



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS DE
MEIBOMIO EN PACIENTES CON GLAUCOMA

DYSFUNCTION OF MEIBOMY GLANDS IN
PATIENTS WITH GLAUCOMA

Autora

Noelia Bara Claver

Directores

Blanca Ferrández Arenas

José Manuel Larrosa Povés

Facultad de Ciencias / Óptica y optometría

2018

ÍNDICE

Abreviaturas

1. Introducción

1.1. Glaucoma

1.1.1. Definición y prevalencia

1.1.2. Tipos

1.1.3. Diagnóstico

1.1.4. Tratamiento

1.2. Enfermedad de la superficie ocular

1.2.1. Definición y prevalencia

1.2.2. Síndrome de ojo seco

1.2.2.1. Definición y tipos

1.2.2.2. Diagnóstico

1.2.2.3. Disfunción de las glándulas de Meibomio.

1.3. Glaucoma y superficie ocular

2. Hipótesis y objetivos

3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

3.2. Selección de la muestra

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

3.3.1. Criterios de inclusión

3.3.2. Criterios de exclusión

3.4. Consentimiento informado

3.5. Protocolo exploratorio

3.5.1. Historia clínica general

3.5.2. Historia clínica oftalmológica

3.5.3. OSDI

3.5.4. Meibografía

3.5.5. Oxford

3.5.6. Recogida de datos y análisis estadístico

4. Resultados

5. Discusión

6. Conclusiones

7. Bibliografía

ABREVIATURAS

AV: Agudeza visual.

BAK: Cloruro de Benzalconio.

BUT: Tiempo de rotura lagrimal.

CA: Cámara anterior.

CEICA: Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón.

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina.

CG: Células ganglionares.

CV: Campo visual.

DGM: Disfunción de la glándulas de Meibomio.

DM: Diabetes Mellitus.

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.

EOS: Enfermedad de ojo seco.

FO: Fondo de ojo.

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto.

GPAC: Glaucoma primario de ángulo cerrado.

GM: Glándulas de Meibomio.

HA: Humor acuoso.

HPB: Hiperplasia benigna de próstata.

IAC: Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

ISNT: Inferior-Superior-Nasal-Temporal.

MT: Malla trabecular.

NO: Nervio óptico.

NIBUT: Tiempo de rotura lagrimal no invasivo.

OCT: Tomografía de coherencia óptica.

PIO: Presión intra-ocular.

RFE: Real Farmacopea Española.

SOC: Complejo de oxiclono estabilizado.

SOS: Síndrome del ojo seco.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Glaucoma

1.1.1. Definición y prevalencia

“La ceguera silenciosa”

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva caracterizada por una pérdida de células ganglionares (CG) de la retina y sus axones, constituyendo la segunda causa de ceguera irreversible a nivel mundial detrás de la retinopatía diabética. Característicamente en el glaucoma, se produce una disminución progresiva y periférica del campo visual (CV) que hasta estadios avanzados puede ser imperceptible.¹

En España, la prevalencia se sitúa entre el 1,4-2% de la población mayor de 40 años, aunque en los mayores de 60 años, ésta se multiplica por 8. Se estima que en los países desarrollados, el 50% de las personas afectadas, no están diagnosticadas. Según estudios actuales sobre la prevalencia del glaucoma, 44,7 millones de personas en el mundo se encontraban afectas de esta patología en 2017 y se prevé, que aumente a 76 millones en 2020 y a 111,8 millones en 2040.^{2,3,4}

Esta patología, por lo general, es asintomática ya que se respeta el haz papilomacular hasta estadios muy avanzados por lo que uno de los principales objetivos del tratamiento del glaucoma, es intentar preservar la visión del paciente y evitar la progresión de la enfermedad, intentando conservar su calidad de vida.

