

“ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE SÍNTOMAS Y SIGNOS EN SOS Y EFICACIA DE BLEFACALM[®] COMO TRATAMIENTO ”

Por:

Lucía Borja Vayá

María Cruz Miguéns

Álvaro García de la Cruz

Antonio Ríder Vázquez

Dirigido por:

Antonio Verdejo

Javier Pedregal

**MÁSTER EN OPTOMETRÍA CLÍNICA Y
TERAPIA VISUAL**

Septiembre 2019

***“Pregúntate si lo que estás haciendo hoy,
te llevará donde quieres llegar mañana”***

-Walt Disney

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, queremos agradecer a todos los miembros del Centro de Optometría Internacional por todos los esfuerzos que han hecho durante todo el año por compartir sus conocimientos, transmitir su pasión y convertirla en nuestra pasión. Estamos seguros que este año marcará un antes y un después en nuestra carrera profesional.

Asimismo, agradecer a todos los que han colaborado de una manera o de otra en este proyecto. Mención especial a nuestros tutores, Antonio Verdejo y Javier Pedregal, que nos han dedicado tiempo, apoyo, sabiduría y ganas, de forma que sin ellos no hubiera sido posible. Además, agradecer a todos los pacientes que han decidido participar de forma voluntaria, dedicando una parte de su tiempo para que nuestro proyecto saliera adelante.

Por otro lado, nos gustaría agradecer a los laboratorios que han ofrecido su material para que este proyecto tuviera sentido: a SBM (Italia) por la posibilidad de dejarnos usar un aparato puntero en el mercado como es el OSA[®] y a Tiedra farmacéutica por ofrecernos el tratamiento Blefacalm[®].

Agradecer a nuestros compañeros por compartir este año tan bonito y, al mismo tiempo, tan intenso que nos ha hecho crecer en nuestra carrera profesional.

Por último, agradecer a la Dra. Pilar Plou por hacer que el mundo de la optometría avance y podamos estar orgullosos de nuestra profesión.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. HIPÓTESIS	9
3. OBJETIVOS	11
4. TEMÁTICA DE APROXIMACIÓN	12
4.1. Anatomía de los párpados	12
4.1.1 Estructura	14
4.1.2 Glándulas de los párpados	18
4.1.3 Vasos sanguíneos	19
4.1.4 Nervios de los párpados	19
4.1.5 Pestañas	19
4.2 Aparato lagrimal	20
4.3. Película lagrimal	22
4.3.1 Dinámica de formación de la película lagrimal	26
4.3.2 Propiedades físicas de la lágrima	27
4.4. Síndrome de ojo seco (SOS)	27
4.4.1 Epidemiología del ojo seco	29
4.4.2 Fisiopatología del ojo seco	30
4.4.3 Clasificación del ojo seco	32
4.5. Factores de riesgo	34
4.6 Diagnóstico de ojo seco	35
4.6.1 Sintomatología	35
4.6.2. Pruebas objetivas	36
4.6.3. Protocolo de diagnóstico	45
4.6.4 Diagnóstico diferencial	47
4.7. Tratamientos	50
4.6.1 Lágrimas artificiales	53
4.6.2. Higiene palpebral	55
4.6.3. Suero autólogo	56
4.6.4 Terapia antiinflamatoria	56
4.6.5. Secretagogos	57
4.6.6. Cirugía	57
4.6.7 Suplementos nutricionales de omega-3	58

4.6.8 LipiFlow.....	59
4.6.9 Luz pulsada	59
5. MATERIAL Y MÉTODO.....	60
5.1 Población y muestra.....	60
5.1.1 Criterios de inclusión	60
5.1.2 Criterios de exclusión	61
5.2 Materiales.....	61
5.2.1 Cuestionarios.....	61
5.2.2 OSA [®] (SBM, Italia).....	62
5.2.3 Lámpara de hendidura.....	66
5.2.4 Consentimiento informado.....	66
5.2.5 Cuestionario personalizado	66
5.2.6 Hoja de recogida de datos.....	67
5.2.7 Blefacalm [®]	68
5.3 Metodología.....	69
5.3.1 Primera fase	69
5.3.2 Segunda fase.....	70
6. RESULTADOS.....	71
6.1 Características del paciente	72
6.2 Correlaciones	73
6.2.1 Correlación del OSDI con pruebas objetivas.....	73
6.2.2 Correlación entre pruebas objetivas	74
6.2.3 Correlación entre OSDI y espesor capa lipídica.....	76
6.2.4 Correlación de variables según edad	78
6.2.5 Correlación de variables según sexo.....	80
6.2.6 Comparación de variables antes y después de Blefacalm [®] (Tiedra farmacéutica, España)	83
7. DISCUSIÓN	87
8. CONCLUSIONES	93
9. BIBLIOGRAFÍA.....	95
10. ANEXOS	103

1. INTRODUCCIÓN

La prevalencia de ojo seco a nivel mundial se encuentra entre el 5 y el 30% (Duncan y Jeng, 2015). El síndrome de ojo seco (SOS) es consecuencia de una inestabilidad lagrimal, pudiendo provocar un daño potencial en la superficie ocular.

Dada la alta prevalencia de SOS en la actualidad y la gran controversia en su diagnóstico, se requiere la realización de pruebas subjetivas y objetivas que permitan observar si existe o no una relación entre ellas, y así poder abordar el tratamiento del SOS con mayor precisión.

Diferentes estudios (Begley et al., 2003; Wolffsohn et al., 2017) muestran una ausencia de relación lineal entre los síntomas y signos de sequedad ocular, por lo que es importante realizar un estudio exhaustivo para llevar a cabo un diagnóstico adecuado.

Para ello, los síntomas de SOS pueden ser recogidos mediante diferentes tipos de cuestionarios, entre los que destaca el test Ocular Surface Disease Index (OSDI).

Por otro lado, los signos de interés para evaluar la cantidad y calidad lagrimal incluirían: el patrón lagrimal, la altura del menisco lagrimal, el tiempo de rotura lagrimal no invasivo (NIBUT) y la meibografía. Dichos signos podrían ser evaluados gracias a nuevas tecnologías como el Ocular Surface Analyzer (OSA[®] (SBM, Italia)), el cual podría ser un método objetivo de medida adecuado para el diagnóstico de SOS.

Del mismo modo, el SOS destaca por tener una etiología multifactorial. Por ello, teniendo en cuenta que una de las principales causas de ojo seco es la disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) (Duncan y Jeng 2015; Yeotikar et al., 2016), se podría esperar que un tratamiento de limpieza palpebral junto a masaje como es Blefacalm® (Tiedra farmacéutica, España) mejore los síntomas y los signos en dichos pacientes con SOS.

2. HIPÓTESIS

La hipótesis de nuestro estudio se fundamenta en que los sujetos que presentan síntomas, podrían presentar signos asociados a ojo seco y viceversa. Asimismo, se espera que el tratamiento Blefacalm[®] (Tiedra farmacéutica, España) produzca una mejora en aquellos pacientes sintomáticos.

Por tanto, las hipótesis nula y alternativa serían las siguientes:

H_0 (hipótesis nula): los síntomas presentes en sujetos con ojo seco se relacionan con déficit acuoso y/o lipídico de la lágrima. El tratamiento Blefacalm[®] (Tiedra farmacéutica, España) mejora la calidad lagrimal, reduciéndose así los síntomas de ojo seco.

H_i (hipótesis alternativa): los síntomas presentes en sujetos con ojo seco no se relacionan con déficit acuoso y/o lipídico de la lágrima. El tratamiento Blefacalm[®] (Tiedra farmacéutica, España) no mejora la calidad lagrimal, manteniéndose los síntomas de ojo seco.

Por otro lado, mediante la búsqueda de diferentes estudios, se definieron el resto de hipótesis:

- El OSA[®] (SBM, Italia) permite observar una relación entre la toma de medidas objetivas y la sintomatología de ojo seco, lo cual implicaría que el OSA[®] (SBM, Italia) podría ser un método adecuado para el diagnóstico de SOS (George y Mohan, 2019).

- En cuanto a la comparación de las pruebas objetivas entre sí, el espesor de la capa lipídica podría estar relacionado con el porcentaje de pérdida de glándulas de Meibomio y el NIBUT (Blackie et al., 2009; Qi et al., 2017).
- En cuanto a la comparación de las pruebas en función del sexo, las mujeres podrían tener una mayor sintomatología respecto a los hombres, que podría verse reflejado en las pruebas lagrimales objetivas (Guillon y Maïssa, 2010; Ngo et al., 2018).
- La sintomatología y las diferentes capas lagrimales podrían verse modificadas con la edad (Arita et al., 2008; Guillon y Maïssa, 2010).

3. OBJETIVOS

Al comenzar este estudio, nos planteamos una serie de objetivos con la finalidad de conocer con mayor detalle las correlaciones existentes entre los signos y síntomas característicos del SOS. Por ello, en este trabajo hemos llevado a cabo un ensayo clínico con una serie de objetivos:

Objetivos principales:

- Conocer la relación entre la sintomatología del ojo seco y los resultados obtenidos mediante medidas objetivas de la película lagrimal con el OSA[®] (SBM, Italia).
- Analizar la existencia de correlación entre el tratamiento Blefacalm[®] (Tiedra farmacéutica, España) durante un mes y la mejora del SOS tanto de forma subjetiva como objetiva.

Objetivos secundarios:

- Comparar las diferentes pruebas objetivas entre sí para conocer la posible correlación existente entre ellas.
- Estudiar los resultados de las pruebas en función de variables como son el sexo y la edad.

4. TEMÁTICA DE APROXIMACIÓN

4.1. Anatomía de los párpados

Los párpados están formados por dos partes: una anterior, formada por piel y músculo estriado, y otra posterior, la capa tarsoconjuntival. Se puede observar dicha división a través de la línea de color gris en el borde libre del párpado. La piel de los párpados es la más fina de todo el cuerpo, sin grasa subcutánea. Tiene músculo subcutáneo estriado llamado orbicularisoculi (músculo orbicular) a través del cual pasa el tendón del elevador. El tendón se inserta en la parte inferior de la piel del párpado superior. El músculo es responsable del cierre rítmico involuntario de los párpados, llamado parpadeo.

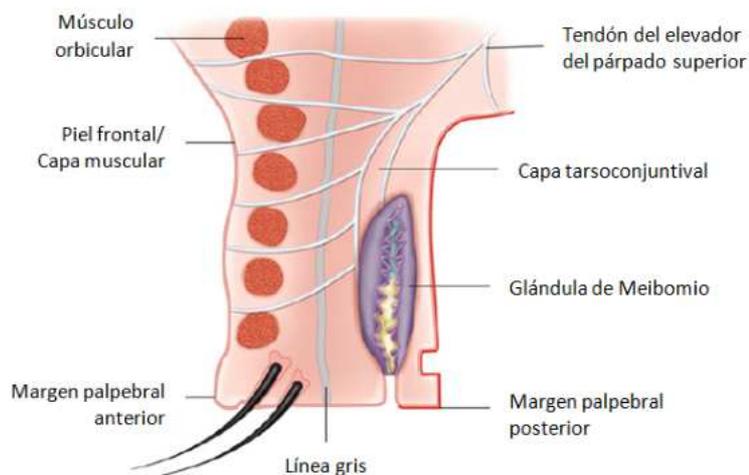


Fig.1. Anatomía palpebral (Ansari y Nadeem, 2016).

El borde libre tiene aproximadamente 2mm de grosor. En el borde anterior se encuentran los folículos pilosos de las pestañas, en los que se hallan las glándulas sebáceas de Zeiss. Antes del borde posterior, se encuentran las glándulas de Meibomio.

En dicho borde, se forma el menisco lagrimal, cubierto por una capa aceitosa formada gracias a las glándulas de Meibomio. La parte posterior de los párpados debe permanecer en contacto con el globo ocular en todas las posiciones de mirada.

La parte posterior, más dura, se llama tarso y da forma al párpado. El borde superior está unido al margen de la órbita superior mediante una lámina llamada septum orbitario. En el párpado superior, el septum orbitario superior está atravesado por el tendón del elevador del párpado superior; en el párpado inferior, el septum inferior está atravesado por una prolongación del músculo recto inferior, llamado músculo tarsal inferior. El tarso se encuentra adherido a la capa más interna de la conjuntiva palpebral. La integridad de las tres capas de la película lagrimal se mantiene gracias al parpadeo (Ansari y Nadeem, 2016).

Una de las funciones de los párpados es la de protección frente a lesiones o luz excesiva. En cuanto a la lágrima, los párpados tienen una doble función. El parpadeo extiende la película lagrimal sobre la córnea, protegiéndola de la deshidratación. Este es un reflejo rítmico, disparado por la evaporación, el cual vacía el saco conjuntival por su efecto de bombeo. En cuanto a irritaciones provocadas por la inflamación del segmento anterior (conjuntivitis, queratitis, escleritis o uveítis anteriores), el espasmo reflejo es producido por el músculo orbicular que provoca una apertura palpebral estrecha. Los extremos lateral y medial de los párpados se unen entre sí, formando el canto externo e interno. El canto externo es aproximadamente 2 mm más alto que el interno. El canto medial está separado del globo por una pequeña bahía llamada lago lagrimal, donde se puede ver un pliegue creciente en esta zona de la conjuntiva, llamado plica semilunaris.

El parpadeo puede ser espontáneo, reflejo o voluntario. El parpadeo espontáneo ocurre cada 3-8 segundos, con una duración de 0.3-0.4 segundos. Esta tasa de parpadeo se ve afectada por el ambiente, el estado emocional y algunas enfermedades. El parpadeo reflejo se produce en respuesta a estímulos táctiles (en córnea, pestañas, párpados y cejas), ópticos (deslumbramientos, objetos inesperados) y auditivos. El reflejo del parpadeo ante un estímulo táctil se realiza mediante un circuito neuronal simple mediante el nervio trigémino (vía aferente) y facial (vía eferente). El reflejo por deslumbramiento está mediado a nivel subcortical a través del núcleo supraóptico y el colículo superior, mientras que el reflejo de amenaza está mediado a nivel cortical. La información aferente para ambos reflejos se transmite a través del nervio óptico. El parpadeo voluntario suele tener mayor amplitud que el reflejo y el espontáneo (Ansari y Nadeem, 2016).

4.1.1 Estructura

Las capas del párpado desde la parte anterior a posterior son (Skalicky, 2016):

- A. Piel
- B. Tejido areolar subcutáneo
- C. Músculo orbicular (orbicularisoculi)
- D. Tejido areolar submuscular
- E. Tarso
- F. Músculo no estriado
- G. Membrana mucosa: conjuntiva palpebral

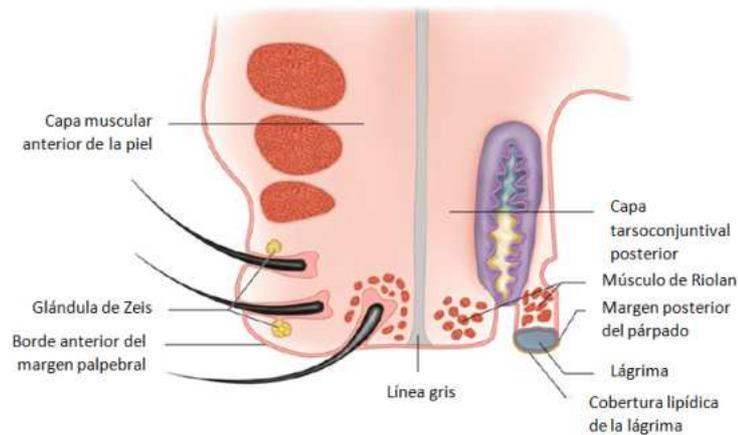


Fig.2. Capas muscular y tarsal del párpado. Representando la capa lagrimal con cobertura lipídica en el margen posterior del párpado y las diferentes glándulas anteriores y posteriores (Ansari y Nadeem 2016)

A. La piel

La piel de los párpados es la más delgada del cuerpo. Es muy elástica y se recupera fácilmente después de traumas. Cuando el ojo está abierto se forma un surco a lo largo del borde superior del tarso, llamado surco palpebral. Éste se forma debido al tendón del elevador del párpado superior.

B. Capa areolar subcutánea

La capa areolar subcutánea está formada por tejido conectivo sin grasa.

C. Músculo orbicular

La tercera capa es la orbicularisoculi, que interviene en el cierre rítmico involuntario del párpado superior. Las fibras musculares están dispuestas concéntricamente alrededor de la fisura palpebral. El músculo marginal se denomina músculo de Riolan. Está atravesado oblicuamente por los folículos de las pestañas, glándulas de Moll y glándulas de Meibomio.

D. Tejido areolar submuscular

El tejido areolar submuscular se halla entre el músculo orbicular y la placa del tarso. Se comunica por arriba con el estrato subaponeurótico del cuero cabelludo. Los nervios principales de los párpados se encuentran en este tejido areolar. En el párpado inferior, este tejido se encuentra en un espacio pequeño, el espacio preseptal. En el párpado superior, el elevador del párpado superior divide el espacio en el que se encuentra este tejido en pretarsal y preseptal. El espacio pretarsal es pequeño y contiene la arcada arterial periférica. El espacio preseptal es triangular con una sección vertical. Delante de él, está el músculo orbicular y, detrás, está el tabique y las fibras tendinosas del elevador del párpado superior que perforan el músculo orbicular.

E. Tarso

El tarso es una capa fibrosa que da forma a los párpados. Consta de una parte central, muy gruesa y dura y una parte periférica más delgada, llamada fascia palpebral o tabique orbitario. El tarso superior tiene forma de media luna y es mucho más grande: 11 mm de altura en su centro. El inferior tiene solo 5 mm de altura, ambos con 1 mm de grosor.

Tiene una superficie anterior y una posterior, y un borde libre y uno adjunto. El extremo medial está separado del orbicular por medio de tejido areolar suelto, de modo que el músculo se mueve libremente sobre el tarso. La superficie posterior es cóncava y está alineada con la conjuntiva palpebral adherente. El borde libre, que forma el margen del párpado, tiene aproximadamente 2 mm de ancho.

Los extremos lateral y medial de las placas tarsales están unidos al margen orbitario por estructuras fibrosas llamadas ligamento palpebral lateral y medial. Estas placas tarsales contienen glándulas sebáceas, llamadas glándulas de Meibomio. Están dispuestas verticalmente paralelos entre sí, en ángulo recto con el margen del párpado. Hay 25 de ellas en el tarso superior y 20 en el inferior. Las pequeñas aberturas de los canales se pueden ver en los bordes libres de los párpados. En la eversión de párpados, se pueden observar fácilmente a través de la conjuntiva palpebral como rayas amarillas.

F. Músculo no estriado

En el párpado superior, la división del tendón del elevador del párpado superior se encuentra en el septum orbitario y se adhiere al borde superior del tarso superior, denominado músculo de Müller. En el párpado inferior, la prolongación del músculo recto inferior se adhiere al borde inferior del tarso después de atravesar el tabique orbitario, lo que se denomina músculo tarsal inferior. El músculo de Müller y el músculo tarsal inferior son inervados por el nervio simpático cervical, lo que explica la ptosis en el síndrome de Horner.

G. Conjuntiva palpebral

La conjuntiva tarsal está firmemente adherida a la superficie interna de ambos tarsos.

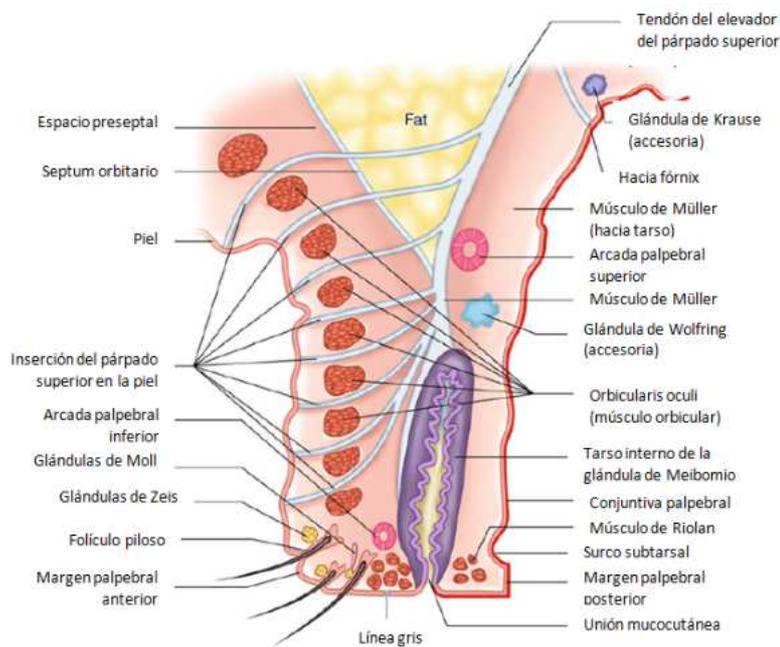


Fig. 3. Sección vertical del párpado superior mostrando el margen posterior del párpado, la zona anterior con los folículos pilosos y las glándulas de Zeiss, las de Moll y las glándulas de Meibomio. Se observan las múltiples inserciones del tendón del elevador del párpado superior (Ansari y Nadeem, 2016)

4.1.2 Glándulas de los párpados

- A. Glándulas de Meibomio, ya descritas anteriormente.
- B. Glándulas de Moll: tienen una longitud de 1 a 2 mm y consisten en glándulas sudoríparas en espiral, simples, colocadas oblicuamente en contacto y paralelas a los bulbos de los cilios. El conducto pasa a través de la dermis y epidermis y puede terminar entre dos pestañas o puede abrirse hacia el conducto de una glándula sebácea de Zeiss.
- C. Glándulas sebáceas de Zeiss: unidas directamente a los folículos de las pestañas (Ansari y Nadeem, 2016).

