la superficie corneal es más alta que la presión atmosférica.

3. Procedimiento para medir la generación de una secreción lagrimal refleja de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el chorro de gas se aplica hacia la superficie corneal con un caudal igual a o mayor de 150 ml/minuto, preferiblemente 200 ml/minuto; y **por qué** el chorro de gas es un soplo de una duración corta aplicado en la dirección de la superficie corneal durante un tiempo preestablecido comprendido entre 2 y 6 segundos, preferiblemente 4 segundos.

4. Procedimiento para medir la generación de una secreción lagrimal refleja de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el chorro o soplo de gas se aplica hacia la superficie corneal manteniendo una distancia de separación igual a o mayor de 10 mm.

5. Dispositivo compacto (1, 1') para la generación de una secreción lagrimal refleja, que comprende una fuente de gas (7) en la forma de un cartucho de tipo desechable que contiene un gas presurizado con una composición de al menos el 99 % de CO2; y un circuito neumático que conecta una boca de salida de dicha fuente de gas (7) con una boquilla de salida (3) de gas del dispositivo (1, 1'), comprendiendo el circuito medios de regulación de la presión (8) y medios de regulación del caudal (17) adecuados para eyectar soplos del gas a través de la boquilla de salida (3) a una presión y caudales predeterminados, de entre 1 y 1,5 bar y de al menos 150 ml/minuto, respectivamente, estando la fuente de gas (7) y el circuito neumático ensamblados en una carcasa (2) que es asible con una mano o acoplable a la barra de sujeción de instrumentos de una mesa de exploración oftalmológica común, y el dispositivo (1, 1') también comprende un disparador (4) del soplo de gas accionable por un usuario y un soporte distanciador (5) con un extremo proximal, acoplado a la carcasa (2) en torno a la boquilla de salida (3), y un extremo distal, provisto de un borde periférico configurado ergonómicamente para ser apoyado sobre la cuenca de un ojo diana de un sujeto durante el disparo del dispositivo (1, 1') para proporcionar una distancia de separación entre la boquilla de salida (3) de gas y la superficie corneal del sujeto.

6. Dispositivo compacto (1, 1') de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado por que** los medios de regulación de presión (8) están conectados de manera estanca a la salida de la fuente de gas (7) y configurados para regular la presión del flujo de gas a la salida de la fuente de gas (7) a un valor de ajuste preestablecido, entre 1,2 y 1,6 bar, para proporcionar una presión predeterminada a la salida de la boquilla (3) de aproximadamente entre 1,0 y 1,5, preferiblemente 1,25 bar.

7. Dispositivo compacto (1, 1') de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, **caracterizado por que** el circuito neumático comprende además un primer sensor de presión (25) diseñado para medir la presión intermedia (P1) existente en la salida de los medios de regulación de presión (8); y un segundo sensor de presión (26) diseñado para medir la presión intermedia (P2) existente en la entrada a los medios de regulación del caudal (17), y **por qué** el circuito neumático también comprende medios de válvula de seguridad (9, 16) configurados para asegurar la evacuación del flujo de gas cuando la presión (P1, P2) detectada por los sensores de presión (25, 26) es más alta que el valor de presión ajustado en los respectivos puntos intermedios de medición.

8. Dispositivo compacto (1, 1') de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizado por que** comprende medios de control gobernados por un microprocesador (27) provisto de un software adecuado, configurado para procesar las señales detectadas por los sensores de presión (25, 26), durante una fase de disparo activada, y la señal del estado de carga de un medio de suministro eléctrico (24), con el fin de enviar una señal de actuación a una válvula solenoide (13) dispuesta aguas abajo de los sensores de presión (25, 26) para proyectar a través de la boquilla (3) un soplo controlado de gas, es decir, con condiciones preestablecidas de presión de salida y caudal durante un tiempo predeterminado aplicado en la dirección de la córnea de un sujeto.

9. Dispositivo compacto (1, 1') de acuerdo con la reivindicación anterior, **caracterizado por que** el microprocesador

(27) está equipado con unas comunicaciones de área personal (PAN), permitiendo su conexión con un dispositivo externo capaz de realizar acciones de lectura/escritura a través de una interfaz/aplicación para obtener información asociada a la identificación de cartuchos usando una tecnología de NFC.

10. Dispositivo compacto (1, 1') de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, **caracterizado por que** el soporte distanciador (5) es asimétrico y giratorio en torno a la boquilla de salida (3) para poder ser usado indistintamente en un ojo o el otro del sujeto.

11. Dispositivo compacto (1, 1') de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, **caracterizado por que** el borde periférico del soporte distanciador (5) previsto para entrar en contacto con la cuenca del ojo está recubierto por un elemento protector (6) fabricado de un material biocompatible, tal como silicona, con propiedades antibacterianas e hipoalergénicas para mayor higiene y confort.

12. Dispositivo compacto (1, 1') de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, **caracterizado por que** está conformado en dimensiones tales que lo hacen portátil y asible con una mano, en forma de pistola o similar, en donde la carcasa (2) está provista de una porción a modo de empuñadura (2a) y de un cuerpo principal (2b) en cuyo extremo frontal se encuentra la boquilla de salida (3) de los soplos de CO2, y estando el disparador (4) integrado en una zona de la carcasa (2).

13. Dispositivo compacto (1) de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado por que** la carcasa (2) comprende una parte desmontable situada en la zona de la empuñadura (2a), provista de una cavidad interior para la colocación de un cartucho (7) de CO2.