En cuanto a la fisiopatología, existen dos teorías acerca del daño que se produce a nivel de la cabeza del nervio óptico (N.O.) y de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en esta enfermedad. La primera defiende una teoría mecánica, postulando que el aumento de presión intraocular (PIO), se debe a la compresión de los axones contra la lámina cribosa.^{5,6,7} Por otro lado, la teoría vascular, afirma que el flujo sanguíneo de la papila se ve afectado, provocando isquemia y la muerte de los axones del N.O.^{8,9,10,11,12}

La PIO no es el único factor predisponente en esta patología, sino que también existen los factores individuales como la edad, la raza, los antecedentes familiares, la diabetes mellitus (DM), los defectos refractivos, alteraciones vasculares como la enfermedad de Raynaud.^{13,14}

1.1.2. Tipos

Dentro de la clasificación de los glaucomas, los más prevalentes son los primarios, de entre los cuales, el subtipo más común es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), que es más frecuente en mayores de 50 años, cursando de manera crónica, progresiva, indolora, asintomática y de evolución asimétrica entre ambos ojos.^{1,3} El glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC), puede encontrarse de forma aguda, convirtiéndose en urgencia oftalmológica, o bien de forma subaguda, dañando progresivamente el N.O.¹³

Además, dentro de los glaucomas primarios también se encuentran el glaucoma congénito, infantil y el glaucoma juvenil, aunque son más infrecuentes.

Los glaucomas secundarios son debidos a una condición ocular o sistémica previa. Dentro de este grupo encontramos el glaucoma pseudoexfoliativo, facolítico, facomófico, inducido por medicaciones, pigmentario y neovascular, entre otros.¹³

1.1.3. Diagnóstico

Es indispensable realizar un diagnóstico precoz de esta enfermedad para evitar la progresión de la neuropatía. Además de las exploraciones básicas del control de la PIO, gonioscopía y paquimetría, el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, se basan en una serie de exploraciones funcionales y estructurales.

Dentro de las pruebas funcionales, la medida de la agudeza visual (AV) y el CV que son realizadas más habitualmente, siendo el CV el “gold standard” entre las pruebas funcionales. Actualmente se realiza la perimetría computerizada a través de los dos instrumentos más empleados que son el Octopus y el Humphrey.

En cuanto al análisis estructural, se realiza en primer lugar, un examen del fondo de ojo (FO) para ver las características de la papila óptica, si cumple la regla ISNT del anillo neuroretiniano, tamaño de la excavación-disco, presencia de hemorragias peripapilares, zonas de atrofia peripapilar, etc

Para comprobar el estado de la CFNR y determinar las características papilares, se dispone de la tomografía de coherencia óptica (OCT de sus siglas en inglés), del polarímetro láser o GDX y del láser confocal de barrido (HRT). De esta manera, se consigue un examen más detallado, cuantificable y objetivo que con la funduscopía.

1.1.4. Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento en el glaucoma, es preservar la visión del paciente y evitar la progresión, de tal manera, que tanto el tratamiento como la enfermedad, interfieran de la menor manera en la vida del paciente.

El glaucoma, por lo general, se comienza a tratar con fármacos hipotensores tópicos, pero algunos de ellos tienen efectos secundarios locales, como, por ejemplo, el crecimiento excesivo de las pestañas, hiperemia, sequedad ocular entre otros, incluso alguno de ellos, efectos secundarios sistémicos.

Los fármacos antiglaucomatosos se clasifican en función de su principio activo y función, existiendo aquellos que disminuyen la producción de HA como los alfa-agonista, beta-bloqueantes e inhibidores de la anhidrasa carbónica, y los que aumentan su drenaje como son los colinérgicos, análogos de las prostaglandinas y algunos alfa agonistas.^{1,15,16}

Además, existen otros tipos de tratamientos con láser como la trabeculoplastia con láser argón o con láser selectivo, la iridotomía o la ciclofotocoagulación con láser diodo.^{1,15,16}

Por último, el tratamiento quirúrgico, se suele realizar en aquellos casos en los que existe progresión a pesar del tratamiento farmacológico o con láser, siendo la trabeculectomía, la técnica más empleada a nivel mundial.^{1,15,16}

1.2. Enfermedad de la superficie ocular

La superficie ocular está compuesta por un conjunto de estructuras y anejos del ojo, que son la córnea, película lagrimal, glándula lagrimal principal y accesorias, glándulas de Meibomio (GM), conjuntiva, párpados y pestañas.