4.1.3 Vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos de los párpados derivan de las arterias oftálmica y lagrimal por sus ramas medial y lateral. Las venas de los párpados son más grandes y más numerosas que las arterias y están dispuestas en conjuntos pretarsal y post-tarsal, formando un plexo denso. Los vasos linfáticos también están dispuestos en plexos pre y post-tarsales. Los post-tarsales drenan la conjuntiva y las glándulas tarsales, mientras que los pretarsales drenan la piel y las estructuras de la piel. Los laterales drenan hacia los nódulos preauriculares y parótidos y los mediales hacia los ganglios submandibulares (Ansari y Nadeem, 2016).

4.1.4 Nervios de los párpados

El músculo orbicular es inervado por el nervio facial. El elevador del párpado superior por la división superior del tercer nervio craneal y los músculos no estriados por el nervio simpático. El párpado superior es inervado por el nervio supraorbitario. El párpado inferior recibe inervación del nervio infraorbitario (Ansari y Nadeem, 2016).

4.1.5 Pestañas

Las pestañas son órganos sensoriales, donde su estimulación produce el reflejo de un parpadeo. Estos se hallan en los márgenes de los párpados, siendo su valor entre 100 y 150 en el párpado superior y 75 en el párpado inferior y se reemplazan cada 3–5 meses (Ansari y Nadeem, 2016).

4.2 Aparato lagrimal

El aparato lagrimal consta de dos divisiones. La primera es la parte secretora, que es la responsable de la producción de lágrima, y la segunda es la parte de drenaje. La parte secretora incluye la glándula lagrimal principal, ubicada en la parte lateral del techo de la órbita, y dos glándulas lagrimales accesorias, llamadas Krause y Wolfring. Estas últimas se encuentran cerca del fórnix y carecen de conductos. Se conocen como secretores basales porque sus secreciones son normalmente suficientes para mantener la salud de la córnea. La glándula principal, con forma de almendra, está dividida por la aponeurosis del elevador en una parte orbitaria más grande y una palpebral más pequeña. La parte palpebral más pequeña se puede visualizar invirtiendo el párpado superior. Ésta actúa cuando hay un estrés emocional o irritación física. La glándula principal entra en acción en situaciones emocionales, mientras que de manera rutinaria las secreciones de las glándulas accesorias son suficientes para el funcionamiento normal. No hay drenaje a la nariz de manera cotidiana (Ansari y Nadeem, 2016).

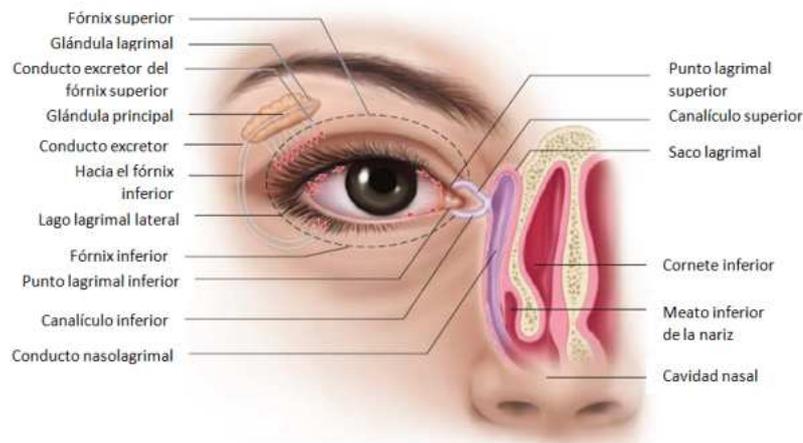


Fig.4. Aparato lagrimal: parte secretora y drenaje (Ansari y Nadeem 2016)

En cuanto a su estructura, el drenaje lagrimal empieza en el punto, una abertura de 0.3 mm localizada en el margen medial de los párpados superior e inferior. La capilaridad y la succión causadas por la contracción del músculo orbicular tras el parpadeo hacen que la lágrima entre en el punto lagrimal (Ansari y Nadeem, 2016). Éste se abre hacia el canalículo, un túbulo de 10 mm que atraviesa el párpado medial. Dichos canalículos están rodeados por fibras del músculo orbicular. En el 90% de las personas, los canalículos superior e inferior se fusionan para formar un canalículo común justo antes de entrar en el saco lagrimal. La válvula de Rosenmüller evita en gran parte el reflujo del saco. El saco lagrimal se continúa con el conducto nasolagrimal, que se abre hacia el meato inferior de la nariz, donde la válvula de Hasner, que se encuentra en el extremo nasal del conducto, evita el reflujo (Skalicky, 2016).

El control de la secreción de la glándula lagrimal se realiza mediante inervación por fibras simpáticas y parasimpáticas. La inervación parasimpática utiliza neurotransmisores que estimulan los receptores colinérgicos en las células secretoras lagrimales. Esto controla el contenido en agua, electrolitos y proteínas de la secreción. La inervación simpática está presente en menor proporción en cuanto al control de la secreción de la glándula lagrimal. Usan neurotransmisores para estimular receptores adrenérgicos alfa y beta en las células secretoras lagrimales. La estimulación provoca la constricción de los vasos sanguíneos locales y la contracción de células mioepiteliales.

En cuanto a la secreción de lágrimas reflejas, se produce a través de estimulación central o periférica. La periférica (en córnea, conjuntiva, nariz...) está mediada por el nervio trigémino como vía aferente. Los estímulos centrales pueden estar relacionados con la luz (la vía aferente será mediante el nervio óptico) o la emoción. Los nervios parasimpáticos y simpáticos forman las vías aferentes (Skalicky, 2016).

4.3. Película lagrimal

La parte externa del globo ocular en contacto con el medio ambiente está constituida por la conjuntiva bulbar y el epitelio corneal, y se encuentra cubierta y lubricada por la película lagrimal preocular.

La película lagrimal se considera la primera superficie refractiva en la cual la luz entra en el sistema visual generando una interfase lisa entre el aire y el epitelio corneal. Proporciona el mantenimiento de la lágrima y una estabilidad óptica, y al mismo tiempo ofrece protección, oxigenación e hidratación a la córnea. Una irregularidad en la composición o funcionamiento de la lágrima puede llevar a una anomalía en la conjuntiva, párpados o incluso disminución de la transparencia corneal. Tanto la conjuntiva palpebral como la bulbar y la córnea están cubiertas por dicha película.

La película lagrimal se divide en cuatro partes:

1. La película lagrimal marginal que cubre las zonas húmedas del párpado, por detrás de la capa lipídica secretada por las glándulas tarsales.

2. La parte que cubre la conjuntiva palpebral.
3. La parte que cubre la conjuntiva bulbar.
4. La película lagrimal precorneal que cubre la córnea.

El sistema encargado de mantener la película lagrimal es el aparato lagrimal, que al mismo tiempo tiene componentes secretores, excretorios y de distribución. El componente secretor está formado por la glándula lagrimal principal, las glándulas lagrimales accesorias, las glándulas sebáceas de los párpados, las células caliciformes y diferentes secretores mucínicos de la conjuntiva. En definitiva, el componente secretor constituye la lágrima acuosa, los lípidos y el moco.

La lágrima presenta un 98,2% de agua y un 1,8% de sólidos. Ésta se mantiene a través del aparato lagrimal gracias a su composición de oxígeno, metabolitos, electrolitos, péptidos antimicrobianos, proteínas e inmunoglobulinas solubles que protegen a la superficie ocular de posibles infecciones (Garg, 2008).

El modelo propuesto por Wolff describe tres capas de la película lagrimal de exterior a interior: capa lipídica, capa acuosa y capa mucosa (Holly y Lemp, 1977) (figura 5).

El conjunto de las tres capas tiene una serie de funciones en común. Todas ellas son bacteriostáticas, ya que presentan lisozimas y gammaglobulinas que modifican las paredes bacterianas. Otra de las características comunes es su función lubricante de la córnea, conjuntiva y la pared interna del párpado. Además, todas protegen el globo ocular de agentes extraños y se encargan de la excreción de productos metabólicos de desecho.



Fig. 5. Estructura de la película lagrimal (Mayorga, 2008)

La capa lipídica es la capa más superficial de la lágrima cuya función principal es reducir la tensión superficial de la película lagrimal, disminuyendo así dicha tensión aproximadamente a dos tercios de la del agua para estabilizar la película lagrimal en la superficie de la córnea (Miller, 1969). En esta capa, se segregan unas glándulas sebáceas holocrinas que se encuentran en los párpados tarsales, llamadas glándulas de Meibomio, y las glándulas sebáceas accesorias de Zeiss y Moll. Dichas glándulas de Meibomio están compuestas por lípidos polares y no polares que contienen colesterol, ésteres de cera, diésteres, triglicérol, colesterol libre, ácidos grasos libres y fosfolípidos (Green-Church et al., 2011). Esta secreción se extiende sobre la capa lipídica de la película lagrimal, retrasa la evaporación de la capa acuosa y evita que se derrame la lágrima formando una barrera sobre los bordes palpebrales y protegiendo así el ojo de los agentes microbianos y la materia orgánica (Pearlman et al., 2015). Además, lubrica los párpados cuando se deslizan sobre la superficie ocular.

Dicha capa está formada por una subcapa externa de lípidos hidrófobos no polares con un espesor medio entre 33-40 nm y por otra subcapa subyacente de lípidos anfifílicos polares con un grosor medio entre 2-9 nm en contacto con la capa acuosa (Butovich, 2009). El grosor estimado de esta capa mediante mediciones interferométricas se estima entre 15-160 nm con un valor medio de 42 nm con diferentes homogeneidades (manchas, copos de nieve...) (Ewen King-Smith et al., 2010).

La capa acuosa es la capa intermedia de la lágrima, situada entre la capa lipídica y la capa mucosa. Principalmente es producida por la glándula lagrimal principal junto con las glándulas lagrimales accesoria de Krause, ubicada en la conjuntiva de los fondos de saco, y las glándulas lagrimales accesorias de Wolfring, localizadas en la conjuntiva tarsal. Está compuesta por agua, electrolitos, metabolitos, proteínas, agentes antimicrobianos, citoquinas, vitaminas e inmunoglobulinas. Entre los electrolitos disueltos se encuentran el sodio y el cloro en alta concentración, los cuales generan una osmolaridad concreta con el objetivo de conseguir una adecuada hidratación corneal e integridad epitelial. Además, dicha capa proporciona oxígeno al epitelio corneal para favorecer su metabolismo, y ayuda a la eliminación de cuerpos extraños e infecciones con proteínas como la lisozima, lactoferrina y lipocalina junto con inmunoglobulinas. Esta capa es la más gruesa y supone volumétricamente el principal componente de la película lagrimal con un espesor medio entre 6,5-10 μm .

La capa mucosa es la capa más interna de la película lagrimal, está formada por el mucus secretado a partir de las células caliciformes y por las criptas de Henle y las glándulas de Manz.

Dicho mucus es una combinación de lipoproteínas, glicoproteínas y proteínas, y favorece la dispersión de la lágrima de manera homogénea y uniforme durante el parpadeo. La mucina es el componente glicoproteico del mucus y se adhiere a moléculas tanto hidrofílicas como hidrofóbicas. La función principal de dicha capa consiste en el mantenimiento de la estabilidad de la película lagrimal que se adhiere sobre el epitelio corneal y una adecuada protección de los ojos frente a cuerpos extraños. Esta capa presenta un espesor de 0,2 a 0,4 μm y se adsorbe sobre la superficie epitelial de la córnea y la conjuntiva, lo que las vuelve hidrófilas y adopta el aspecto con relieve de las microvellosidades de las células epiteliales superficiales que cubre.

4.3.1 Dinámica de formación de la película lagrimal

La capa lipídica de la película lagrimal es comprimida por los bordes palpebrales al cerrar los párpados. Esta compresión provoca un gran aumento del espesor de la capa lipídica hasta lograr un grosor de 0,1 mm. Los párpados y la superficie ocular se mantienen lubricados mediante la capa acuosa. Al abrir los párpados, inicialmente se crea una superficie lagrimal acuosa sobre la que se propaga velozmente el lípido comprimido; por lo que la capa lipídica es la primera en extenderse tras el movimiento de los párpados. Seguidamente, se disponen sobre la película lagrimal el exceso de lípidos y las macromoléculas asociadas de forma más lenta en comparación con la velocidad de extensión de la capa lipídica.

4.3.2 Propiedades físicas de la lágrima

La lágrima tiene un índice de refracción de 1,357 y presenta un pH propio de cada individuo con unos valores medios de 7,3 a 7,7. Tras el cierre de los párpados durante un tiempo extenso, el pH se vuelve más ácido (cerca de 7,25) debido posiblemente al dióxido de carbono generado por la córnea. En lo que se refiere a la presión osmótica de la lágrima, depende especialmente de los electrolitos y es aproximadamente 305 mOsm/kg, lo que corresponde a cloruro de sodio al 0,95%. Tras el cierre palpebral durante un largo periodo, se observa una disminución a unos 285 mOsm/kg con un volumen de cloruro de sodio al 0,89%, explicando la menor evaporación. La lágrima se vuelve más hipertónica y, como consecuencia, se produce una mayor deshidratación corneal cuando el componente acuoso de la lágrima disminuye. Por lo tanto, al cerrar los párpados, la película lagrimal se mantiene en equilibrio osmótico con la córnea y no se produce evaporación. Sin embargo, cuando se abren los párpados, hay evaporación, incrementando así la tonicidad lagrimal y creándose un gradiente osmótico del humor acuoso hacia la película lagrimal mediante la córnea.

4.4. Síndrome de ojo seco (SOS)

El SOS es una enfermedad ocular multifactorial cada vez más común en la población. Su prevalencia ha aumentado considerablemente en los últimos 30 años. Los estudios de prevalencia del SOS se han dificultado debido a la ausencia de una definición estandarizada para esta alteración ocular, así como la discrepancia existente entre signos y síntomas.

La primera definición de ojo seco fue publicada en 1995 por el instituto nacional del ojo (NEI). En dicha definición, cabe destacar que se utilizó el término “trastorno” y no “enfermedad”. La definición exacta fue la siguiente:

“El ojo seco es un trastorno de la película lagrimal debido al déficit lagrimal o a una evaporación lagrimal excesiva que causa daño en la superficie ocular interpalpebral y se asocia a los síntomas del malestar ocular” (Craig et al., 2017).

Más tarde, en 2007, se publicó la primera definición de ojo seco basada en un consenso internacional. Fue publicada por el TFOS DEWS I (Tear Film & Ocular Surface Society – DryEye Workshop I), definiéndose por primera vez el ojo seco como una “enfermedad” y no como un “trastorno”. La definición literal fue la siguiente:

“El ojo seco es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que provoca síntomas y molestias, alteración visual e inestabilidad de la película lagrimal con daños potenciales en la superficie ocular. Va acompañada de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular” (Craig et al., 2017).

En esta nueva definición, se dio bastante importancia a los síntomas asociados a la sequedad ocular y a la hiperosmolaridad de la película lagrimal. En el SOS, se produce el aumento de la osmolaridad por disminución de la secreción de agua o por aumento de la evaporación (figura 6). Dicha hiperosmolaridad podría ser la causante de la inflamación de la superficie ocular (Potvin et al., 2015; Craig et al., 2017).

En la actualidad, la definición vigente del SOS es la que publicó el TFOS DEWS II en 2017:

"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" (Craig et al., 2017).

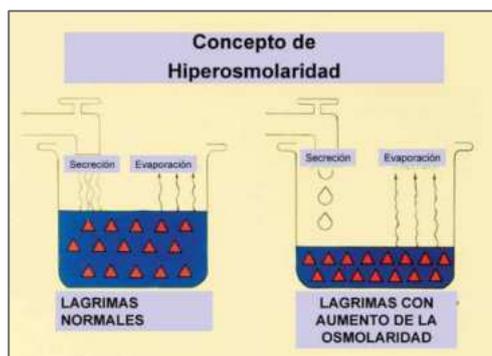


Fig. 6. Concepto de hiperosmolaridad ocular (Merayo Lloves, 2008).

4.4.1 Epidemiología del ojo seco

Según publicó el TFOS DEWS II en 2017, basándose en un meta-análisis, la prevalencia de SOS varió de 5 a 50%. La prevalencia de signos fue mayor y más variable que los síntomas. El meta-análisis confirmó que la prevalencia aumenta con la edad, siendo los signos los que mostraron un aumento mayor por década respecto a los síntomas. Además, las mujeres tienen una mayor prevalencia de SOS que los hombres, aunque las diferencias se vuelven significativas solo con la edad. En cuanto a la raza, la etnia asiática fue un factor de riesgo consistente.

Por otro lado, la carga económica y el impacto del SOS en la visión, la calidad de vida, la productividad laboral, el impacto psicológico y físico del dolor son considerables, especialmente los costos debido a la reducción de la productividad laboral. A pesar de que el SOS es menos común en jóvenes, se ha notificado una alta tasa de prevalencia en sujetos más jóvenes y en escolares, lo que sin duda plantearía la realización de más estudios en este grupo de edad y la evaluación de posibles factores de riesgo, como el uso de dispositivos digitales como el ordenador o el móvil que provocan una disminución en el parpadeo debido a un incremento de la atención, que conlleva a una mayor evaporación de la lágrima (Stapleton et al., 2017).

4.4.2 Fisiopatología del ojo seco

La formación de la película lagrimal se basa en un fenómeno de “humectabilidad”. El epitelio corneal y el conjuntival deben estar completamente humedecidos por la capa acuosa de la lágrima. Para que esta humidificación sea completa, se precisa que la tensión superficial de la capa acuosa en la interfase con el epitelio sea menor que la tensión superficial del epitelio expuesto al medio, de forma que cualquier alteración de la tensión superficial hará que la película lagrimal no se adhiera de forma correcta a la superficie ocular y, por tanto, no desarrolle su función protectora.

Los mucopolisacáridos de la capa mucosa son los principales encargados de mantener una tensión superficial estable. Uno de los efectos que produce la hiperosmolaridad es la acumulación de moco y la destrucción de células mucosecretoras, ya que estas dos condiciones hacen que se eleve la tensión superficial y, por lo

tanto, disminuye la adherencia de la película lagrimal a la superficie, con lo que se produce un círculo vicioso de incremento de tensión superficial, de osmolaridad, de descamación celular con la activación del proceso inflamatorio y de fenómenos inmunológicos, como la presentación de autoantígenos que perpetúan el ciclo (figura 7) (Fraile Maya, 2010).

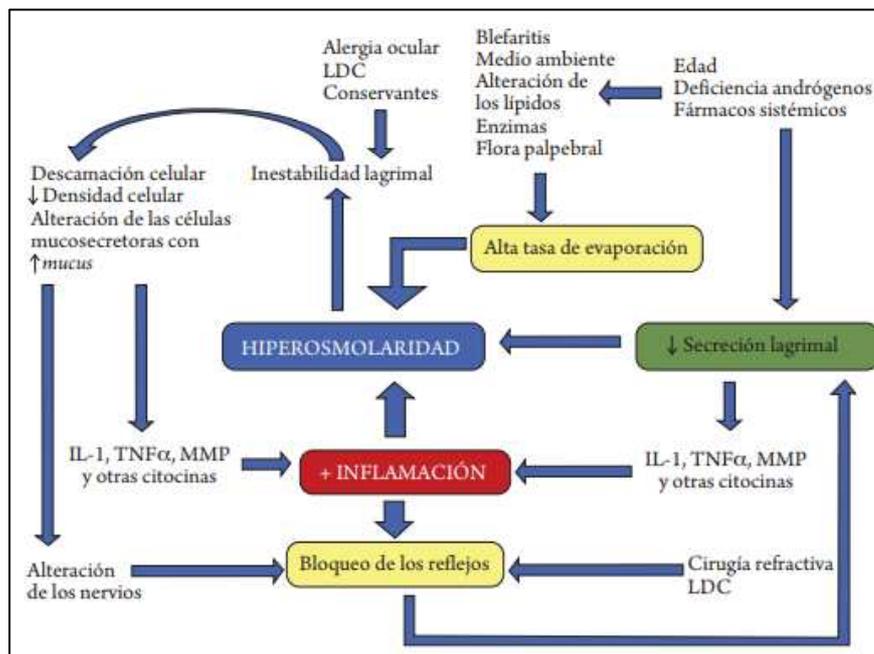


Fig. 7. Fisiopatología del ojo seco (Fraile Maya, 2010).