14. Dispositivo compacto (1') de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, **caracterizado por que** está conformado para ser acoplado a la barra de sujeción de instrumentos de una mesa de exploración oftalmológica común, y en donde el disparador comprende medios de accionamiento a distancia separados de la carcasa (2).

15. Kit para llevar a cabo un análisis de medición de la magnitud de flujo lagrimal, que comprende un dispositivo compacto (1, 1') de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a **14**, y un conjunto de tiras (40) de medición para llevar a cabo la realización del test de Schirmer, previstas para el diagnóstico de enfermedades oftalmológicas, en especial para la enfermedad de ojo seco, siendo dicha tira (40) de medición especialmente apta para ser usada para medir la magnitud de secreción lagrimal refleja máxima generada mediante el dispositivo (1, 1'), **caracterizado por que** la tira de medición está configurada por una tira (40) de papel de filtro milimetrado con una longitud mayor de 30 mm, cuyo extremo proximal está previsto para insertarse en el espacio entre la conjuntiva bulbar y el párpado (41) como una lengüeta con bordes redondeados para eliminar los ángulos punzantes y por ende evitar la irritación; y **por qué** la tira (40) de papel de filtro está esterilizada y la lengüeta (41) contiene una solución desecada de un anestésico ocular; en donde la tira (40) de papel de filtro tiene una anchura de aproximadamente entre 5 y 10 mm y una longitud total de aproximadamente 50 mm.