La córnea, es un tejido transparente y avascular, compuesta por cinco capas; epitelio, membrana de Bowman (fibras de colágeno), estroma, capa de Dua, membrana de Descemet y endotelio (responsable de la transparencia corneal).¹⁷

En el modelo actual, la película lagrimal, está formada por dos capas: la lipídica,^{18,19,20} con origen en las GM y cuya función más importante es la de estabilizar la película lagrimal y la capa muco-acuosa que mantiene adherida la película lagrimal al epitelio corneal evitando su disgregación y constituyendo una barrera contra la invasión bacteriana y las células inflamatorias.^{17,21}

La conjuntiva, es una membrana mucosa, fina y transparente, que se divide en conjuntiva bulbar, conjuntiva tarsal y conjuntiva de fondos de saco.^{21,22} Sus funciones principales son la protección del globo ocular, absorción de colirios, lubricación, favorecer la motilidad ocular y establecer una barrera de inmunidad frente agentes externos.

En el siguiente esquema, se expone la clasificación de la enfermedad de la superficie ocular:

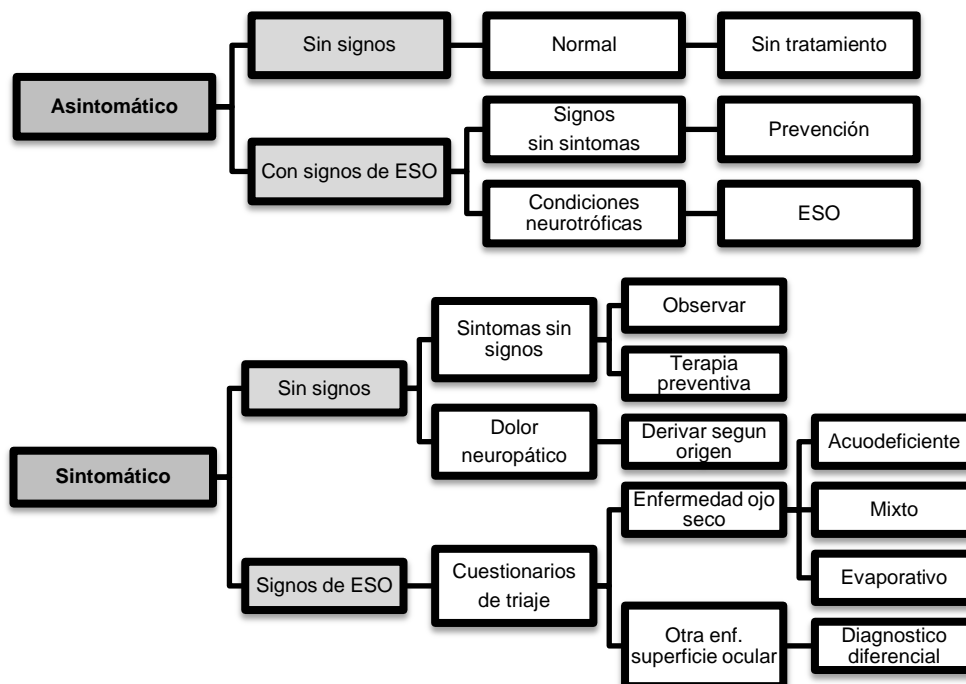


Figura 1: Clasificación de la enfermedad de superficie ocular según DEWS II.¹

1.2.2. Síndrome de ojo seco.

1.2.2.1. Definición y tipos

La enfermedad de ojo seco (EOS), se define como una condición ocular crónica multifactorial, con una alta prevalencia sobre la población y que supone síntomas, como el disconfort ocular y distorsión de la visión.¹⁷

La forma acuodeficiente, es aquella en la que tanto la lágrima principal como las accesorias, dejan de producir la cantidad necesaria para evitar la evaporación. Dentro de este, se clasifican según el Síndrome de Sjögren y no Sjögren.^{17,23,24,25}

La EOS de origen evaporativo, es aquella en la que la película lagrimal no se encuentra en su estado óptimo y sufre evaporación, bien por causas intrínsecas, como en la disfunción de las glándulas de Meibomio o bien por causas extrínsecas.