Como podemos ver en la figura 7, una disminución en la secreción lagrimal (producida por factores como la edad, fármacos sistémicos etc.) o una elevación en la tasa de evaporación de la lágrima (producida por factores como blefaritis, medio ambiente etc.) producen hiperosmolaridad lagrimal, provocando a su vez inestabilidad en la película lagrimal lo que da lugar a descamación celular y alteración de las células mucosecretoras, lo que genera activación de mediadores de la inflamación.

Además, en estas condiciones, se produce alteración de los nervios con el consiguiente bloqueo de los reflejos y disminución de la secreción lagrimal, lo que provoca hiperosmolaridad y de nuevo activación de la inflamación. Además de los factores comentados anteriormente, otros como la alergia ocular o el uso de lentes de contacto también pueden producir inestabilidad lagrimal y el consiguiente círculo vicioso (Fraile Maya, 2010).

4.4.3 Clasificación del ojo seco

Los sistemas de clasificación del ojo seco sirven para guiar el diagnóstico y el tratamiento del paciente. El NEI publicó en 1995 una primera clasificación de ojo seco, en la que se diferenciaba entre ojo seco por déficit lagrimal y ojo seco evaporativo, y proponía una subclasificación basada en factores etiológicos intrínsecos y extrínsecos.

Posteriormente, en 2007, el TFOS DEWS I presentó una actualización del sistema de clasificación del NEI. En esta clasificación se conservó las dos categorías principales, déficit lagrimal y evaporativo, aunque "déficit lagrimal" se redefinió de forma más específica como "déficit acuoso".

En el TFOS DEWS II se mejoraron varios problemas en la interpretación del sistema de clasificación original de DEWS I. El principal de ellos estaba relacionado con la distinción entre las categorías primarias de ojo seco, ya que, a menudo resulta difícil la distinción entre el SOS por déficit acuoso y el evaporativo. Por ello, en la nueva clasificación del TFOS DEWS II (figura 8) de 2017 se indicó que los diagnósticos de déficit acuoso y ojo seco evaporativo se pueden dar de forma simultánea.

Además, se incorporaron nuevos elementos de evaluación para clarificar el diagnóstico (Craig et al., 2017).

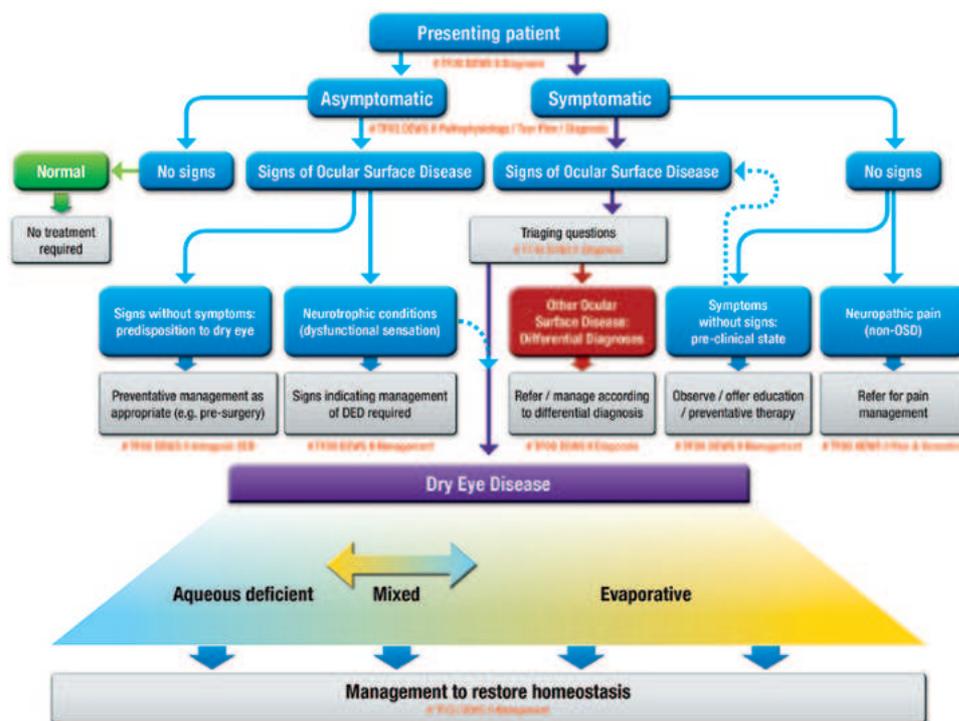


Fig. 8. Clasificación del ojo seco del informe de DEWS II de 2017 (Craig et al., 2017)

La figura 8 representa el algoritmo de decisión clínica publicado por el TFOS DEWS II en 2017, que comienza con la evaluación de síntomas y posteriormente de signos presentes en el paciente. El SOS muestra síntomas y signos que pueden diferenciarse de otro tipo de enfermedad de la superficie ocular a través de una batería de preguntas de evaluación seguida de una revisión en busca de signos de enfermedad de superficie ocular. Los pacientes sintomáticos sin signos clínicos demostrables no pertenecen al grupo de SOS, pero se diferencian en ojo seco preclínico o dolor neuropático. En caso de ojo seco preclínico, sería recomendable seguir unas pautas preventivas y educar al paciente. En cuanto al dolor neuropático, habría que proceder a su tratamiento.

Por el contrario, los pacientes asintomáticos que exhiben signos se diferencian en pacientes con sensibilidad corneal reducida, o aquellos con signos, que están en riesgo de desarrollar ojo seco con el tiempo o por ejemplo el caso de pacientes expuestos a cirugía refractiva que serán propensos a padecer ojo seco.

La parte inferior de la Figura 8 representa la clasificación etiológica del SOS, que diferencia entre ojo seco evaporativo, ojo seco acuodeficiente y mixto. Ambas etiologías no son mutuamente excluyentes, es decir, se pueden dar ambas a la vez. La deficiencia acuosa describe afecciones que afectan a la glándula lagrimal, mientras que el ojo seco evaporativo se entiende que ocurre con afecciones que afectan el párpado o a la superficie ocular (Craig et al., 2017).

4.5. Factores de riesgo

El peso de la evidencia de los grandes estudios epidemiológicos confirma que el sexo femenino y la edad avanzada aumentan el riesgo de SOS. Otros factores de riesgo comprobados incluyen: disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM), trasplante de células madre hematopoyéticas, uso de ordenador, uso de lentes de contacto, etnia asiática, síndrome de Sjögren, condiciones peligrosas para el medio ambiente (como contaminación o baja humedad), la deficiencia de andrógenos, enfermedades conectivas sistémicas y ciertas clases de medicamentos que incluyen antihistamínicos, antidepresivos, ansiolíticos e isotretinoína (Stapleton et al., 2017).

4.6 Diagnóstico de ojo seco

Dado que los síntomas y signos de sequedad no siguen una relación lineal (Begley et al., 2003; Wolffsohn et al., 2017), será importante valorar ambos para llevar a cabo un diagnóstico preciso.

4.6.1 Sintomatología

Será imprescindible, por tanto, tener en cuenta la sintomatología del paciente a través de cuestionarios validados como los explicados a continuación.

Estos cuestionarios permiten analizar de forma objetiva y comparable los aspectos subjetivos de la patología, teniendo en cuenta el impacto de dichos síntomas en la calidad visual del paciente. Además, se caracterizan por su repetibilidad y su capacidad para gradar los diferentes niveles de la patología. Los más empleados son (Wolffsohn et al., 2017):

- **OSDI** (Ocular Surface Disease Index): es el cuestionario más utilizado para el diagnóstico del SOS. Mide la frecuencia de los síntomas de sequedad experimentados por el paciente y su influencia en la calidad visual. Consiste en 12 preguntas relacionadas con molestias visuales (visión borrosa o mala visión) que puedan afectar a la función visual (leer, conducir de noche, uso de ordenador, ver la televisión). Las respuestas se valoran de 0 a 4, atribuyendo 0 a “nunca” y 4 a “siempre”. La puntuación final se gradada de 0 a 100 de forma que cuanto mayor es el valor, mayor es la severidad del ojo seco (Schiffman et al., 2000; Wolffsohn et

al., 2017). Se puede dividir en 4 subgrupos (García Resúa, 2015): 0-12 (normal), 13-22 (ojo seco leve), 23-32 (ojo seco moderado) y más de 33 (ojo seco severo).

- **DEQ-5** (Dry Eye Questionnaire): las ventajas principales de este cuestionario son su corta longitud y habilidad discriminativa. Consta de 5 preguntas y evalúa el impacto de los síntomas comunes de la superficie ocular en el paciente. A diferencia del OSDI, tiene en cuenta también la medicación, alergias... La presencia o no de síntomas se gradúa según su frecuencia e intensidad (Begley et al., 2003; Wolffsohn et al., 2017).
- **Cuestionario de McMonnies**: consta de 14 preguntas sobre diferentes factores de riesgo del ojo seco como la edad, medicamentos, sexo y síntomas asociados de la enfermedad. La puntuación varía de 0 a 45, considerándose ojo seco una puntuación mayor de 14,5 (Tang et al., 2016).

La recomendación por parte del DEWS II es el uso del OSDI dado su estandarización en la mayoría de ensayos clínicos sobre SOS, o bien el uso del DEQ-5 por las ventajas comentadas anteriormente (Wolffsohn et al., 2017).

4.6.2. Pruebas objetivas

Si bien los cuestionarios nos aportan información objetivable, un diagnóstico de ojo seco estaría incompleto sin pruebas objetivas que incluyan la medida de cada capa de la estructura lagrimal (mucínica, acuosa, lipídica).

4.6.2.1. Estabilidad de la película lagrimal (capa mucínica)

Teniendo en cuenta la definición de SOS (Craig et al., 2017), la inestabilidad de la película lagrimal es uno de los criterios fundamentales en el diagnóstico diferencial de SOS, siendo evaluada con los test explicados a continuación.

4.6.2.1.1 Tiempo de rotura de la película lagrimal (BUT)

Consiste en el tiempo que tarda en romperse la lágrima tras un parpadeo completo. Para ello, se instila fluoresceína y, mediante el uso de una luz azul cobalto acompañada de un filtro amarillo, se pide al paciente que aguante sin parpadear hasta que se rompa la película lagrimal. Esta técnica tiene como inconveniente que la fluoresceína reduce la estabilidad de la lágrima (Mengher et al., 1985; Mooi et al., 2017). Es importante estandarizar la metodología de medida, de forma que las instrucciones dadas al paciente suelen consistir en parpadear 3 veces naturalmente y seguidamente aguantar sin parpadear (Johnson y Murphy, 2007). Se consideran normales valores superiores a 10 segundos (Wolffsohn et al., 2017).

4.6.2.1.2 Tiempo de rotura lagrimal no invasivo (NIBUT)

Dado que el BUT puede estar influenciado por la instilación de fluoresceína, el NIBUT está siendo ampliamente utilizado no solo en investigación, sino también en la práctica clínica. Para su determinación, se usa un patrón en forma de rejilla o bien discos de Plácido, de forma que la lágrima se verá reflejada y se podrá medir el tiempo que tarda en deformarse la imagen proyectada. En este caso, será igual de importante estandarizar la metodología de medida, de acuerdo a lo indicado en el BUT (Johnson y Murphy, 2007; Wolffsohn et al., 2017).

Otras posibilidades de medir el NIBUT serían el uso de software como el Keratograph, si bien existen estudios que indican que el tiempo obtenido sería menor (Gumus et al., 2011; Best y Wolffsohn, 2012), frente a otros que indican lo contrario (Abdelfattah et al., 2015). La interferometría sería otra técnica posible de medida de la estabilidad lagrimal, detectando la aparición de la primera discontinuidad de la capa lipídica tras el parpadeo. Se considera normal un NIBUT superior a 10-15 segundos (Wolffsohn et al., 2017).



Fig. 9. Realización de la prueba NIBUT mediante el programa OSA® (SBM, Italia) (fuente propia)

4.6.2.1.3. Termografía

Método no invasivo que se basa en el hecho que la evaporación de la lágrima supone un enfriamiento de la superficie ocular, de forma que medir la temperatura tras el parpadeo nos informará sobre la estabilidad lagrimal. En aquellas personas que presenten SOS, el enfriamiento se producirá de forma más rápida (Wolffsohn et al., 2017).

Si bien la medida de la estabilidad, como hemos visto, se puede hacer de muchas maneras, es importante resaltar la importancia de tomar la medida de acuerdo a un protocolo, dada la variabilidad de dicha medida. Por ello, el NIBUT es la medida menos influenciada por factores externos y en aquella en la que los valores van a ser menos variables. En cuanto al protocolo, la medida debe ser tomada sin haber manipulado al paciente de forma invasiva anteriormente y haciendo que el paciente parpadee 3 veces de forma natural. Un método más objetivo sería utilizando algún software, si bien los valores de NIBUT suelen ser menores, posiblemente por el tiempo de apreciación de la rotura por parte del observador (Wolffsohn et al., 2017).

4.6.2.2 Volumen lagrimal (capa acuosa)

Si bien no se menciona directamente en la definición de SOS, el volumen lagrimal puede ser una herramienta importante en el diagnóstico, estando relacionado con el ojo seco acuodeficiente. Dicha capa acuosa se puede medir de la siguiente manera:

4.6.2.2.1 Medida del menisco lagrimal

La evaluación del menisco lagrimal es la técnica más directa para examinar el volumen lagrimal. La forma más práctica es el uso de la lámpara de hendidura, si bien es una desventaja su escasa repetibilidad (Nichols et al., 2004). La principal desventaja de este método de medida es que puede verse influenciado por una gran cantidad de factores como: el tiempo sin parpadear, el lagrimeo reflejo, el lugar del margen palpebral donde se tome la medida, la hora del día, la temperatura, la humedad, el viento y la iluminación.

Métodos más avanzados para medir el menisco lagrimal serían el uso de OCT, cuya principal ventaja es que se trata de una prueba no invasiva (Wolffsohn et al., 2017).

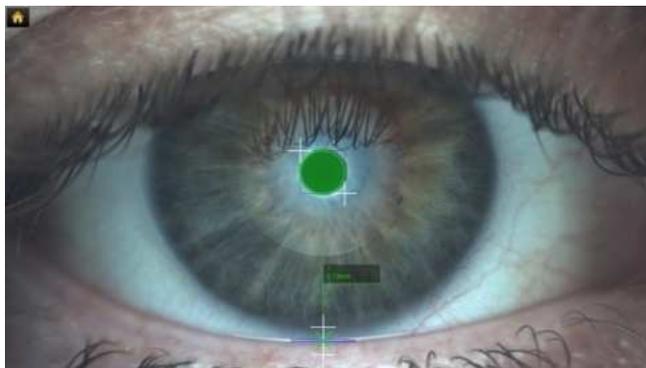


Fig. 10. Realización de la medición del menisco lagrimal mediante el programa OSA® (SBM, Italia) (fuente propia).

4.6.2.2.2. Test del hilo rojo fenol

Consiste en un hilo de algodón impregnado de un colorante que varía de color con los cambios de pH (rojo fenol), de manera que, si el hilo se mantiene seco, el hilo permanecerá de color amarillo, virando a rojo una vez en contacto con la lágrima. Para la correcta realización del test, se coloca el hilo en el tercio lateral externo del párpado inferior del paciente durante 15 segundos. Las ventajas de esta técnica son por una parte que al ser de tan pequeñas dimensiones el hilo utilizado se evita el lagrimeo reflejo y, por otro lado, evitamos la alteración excesiva de la lágrima por parte del colorante, el cual se encuentra en pequeña concentración y es muy sensible, lo que aporta una gran repetibilidad a la prueba (Tomlinson et al., 2001). En la práctica clínica, se toma un valor de 10 mm como punto de corte para determinar una capa acuosa deficiente. Sin embargo, no hemos encontrado una correlación clara entre la medida de la capa acuosa con esta técnica y los síntomas de sequedad (Wolffsohn et al., 2017).

4.6.2.2.3. Test de Schirmer

Consiste en una tira de papel de 35 x 5mm que se coloca en el tercio lateral externo del párpado inferior del paciente. Tras 5 minutos con los ojos cerrados, se mide la longitud del papel húmedo. Se trata de un test estandarizado que proporciona una estimación del flujo lagrimal reflejo y será muy importante, junto al test de rojo fenol, el diagnóstico de SOS, especialmente cuando se trata de un ojo seco acuodeficiente. El hecho de utilizarlos con ojos cerrados evita una gran variabilidad entre los resultados, obteniendo resultados más objetivos y fiables. Los valores de referencia son entre 5 y 10mm según el autor, siendo el primer valor el más utilizado en la clínica. De esta forma, un Schirmer por debajo de 5 mm nos indicaría signos de capa acuosa deficiente.

Otros métodos de los que algunos autores han comentado su mejor fiabilidad sería el Schirmer con anestesia tópica así como la estimulación nasal si bien existe una falta de evidencia sobre su repetibilidad, sensibilidad y especificidad (Wolffsohn et al., 2017).

4.6.2.3 Capa lipídica

Lo primero de todo será descartar cualquier tipo de patología que pueda ser una causa de SOS, como es el caso de la blefaritis. Un examen biomicroscópico de la parte anterior y posterior del borde palpebral serán muy importantes en el diagnóstico.

4.6.2.3.1 Interferometría

A través de esta técnica, examinamos la capa lipídica de la lágrima, cuya función se basa en retardar la evaporación de la lágrima y asegurar la regularidad de la superficie óptica, con la consiguiente calidad óptica.

Dichos lípidos son producidos por las glándulas de Meibomio, de ahí la importancia de la valoración de dichas glándulas, tanto de forma biomicroscópica como mediante una meibografía.



Fig. 11. Realización de la interferometría mediante el programa OSA (fuente propia).

La interferometría va a permitir al explorador una estimación aproximada de grosor de la capa lipídica del paciente. De acuerdo a los estudios de Guillon *et al*, se darían unos patrones interferométricos tipo en función del grosor de dicha capa lipídica (Guillon *et al.*, 1997). Hoy en día, esta técnica cada vez se usa más en la práctica clínica.

4.6.2.3.2 Meibografía

La meibografía permite el análisis morfológico de las glándulas de Meibomio de forma no invasiva y sin causar molestias al paciente. Las glándulas de Meibomio desempeñan un papel muy importante gracias a la segregación del componente lipídico de la lágrima, por lo que una alteración de dichas glándulas podría influir en el diagnóstico. Para ello, se basa en el uso de luz LED con tecnología infrarroja.

En cuanto a su valoración, varias escalas han sido propuestas por diversos autores, siendo muy útil la cuantificación, cuya aplicación principal se da en el diagnóstico de DGM. Algunos factores como el uso de LC podría estar implicado en una mayor % pérdida de GM (Arita et al., 2009). Además, los cambios en la morfología de las glándulas fueron más pronunciados en aquellos pacientes con ojo seco acuodeficiente frente a aquellos con ojo seco evaporativo (Wolffsohn et al., 2017).

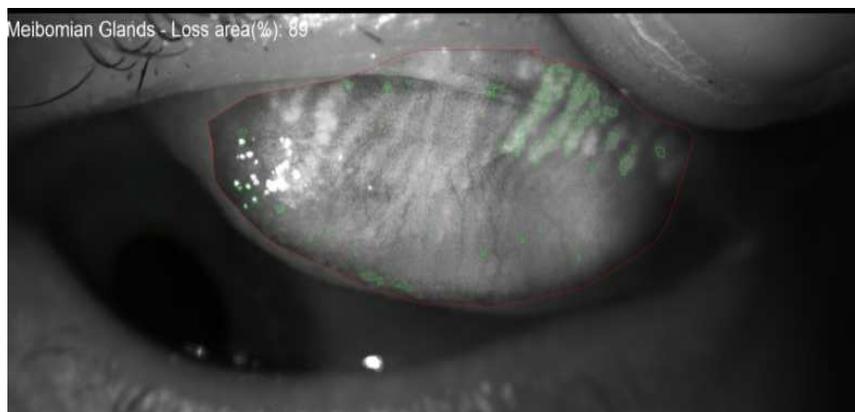


Fig. 12. Realización de la meibografía mediante el programa OSA (fuente propia).

4.6.2.4. Otras medidas

4.6.2.4.1 Osmolaridad

La medida de la osmolaridad es muy importante en el diagnóstico de ojo seco y también nos dará información sobre la estabilidad lagrimal. La osmolaridad presentará mayores fluctuaciones en un paciente diagnóstico de SOS frente a uno control, incrementando dichas fluctuaciones a mayor severidad en la sequedad. Se ha relacionado la hiperosmolaridad con la inestabilidad lagrimal, produciéndose dichos aumentos de osmolaridad en aquellas áreas donde se produce la rotura lagrimal (Wolffsohn et al., 2017).

4.6.2.4.2 Tinciones superficiales

Las tinciones superficiales son características de muchas patologías de la superficie ocular, incluida el SOS. Los colorantes más utilizados son fluoresceína, Rosa de Bengala y verde lisamina (Wolffsohn et al., 2017). En el caso de la fluoresceína, la tinción aparece en caso que esté comprometida la integridad celular, detectando defectos epiteliales. La ausencia de tinción implicaría integridad de la superficie ocular, de ahí su importancia en las adaptaciones de lentes de contacto.