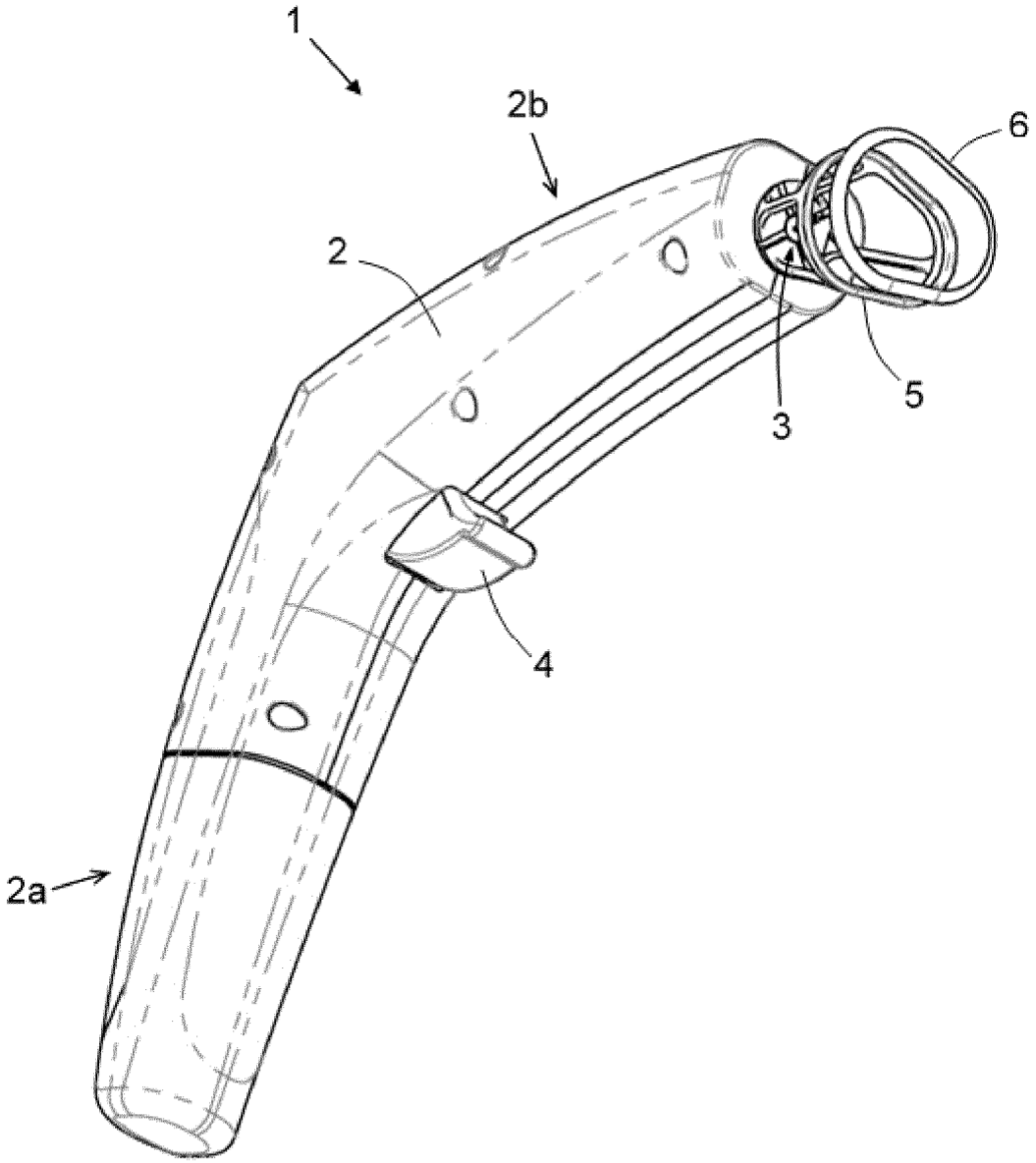


Fig. 1

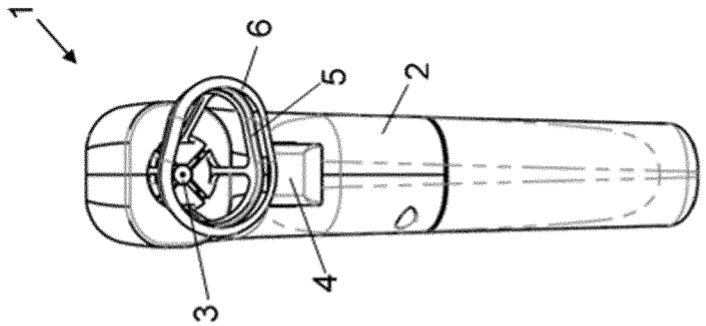


Fig. 3

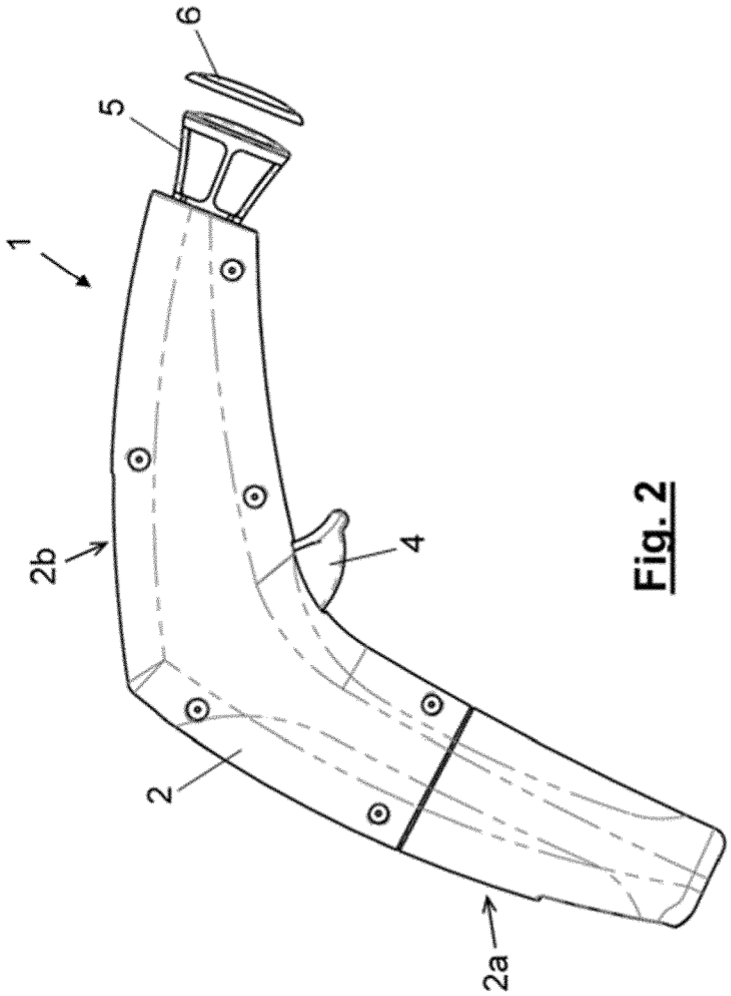


Fig. 2