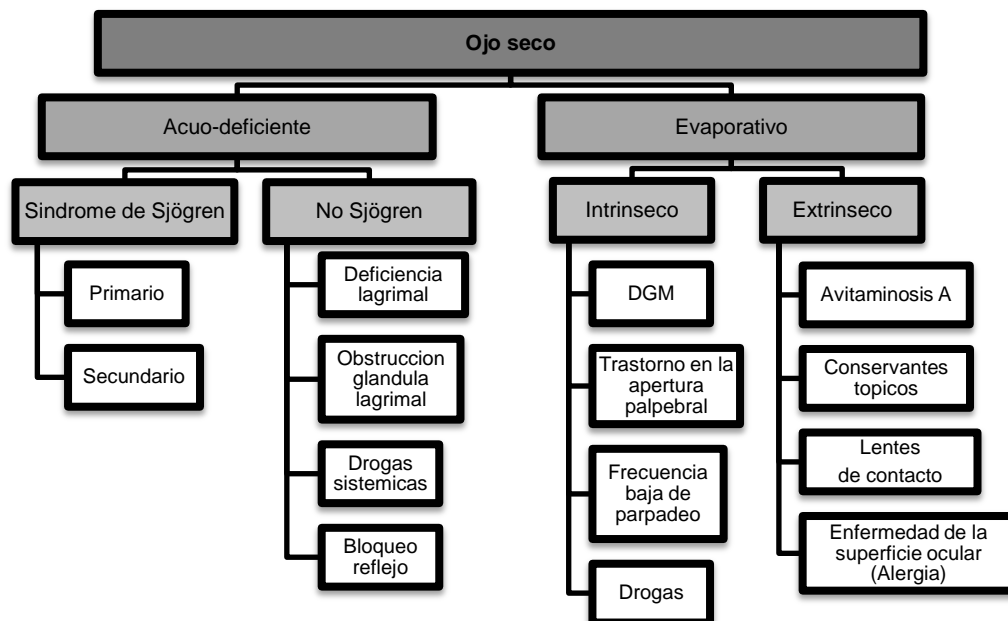


Figura 2: Clasificación del síndrome del ojo seco según DEWS II.²¹

1.2.2.2. Diagnóstico

El protocolo para el diagnóstico de la EOS, comienza con los cuestionarios que evalúan la sintomatología de los pacientes. Entre los más utilizados, se encuentran el Ocular Surface Disease Index (OSDI), que se compone de 12 preguntas que analizan el impacto de la enfermedad en la función visual y en la vida diaria, el test de McMonnies con 14, acerca de factores de riesgo, edad, sexo o uso de lentes de contacto, presencia de dolor, picor sequedad...y el tercero más empleado, el Dry Eye Questionnaire (DEQ), de 21 preguntas. Evalúa la frecuencia, intensidad e impacto de los síntomas en la superficie ocular. Otros menos utilizados son el Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE), National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25), Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL), Dry Eye-Related Quality-of-Life Score (DEQS), Ocular Comfort Index (OCI and OCI-C), Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED).^{25,26}

La evaluación del flujo lagrimal, se realiza a través de la medida del menisco lagrimal y el test de Schirmer. Para la gradación de la tinción de la superficie ocular se utilizan tinciones vitales como la fluoresceína utilizando las escalas del National Eye Institute/Industry Workshop Guidelines, o la Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) o Area-density combination index, mientras que la tinción con verde de lisamina, se gradúa con las escalas de Oxford y Van Bijsterveld.^{26,27,28,29}

El apartado de la evaluación de la estabilidad lagrimal, abarca desde la medida del Non Invasive Break Up Time (NIBUT)³⁰, la consistencia de la capa lipídica y la medida de la osmolaridad. Cuanto mayor sea la osmolaridad, más severo será el SOS.^{25,31,32}