El Rosa de Bengala es un derivado de la fluoresceína que tiñe células muertas o degeneradas y filamentos mucosos, si bien su instilación provoca picor, irritación y lagrimeo reflejo. Para su uso en lámpara de hendidura, se usa un filtro verde.

En cuanto al verde lisamina, es menos tóxico que el Rosa de Bengala y tiñe todas aquellas células cuya membrana celular esté dañada, así como filamentos mucosos. Se usa sobre todo para observar hemorragias y vasos sanguíneos, mediante el uso de un filtro rojo.

4.6.2.4.3 Inflamación de la superficie ocular

Como hemos visto anteriormente, la inflamación juega un papel muy importante en la fisiopatología de la enfermedad y se ha propuesto como indicador de la severidad de la misma. Sin embargo, existen una gran cantidad de patologías que cursan con inflamación, por lo que se trata de un signo muy inespecífico (Wolffsohn et al., 2017). El principal signo indicativo de inflamación es el enrojecimiento de la conjuntiva, de ahí la importancia de su exploración con lámpara de hendidura.

4.6.3. Protocolo de diagnóstico

Una vez expuestas las pruebas más importantes a tener en cuenta en el diagnóstico de SOS, a continuación vamos a exponer el protocolo más adecuado de forma simplificada, según lo establecido en el DEWS II (Wolffsohn et al., 2017)

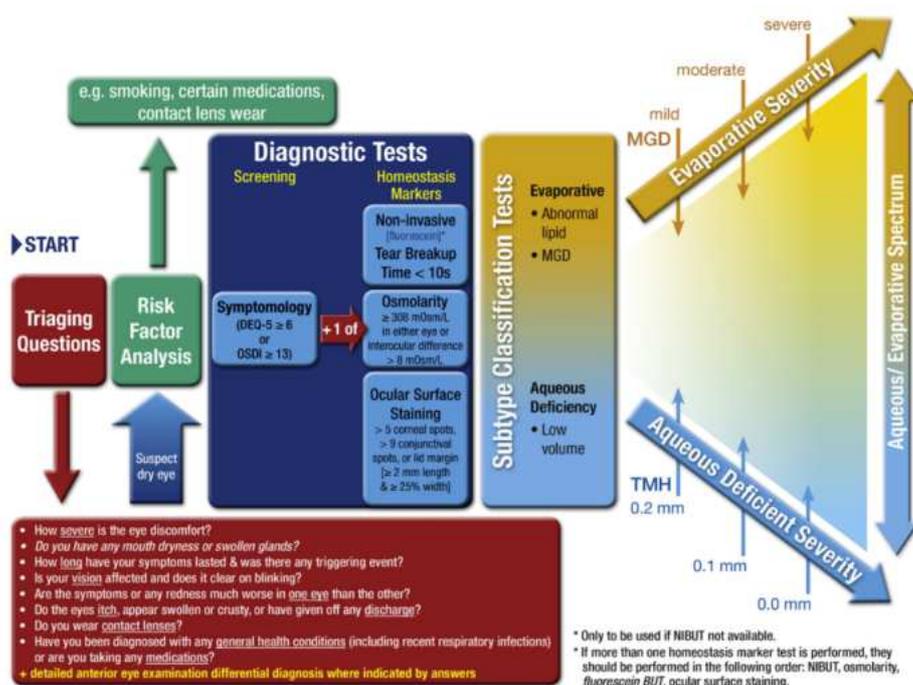


Fig. 13. Protocolo de diagnóstico según DEWS II (Wolffsohn et al., 2017)

De acuerdo a lo expuesto en la figura 13, se podría considerar un SOS todo aquel paciente que presente síntomas (positivo en cualquiera de los cuestionarios) unido a un signo positivo entre los marcadores de homeostasis (NIBUT- o BUT en su defecto-, osmolaridad y tinciones corneales), que deberán ser medidos en el siguiente orden: NIBUT, osmolaridad, BUT, tinciones. Al menos uno de los marcadores debería dar positivo o, en caso contrario, no se podría confirmar dicho diagnóstico.

Asimismo, teniendo en cuenta el tipo de ojo seco, será importante valorar el estado de las glándulas de Meibomio cuya disfunción suele ser mayor en ojo seco evaporativo y el volumen del menisco lagrimal, siendo menor en ojo seco acuodeficiente (esta prueba será importante sobre todo en caso de no poder realizar el NIBUT).

En resumen, la batería de pruebas recomendadas es la siguiente (Wolffsohn et al. 2017):

-Sintomatología: debe ser realizado por el propio paciente. Tanto el OSDI (>12) como el DEQ-5 (>5) serían válidos.

-Tiempo de rotura lagrimal: es más recomendable realizar la medida del NIBUT, siendo lo ideal realizar 3 medidas y tomar la media como valor. A la hora de hacer el diagnóstico, se debe usar el valor más bajo entre los dos ojos. En el caso de no disponer de técnicas no invasivas, se debe medir el BUT, en cuyo caso se debe instilar la fluoresceína en el tercio externo y esperar entre 1 y 3 minutos para su valoración. Un valor inferior a 10 segundos sería indicativo de sequedad.

-Osmolaridad: la hiperosmolaridad caracteriza al SOS, de forma que será importante incluirla en la batería de pruebas recomendados, siendo fundamental el uso de un aparato calibrado. Un resultado positivo sería más de 308 mOsm/L o una diferencia interocular de más de 8 mOsm/L.

-Tinciones superficiales: la aparición de tinciones en cualquiera de los dos ojos implicaría un resultado positivo, dado que se considera un signo tardío de la enfermedad.

En el caso de la tinción con verde lisamina, se debe realizar la valoración entre 1 y 4 minutos tras su instilación y, mediante el uso de un filtro rojo, sería positivo el hallazgo de más de 9 tinciones conjuntivales. En cuanto a la tinción con fluoresceína, se debe valorar tras 1-3 minutos y un resultado es positivo en caso de hallar más de 5 tinciones corneales.

4.6.4 Diagnóstico diferencial

Dado que existen ciertas patologías cuyos signos y síntomas se asemejan a un SOS primario, es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial. La biomicroscopía con lámpara será fundamental para descartar una causa secundaria de ojo seco, prestando especial atención a (Wolffsohn et al., 2017):

- Pestañas, con el objetivo de descartar una posible blefaritis anterior y/o infestación por *Demodex*.
- Conjuntiva palpebral, determinando el estado de las glándulas de Meibomio, así como la posible presencia de papilas o folículos y/o signos de hinchazón.
- Conjuntiva bulbar, determinando una excesiva vascularización, así como signos de hinchazón.
- Córnea, descartando posibles úlceras y tinciones corneales por causa traumática.

El diagnóstico diferencial debe incluir: conjuntivitis (alérgica, bacteriana, vírica), blefaritis (anterior y posterior), *Demodex*, infecciones parásitas, anormalidades corneales y/o conjuntivales, patologías corneales, enfermedades reumatológicas, patologías palpebrales, astenopia visual (sin ser el SOS la causa primaria) y uso de lentes de contacto, entre otras.

Dada la alta prevalencia y su frecuente relación con el SOS, se deberá hacer especial énfasis en la blefaritis (anterior y posterior) y, por consiguiente, la infección por *Demodex*.

Blefaritis anterior: inflamación palpebral por causa infecciosa o alérgica. Cursa con exantema, hinchazón y enrojecimiento y afecta a la base de las pestañas, a los folículos y/o a la piel de los párpados. La blefaritis anterior se puede confundir fácilmente con un ojo seco de causa primaria, dado que cursan con síntomas similares. Episodios recurrentes de blefaritis pueden provocar SOS, de ahí que sea fundamental el análisis biomicroscópico con lámpara de hendidura de los párpados y las pestañas. La blefaritis infecciosa suele estar asociada a ojo seco acuodeficiente (A.C.E.D.P. Panel, 2013). Aquellos pacientes que son propensos a episodios de blefaritis son pacientes aconsejables para realizar un cultivo, con el objetivo de una mayor eficiencia y especificidad del tratamiento (Wolffsohn et al., 2017).

Blefaritis posterior: se relaciona con una disfunción de las glándulas de Meibomio, provocando una alteración de la película lagrimal, con la consiguiente sintomatología, pudiendo dar lugar a una obstrucción y/o inflamación de las glándulas y formación de chalaciones (Nichols et al., 2011). La blefaritis posterior presenta dos subtipos (Knop et al., 2011):

- Blefaritis posterior seboreica meibomiana o DGM hipersecretora: se caracteriza por la presencia de una gran cantidad de lípidos en el borde palpebral, dando lugar a una película lagrimal oleosa.

- Meibomitis o DGM obstructiva: causada por una obstrucción del conducto terminal, debido a factores endógenos como la edad, el sexo y cambios hormonales, así como por factores exógenos, como los agentes sistémicos y el uso de lentes de contacto. Por otra parte, también está asociada a enfermedades de la piel como el acné rosácea o la dermatitis seborreica. Como consecuencia, hay una menor secreción lipídica, creándose una mayor inestabilidad de la película lagrimal y aumentando la evaporación y la hiperosmolaridad lagrimal. Es, por ello, que esta condición puede dar lugar a un ojo seco evaporativo.

Demodex: se trata de un ectoparásito que vive en la superficie humana, afectando sobre todo a personas ancianas. *Demodex* puede extenderse de la piel a los párpados, provocando blefaritis y a veces rosácea, lo que podría ser la clave de la asociación entre la disfunción de GM y el SOS (Hom et al., 2013; Arrua et al., 2015), si bien existen casos en los que el curso es asintomático. Existen dos especies de *Demodex* encontrados a nivel de los párpados: *folliculorum*, que viviría en los folículos de las pestañas mientras que *brevis* viviría en los conductos meibomianos y sebáceos. Dado que estos parásitos se alimentarían del sebo humano, esto provocaría un daño en el borde palpebral, pudiendo incluso atraer bacterias, dando como consecuencia la aparición de blefaritis, a menudo unida a conjuntivitis. Sin embargo, *Demodex* también puede aparecer en personas con ojo seco, de ahí que su utilidad diagnóstica no tenga tal importancia (Wolffsohn et al., 2017).

Estas dos posibles patologías son los principales diagnósticos diferenciales a la hora de diagnosticar un ojo seco de causa primaria. Asimismo, la evolución de la blefaritis, junto con el estado de las glándulas de Meibomio, nos darán una información muy importante en la evolución de una persona diagnosticada de SOS.

Es decir, independientemente de la causa primaria, todo tratamiento que permita una mejora en los signos de blefaritis y, por consiguiente, del estado de las GM, beneficiará en la calidad de vida del SOS, debiendo tratar ambas condiciones de forma paralela.

4.7. Tratamientos

El TFOS DEWS II publicó en 2017, una revisión basada en evidencias científicas de los tratamientos actuales para ojo seco y las opciones para su gestión. Dichas opciones incluían tratamientos para la insuficiencia lagrimal y las anomalías de los párpados, así como medicamentos antiinflamatorios, enfoques quirúrgicos, modificaciones de la dieta, consideraciones ambientales y tratamientos complementarios. También se publicó un algoritmo de gestión estratificado que presenta un enfoque gradual para implementar las distintas opciones de gestión y tratamiento de acuerdo con la gravedad de la enfermedad (figura 14). Esta revisión de evidencias concluyó que la diferenciación entre ojo seco acuodeficiente y evaporativo era esencial a la hora de seleccionar la estrategia de gestión más apropiada, pero también, que se requieren más evidencias que respalden la introducción y el uso continuado de muchas de las opciones de tratamiento actualmente disponibles (Jones et al., 2017).

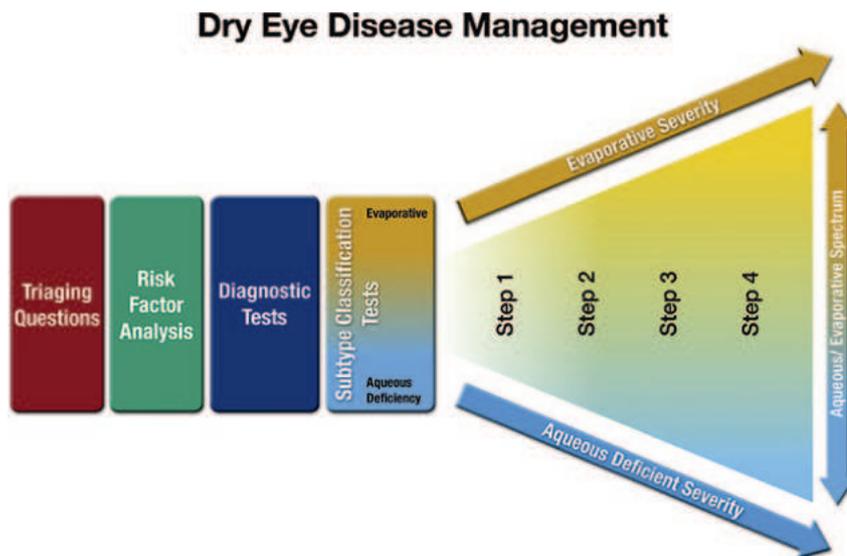


Fig. 14. Esquema de gestión del SOS (Jones et al., 2017)

Según Jones et al., las recomendaciones de gestión y tratamiento graduales para la enfermedad del ojo seco serían las siguientes (Jones et al., 2017):

Paso 1:

1. Formación acerca de la afección, su gestión, tratamiento y pronóstico.
2. Modificación del entorno local.
3. Formación a nivel nutricional (suplementación oral de ácidos grasos esenciales)
4. Identificación de medicamentos sistémicos y tópicos perjudiciales.
5. Lubricantes oculares de distintos tipos (si hay presencia de DGM, considerar los suplementos lipídicos)
6. Higiene del párpado y compresas de calor.

Paso 2: Si las opciones anteriores son inadecuadas, considerar:

1. Lubricantes oculares sin conservantes
2. Tratamiento con aceite del árbol del té para *Demodex* (si hubiera)
3. Conservación de las lágrimas
 - A. Oclusión del conducto lagrimal
 - B. Gafas con cámara de humedad
4. Tratamientos nocturnos (como pomada o dispositivos de cámara de humedad)
5. Calentamiento físico en la consulta y expresión de las glándulas de Meibomio (incluidos tratamientos como LipiFlow)
6. Tratamiento con luz pulsada intensa para la DGM
7. Fármacos con receta para gestionar el SOS
 - A. Antibióticos tópicos o combinación de antibióticos/esteroides aplicados en los márgenes de los párpados para blefaritis anterior (si hubiera)
 - B. Corticosteroide tópico (duración limitada)
 - C. Secretagogos tópicos
 - D. Fármacos inmunomoduladores no glucocorticoides tópicos (como la ciclosporina)
 - E. Fármacos tópicos antagonistas de LFA-1
 - F. Macrólido oral o antibióticos con tetraciclina

Paso 3: Si las opciones anteriores son inadecuadas, considerar:

1. Secretatogos orales
2. Colirios de suero autólogos/alogénicos
3. Opciones de lentes de contacto terapéuticas
 1. Lentes blandas de vendaje
 2. Lentes esclerales rígidas

Paso 4: Si las opciones anteriores son inadecuadas, considerar:

1. Corticosteroide tópico para mayor duración
2. Injertos de membrana amniótica
3. Oclusión quirúrgica de los conductos lagrimales
4. Tarsorrafía, trasplante de glándula salival

4.6.1 Lágrimas artificiales

La sustitución de lágrimas por lubricantes oculares se considera tradicionalmente un pilar del tratamiento del SOS y existen numerosas fórmulas tópicas disponibles. Son un producto farmacéutico que intenta suplir la lágrima humana emulando su alto contenido hídrico y sus características físico-químicas (osmolaridad, pH, viscosidad, tensión superficial). Las lágrimas se administran por vía tópica sobre el epitelio corneo-conjuntival humidificando así la superficie ocular y facilitando el movimiento de parpadeo. Sin embargo, estos productos no actúan sobre la fisiopatología subyacente de la SOS (Jones et al., 2017).

Las lágrimas artificiales deben ser estériles, no tóxicas, con propiedades mucoadhesivas, humectantes, lubricantes, no demasiado viscosas para no interferir en la agudeza visual pero al mismo tiempo conseguir que permanezcan el máximo tiempo posible en el ojo (Torras y Moreno, 2006). El pH debe ser neutro para no alterar el epitelio corneal, conseguido gracias al uso de tampones como el tampón fosfato. Además, suelen ser isoosmolares pero existen algunas hipoosmolares que ayudarían a compensar la osmolaridad en los pacientes con ojo seco ya que, como se describió anteriormente, los pacientes con ojo seco presentan hiperosmolaridad lagrimal.

El agua es el componente básico y mayoritario de las lágrimas artificiales, al igual que de la lágrima natural. Además, llevan otros componentes como polímeros que aportan propiedades lubricantes, humectantes y mucoadhesivas (Jones et al., 2017).

Entre los polímeros más empleados, destacar el ácido hialurónico, que se encuentra comercializado al 0,1%, 0,15%, 0,18%, 0,2%, 0,3% e incluso al 0.4%. En general a mayor concentración, menor tensión superficial y, por tanto, mayor contacto con la superficie ocular. El tiempo de permanencia es uno de los motivos por los que el ácido hialurónico ha demostrado propiedades de cicatrización corneal y antioxidantes.

También hay algunas lágrimas artificiales que contienen lípidos debido a que la capa lipídica de la película lagrimal juega un papel muy importante en la prevención de la evaporación lagrimal y actualmente se está prestando especial atención en la disfunción de glándulas de Meibomio y la deficiencia de lípidos en los pacientes con SOS evaporativo (Jones et al., 2017).

Las lágrimas artificiales ayudan a mejorar sintomatología de los pacientes con ojo seco pero no son capaces de suplir la lágrima natural debido a la complejidad en la composición de la lágrima natural y a su producción de manera continua, mientras que la lágrima artificial se administra de forma puntual (Torras y Moreno, 2006).

Actualmente, se están desarrollando nuevos tratamientos con perfluorohexiloctano como único componente (no acuoso y sin conservantes). Se ha demostrado que 6-8 semanas de aplicación tópica de perfluorohexiloctano mejora significativamente los signos clínicos del ojo seco asociado a enfermedad de la glándula de Meibomio (Steven et al., 2017).

4.6.2. Higiene palpebral

Habitualmente, se recomiendan las compresas calientes para derretir los lípidos de las glándulas de Meibomio. La temperatura ideal es 45°C durante al menos 4 minutos, con reemplazo de la compresa cada 2 minutos para mantener el calor. El paso inicial recomendado para el tratamiento de la blefaritis es la higiene mecánica de los párpados. De hecho, los exfoliantes semanales para párpados con aceite de árbol de té mejoran la blefaritis por infección por *Demodex*. De todos modos, en numerosos estudios se ha demostrado que este tipo de tratamientos mejoran la sintomatología, pero no curan la blefaritis (Freidlin et al., 2007; Lindsley et al., 2012).

4.6.3. Suero autólogo

Se elabora a partir de la sangre del paciente. La ventaja principal es que muchas de sus características bioquímicas (pH, nutrientes, vitaminas y factores de crecimiento) son similares a las lágrimas humanas, dando una buena biocompatibilidad (Jones et al., 2017).

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el suero y otros derivados de la sangre mejoran la curación de heridas del epitelio corneal, gracias a estos factores de crecimiento (Freire et al., 2014). También se ha encontrado que el suero autólogo inhibe la liberación de citoquinas inflamatorias y aumenta el número de células caliciformes y la expresión de mucina en la conjuntiva (López-García et al., 2016).

4.6.4 Terapia antiinflamatoria

Los corticosteroides tópicos (metilprednisolona) son efectivos para romper el círculo vicioso de respuestas inmunes en el SOS moderado a grave pero no deben usarse a largo plazo, ya que pueden provocar hipertensión ocular, cataratas e infecciones oportunistas (Jones et al., 2017).

Por otra parte, la Ciclosporina A es un inmunomodulador que inhibe la liberación de interleucina-2 durante la activación de las células T, causando una supresión de la respuesta inmune mediada por células (Yavuz et al., 2012). La FDA aprobó la ciclosporina tópica para el tratamiento del ojo seco de moderado a severo en 2003, basándose en una mejora en la producción de lágrima. El tratamiento con ciclosporina reduce la osmolaridad elevada de la lágrima.

4.6.5. Secretagogos

La pilocarpina y cevimelina son dos agonistas colinérgicos (parasimpaticomiméticos) que se emplean en el tratamiento del síndrome de Sjögren. Sin embargo, según DEWS II, la eficacia de secretagogos orales parece ser mayor en el tratamiento de la sequedad oral que en la sequedad ocular, en pacientes con síndrome de Sjögren (Jones et al., 2017).

4.6.6. Cirugía

Puede realizarse una oclusión temporal de los puntos lagrimales con tapones artificiales o mediante un pequeño injerto conjuntival. También puede llevarse a cabo una oclusión permanente mediante cauterización térmica de los puntos lagrimales. La finalidad de la oclusión es bloquear el sistema de drenaje lagrimal para ayudar a preservar las lágrimas naturales en la superficie ocular, mejorando así su humectación (Jones et al., 2017).