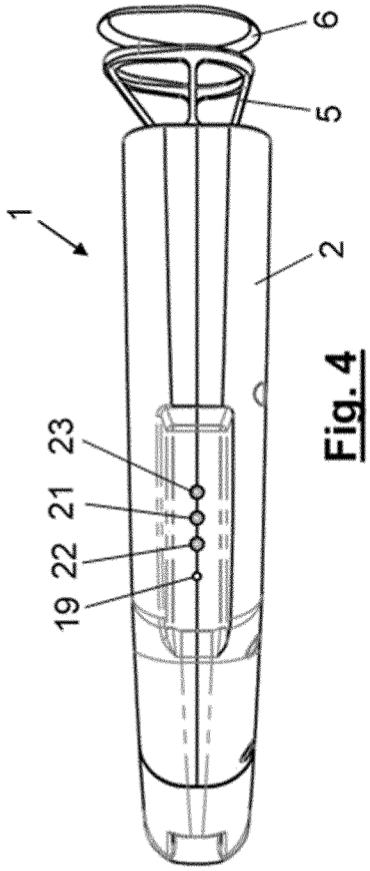


Fig. 4

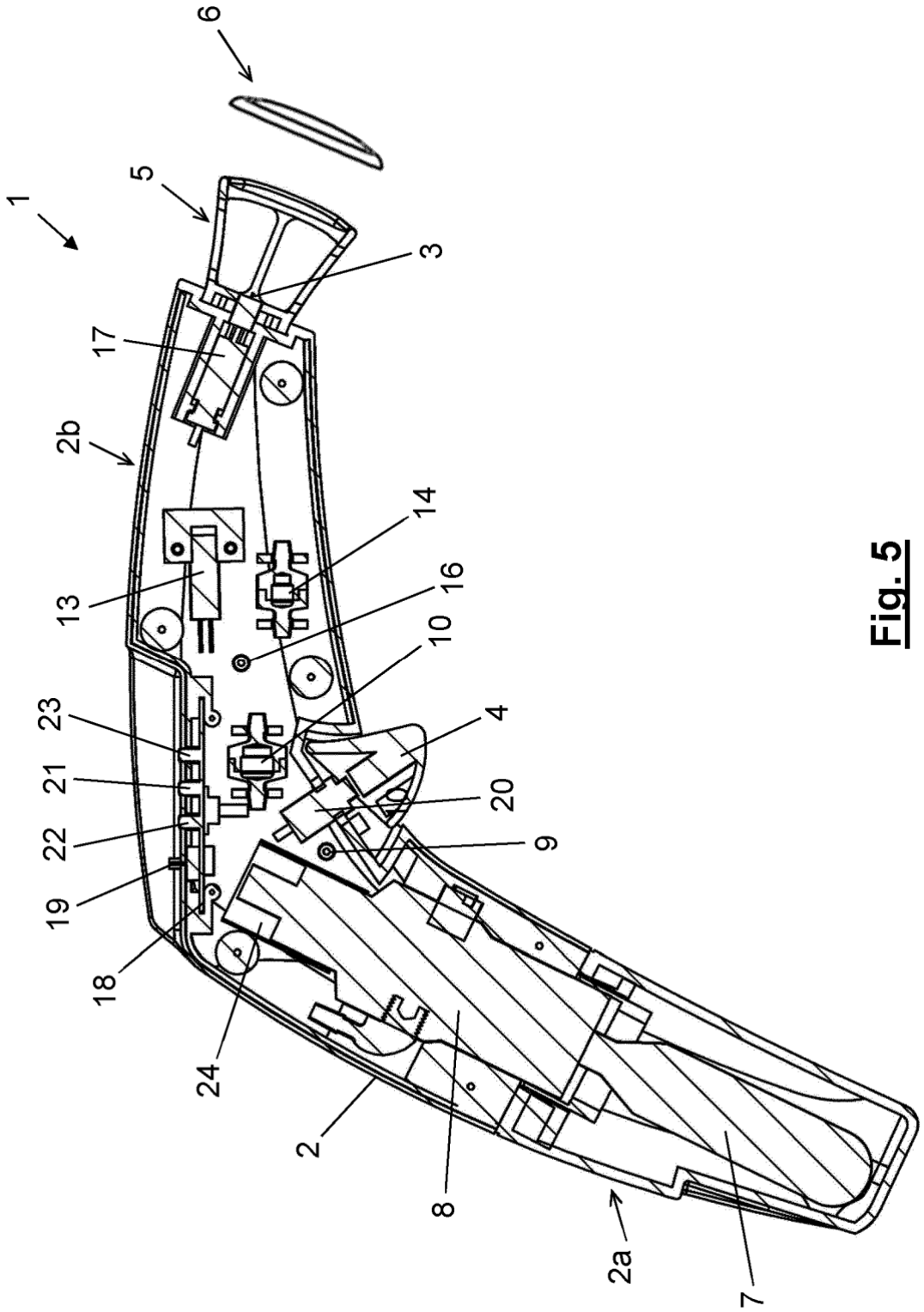


Fig. 5

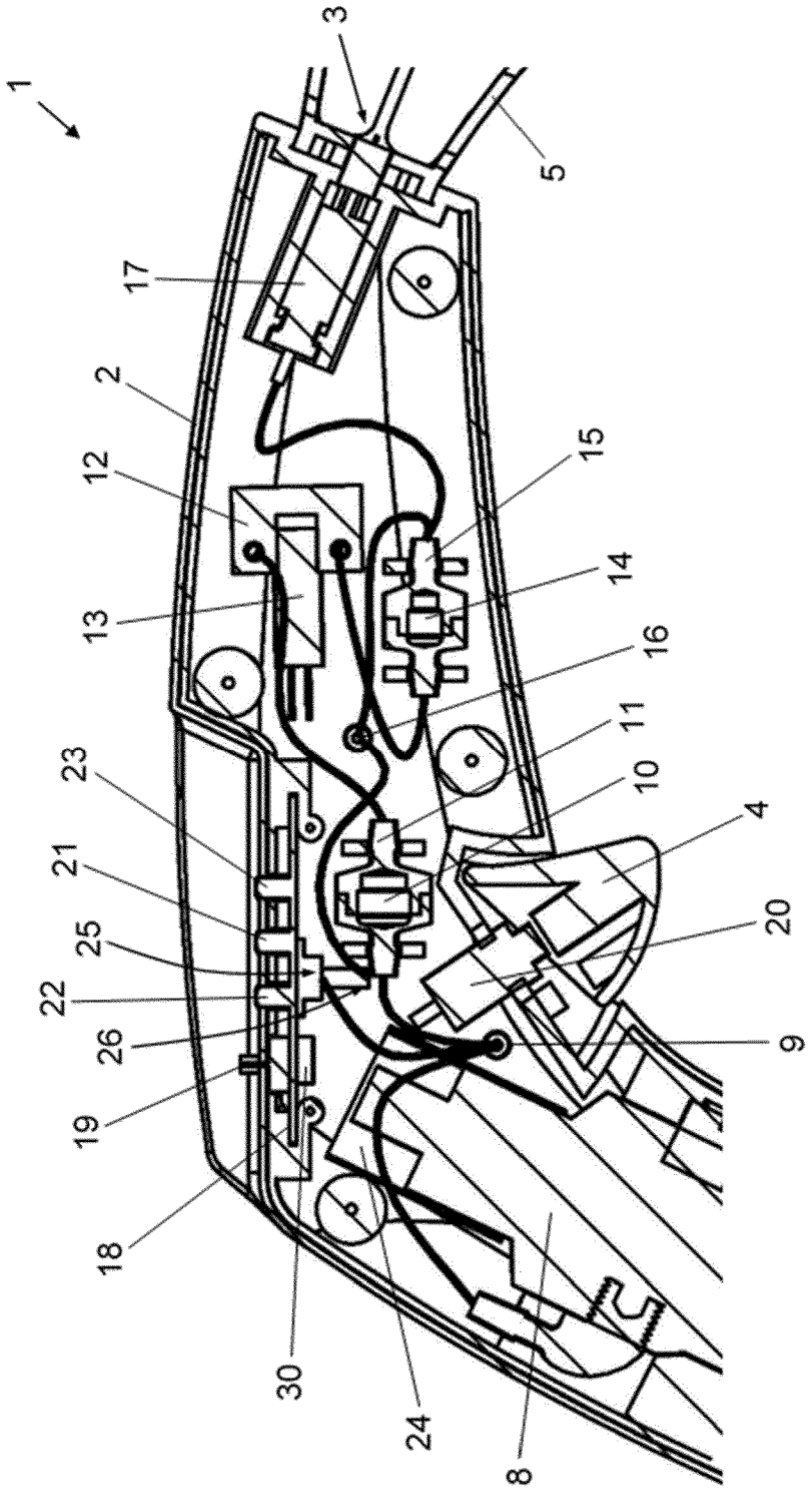


Fig. 6