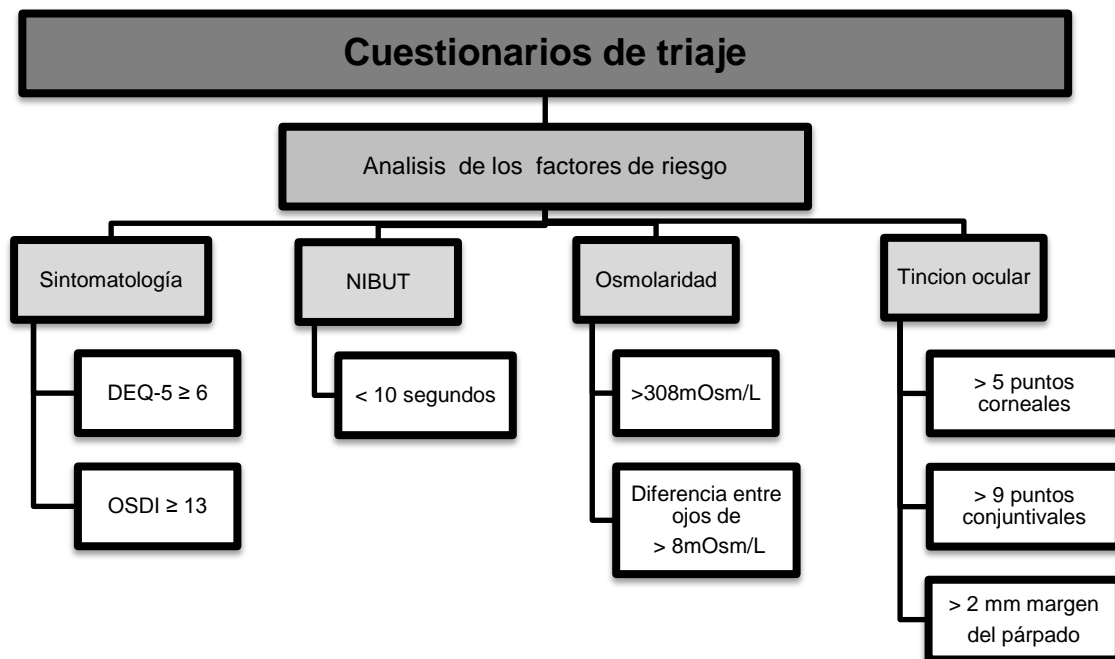


Figura 3. Test diagnósticos para ojo seco según DEWS II.²⁵

1.2.2.3. Disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM)

Las glándulas de Meibomio (GM), se encuentran en la parte tarsal de los párpados, tanto superior como inferior, justo en el borde, delante de la línea mucocutánea.³³

Su función principal, es la secreción de lípidos y proteínas, que mediante la contracción muscular durante el parpadeo, se adhieren a la capa acuosa de la lagrime, para formar así la capa lipídica, estabilizándola y evitando su evaporación.³³

La disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM), es la obstrucción del conducto terminal, debido a una hiperqueratinización del epitelio del conducto de la glándula y a un aumento en la viscosidad de la secreción sebácea, que se ve influenciado por factores endógenos como son la edad, el sexo y las alteraciones hormonales, así como por factores exógenos, como medicación tópica. En el momento que estas glándulas sufren de disfunción, dejan de funcionar y comienzan a desaparecer, quedándose atrofiadas.³³

Las principales consecuencias de la DGM son el incremento de la evaporación, la hiperosmolaridad y la inestabilidad de la película lagrimal, lo que provoca un aumento de bacterias en el borde del párpado, síntomas del ojo seco evaporativo, inflamación y daños en la superficie ocular.³³

Entre los factores principales, se encuentran los oftálmicos: blefaritis anterior, el uso de lentes de contacto y la EOS mientras que los sistémicos son la menopausia, el envejecimiento, el síndrome de Sjögren, el nivel de colesterol, la psoriasis, la atopia, la rosácea, la hipertensión y la hiperplasia prostática benigna (HPB). La administración de antihistamínicos, antidepresivos y retinoides, favorecen la aparición de la DGM.