Por otro lado, la tarsorrafia es un procedimiento quirúrgico temporal o permanente en el cual los párpados se cierran parcial o totalmente con suturas. El objetivo es reducir la superficie ocular expuesta. La tarsorrafia es un procedimiento que se lleva a cabo en casos de ojo seco severo y que no se solucione con otros tratamientos (Jones et al., 2017).

Por último, existen nuevas terapias específicas para blefaritis que están en pleno desarrollo. Una de ellas consiste en el uso de pequeñas sondas de acero inoxidable que dilatan mecánicamente los orificios de las glándulas de Meibomio.

Otro de los tratamientos es la pulsación térmica, que parece producir una mejora en cuanto a la obstrucción de las glándulas (Duncan y Jeng, 2015).

4.6.7 Suplementos nutricionales de omega-3

Los ácidos grasos omega-3 (ω -3) y omega-6 (ω -6) son necesarios para que se produzcan procesos metabólicos en el organismo y deben ser ingeridos en la dieta. La relación de estos ácidos grasos influye en el estado inflamatorio general del cuerpo. La deficiencia de ω -3 de cadena larga provoca el aumento de la evaporación de la película lagrimal al disminuir la composición lipídica de las lágrimas así como la función de las glándulas de Meibomio, favoreciendo el desarrollo de ojo seco (Miljanovic et al., 2005).

El papel de los suplementos de ω -3 para el tratamiento del SOS todavía no se conoce por completo, ya que, a pesar de los ensayos realizados, un estudio financiado por National Institute of Health (NIH) demostró que los ω -3 no producen resultados beneficiosos en la clínica del ojo seco (Asbell et al., 2018).

Antibióticos

La tetraciclina y sus análogos (doxiciclina) son antibióticos de amplio espectro con propiedades antiinflamatorias. Se usan vía tópica o sistémica en el tratamiento de la DGM asociada a ojo seco. Además, los macrólidos (azitromicina) tienen efecto estimulador sobre las glándulas de Meibomio además del efecto antiinflamatorio y antibacteriano (Jones et al., 2017). Se han demostrado mejores resultados con el uso de antibióticos con compresas calientes en comparación con los que usaron solo estas últimas (Duncan y Jeng, 2015).

4.6.8 LipiFlow

La pulsación térmica de LipiFlow (TearScience Inc., Morrisville, NC) es un tratamiento utilizado para desbloquear la obstrucción de las glándulas de Meibomio proporcionando calor y estimulación mecánica a los párpados internos. En un estudio, se demostró que una sola sesión de pulsación térmica es similar en eficacia y seguridad a 3 meses de compresas calientes dos veces al día y se observó una mejora significativa del tiempo de rotura de la lágrima. Las ventajas de este tipo de tratamiento son el uso de una temperatura adecuada y la zona de aplicación de calor tanto en los párpados externos como internos. Además, la acción masajeadora de forma mecánica ayuda a reducir la obstrucción meibomiana (Zhao et al., 2016).

Además, en otros ensayos controlados aleatorios realizados, pacientes con disfunción de glándulas de Meibomio que recibieron un tratamiento de LipiFlow de 12 minutos mostraron una mejora del tiempo de ruptura de la película lagrimal y un alivio sintomatológico de ojo seco (Lane et al., 2012; Baumann y Cochener, 2014; Finis et al., 2014).

4.6.9 Luz pulsada

Las terapias combinadas tanto de luz pulsada intensa como luz pulsada de bajo nivel en un solo tratamiento producen mejoras importantes en el tiempo de ruptura lagrimal y en las puntuaciones de calificación de disfunción de glándulas de Meibomio. Por otra parte, existe una mejora en el test OSDI del paciente, de uno a tres meses después del tratamiento (Stonecipher et al., 2019).

5. MATERIAL Y MÉTODO

Hemos realizado un estudio prospectivo en sujetos mayores de 18 años para evaluar la relación entre la sintomatología de ojo seco y los signos presentes en cuanto a calidad y cantidad de lágrima. Se han utilizado dos cuestionarios, siendo uno de ellos el OSDI para evaluar la sintomatología de ojo seco y otro cuestionario, personalizado para este estudio, para conocer si el sujeto presenta alguno de los criterios de exclusión, citados posteriormente.

5.1 Población y muestra

En la primera fase de este estudio, han participado un total de 70 sujetos, tras haber leído y firmado la hoja de consentimiento informado. Todos ellos presentan una edad superior o igual a 18 años, sin límite superior de edad ni restricción por sexo o etnia.

5.1.1 Criterios de inclusión

-Como requisito indispensable, los pacientes deben tener una edad mayor o igual a 18 años.

-Para la segunda fase del estudio, en la cual han participado 25 personas, los criterios de inclusión han sido tener más de 18 años de edad y obtener una puntuación en el OSDI mayor de 12.

5.1.2 Criterios de exclusión

- Como criterios de exclusión para la primera fase del estudio se han elegido el uso de cualquier nuevo tratamiento sistémico u ocular utilizado en el último mes, embarazo, lactancia y cualquier tipo de cirugía ocular realizada en el último mes.

- En cuanto a los criterios de exclusión para la segunda fase del estudio, son los siguientes: usuarios de lente de contacto, historia de cirugía ocular, sujetos con diabetes Mellitus, embarazo, período de lactancia, cualquier enfermedad sistémica que pueda producir ojo seco de forma secundaria. También han sido excluidos los sujetos con tratamientos sistémicos u oculares administrados en el último mes y cualquier alteración ocular actual que pudiese producir ojo seco de manera secundaria, así como alergias a cualquier componente del tratamiento y dermatitis.

5.2 Materiales

5.2.1 Cuestionarios

El OSDI ha sido utilizado en ambas fases del estudio. Es un cuestionario subjetivo para el diagnóstico del SOS. Consta de 12 preguntas sobre sintomatología de ojo seco experimentada durante la última semana. Cada pregunta se puede contestar valorando de 0 a 4, siendo 0 “nunca”, 1 “muy poco”, 2 “la mitad del tiempo”, 3 “casi todo el tiempo” y 4 “todo el tiempo”. El valor total se calculó usando el OSA[®] (SBM, Italia), alcanzando valores entre 0 y 100. Los sujetos que obtuvieron una puntuación superior a 12 fueron seleccionados para participar en la siguiente fase del estudio.

El cuestionario realizado para descartar a los sujetos que no cumplieran los requisitos contiene preguntas relacionadas con su salud ocular y sistémica, hábitos y uso de lente de contacto. Este está formado por una primera parte de toma de datos personales y una segunda parte donde se formulan preguntas con respuestas tipo test. A los pacientes que no presentaron ningún criterio de exclusión para la segunda fase del estudio se les proporcionaba el tratamiento de limpieza palpebral y cita en un mes.

5.2.2 OSA[®] (SBM, Italia)

En cuanto a las pruebas objetivas, se han realizado con Ocular Surface Analyzer (OSA[®] (SBM, Italia)). Es un instrumento óptico que permite analizar de forma objetiva y detallada la composición de las diferentes capas de la película lagrimal, es decir, la capa lipídica, acuosa y mucínica. Además, contribuye a la identificación del tipo de ojo seco ya la consideración de las capas de la lágrima que se pueden tratar con un tratamiento determinado para mejorar la sequedad ocular (George y Mohan, 2019).

Gracias a este instrumento óptico, se ha podido llevar a cabo las diferentes pruebas de interés para este estudio (George y Mohan, 2019):

- Altura del menisco lagrimal: se forma en el borde palpebral y proporciona información sobre la cantidad de lágrima producida. Se analiza a lo largo del borde palpebral inferior mediante la consideración de su altura, regularidad y forma de la misma. Esta prueba es comparable con la prueba de Schirmer, pero a diferencia de ésta última, no es invasiva y su duración es de tres segundos en lugar de varios minutos.

Para su correcta medida, OSA[®] (SBM, Italia) toma una instantánea enfocando el menisco lagrimal y da la opción de poder medir esa altura lagrimal con una sensibilidad de 0.01mm. El OSA[®] (SBM, Italia) considera un valor aceptable entre 0.23 y 0.44mm de espesor de menisco lagrimal.

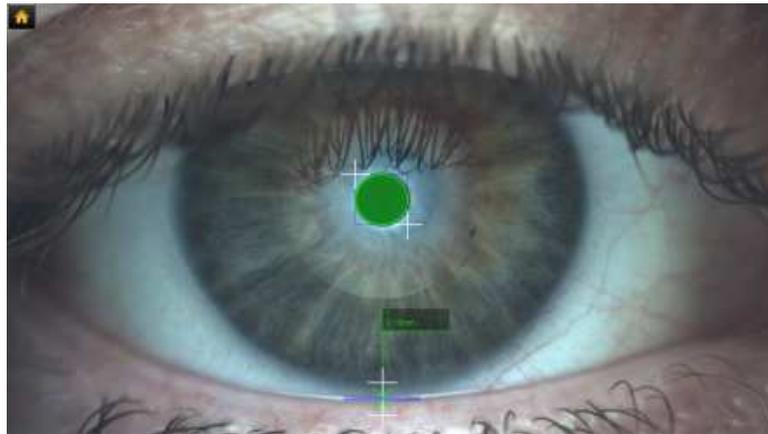


Fig.15. Altura del menisco lagrimal medida con OSA[®] (SBM, Italia) (fuente propia).

- Tiempo de rotura lagrimal (NBUT): mediante la proyección sobre la córnea de una serie de círculos concéntricos, OSA[®] (SBM, Italia) puede evaluar tanto de forma manual como automática el momento de rotura de la lágrima mediante la grabación de un vídeo, examinando así la estabilidad de la capa mucínica y de toda la película lagrimal.

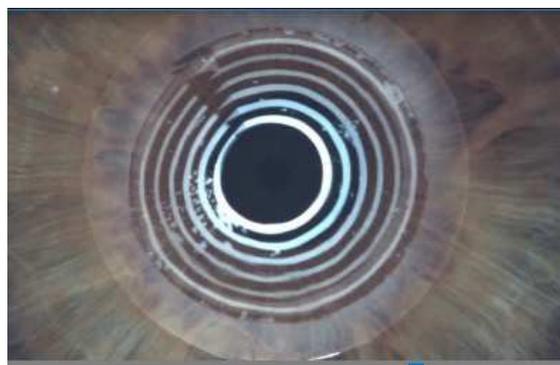


Fig.16. NIBUT medido con OSA[®] (SBM, Italia) (fuente propia).

Es una técnica no invasiva, la cual evita la instilación de fluoresceína en la superficie ocular. Valores por debajo de 10 segundos estarían alterados.

- Meibografía: esta prueba permite obtener una imagen de la morfología de las glándulas de Meibomio ayudando al diagnóstico de una disfunción lagrimal producida por una pérdida de dichas glándulas. Mediante una fotografía del párpado con luz infrarroja es posible analizar automáticamente el porcentaje de pérdida de glándulas de Meibomio. Un ojo seco evaporativo puede ser resultado de una disfunción de estas glándulas. El tamaño medio de una glándula es de aproximadamente 3-4 mm de forma alineada y atravesando el párpado tarsal perpendicularmente desde el inicio hasta el final del tarso. Serán considerados valores aceptables los inferiores al 40%.

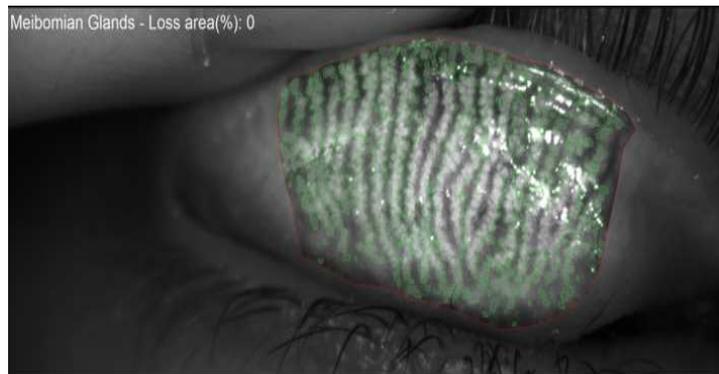


Fig.17. Meibografía analizada con OSA® (SBM, Italia) (fuente propia)

- Interferometría: mediante esta técnica, se puede evaluar el patrón de la capa lipídica de la lágrima, permitiendo así analizar la estabilidad de la película lagrimal y el espesor de la capa lipídica.

Mediante el OSA[®] (SBM, Italia), se ilumina la capa de lípidos de la lágrima y se compara dicha superficie con una escala de referencia. En función de la homogeneidad y espesor de la lágrima, la capa lipídica puede presentar: una estructura amorfa, una forma ondulada, una apariencia de mármol; o con franjas amarillentas, azules, marrones o rojizas. Cuando el patrón aparece blanco, significa que no hay presencia de lípidos; sin embargo, cuando la imagen del patrón presenta muchos colores, significa que hay una gran cantidad de lípidos.

Una vez recogidas las grabaciones, OSA[®] (SBM, Italia) permite gradar entre 7 clasificaciones. De menor a mayor espesor (nm) son <15, 15, 30, 30-80, 80, 80-120, 120-160, considerando un valor aceptable a partir de 30-80 nm.

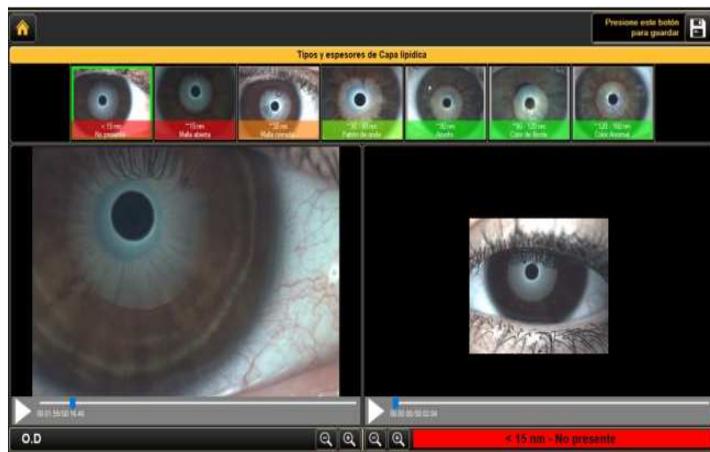


Fig.18. Interferometría analizada con OSA[®] (SBM, Italia) (fuente propia).

Además de las pruebas explicadas anteriormente, OSA[®] (SBM, Italia) también tiene las siguientes funciones complementarias: ayuda a la detección de blefaritis y *Demodex*, clasificación del ojo rojo, pupilometría y medición del diámetro horizontal de iris visible.

5.2.3 Lámpara de hendidura

En el estudio se han empleado diferentes técnicas de iluminación con dicho instrumento para poder examinar la integridad de las estructuras del segmento anterior: párpados, bordes palpebrales, pestañas, lagrimal, conjuntiva, córnea, esclera, humor acuoso, cámara anterior, iris y cristalino; permitiendo así una visión estereoscópica con magnificación e iluminación variables.

5.2.4 Consentimiento informado

Se ha elaborado un consentimiento informado en el cual el sujeto expresa su participación voluntaria y estar de acuerdo con el proceso del estudio. Este era debidamente cumplimentado antes de comenzar con el proceso. Se detalla una primera visita donde está de acuerdo en rellenar un cuestionario con información personal, completar un cuestionario en cuanto a ojo seco (OSDI), así como la toma de medidas de la película lagrimal con el OSA[®] (SBM, Italia). Afirma también que recibirá y cumplirá el tratamiento con Blefacalm[®] (Tiedra farmacéutica, España) dos veces al día durante un mes de ser el resultado del OSDI positivo en cuanto a ojo seco, realizando posteriormente una segunda visita para la evaluación de los posibles cambios tras el tratamiento (anexo 1).

5.2.5 Cuestionario personalizado

El cuestionario personalizado (anexo 2) era rellenado por el sujeto una vez cumplimentado el consentimiento informado. En él se han planteado una serie de preguntas con varias respuestas cerradas, donde el sujeto tenía que elegir una de ellas.

En algunas cuestiones se presentaba la posibilidad de contestar una respuesta abierta. Las preguntas han sido realizadas en cuanto a utilización de tratamientos como lágrima artificial, procesos inflamatorios como blefaritis, limpieza palpebral, utilización de lentes de contacto en el último mes, frecuencia de uso de dispositivos electrónicos, embarazo y lactancia, alergias, salud general y ocular y cirugías a nivel ocular. Estas preguntas han servido, junto con el cuestionario OSDI, para determinar qué sujetos entrarían en la segunda fase del estudio y cuáles no.

5.2.6 Hoja de recogida de datos

La hoja de recogida de datos (anexo 3) ha sido realizada para el uso de los integrantes del estudio, donde se recoge información resumida e intuitiva sobre cada sujeto en cada una de las dos sesiones del estudio. En la primera sesión del estudio, se recoge información en cuanto al consentimiento informado, el cuestionario personalizado, si presenta algún criterio de exclusión para la primera parte del estudio, el resultado del OSDI, junto con datos encontrados en la observación mediante lámpara de hendidura, así como las medidas recogidas del OSA[®] (SBM, Italia). En él, también se incluye la posibilidad de que existiera algún criterio de exclusión para la segunda parte del estudio, así como la información de uso del tratamiento Blefacalm[®] (Tiedra farmacéutica, España). Para la segunda parte del estudio, se recoge de nuevo información del resultado obtenido en el OSDI, posibles signos encontrados en lámpara de hendidura, así como los resultados en el OSA[®] (SBM, Italia).

5.2.7 Blefacalm®

El tratamiento utilizado se llama Blefacalm® (Tiedra farmacéutica, España), una espuma para limpieza diaria de párpados, pestañas y borde palpebral, de 50 ml. Presenta una fórmula no grasa y no irritante. Está compuesto por aceite de árbol del té, extracto de manzanilla, Dexpanthenol, betaina, alantoina, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, Sharomix CP10, Edta disódico, Oramix GB-10, Glicerol y agua purificada.

En cuanto a la indicación de este tratamiento:

- Blefacalm® (Tiedra farmacéutica, España) puede estar enfocado para la higiene diaria y la eliminación mecánica de las secreciones oculares de párpados y pestañas relacionadas con estados inflamatorios como blefaritis y blefaro-conjuntivitis o post cirugía ocular.
- Blefacalm® (Tiedra farmacéutica, España) también se recomienda en higiene diaria y eliminación de secreciones oculares de los párpados en usuarios de lentes de contacto.
- Blefacalm® (Tiedra farmacéutica, España) puede ayudar a reducir el riesgo de infecciones causadas por bacterias presentes en párpados y pestañas antes de la cirugía ocular.



Fig. 19. Blefacalm® (Tiedra Farmacéutica, España)

5.3 Metodología

5.3.1 Primera fase

El protocolo seguido con cada paciente fue el siguiente:

Inicialmente, se les hizo firmar el consentimiento informado para poder participar en el estudio. Posteriormente, los pacientes rellenaron el test OSDI para evaluar subjetivamente el grado de SOS y el cuestionario personalizado para saber si cumplían los criterios de inclusión de la siguiente fase del estudio. Seguidamente, se procedió al estudio de la superficie ocular mediante lámpara de hendidura y, por último, se realizó un estudio objetivo de la película lagrimal mediante el instrumento OSA[®] (SBM, Italia).

Las cuatro pruebas llevadas a cabo en ambas fases del estudio mediante OSA[®] (SBM, Italia) se realizaron siempre en el mismo orden. Todas ellas se llevaron a cabo en ambas fases del estudio y en ambos ojos de cada sujeto. En todas las pruebas, se realizaron dos medidas de cada ojo y se seleccionó aquella de mejor calidad.

La medición de la altura del menisco lagrimal se realizó como primera prueba. Para ello, se le indicó al paciente que fijase la mirada en el punto central del instrumento sin parpadear mientras se tomaba la fotografía del menisco lagrimal.

La segunda prueba llevada a cabo fue la interferometría. Para recoger el patrón lipídico, se grabó un vídeo de cada ojo, mientras el sujeto parpadeaba.

Como tercera prueba, se midió el tiempo de rotura lagrimal no invasivo (NIBUT) en la cual se le indicaba al paciente que debía parpadear dos veces y mantener el ojo abierto el mayor tiempo posible.

Por último, se analizó la pérdida de glándulas de Meibomio (GM) mediante meibografía. En dicha prueba, se procedió a evertir el párpado superior del paciente para tomar la fotografía.

5.3.2 Segunda fase

Tras la selección de los pacientes aptos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, se entregó el tratamiento Blefacalm® (Tiedra farmacéutica, España) a 25 sujetos para su aplicación durante un mes completo dos veces al día, de los cuales, 12 finalizaron el tratamiento. La aplicación de dicho tratamiento se realizó mediante un pequeño masaje durante 60 segundos en la superficie palpebral y pestañas con los ojos cerrados y aclarándolo con agua tibia.

Pasado el mes de tratamiento, se citaron de nuevo a los pacientes para rellenar de nuevo el test OSDI y se volvió a revisar la película lagrimal de los pacientes mediante OSA® (SBM, Italia), realizando las mismas pruebas que en la anterior fase.

6. RESULTADOS

La muestra estuvo formada por 70 individuos a los que se tomaron datos de las siguientes variables:

Cuantitativas: edad, menisco lagrimal (mm), NIBUT (s), OSDI y pérdida de Glándulas de Meibomio (%).