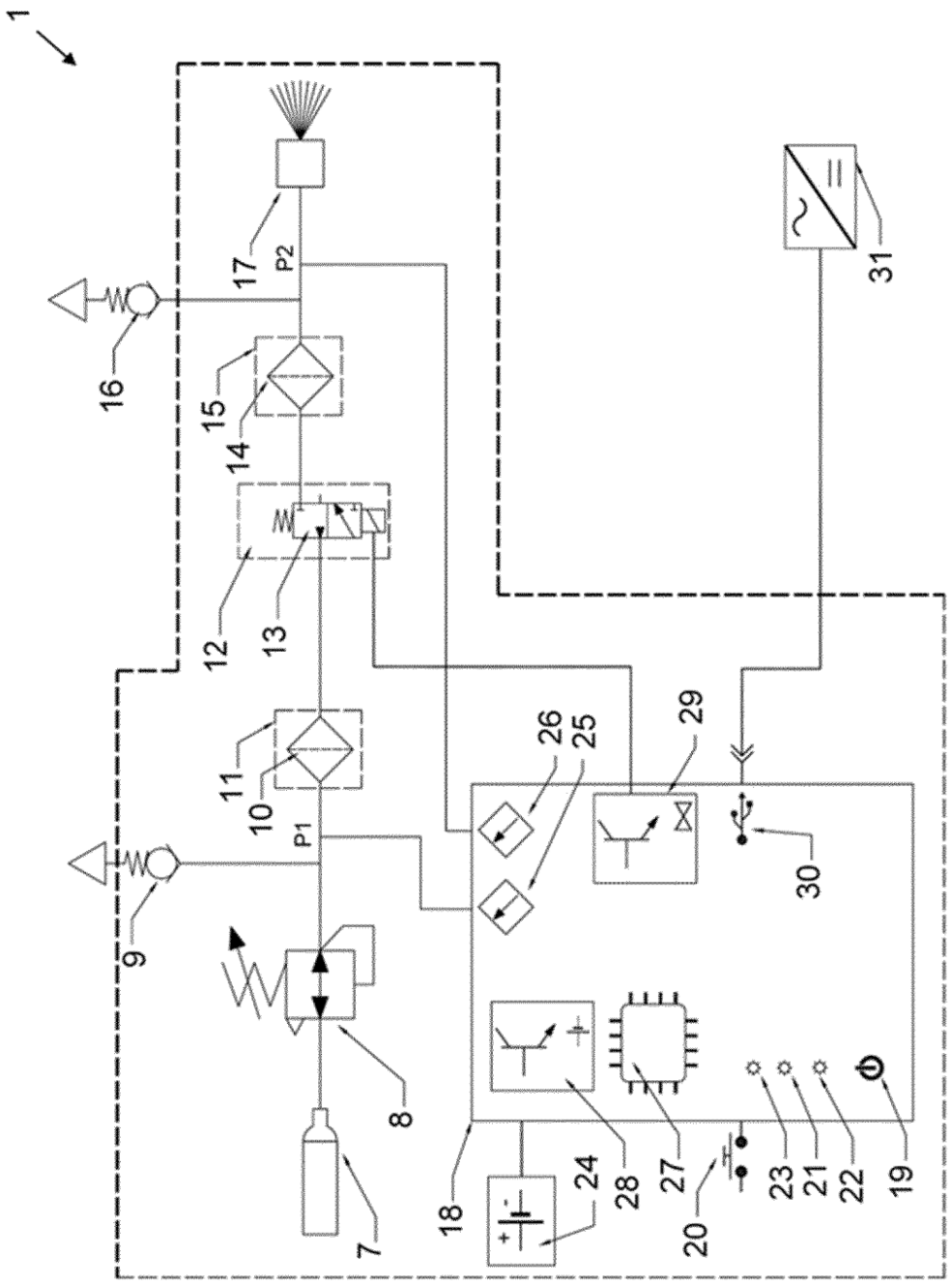

1
17
P2
16
15
14
12
13
11
10
P1
9
8
7
18
24
28
27
20
23
21
22
19
26
25
29
30
31

Fig. 7

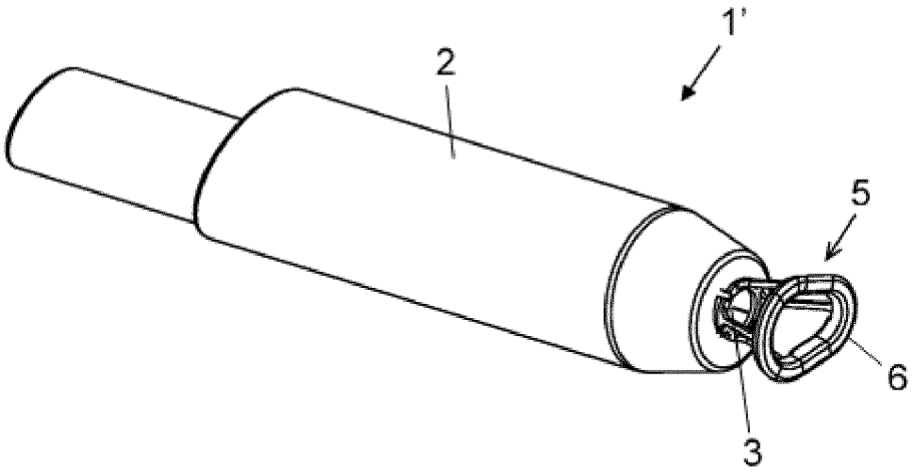