Para el diagnóstico de la DGM, es imprescindible la expresión de las glándulas, mismamente del párpado inferior. Hay pacientes que refieren síntomas de ojo seco, antes de ser diagnosticados de DGM y otros, aun diagnosticados, son asintomáticos.

El tratamiento actual, consta del aplique de calor sobre los párpados, para intentar licuar el contenido graso que hay acumulado en las glándulas y posteriormente, un masaje en los párpados para exprimir el contenido de las glándulas. Es importante también, una buena limpieza del borde palpebral, para la eliminación de costras y excesos de grasa.

Como suplementos adicionales, lagrimas artificiales sin conservantes para evitar los síntomas de la sequedad ocular, corticoides y antibióticos.

1.3. Glaucoma y superficie ocular

Numerosos estudios avalan la toxicidad a nivel de superficie ocular que producen los fármacos para el glaucoma.^{34,35}

Los efectos secundarios locales que se producen con la instilación de los α -agonistas, son la hiperemia, picazón, dolor, visión borrosa, hinchazón, lagrimeo y midriasis. Estudios previos concluían que era seguro prescribir Brimonidina a aquellos que habían sufrido una reacción alérgica a la Apraclonidina, pero algunos de los factores limitantes de la Brimonidina, son las reacciones alérgicas en forma de conjuntivitis folicular, que se reducían, cambiando el conservante. García Sánchez y García Feijoó, demostraron que la Brimonidina al 0,2%, presentaba una selectividad por los receptores alfa-2, 10 veces superior a la Clonidina y Apraclonidina, pero con menores efectos secundarios locales y sistémicos.^{36,37,38,39,40,41}

Los β -bloqueantes como el Timolol, el Tetaxolol y el Tevobunolol, consiguen una reducción de la PIO entre un 15% y 30%, además de presentar la menor tasa de efectos adversos locales. Aun así, pueden dar lugar a conjuntivitis, blefaritis, queratitis, disminución de la sensibilidad corneal, incluso, visión borrosa de corta duración y lagrimeo, además de efectos sistémicos notables como bradicardia o vasoconstricción.^{42,43}

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC), se pueden prescribir tanto de forma oral (Acetazolamida), evitando así los efectos secundarios oculares o bien de forma tópica (Brinzolamida y Dorzolamida). Estos últimos, generan escozor, visión borrosa y edema corneal irreversible asociado al uso de la Dorzolamida. Los IAC de forma oral, tienen un potente efecto sobre la PIO, pero solamente se añaden al tratamiento, cuando el tópico no

es suficiente debido a los efectos secundarios generales. La Dorzolamida, tiene efectos similares en la reducción de la PIO, al de los β -bloqueantes, viéndose favorecida por la disminución de los efectos secundarios sistémicos. En un ensayo clínico, se demostró como la Brinzolamida al 1% proporciona resultados equivalentes en cuanto a la reducción de la PIO que la Dorzolamida al 2%, asociadas a Timolol al 0,5% aunque, produciendo una menor irritación y una mayor visión borrosa.^{42,43}

La pilocarpina, es un medicamento potente y eficaz, que pertenece al grupo de los fármacos colinérgicos o mióticos, cuyos efectos adversos son, la miosis y trastornos de la acomodación, acompañados de una visión borrosa, dolor e irritación ocular.^{44,45,46}

Entre los análogos de las prostaglandinas, se encuentran, el Latanoprost, Bimatoprost, Tafluprost y Travoprost, que disminuyen la PIO de un 30% a 40%. Actualmente se trata del grupo de fármacos utilizado como primera línea de tratamiento. Respecto a los efectos adversos que producen, todos ellos, generan hiperemia conjuntival, crecimiento de las pestañas, picor, sensación de cuerpo extraño, fotofobia, incluso, coloración marrón del iris irreversible. Según el *Bascom Palmer Eye Institute*, en un estudio de comparación entre los tres análogos, concluyeron que el efecto que producen sobre la reducción de la PIO es comparable entre ellos pero que, además, el Latanoprost, es mejor tolerado que los otros dos.^{47,48}