Cualitativas: edad*, espesor capa lipídica* (nm), NIBUT*(s), OSDI*, sexo.

*Variables tratadas como categóricas para una mejor interpretación del análisis estadístico.

Tras la recopilación de datos, se procedió al análisis estadístico, teniendo en cuenta los siguientes apartados:

- Características del paciente.
- Correlación del OSDI con pruebas objetivas.
- Correlación entre pruebas objetivas.
- Correlación de variables según edad.
- Correlación de variables según sexo.
- Comparación de variables antes y después de Blefacalm[®] (Tiedra farmacéutica, España).

El análisis estadístico se desarrolló con la ayuda del paquete estadístico SPSS 25.0 para Windows.

6.1 Características del paciente

Un total de 70 sujetos se incluyeron en el presente estudio, de los que 24 fueron hombres, un 34%, y 46 mujeres, el 66% (figura 20).

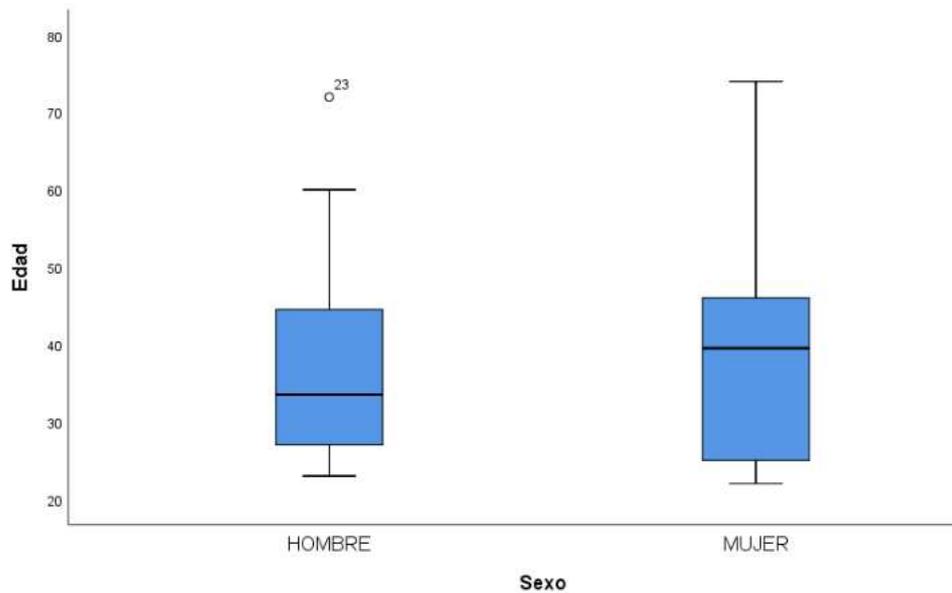


Fig.20. Diagrama de caja y bigotes en función de la edad y el sexo

La edad media de la muestra fue de 38.1 ± 13.6 años. El coeficiente de variación (CV = 36%) nos indica que se trata de una muestra muy dispersa en edades.

La gráfica anterior muestra que las edades son análogas dependiendo del sexo, aunque algo más dispersas en la mujer. El dato anómalo se debe a la edad de 72 años de un varón.

6.2 Correlaciones

Se calculó e interpretó el coeficiente de correlación de Pearson (entre parejas de variables cuantitativas) y Spearman (en caso de que una de las variables fuera categórica) a fin de analizar las correlaciones lineales de interés entre ellas.

6.2.1 Correlación del OSDI con pruebas objetivas

Se realizó el análisis de correlación de Spearman para analizar las correlaciones entre OSDI y todas las pruebas objetivas (tabla 1), ya que la variable OSDI se dividió en categorías (normal, leve, moderada y severa).

		Altura menisco lagrimal (mm)	Pérdida GM (%)	NIBUT(s)	Espesor capa lipídica (nm)
OSDI	r. Spearman	-,108	-,201	-,274*	-,118
	p-valor	,376	,094	,022	,331
	N	70	70	70	70

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 1. Correlaciones entre valores OSDI y pruebas lagrimales objetivas

Como podemos observar en la tabla 1, OSDI y NIBUT ($r = -0,274$; $p = 0,022$) mostraron una correlación negativa estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95% (figura 21), lo que sugiere que un menor NIBUT implicaría una mayor sintomatología por parte del paciente. En cuanto al resto de variables, no se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa.

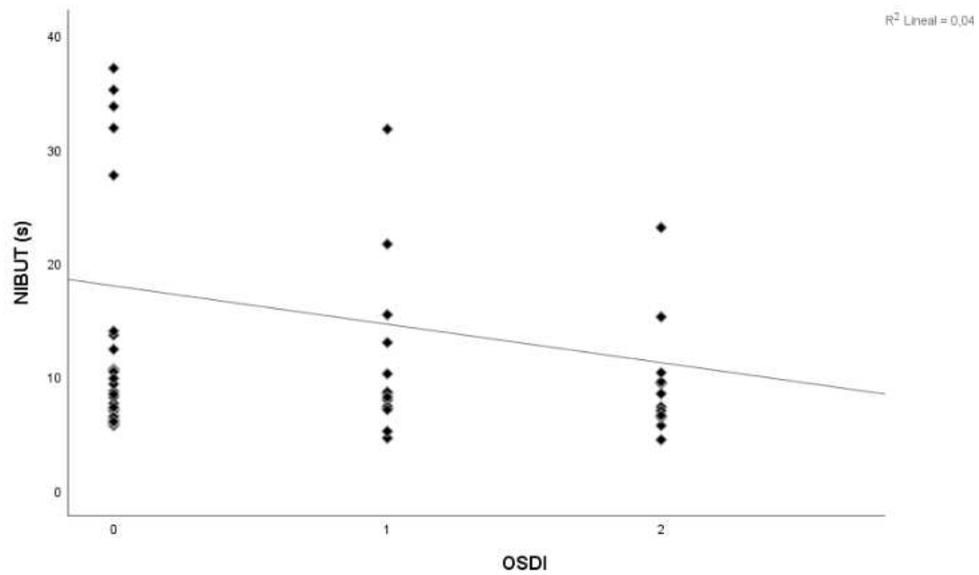


Fig.21. Correlación OSDI-NIBUT.

*OSDI 0=Normal (0-12); OSDI 1=Leve (13-22); OSDI 2= Moderado (23-32); OSDI 3= Severo (33-100)

6.2.2 Correlación entre pruebas objetivas

También se realizó el análisis de correlación de Spearman (en el caso de variables categóricas como el espesor de la capa lipídica) o de Pearson (en el caso de variables cuantitativas como el menisco, el % de pérdida de GM o el NIBUT) para analizar las correlaciones de todas las pruebas objetivas entre sí (tabla 2).

		Altura menisco lagrimal (mm)	Pérdida de GM (%)	NIBUT (s)
Espesor capa lipídica (nm)	r. Spearman	,204	,198	,315**
	p-valor	,091	,101	,008
	N	70	70	70
Altura menisco lagrimal (mm)	r. Pearson		-,005	,000
	p-valor		,968	,998
	N		70	70
Pérdida de GM (%)	r. Pearson	-,005		-,050
	p-valor	,968		,687
	N	70		70
NIBUT (s)	r. Pearson	,000	-,050	
	p-valor	,998	,687	
	N	70	70	
**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).				

Tabla 2. Correlaciones entre las diferentes pruebas lagrimales

Como podemos observar en la tabla 2, NIBUT y espesor de la capa lipídica ($r = 0,315$; $p = 0,008$) mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 99% (figura 22), lo que sugiere que un mayor NIBUT estaría relacionado con un mayor espesor de la capa lipídica. En cuanto al resto de variables, no se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa.

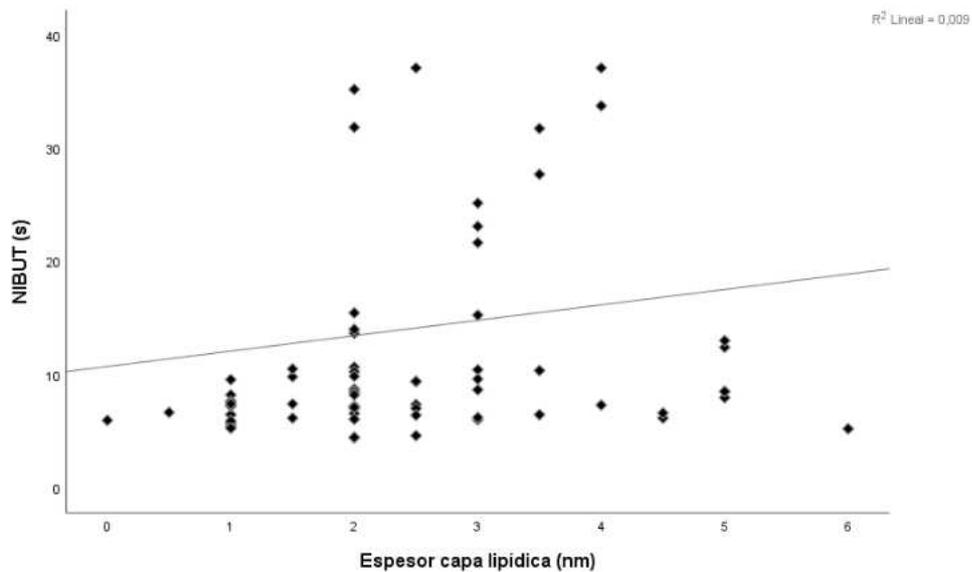


Fig.22. Correlación Interferometría-NIBUT

*Interferometría(nm) 0=<15; 1=15 ; 2=15-30 3= 30; 4= 30-80 ; 5=80; 6=80-120 ; 7=120-160

6.2.3 Correlación entre OSDI y espesor capa lipídica

Como hemos visto, existe una correlación estadísticamente significativa entre NIBUT- OSDI y entre NIBUT-espesor de capa lipídica. Sin embargo, aunque se podría esperar que existiera correlación entre OSDI-espesor de capa lipídica, ésta no fue estadísticamente significativa. Por ello, con el objetivo de conocer en profundidad la relación entre ambas variables, dividimos el OSDI y el espesor de la capa lipídica en categorías y utilizamos una tabla de contingencia (tabla 3) que analiza el grado de asociación existente entre dos variables cualitativas. El resultado fue el siguiente:

	<i>Valor</i>	<i>p-valor</i>
<i>Coefficiente de contingencia C</i>	0,364	0,099
<i>Nº de casos válidos</i>	70	

Tabla 3. Resultado del contraste

Como el p-valor= 0,099 supera a 0,05, con un nivel de confianza del 95%, debemos concluir que estas dos variables no están asociadas.

Con independencia del resultado de asociación significativa o no, en la siguiente tabla (tabla 4), comparamos los valores observados con los esperados.

			Espesor capa lipídica (nm)			Total
			<30	30-80	>80	
OSDI	NORMAL	Recuento	5	18	6	29
		Fr. esperada	7,9	14,9	6,2	29
	LEVE	Recuento	2	7	5	14
		Fr. esperada	3,8	7,2	3	14
	MODERADO	Recuento	4	6	3	13
		Fr. esperada	3,5	6,7	2,8	13
	SEVERO	Recuento	8	5	1	14
		Fr. esperada	3,8	7,2	3,0	14
Total		Recuento	19	36	15	70
		Fr. esperada	19	36	15	70

Tabla 4. Espesor capa lipídica según OSDI

Como podemos observar en la tabla 4, las personas con mayor sintomatología tienden a presentar una capa lipídica de menor espesor pero sin llegar a ser estadísticamente significativo.

6.2.4 Correlación de variables según edad

Teniendo en cuenta que la edad es una variable cuantitativa, se realizó el análisis de correlación de Pearson (en el caso de variables cuantitativas como el menisco, el porcentaje de pérdida de GM o NIBUT) o Spearman (en el caso de variables categóricas como el espesor de la capa lipídica y OSDI) para analizar las diferentes variables según la edad (tabla 5).

		Altura menisco lagrimal (mm)	Pérdida GM (%)	NIBUT (s)	Espesor capa lipídica (nm)	OSDI
Edad	r. Pearson	,010	,419**	,162		
	p-valor	,935	,000	,181		
	N	70	70	70		
Edad	r. Spearman				,244*	-,085
	p-valor				,042	,486
	N				70	70
*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).						
**. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).						

Tabla 5. Correlación entre las diferentes pruebas lagrimales, el test OSDI y la edad

Como podemos observar en la tabla 5, el porcentaje de pérdida de GM y la edad ($r= 0,419$; $p= 0,000$) mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 99% (figura 23), lo que sugiere que el % de pérdida de GM aumenta con la edad. Por otro lado, el espesor de la capa lipídica y la edad ($r= 0,244$; $P = 0,042$) mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95% (figura 24), lo que refleja que las personas jóvenes tienden a tener un menor espesor de capa lipídica. En cuanto al resto de variables, no se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa.

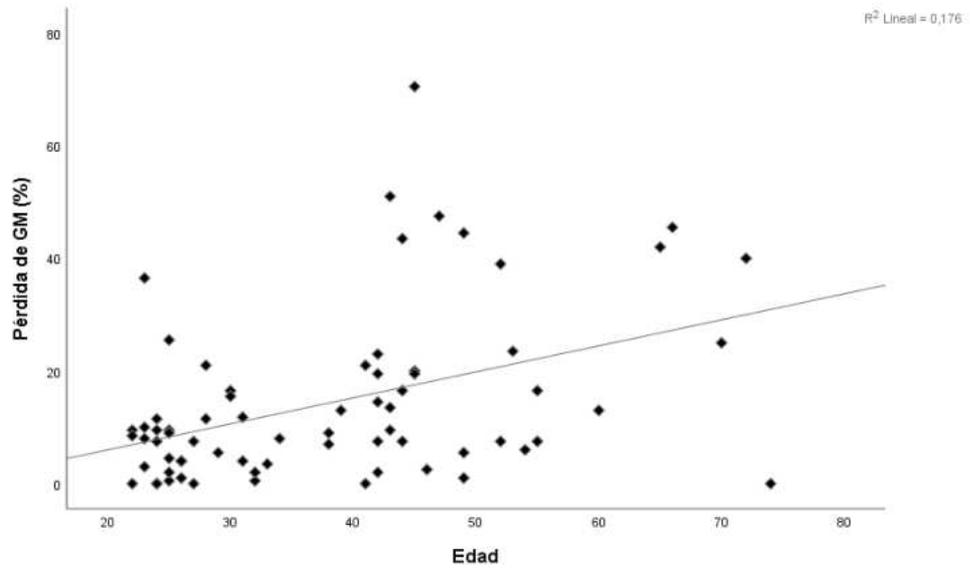


Fig.23. Correlación entre el porcentaje de pérdida de GM y la edad.

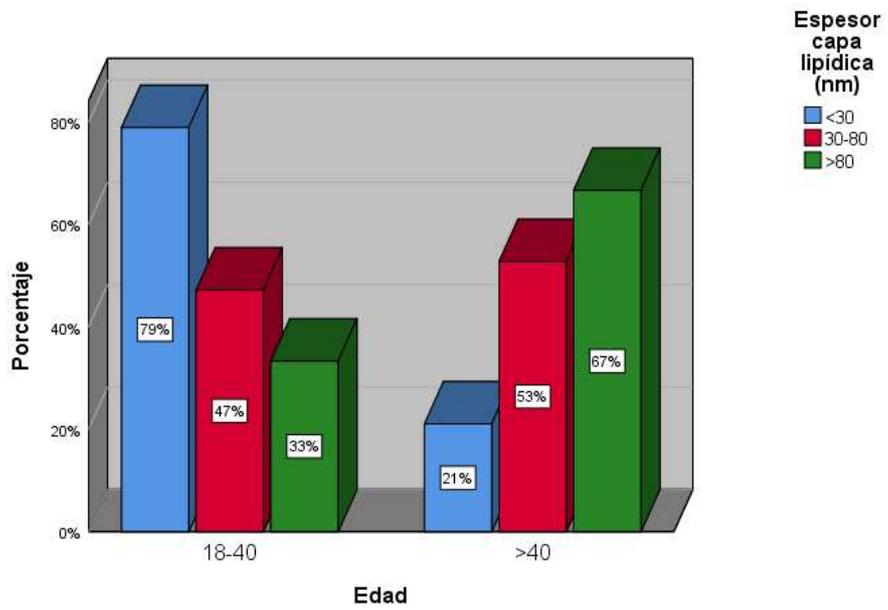


Fig.24. Correlación entre el espesor de la capa lipídica y la edad

6.2.5 Correlación de variables según sexo

Para la correlación de variables según el sexo, se ha utilizado la comparación de medias, verificando si los valores medios de las variables cuantitativas de interés (NIBUT, OSDI, menisco y pérdida de GM) permanecen iguales o cambian significativamente al compararlas según el sexo. Se procedió así porque la media aritmética es el parámetro que mejor contiene y resume la información de todos los datos de cada variable cuantitativa. Consecuentemente, aplicamos contrastes de hipótesis que comparan la media de dos o más muestras tanto independientes como apareadas o relacionadas.

Para poder aplicar el test de la t de Student, verificamos previamente que los datos de estas variables se ajustan a una distribución normal. Lo hicimos mediante el contraste de Kolmogorov-Smirnov de hipótesis (tabla 6).

		OSDI	Menisco (mm)	NIBUT (s)	Pérdida de GM (%)
N		70	70	70	70
Parámetros normales	Media	18,94	,2566	14,0269	14,369
	Desv típica	15,406	,29524	18,43937	15,0084
Z de Kolmogorov-Smirnov		0,916	2,913	2,640	1,556
p-valor		,037	,000	,000	,016

Tabla 6. Resultados del test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

Como podemos observar en la tabla 6, ninguna de las variables se ajusta a una distribución normal ya que todos los p-valor son inferiores a 0,05, por lo que para comparar sus respectivas medias tuvimos que aplicar el test propuesto por Wilcoxon (tabla 7).

	Sexo	N	Media	DT	Rango promedio	p-valor
OSDI	HOMBRE	24	12,38	11,69	26,46	0,007
	MUJER	46	22,37	16,09	40,22	
	Total	70	18,94	15,41		
Pérdida de GM (%)	HOMBRE	24	16,22	17,78	37,27	0,599
	MUJER	46	13,40	13,45	34,58	
	Total	70	14,37	15,01		
NIBUT (s)	HOMBRE	24	23,41	28,33	45,42	0,003
	MUJER	46	9,12	6,29	30,33	
	Total	70	14,03	18,44		
Menisco (mm)	HOMBRE	24	0,22	0,11	34,04	0,665
	MUJER	46	0,27	0,36	36,26	
	Total	70	0,26	0,29		

Tabla 7. Resultados del test de Wilcoxon

En la tabla 7, podemos observar que las diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la pérdida de GM y la altura del menisco lagrimal no son estadísticamente significativas. Sin embargo, el OSDI y el NIBUT sí que muestran diferencias significativas, ya que el p-valor de ambos es inferior a 0.05.

Si comparamos las medias, el OSDI de las mujeres supera en un 80% al de los hombres, mientras que el NIBUT de los hombres supera en un 157% al de las mujeres, dando como conclusión que las mujeres suelen presentar mucha más sintomatología de ojo seco que los hombres, además de presentar un NIBUT bastante más reducido.

En los siguientes diagramas de barras (figuras 25 y 26) se puede observar con más claridad las diferencias entre OSDI y NIBUT según el sexo.