Fig. 8

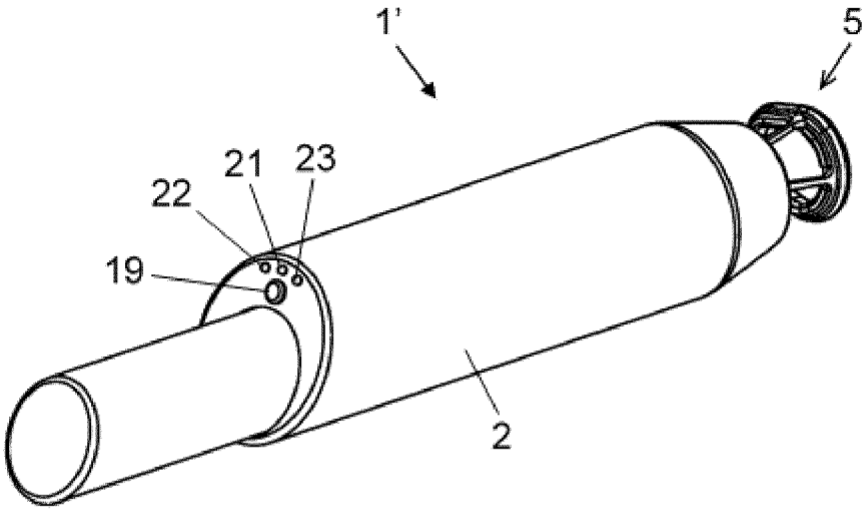


Fig. 9

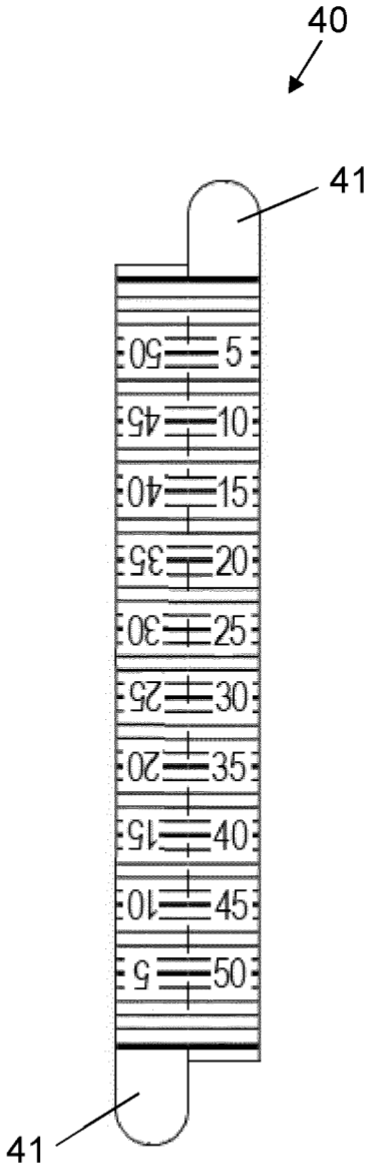


Fig. 10

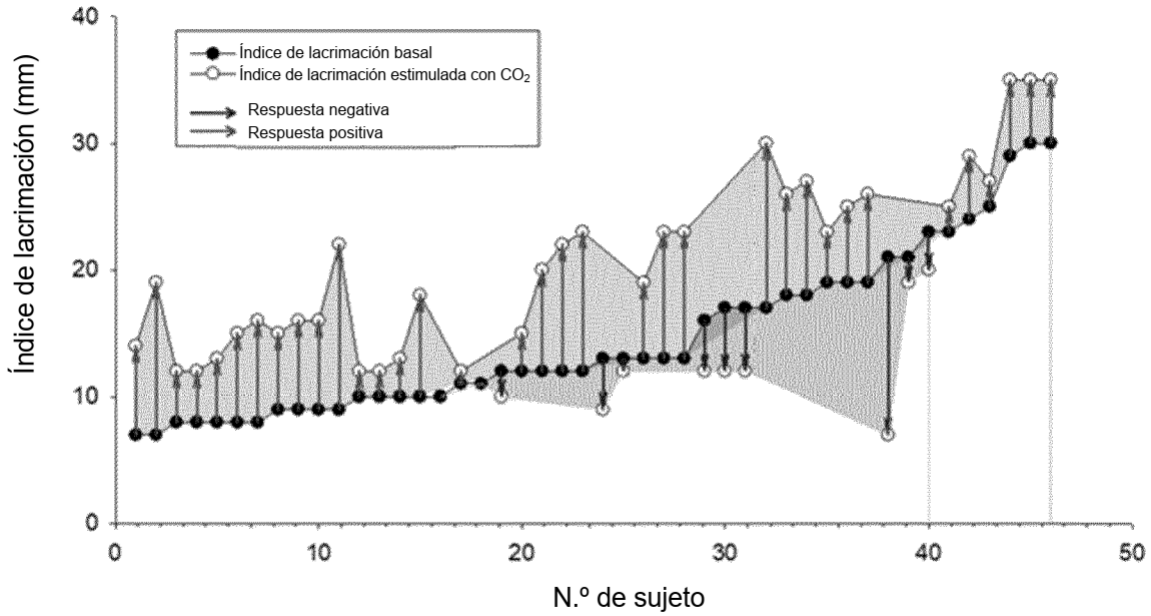

Índice de lacrimación basal
Índice de lacrimación estimulada con CO_2
Respuesta negativa
Respuesta positiva
Índice de lacrimación (mm)
N.º de sujeto
0
10
20
30
40
50