Como posibilidad de ofrecer una alternativa en pacientes que necesitan más de un tipo de tratamiento, existen las terapias combinadas, la mayoría con Maleato de Timolol 0,5%,⁴⁸ o la combinación de Brimonidina y Brinzolamida que al no contener Timolol, se convierte en el tratamiento idóneo para aquellos alérgicos o en los que no están indicados los antagonistas del receptor β -adrenérgico.^{49,50,51,52}

Los efectos secundarios en este tipo de tratamientos combinados, son similares a los que producen los colirios por separado, pero si se tratan de colirios con conservantes minimizaremos los efectos secundarios al reducir el número de colirios empleado.

Se están estudiando nuevas moléculas que puedan ser de utilidad en el tratamiento médico del glaucoma, destacando productos para uso tópico ocular como la Flunarizina y la Iganidipina, como también, inhibidores de la endotelina 1 (Sulfisoxazol y Bunazosina).⁵

Generalmente, se aprecian cambios tanto en la estabilidad como en la osmolaridad lagrimal, además de hiperemia conjuntival e inflamación de los párpados, en aquellos ojos que han sido tratados con colirios antiglaucomatosos a largo plazo, donde además, los mecanismos inflamatorios se ven implicados en el desarrollo del ojo seco.⁵³

En el examen oftalmológico, se consideran ciertas diferencias entre los ojos con un tratamiento crónico con colirios antiglaucomatosos, frente a aquellos que no lo están, como por ejemplo, en el tiempo de rotura lagrimal (BUT), significativamente reducido, como también un test de Schirmer acortado.⁵⁴

Pero los efectos adversos de los colirios, no radican solo en los principios activos, sino que el uso frecuente de colirios con conservantes, asocia alteraciones de la película lagrimal precorneal. La administración periódica de colirios con conservantes, genera un efecto tóxico sobre la superficie ocular, pero la Real Farmacopea Española (RFE), dota de obligatorio, el uso de conservantes en el caso de las formulaciones multidosis, ya que la

contaminación bacteriana aparece con el empleo del envase durante dos semanas dos veces al día.^{48,55,56}

Existe un gran número de conservantes, dentro de los cuales se encuentran el cloruro de benzalconio, bencetonio y cetilpiridinio, bromuro de benzodecinio, EDTA, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, timerosal, mertiolato, acetato y borato de fenilmercurio, sulfato de polimixina B, clorhexidina, metil y propilparabenes, alcohol feniletílico, cloruro amónico policuaternario, benzoato sódico, propionato sódico y ácido sórbico.

El más empleado, es el cloruro de benzalconio (BAK), un compuesto de poliuretano amoniaco de excelente eficacia incluso en concentraciones de 0.005% y 0.02%. Este conservante, queda acumulado en varias estructuras como son la MT, el endotelio corneal, el cristalino e incluso en la córnea. Esto ha llevado a comprobar, si realmente resulta negativo su uso para el estado del glaucoma.

El BAK, un conservante tensioactivo, actúa sobre los microorganismos alterando su membrana celular y produciendo lisis del contenido del citoplasma (muerte celular), pero, genera una gran toxicidad corneal y conjuntival, además de pérdida celular y reacciones inmunoinflamatorias.^{48,56,57,58,59,60}

El 70% de los colirios oftalmológicos, contienen BAK como conservante, mientras que solo el 10% contienen otro tipo de conservante.