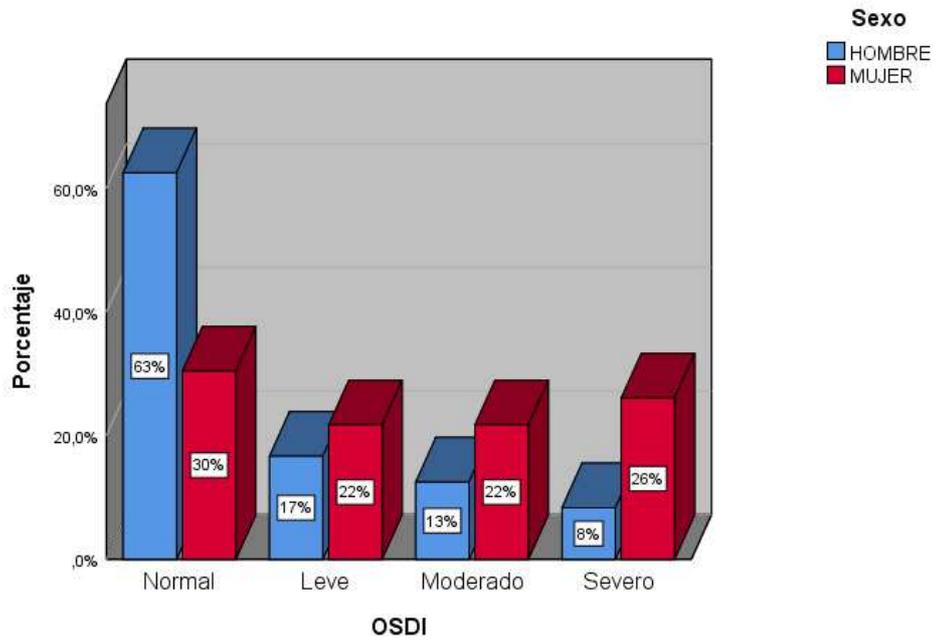


Fig.25. Correlación entre el test OSDI y sexo

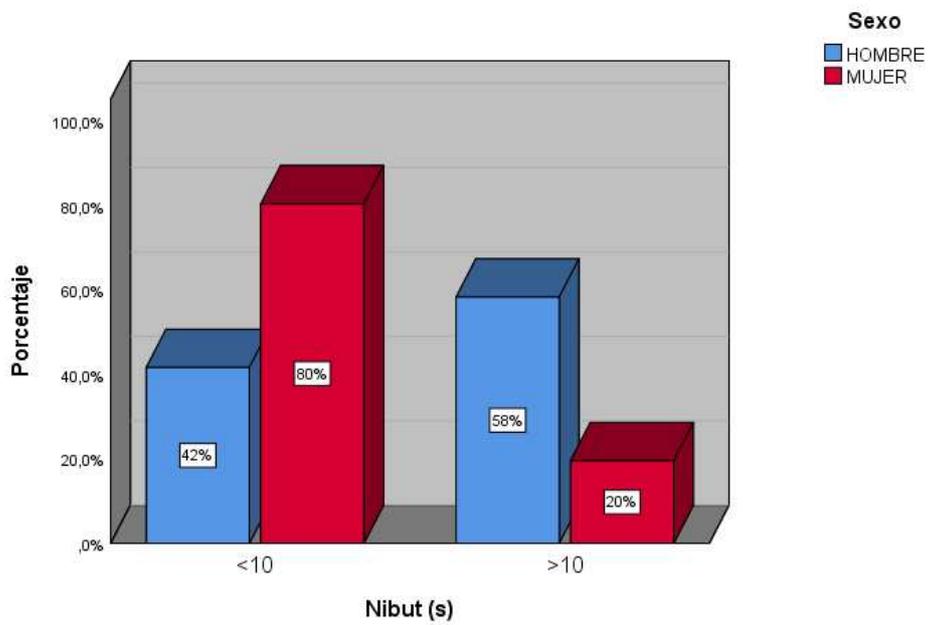


Fig.26. Correlación entre NIBUT y sexo.

6.2.6 Comparación de variables antes y después de Blefacalm® (Tiedra farmacéutica, España)

En esta segunda parte del estudio, a los que obtuvieron una puntuación en el cuestionario OSDI mayor a 13, se les prescribió Blefacalm® (Tiedra farmacéutica, España) 2 veces al día durante un mes y, al cabo de este, se les volvió a pasar el test OSDI y a medir: menisco lagrimal, porcentaje de pérdida de GM, espesor de la capa lipídica y NIBUT. De la muestra inicial de 70 pacientes, 25 fueron seleccionados para el tratamiento, de los cuales 12 terminaron el tratamiento.

Para comparar las variables medidas antes y después del tratamiento, utilizamos también la comparación de medias.

En primer lugar, aplicamos el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov a los grupos de datos de las variables de interés, reflejándose en la tabla 8.

	n	Parámetros		Z de K-S	p-valor
		Media	DT		
OSDI pre Blefacalm®	12	30,58	17,1965	0,793	0,556
Menisco pre Blefacalm®	12	0,21	0,0656	0,665	0,768
Pérdida de GM (%) pre Blefacalm®	12	7,54	6,5694	0,649	0,793
Espesor lipídico (nm) pre Blefacalm®	12	1,92	1,3113	0,893	0,403
Nibut (s) pre Blefacalm®	12	7,89	2,8156	0,574	0,897
OSDI post Blefacalm®	12	19,17	9,3985	0,604	0,858
Menisco post Blefacalm®	12	0,23	0,0919	0,771	0,592
Nibut post Blefacalm® (s)	12	8,15	1,8896	0,543	0,929
Pérdida de GM post Blefacalm® (%)	12	12,54	7,3002	0,610	0,851
Espesor lipídico post Blefacalm® (nm)	12	1,96	1,1957	0,838	0,484

Tabla 8. Resultados del test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

Dado que todos los p-valores superan el nivel de significación 0,05, debemos aceptar, con un nivel de confianza del 95%, que los datos de estas diez variables se ajustan a una distribución normal, por lo que podemos aplicar el test de la t de Student para comparar sus medias.

Previamente al resultado del contraste, comprobamos los parámetros básicos de estas variables (tabla 9).

	Media	n	DT
OSDI pre Blefacalm [®]	30,58	12	17,196
OSDI post Blefacalm [®]	19,17	12	9,399
Menisco pre Blefacalm [®]	0,21	12	0,066
Menisco post Blefacalm [®]	0,23	12	0,092
Pérdida de GM (%) pre Blefacalm [®]	7,54	12	6,569
Pérdida de GM post Blefacalm [®] (%)	12,54	12	7,300
Espesor capa lipídica (nm) pre Blefacalm [®]	1,92	12	1,311
Espesor capa lipídica post Blefacalm [®] (nm)	1,96	12	1,196
Nibut (s) pre Blefacalm [®]	7,89	12	2,816
Nibut post Blefacalm [®] (s)	8,15	12	1,890

Tabla 9. Parámetros estadísticos de muestras relacionadas (pre y post Blefacalm[®])

Como podemos observar en la tabla 9, tras el tratamiento mejoraron tanto las pruebas subjetivas (test OSDI) como objetivas (altura del menisco lagrimal, espesor de la capa lipídica y NIBUT). A continuación, con el objetivo de determinar si las diferencias fueron estadísticamente significativas, se aplicó el test de la t de Student (tabla 10).

	t	gl	p-valor
OSDI pre Blefacalm® - OSDI post Blefacalm®	2,766	11	0,018
Menisco pre Blefacalm® - Menisco post Blefacalm®	-0,732	11	0,480
Pérdida de GM (%) pre Blefacalm® - Pérdida de GM post Blefacalm® (%)	-2,082	11	0,062
Espesor capa lipídica (nm) pre Blefacalm® - Espesor capa lipídica post Blefacalm® (nm)	-0,178	11	0,862
Nibut (s) pre Blefacalm® - Nibut post Blefacalm®(s)	-0,380	11	0,711

Tabla 10. Parámetros estadísticos de muestras relacionadas (pre y post Blefacalm®)

Como podemos observar en la tabla 10, tan solo se produjo una mejora estadísticamente significativa en el test OSDI, con un nivel de confianza del 95% (p-valor = 0.018), disminuyendo en un 37,3%. Es decir, el tratamiento con Blefacalm® (Tiedra farmacéutica, España) mejoró los síntomas del paciente de forma significativa. Asimismo, aunque los cambios en los signos no fueron significativos, si que se observó un aumento del NIBUT, altura del menisco lagrimal y del espesor de la capa lipídica.

En las siguientes figuras (figuras 27 y 28) se muestran de forma gráfica las mejoras en el OSDI producidas tras el tratamiento.

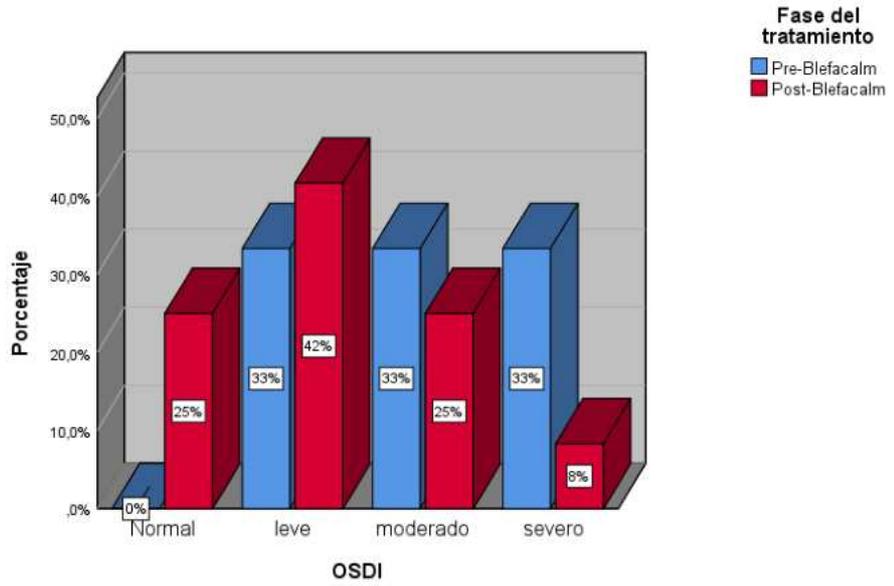


Fig.27. Diagrama de barras del cambio entre OSDI pre y post tratamiento.

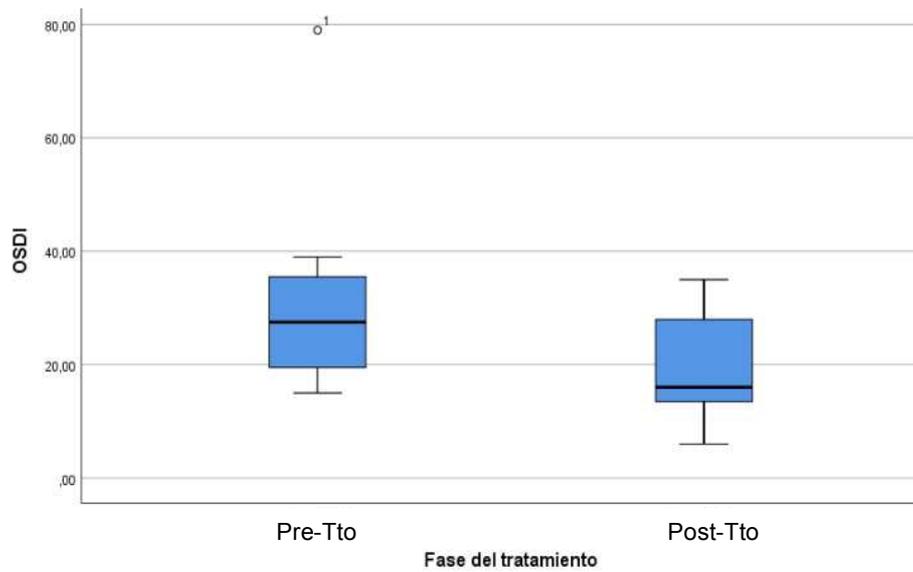


Fig.28. Diagrama de caja y bigotes del cambio entre OSDI pre y post tratamiento.

7. DISCUSIÓN

En primer lugar, la muestra recopilada en el estudio fue una muestra relativamente amplia en cuanto a número, así como dispersa en edades, a diferencia de otros estudios realizados anteriormente (Pult et al., 2011; Qi et al., 2017), lo que supone una mayor relevancia a la hora de interpretar los resultados.

De acuerdo a los resultados obtenidos, la correlación entre pruebas objetivas y subjetivas no queda claramente definida, ya que solo la variable NIBUT mostró una correlación estadísticamente significativa con la sintomatología del paciente. Esto refuerza la importancia del NIBUT como elemento diagnóstico junto a la sintomatología del paciente, tal y como se había visto en estudios anteriores (Wiedemann et al., 2010; Best y Wolffsohn, 2012). De hecho, dichos estudios realizaron las medidas con diferentes instrumentos, obteniendo las mismas conclusiones. De la misma forma, el tiempo de rotura lagrimal podría haberse medido de forma invasiva, si bien algunos estudios respaldan el NIBUT por encima del BUT como medida objetiva más fiable en el diagnóstico de SOS (Vidas Pauk et al., 2019).

En cuanto al resto de variables objetivas (altura del menisco lagrimal, espesor de la capa lipídica, porcentaje (%) de pérdida de glándulas de Meibomio), si bien otros estudios si encontraron relaciones estadísticamente significativas al compararlas con el OSDI, los resultados obtenidos en esta investigación no dejan claro que tengan tal importancia en cuanto a la aparición de sintomatología, lo cual pasamos a discutir a continuación.

El estudio de *Qi et al.* habla de una relación directa entre OSDI y porcentaje de pérdida de glándulas de Meibomio (*Qi et al.*, 2017), mientras el realizado por *Ngo et al.* establece que no es tan importante el porcentaje de pérdida obtenido sino la calidad de las glándulas y el número de dichas glándulas obstruidas (*Ngo et al.*, 2018), siendo interesante un futuro estudio incorporando dichas variables. En este sentido, una posible limitación del presente estudio podría haber sido la toma de medidas. Si bien el instrumento utilizado (OSA[®] (SBM, Italia)) usa una metodología muy objetiva a la hora de tomar las medidas, una pequeña limitación podría haber sido el software utilizado a la hora de medir el % de pérdida de glándulas de Meibomio, ya que se basa en un analizador semi-automático que establece un valor de % de pérdida en función del área seleccionada. Este valor es relativamente variable y, si bien se ha comparado con la imagen proporcionada por la meibografía, se podría plantear el mismo estudio en el futuro teniendo en cuenta una escala como la JENVIS (*Arita et al.* 2008) dando resultados más fiables y no tan dependientes del sistema utilizado por el software.

Otros estudios hablan de una relación inversa entre OSDI y altura del menisco lagrimal (*Pult et al.*, 2011). En este caso, la limitación parece menor, pero podría haber influido el lagrimeo reflejo como consecuencia de la luz emitida por el instrumento, así como su cercanía al ojo, siendo dudosa la utilidad diagnóstica de dicha medida en comparación con el NIBUT.

Volviendo al presente estudio, otra posible razón de esta ausencia de correlación entre signos y síntomas podría ser el hecho de que el OSDI no refleja la totalidad de pacientes con sintomatología y podría ser necesaria una actualización de dicho cuestionario.

En este mismo sentido, *Domínguez Serrano* habla de una ausencia de relación en el caso de pacientes jóvenes, no ocurriendo lo mismo en pacientes de mayor edad (*Domínguez Serrano, 2018*). Este hecho podría ser debido a que el OSDI podría no reflejar la sintomatología de aquellos pacientes más jóvenes debido al tipo de preguntas reflejadas en el cuestionario, si bien no han sido encontrados estudios que esclarezcan dicha afirmación.

Tras lo expuesto anteriormente, se puede prever que en la clínica diaria habrá un gran número de pacientes asintomáticos con una lágrima alterada, así como pacientes sintomáticos con una lágrima dentro de la norma. Por ello, se debe resaltar la importancia de un diagnóstico completo basado en pruebas objetivas y subjetivas, siendo el NIBUT la de mayor valor diagnóstico.

Por otro lado, al comparar las variables objetivas entre sí, se han encontrado algunas relaciones de interés. El NIBUT sería más elevado en pacientes con un patrón lipídico de mayor espesor, lo que resaltaría la importancia del papel de la capa lipídica en la estabilidad de la lágrima o, en otras palabras, en el retraso del tiempo de rotura lagrimal. De hecho, si bien la relación no fue estadísticamente significativa, al igual que en el estudio de *Jung et al.*, se observó una clara tendencia de aquellos pacientes con sintomatología de ojo seco hacia un espesor lipídico escaso (*Jung et al., 2016*), dejando entrever que el espesor de la capa lipídica si podría ser otro aspecto importante a la hora de diagnosticar un ojo seco. De hecho, algunos estudios hablan de la importancia de la medida interferométrica (junto con el NIBUT) a la hora del diagnóstico diferencial de ojo seco (*Blackie et al., 2009*).

Según *Blackie et al.*, un patrón menor de 60 nm sería típico de un paciente sintomático, mientras que un patrón mayor de 70 nm sería prácticamente sinónimo de paciente asintomático.

Otro de los aspectos a destacar tras los resultados expuestos es la influencia del género y la edad en la dinámica de la lágrima, lo cual ya había sido demostrado en estudios anteriores (Guillon y Maïssa, 2010; Jung et al., 2016), siendo comentado a continuación.

Por una parte, hemos observado un aumento del porcentaje de pérdida de glándulas de Meibomio con la edad, confirmando lo investigado en anteriores estudios (Arita et al., 2008), donde se habla que las glándulas de Meibomio presentan una serie de cambios con la edad entre los que encontramos dicho aumento en el porcentaje de pérdida. Asimismo, según *Nien et al.*, con la edad disminuye la diferenciación de meibocitos y el ciclo celular, propiciando el desarrollo de la disfunción de glándulas de meibomio (Nien et al., 2011), con la consiguiente posible sintomatología de ojo seco.

Del mismo modo, a diferencia de anteriores estudios (Blackie et al. 2009; Guillon y Maïssa, 2010) que mencionan una disminución del espesor del patrón lipídico conforme la edad avanza, hemos observado un menor espesor de la capa lipídica en personas jóvenes. Este hecho podría deberse al aumento del % de grasa corporal que se produce de forma fisiológica con la edad (Walston, 2016; Shah y Villareal, 2017), si bien serían necesarias futuras investigaciones a nivel ocular, dado que no se corresponde con lo analizado hasta la fecha.

Por otro lado, en cuanto al sexo, el OSDI y el NIBUT encontrado en las mujeres fue peor respecto a los hombres, respaldando la afirmación de que las mujeres tienden a presentar mayores síntomas de sequedad (Guillon y Maïssa, 2010; Ngo et al., 2018), reflejado también a nivel de signos. El hecho de que el NIBUT también difiera a nivel de género confirma lo mencionado anteriormente respecto al NIBUT como variable objetiva diferencial a la hora de compararla con la sintomatología. El resto de variables fueron muy similares en hombres y mujeres, no encontrando ninguna diferencia estadísticamente significativa.

De esta manera, los resultados obtenidos en nuestro estudio al comparar las diferentes pruebas diagnósticas en función del sexo y la edad refuerzan la importancia de estas dos variables en la práctica clínica.

En cuanto a la segunda parte de nuestro estudio, el tratamiento con aceite del árbol del té (Blefacalm[®]) mejoró considerablemente la sintomatología de los pacientes, viéndose aumentado el OSDI tras el mes de tratamiento. También hubo una mejora en la mayoría de las pruebas objetivas, si bien no se vio reflejado a nivel estadístico. Algunos estudios similares los pasamos a comentar a continuación (Hernández-Martínez et al., 2018; Maher, 2018), siendo la principal diferencia el hecho de haber usado el tratamiento en pacientes con blefaritis o algún tipo de disfunción a nivel de glándulas de Meibomio.

Hernandez et al usaron un champú basado en aceite de árbol del té y, siendo la muestra de mayor tamaño (n=26), el OSDI mejoró significativamente sin llegar a serlo a nivel estadístico. Resultados parecidos a los de nuestro estudio se encontraron en el tiempo de rotura lagrimal, aunque este fue evaluado de forma invasiva.

Por otro lado, la calidad de las glándulas de Meibomio mejoró pero en ningún momento se evaluó el porcentaje de pérdida (Hernández-Martínez et al., 2018), lo cual podría explicar la falta de congruencia con nuestro estudio. De esta manera, el tratamiento podría influir en la mejora de la calidad de las glándulas, pero no compensaría el porcentaje de pérdida.

Igualmente, *Maher et al* realizaron un estudio similar comparando en 40 pacientes el uso de una espuma similar a Blefacalm® respecto a un tratamiento basado en masaje. Tras un mes de tratamiento, se observaron mejoras estadísticamente significativas no solo en el OSDI, sino también en el tiempo de rotura lagrimal (Maher, 2018).

Tras lo visto en los dos estudios anteriores, nuestro estudio refuerza las mejoras producidas por el aceite del árbol del té a nivel sintomatológico, siendo por tanto interesante su uso en la práctica clínica diaria. Sin embargo, las posibles limitaciones de nuestro estudio podrían haber sido la escasez de la muestra (solo 12 personas terminaron el tratamiento), la posible falta de adherencia al tratamiento establecido, ya sea por la posología o por la forma de uso, y el hecho de no haber diferenciado entre aquellos paciente con y sin signos de blefaritis o disfunción de glándulas de Meibomio. Estas limitaciones permiten establecer un protocolo diferente de cara a futuras investigaciones.

8. CONCLUSIONES

Conclusiones principales:

Primera fase:

- El NIBUT fue la única prueba objetiva que se relacionó con la sintomatología de los pacientes, por lo que consideramos al NIBUT una prueba fundamental en el diagnóstico del SOS.
- En cuanto al resto de pruebas objetivas, no se observó relación alguna con el test OSDI, confirmando la escasa relación entre síntomas y signos en el SOS.
- Consideramos el Ocular Surface Analyzer (OSA[®] (SBM, Italia)) como un instrumento de medida objetivo adecuado para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con SOS.

Segunda fase:

- El tratamiento Blefacalm[®] (Tiedra farmacéutica, España) mejoró significativamente la sintomatología (OSDI) de los pacientes con SOS.
- En cuanto a las pruebas objetivas, el tratamiento Blefacalm[®] (Tiedra farmacéutica, España) mejoró 3 de las 4 medidas objetivas (altura del menisco lagrimal, espesor de la capa lipídica y NIBUT), si bien dichas mejoras no fueron estadísticamente significativas.
- Blefacalm[®] (Tiedra farmacéutica, España) puede ser un tratamiento interesante en la práctica clínica diaria debido a las mejoras producidas a nivel sintomatológico en pacientes con SOS.