Fig. 11

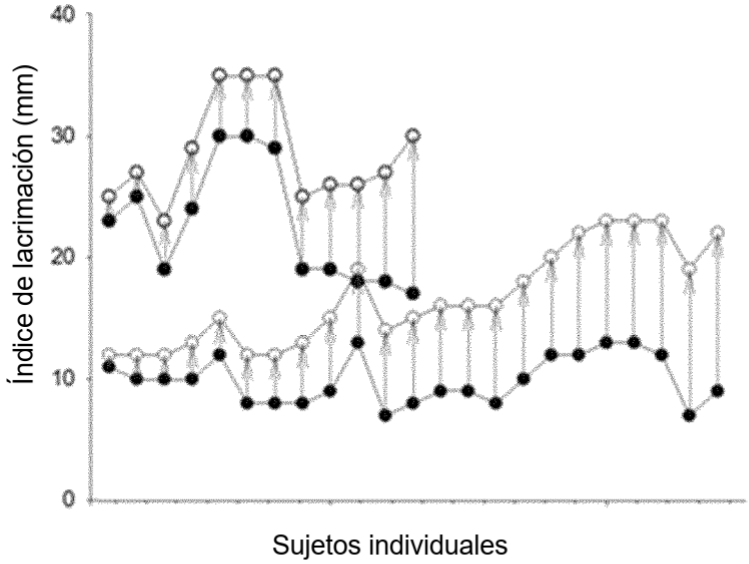

Índice de lacrimación (mm)
Sujetos individuales
0
10
20
30
40

Fig. 12

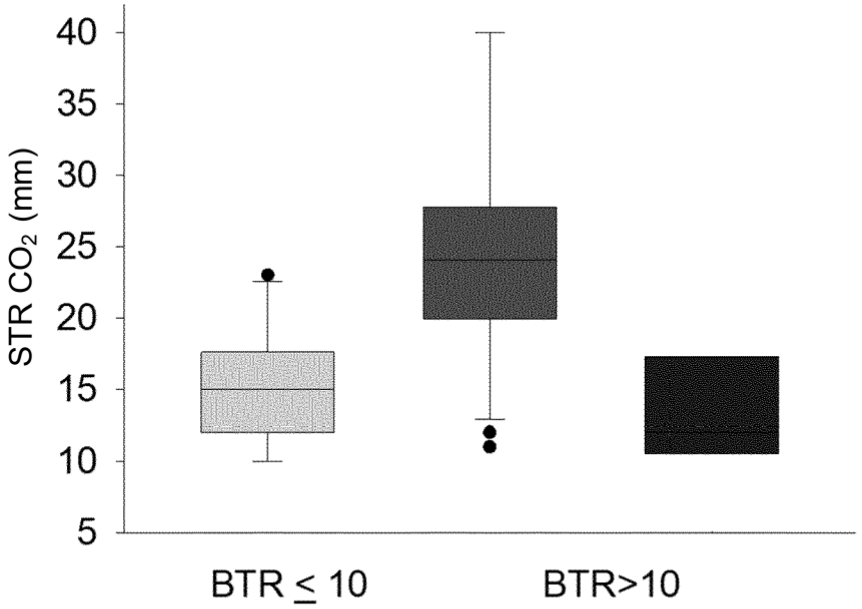


Fig. 13

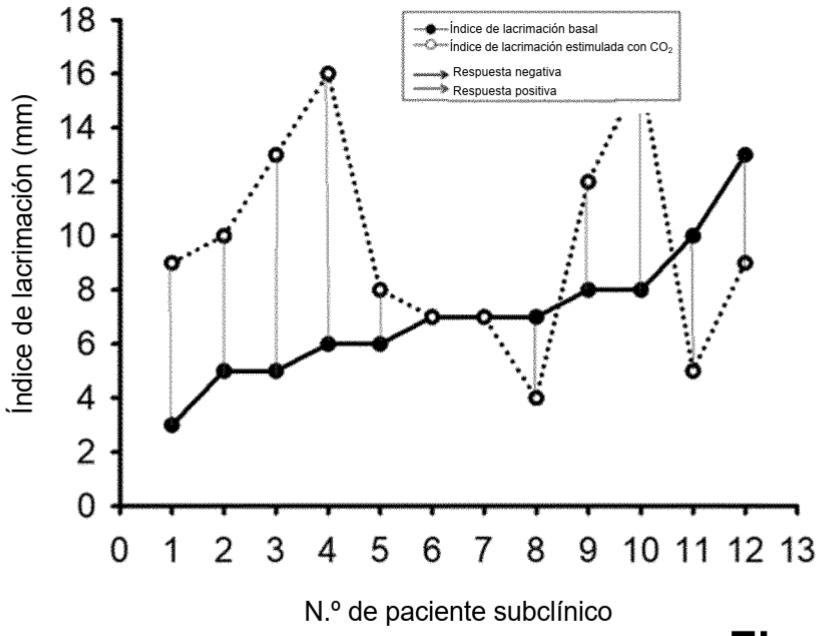

Índice de lacrimación basal
Índice de lacrimación estimulada con CO_2
Respuesta negativa
Respuesta positiva
Índice de lacrimación (mm)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
N.º de paciente subclínico

Fig. 14

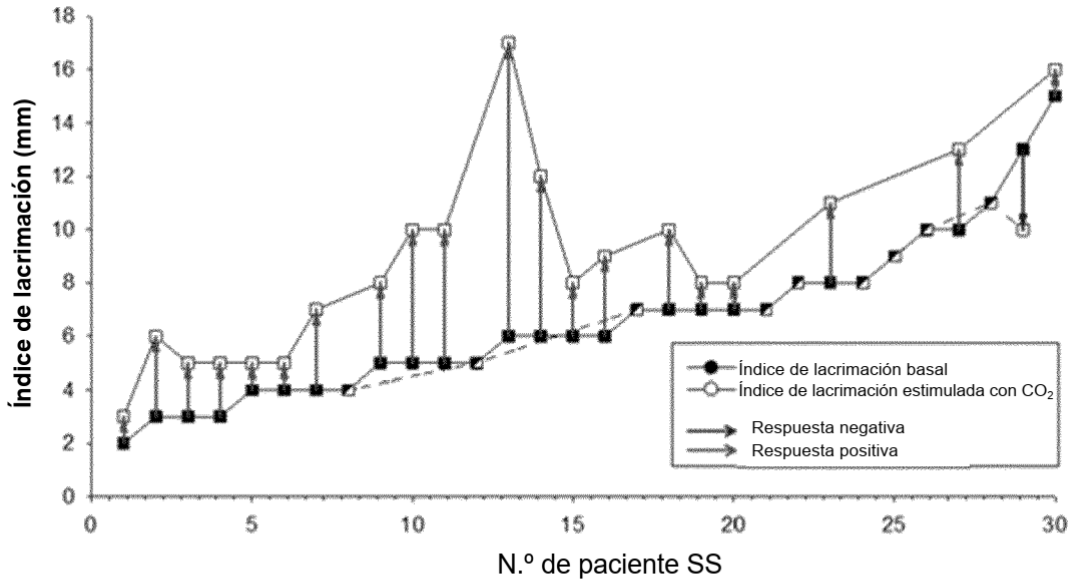

Índice de lacrimación basal
Índice de lacrimación estimulada con CO_2
Respuesta negativa
Respuesta positiva
Índice de lacrimación (mm)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18
0 5 10 15 20 25 30
N.º de paciente SS

Fig. 15

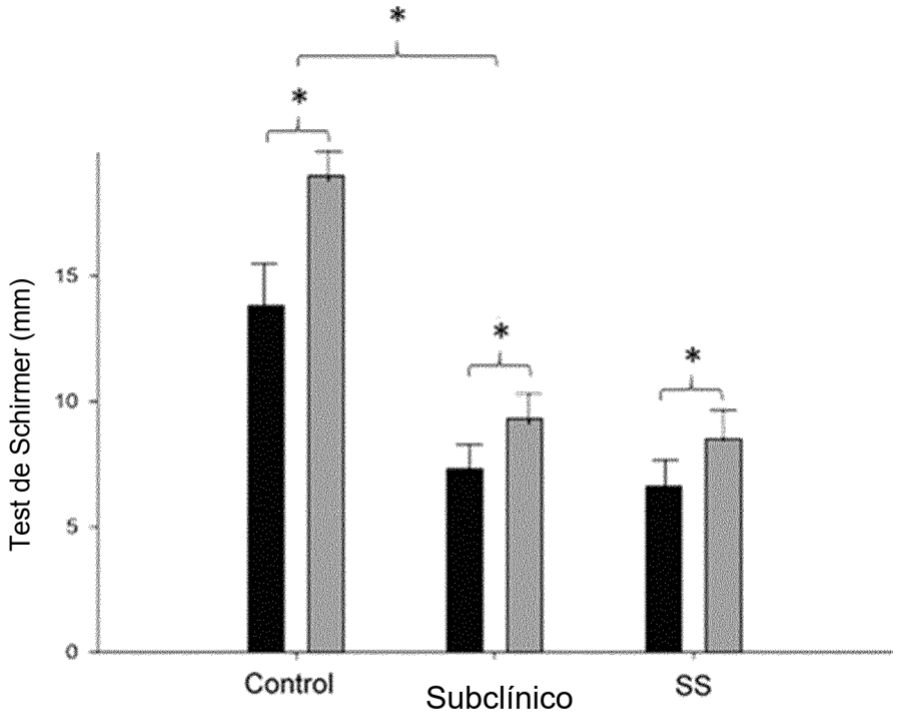


Fig. 16