Conclusiones secundarias:

- Respecto a la relación de las pruebas objetivas entre sí, solo el NIBUT presentó una correlación positiva muy significativa con el espesor de la capa lipídica, lo que confirma la importancia de dicha capa en la estabilidad de la película lagrimal.
- El porcentaje de pérdida de glándulas de Meibomio aumentó de forma significativa con la edad.
- El OSDI y el NIBUT fueron significativamente peor en las mujeres respecto a los hombres, confirmando que las mujeres tienden a presentar mas sintomatología.
- Aunque el OSDI y el espesor de la capa lipídica no mostraron una relación estadísticamente significativa, sí que se observó una tendencia de los pacientes mas sintomáticos hacia un patrón lipídico de menor espesor.

9. BIBLIOGRAFÍA

- A.C.E.D.P. Panel. Blepharitis PPP. *Am Acad Ophthalmol*. 2013;
- Abdelfattah NS, Dastiridou A, Sadda SR, Lee OL. Noninvasive imaging of tear film dynamics in eyes with ocular surface disease. *Cornea*. 2015;34(10):48–52.
- Ansari MW, Nadeem A. *Atlas of Ocular Anatomy*. Suiza: Springer; 2016.
- Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*. 2008;115(5):911–5.
- Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology*. 2009;116:379–84.
- Arrua M, Samudio M, Farina N, Cibils D, Laspina F, Sanabria R. Comparative study of the efficacy of different treatment options in patients with chronic blepharitis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90:112–8.
- Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, Ying GS, Szczotka-Flynn LB, Hardten DR. Omega-3 fatty acid supplementation for treatment of dry eye disease. [DOI](#). *N Engl J Med*. 2018;378:1681–90.
- Baumann A, Cochener B. Disfunción de la glándula meibomiana : un estudio comparativo de tratamientos modernos. *J Fr Ophtalmol*. 2014;37:303–12.

Begley C, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4753–61.

Best ND, Wolffsohn JS. Clinical evaluation of the Oculus keratograph. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35:171–4.

Blackie CA, Solomon JD, Scaffidi RC, Greiner J V, Lemp MA, Korb DR. The Relationship Between Dry Eye Symptoms and Lipid Layer Thickness. *Cornea*. 2009;28(7):789–94.

Butovich IA. The Meibomian Puzzle: Combining pieces together. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(6):483–98.

Craig JP, Nichols KK, Nichols JJ, Caffery B, Dua HS, Akpek EK. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15:276–83.

Domínguez Serrano N. SÍNDROME DEL OJO SECO. DIAGNÓSTICO CON MEIBOGRAFÍA. 2018.

Duncan K, Jeng BH. Medical management of blepharitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(4):289–94.

Ewen King-Smith P, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2418–23.

Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf*. 2014;12:146–54.

Fraile Maya J. Osmolaridad lagrimal, clave en el diagnóstico de ojo seco. *Superf Ocul Córnea*. 2010;5:3–5.

Freidlin J, Acharya N, Lietman TM. Spectrum of eye disease caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:313–5.

Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Hernández-Moya R, Durán JA, Morales MC. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea*. 2014;33(6):614–20.

García Resúa C. Avances en el diagnóstico del síndrome de ojo seco. *Patrones lipídicos interferenciales*. 2015;

Garg A. Fisiopatología de la película lagrimal. Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. 1º ed. Buenos Aires: Panamericana; 2008.

George RM, Mohan P. Ocular surface analyzer. *Kerala J Ophthalmol*. 2019;31:72–4.

Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1979–93.

Guillon M, Maïssa C. Tear film evaporation--effect of age and gender. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33(4):171–5.

Guillon M, Styles E, Guillon JP, Maïssa C. Preocular tear film characteristics of nonwearers and soft contact lens wearers. *Optom Vis Sci*. 1997;74:273–9.

Gumus K, Crockett CH, Rao K, Yeu E, Weikert MP, Shirayama M. Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:456–61.

Hernández-Martínez N, Fernández-Vizcaya O, Pacheco-Del Valle C, Velasco-Ramos R, Babayán-Sosa A, Alegría-Gómez E, et al. Comparación entre la aplicación de calor local mediante un dispositivo termoeléctrico, aseos palpebrales con champú del aceite del árbol de té y tratamiento convencional en pacientes con disfunción de glándulas de meibomio de la tercera edad. *Rev Mex Oftalmol.* 2018;92(6).

Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. United States. *Surv Ophthalmol United States.* 1977;22(2):69–87.

Hom MM, Mastrota KM, Schachter SE. Demodex. *Optom Vis Sci.* 2013;90:198–205.

Johnson ME, Murphy PJ. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:4451–8.

Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez del Castillo JM, Dana R, Deng SX. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):575–628.

Jung JW, Park SY, Kim JS, Kim EK, Seo KY, Kim TI. Analysis of Factors Associated With the Tear Film Lipid Layer Thickness in Normal Eyes and Patients With Dry Eye Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(10):4076–83.

- Knop E, Knop N, Millar T. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1938–78.
- Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner J V, Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2012;31:396–404.
- Lindsley K, Matsumura S, Hatfeg E, Akpek EK. Interventions for chronic blepharitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;16:5.
- López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Giménez C, Acera A, Suárez-Cortés T. Effects of autologous serum eye drops on conjunctival expression of MUC5AC in patients with ocular surface disorders. *Cornea*. 2016;35(3):336–41.
- Maher TN. The use of tea tree oil in treating blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Oman J Ophthalmol*. 2018;11(1):11–5.
- Mayorga MT. Película lagrimal: estructura y funciones. *CTSVO*. 2008;11:121–31.
- Mengher LSB, A J, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res*. 1985;4:9–12.
- Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):887–93.

- Miller D. Measurement of the Surface Tension of Tears. *JAMA Ophthalmol.* 1969;82(3):368–71.
- Mooi JK, Wang MT, Lim J, Muller A, Craig JP. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Cont Lens Anterior Eye.* 2017;
- Ngo W, Srinivasan S, Jones L. A Comparison of Dry Eye Diagnostic Tests Between Symptomatic and Asymptomatic Age-Matched Females. *Eye Contact Lens.* 2018;44(1):110–4.
- Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Executive summary. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1922–9.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea.* 2004;23(3):272–85.
- Nien CJ, Massei S, Lin G, Nabavi C, Tao J, Brown DJ, et al. Effects of Age and Dysfunction on Human Meibomian Glands. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(4):462–9.
- Pearlman J V, Forrester AD, DickPaul G, McMenamin F, Roberts E. *The Eye: Basic Sciences in Practice.* fourth ed. W.B. Saunders; 2015.
- Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol.* 2015;9(2039–2047).
- Pult H, Purslow C, Murphy PJ. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye.* 2011;25(4):502–10.

Qi Y, Zhang C, Zhao S, Huang Y, Yang R. A novel noninvasive ocular surface analyzer for the assessment of dry eye with Meibomian gland dysfunction. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):2983–8.

Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615–21.

Shah K, Villareal D. Obesity. In: Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.

Skalicky S. Ocular and Visual Physiology. Singapur: Springer; 2016.

Stapleton F, Alves M, Bunya V, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):334–65.

Steven P, Augustin AJ, Geerling G, Kaercher T, Kretz F, Kunert K. Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease Due to Meibomian Gland Disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(9):678–85.

Stonecipher K, Abell TG, Chotiner B, Chotiner E, Potvin R. Combined low level light therapy and intense pulsed light therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:993–9.

Tang F, Wang J, Tang Z, Kang M, Deng Q, Yu J. Accuracy of McMonnies questionnaire as a screening tool for Chinese ophthalmic outpatients. *PLoS One*. 2016;11(4):1–8.

Tomlinson A, Blades KJ, Pearce EI. What does the phenol red thread test actually measure? *Optom Vis Sci*. 2001;78:142–6.

Torras J, Moreno S. Lágrimas artificiales. *Ann d'Oftalmologia*. 2006;14(2):70–84.

Vidas Pauk S, Petriček I, Jukić T, Popović-Suić S, Tomić M, Kalauz M, et al. NONINVASIVE TEAR FILM BREAK-UP TIME ASSESSMENT USING HANDHELD LIPID LAYER EXAMINATION INSTRUMENT. *Acta Clin Croat*. 2019;58(1):63–71.

Walston JD. Common clinical sequelae of aging. In: *Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.

Wiedemann D, Sickenberger W, Michel M, Marx S. Development and realization of a new non-invasive method for tear film assessment using a corneal topographer. 2010.

Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):539–74.

Yavuz B, Pehlivan SB, Ünlü N. An Overview on Dry Eye Treatment: Approaches for Cyclosporin A Delivery. *Sci World J*. 2012;2012:194848.

Yeotikar NS, Zhu H, Markoulli M, Nichols KK, Naduvilath T, Papas EB. Functional and Morphologic Changes of Meibomian Glands in an Asymptomatic Adult Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(10):3996–4007.

Zhao Y, Veerappan A, Yeo S, Rooney DM, Acharya RU, Tan JH, et al. Clinical Trial of Thermal Pulsation (LipiFlow) in Meibomian Gland Dysfunction With Pretreatment Meibography. *Eye Contact Lens*. 2016;42(6):339–46.

10. ANEXOS

- Anexo 1: consentimiento informado
- Anexo 2: cuestionario personalizado
- Anexo 3: hoja de datos personalizada

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En cumplimiento con el art. 8 y ss. De la ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, le ofrecemos por escrito y de manera comprensible la descripción de las características y posibles complicaciones sobre la espuma BlefaCalm[®] utilizada en nuestro estudio. Dicha espuma está indicada para la limpieza de párpados, pestañas y bordes palpebrales. En el presente consentimiento informado, la guía de usuario y las explicaciones del optometrista están ideados para que usted conozca los detalles de este estudio y las incidencias que pueden producirse durante el empleo de BlefaCalm[®].

Los objetivos de este estudio se basan en el análisis de la calidad y cantidad lagrimal mediante un método objetivo Ocular Surface Analyser (OSA[®] (SBM, Italia)) y otro subjetivo Ocular Surface Disease Index (OSDI), comparando ambos resultados. A partir de dicho estudio, se seleccionarán los pacientes con resultado positivo en la prueba OSDI para un segundo estudio. En dicho estudio, se analizará la influencia del uso de BlefaCalm[®] durante un mes en dichos pacientes.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Sus datos serán usados únicamente con finalidades de investigación. Sus datos clínicos podrán ser utilizados por COI (Centro de Optometría Internacional) y por sus autores en sus posibles publicaciones o ponencias.

El primer estudio constará de una sola visita. En caso de obtener un resultado positivo en dicho estudio con el método OSDI, será necesaria una segunda visita para la valoración del cambio obtenido tras el empleo del tratamiento ofrecido durante 1 mes.

En la **primera visita #1** se completará un cuestionario personal y un test para la detección de ojo seco llamado OSDI, basado en la sintomatología del paciente. Seguidamente, se evaluará la película lagrimal de forma objetiva mediante OSA® (SBM, Italia). Con los datos obtenidos se llevará a cabo un análisis estadístico comparando los resultados de ambos métodos utilizados.

En caso de la obtención de un resultado positivo en el cuestionario OSDI y cumplir los criterios de inclusión necesarios para participar en dicho estudio, el paciente participará en un segundo estudio basado en el empleo de BlefaCalm® 2 veces al día durante 1 mes. Será necesaria una **segunda visita #2** para la evaluación de los cambios producidos con dicho tratamiento y el estado final de la cantidad y calidad lagrimal.

INFORMACIÓN SOBRE BLEFACALM®:

BlefaCalm® es una espuma para limpieza e higiene diaria de párpados, pestañas y borde palpebral. Elimina las secreciones oculares de los párpados y pestañas relacionadas con estados inflamatorios como blefaritis, blefaro-conjuntivitis o post-cirugía ocular. Es una formulación no grasa e irritante en forma de espuma cutánea.

Contiene alantoína y dexpatenol, sustancias que favorecen la regeneración y protección celular, proporcionando una agradable sensación de confort. Respecto a su composición, presenta aceite del árbol del té, Extracto de Manzanilla, Dexpatenol, Betaína, Alantoina, Aceite de ricino hidrogenado PEG-40, Sharomix CP10, Edta disódico, Oramix GB-10, Glicerol y agua purificante.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Sólo para uso tópico externo, no ingerir.
- Lávese las manos antes de su uso.
- Quítense las lentes de contacto antes de su utilización.
- Mantenga los ojos cerrados durante la aplicación. El producto está pensado para la aplicación en párpados y pestañas, no aplicar en el ojo abierto.
- No usar el producto tras 6 meses desde su apertura.

- No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el estuche.
- En caso de alergia a alguno de sus componentes no utilice este producto.
- Si se produce irritación, dolor, enrojecimiento o cambios en la visión o si considera que su situación empeora, deje de usar este producto y consulte a su médico o farmacéutico.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Mantener en lugar fresco, seco, fuera del alcance de la luz.

Por lo tanto, leído lo anteriormente expuesto y efectuadas las aclaraciones pertinentes antes las dudas suscitadas, **CONSIDERO QUE HE SIDO INFORMADO/A DE MANERA CLARA, COMPENSIBLE Y PERSONAL DE LA METÓDICA Y DE LOS RIESGOS QUE PUEDAN DERIVARSE DEL ESTUDIO, Y MANIFIESTO EXPRESAMENTE QUE HE COMPRENDIDO PERFECTAMENTE ESTA INFORMACIÓN.**

En virtud de la información recibida:

Don
 mayor de edad y con documento de identidad número....., libre y voluntariamente, declaro:

Que he recibido y comprendido la información sobre el estudio en el que va a participar D/Dña.....

Y en consecuencia con lo anteriormente expuesto, **SOLICITO** expresamente la **UTILIZACIÓN DE ESPUMA BLEFACALM®**, asumiendo la totalidad de los riesgos directos o indirectos que pudieran derivarse de su empleo, y **AUTORIZO** a D/Dña....., con número de colegiado, para la utilización de la misma y firmo el presente documento de consentimiento informado, que no exime de una posible responsabilidad civil por mala praxis, sino que confirma que he comprendido y aceptado los riesgos del estudio y la adaptación.

Este consentimiento puede ser revocado en cualquier momento, interrumpiéndose el tratamiento, cuando el paciente lo desee, siempre atendándose a las consecuencias que ello implique en cada momento, que serán expuestas en cada caso si fuese solicitado.

En....., a de de

Firmado:

D/Dña. Paciente	D/Dña. Responsable autorizado	D/Dña. Optometrista
--------------------	-------------------------------------	------------------------

Según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, se informa al interesado de que los datos aquí recogidos serán incorporados a un fichero propiedad de AMIRES y del Centro de Optometría Internacional SL, cuyo responsable es el investigador principal. En concreto, los datos serán utilizados para la actividad investigadora con el título mencionado arriba. El interesado podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante escrito dirigido al responsable del estudio, o verbalmente, ya sea por teléfono o en persona.

ANEXO 2

CUESTIONARIO

Fecha: _____

Nombre y apellidos: _____

Edad: _____ Sexo: H M Nº teléfono: _____ Profesión: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/___ Dirección: _____

Localidad: _____ Provincia: _____ Código postal: _____

¿Ha utilizado lágrima artificial este último mes?

Sí

No

En caso afirmativo, ¿con qué frecuencia la ha usado?

Todos los días

Al menos 3 veces por semana

Menos de 3 veces por semana

Otra:

¿Cuántas veces se la ha administrado al día?

Más de 3 veces al día

Menos de 3 veces al día

Solamente cuando presento síntomas

¿Ha utilizado tratamiento para blefaritis (limpieza con toallitas, calor...) este último mes?

Sí

No

En caso afirmativo, ¿con qué frecuencia la ha usado?

Todos los días, dos o más veces al día

Todos los días, una vez al día

Al menos 3 veces por semana

Menos de 3 veces por semana

Esporádicamente

¿Ha utilizado lentes de contacto este último mes?

Sí

No

En caso afirmativo, ¿qué tipo de lentes de contacto?

Blandas (hidrogel o hidrogel de silicona)

Rígidas gas permeables

¿Con qué frecuencia utiliza las lentes de contacto?

Todos los días

Más de 3 veces por semana

Menos de 3 veces por semana

De manera ocasional

¿Cuántas horas, aproximadamente, suele portar sus lentes de contacto?

Más de 8 horas al día

3-6 horas al día

Menos de 3 horas al día

¿Duerme con sus lentes de contacto de manera cotidiana?

Si

No

¿Cada cuánto tiempo reemplaza sus lentes de contacto?

Cada día

Cada 15 días

Cada mes

Cada 3 meses

Al año

Otro:

¿Cuánto tiempo utiliza dispositivos como móvil, tablet u ordenador?

- Más de 6 horas al día
- Entre 4-6 horas al día
- Entre 1-3 horas al día
- Menos de 1 hora al día

¿Utiliza de manera cotidiana humidificador en su casa?

- Sí
- No

En caso de ser mujer, ¿está usted embarazada o cree que podría estarlo?

- Sí
- No

¿Se encuentra en período de lactancia?

- Sí
- No

¿Presenta alguna enfermedad a nivel general?

- Sí
- No

En caso afirmativo, especifique cuál/es:

¿Toma medicación a nivel general?

- Sí
- No

¿Lleva administrando alguna de esa/s medicación/es menos de un mes?

- Sí
- No

En caso afirmativo, especifique cuál/es:

¿Es alérgico?

Sí

No

En caso afirmativo, especifique a que presenta alergia:

¿Ha tomado tratamiento/s para la alergia este último mes?

Sí

No

En caso afirmativo, especifique cuál/es:

¿Presenta dermatitis o piel atópica?

Sí

No

¿Presenta alguna enfermedad a nivel ocular?

Sí

No

En caso afirmativo, especifique cuál/es:

¿Tiene algún tratamiento ocular?

Sí

No

¿Lleva menos de un mes administrando alguno de eso/s medicamento/s?

Sí

No

En caso afirmativo, especifique cuál/es:

¿Se ha sometido a alguna cirugía a nivel ocular?

Sí. En caso afirmativo, especifique cuál/es: _____

No

En caso de haberse sometido a alguna cirugía a nivel ocular, ¿esta ha sido realizada en el último mes?

Sí

No

ANEXO 3

HOJA DE DATOS PERSONALIZADA (1ª sesión)

FECHA:

NOMBRE:

1. EVALUACIÓN SUBJETIVA

Entregar consentimiento informado (anexo 3) , cuestionario (anexo 1) y OSDI (anexo 2):

A. **CONSENTIMIENTO INFORMADO:** SI/NO (anexo 3)

B. ANAMNESIS

-¿Ha rellenado el cuestionario? **SI/NO** (anexo 1)

-¿Presenta algún criterio de exclusión? (consultar en el anexo externo protocolo 1) **SI/NO**.
En caso afirmativo, especifique:

-Información relevante adicional:

C. **OSDI** (anexo 2)

Puntuación exacta:

- 0-12 Normal
- 13-22 Leve
- 23-32 Moderado
- 33-100 Severo

2. EVALUACIÓN OBJETIVA

A. **BIOMICROSCOPIA**

	OD	OI
PESTAÑAS		
PÁRPADOS		
CONJUNTIVA		
IRIS		
CORNEA		

¿Presenta alguna condición que le contraindique para el estudio? (consultar en el anexo externo protocolo 1) **SI/NO**. En caso afirmativo, especifique:

B. **OSA**

	OD	OI
MENISCO LAGRIMAL		
NIBUT		
PATRÓN LIPÍDICO		
% PÉRDIDA DE G. MEIBOMIO		

El paciente presenta un OSDI mayor a 25: **SI/NO**

En caso negativo, el estudio de dicho paciente ha terminado.

En caso positivo:

a) ¿Presenta algún criterio de exclusión para el segundo estudio? (consulte anexo externo protocolo 2) **SI/NO**

En caso afirmativo, especifique:

En caso negativo, el paciente es candidato para el segundo estudio. Continúe al apartado b.

b) Entregar al paciente información sobre el modo de empleo del Blefacalm (anexo externo modo de empleo).
Entregado: **SI/NO**

c) Una vez realizado el tratamiento, se analizará en la 2ª sesión los valores del OSA y OSDI y deberá rellenar el cuestionario de satisfacción tras un mes de tratamiento. **Cita 2ª sesión:**

HOJA DE DATOS PERSONALIZADA (2ª sesión)

FECHA:

NOMBRE:

1. EVALUACIÓN SUBJETIVA

A. ANAMNESIS:

¿Alguna condición que haya cambiado respecto a antes de recibir el tratamiento?

B. OSDI (anexo 1)

Puntuación exacta:

- 0-12 Normal
- 13-22 Leve
- 23-32 Moderado
- 33-100 Severo

C. CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN DEL TRATAMIENTO (anexo 2): **SI/NO**

Observaciones del investigador sobre el tratamiento:

2. EVALUACIÓN OBJETIVA

A. BIOMICROSCOPIA

	OD	OI
PESTAÑAS		
PÁRPADOS		
CONJUNTIVA		
IRIS		
CORNEA		

¿Presenta alguna condición de nueva aparición? **SI/NO**. En caso afirmativo, especifique:

B. OSA

	OD	OI
MENISCO LAGRIMAL		
NIBUT		
PATRÓN LIPÍDICO		
% PÉRDIDA DE G. MEIBOMIO		