Por otro lado, los de acción oxidante, como el complejo de oxiclora estabilizado (SOC), comercializado como Purite (Allergan, Irvine, CA), parece ser bien tolerado por la superficie ocular con una amplia actividad antimicrobiana, incluso a concentraciones muy bajas (0,005%).⁵⁶

Los conservantes con tampón iónico como SofZia, se encuentran en Travoprost (Alcon, Fort Worth, TX) y en los estudios in vitro e in vivo realizados, se ha demostrado, una toxicidad reducida para las células epiteliales corneales y conjuntivales en comparación con los colirios que sí contienen BAK.⁵⁶

Múltiples estudios, han encontrado una equivalencia en la eficacia de la disminución de la PIO, en aquellos fármacos para el glaucoma con SofZia, polyquad y en las formulaciones libres de conservantes, con aquellos que contienen BAK.^{56,57,61} Sin embargo, en un estudio de 2012 con 353 pacientes tratados con Travoprost+BAK o con Travoprost+Polyquad, no se encontraron diferencias en los síntomas subjetivos ni en la hiperemia conjuntival.^{57,62} Parte de la discrepancia entre la mejoría o empeoramiento de los síntomas, puede verse alterado por el momento y la duración del tratamiento.

En otro ensayo donde los pacientes eran tratados durante 2 semanas a 3 meses, no mostraron diferencias significativas en la tolerabilidad ocular entre BAK, SofZia y compuestos sin conservantes. Sin embargo, otro a más largo plazo, encontró que los pacientes que cambiaron de Latanoprost a Travoprost sin BAK, sufrieron una menor hiperemia 1 mes después, disminuyendo de forma progresiva a los 3 y 12 meses, en comparación con la hiperemia inicial.^{57,60,63}

Se están innovando nuevas tecnológicas de conservación, tanto en monodosis como en multidosis, gracias a los sistemas ABAK, Steri-Free o Easy Grip (Laboratorios Thea).

En recientes investigaciones clínicas epidemiológicas y prospectivas, se ha confirmado, que la toxicidad tiene implicaciones no solo para la tolerabilidad, sino también en la persistencia de la terapia y por eso, se está aumentando la disponibilidad de formulaciones libres de conservantes, aun sin existir argumentos para seleccionar a los pacientes que deban cursar este tipo de medicación.⁶⁴

Sobre el valor de las terapias antiglaucoma libres de conservantes, se especula sobre cómo estas nuevas terapias, pueden afectar al manejo médico de todos los pacientes con glaucoma.⁶⁵ Respecto a la comparación de tratamientos entre análogos de las prostaglandinas libres de conservantes y otros colirios del mismo grupo con conservantes, se refleja una tolerabilidad mejorada en el grupo sin conservantes en comparación con el grupo con conservantes.^{66,67}

En resumen, como se puede apreciar, las nuevas terapias sin conservantes mantienen la función reductora de la PIO, restringiendo así, los efectos secundarios originados por los conservantes.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

El uso de tratamientos tópicos para el glaucoma produce una disfunción de las glándulas de Meibomio.

2.2 Objetivos

1. Comparar el grado de depleción de las glándulas de Meibomio medida con el Keratograph 5M entre los pacientes glaucomatosos con tratamiento tópico y un grupo control de hipertensos sin tratamiento.

2. Evaluar la gravedad de los síntomas de la superficie ocular mediante el cuestionario Ocular Surface Disease Index entre pacientes tratados con colirios hipotensores para el glaucoma y un grupo control de sujetos hipertensos sin tratamiento.

3. Cuantificar la tinción de la superficie ocular mediante el sistema Oxford en pacientes con tratamiento tópico para el glaucoma y sin tratamiento

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

El protocolo de estudio ha sido diseñado siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA). **(Anexo 1)**

A todos los participantes, con independencia del grupo de clasificación, se les ha solicitado permiso para ser incluidos en el estudio mediante un consentimiento informado.

3.2 Selección de la muestra

Se seleccionaron de forma prospectiva 59 pacientes con glaucoma tratados con hipotensores tópicos seleccionados desde la unidad de glaucoma del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Para el grupo control, se seleccionaron 40 pacientes hipertensos oculares revisados en el Hospital Miguel Servet y Hospital Nuestra Señora de Gracia sin tratamiento actual o previo para la tensión ocular.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

3.3.1. Criterios de inclusión

1. Personas de ambos sexos mayores de 18 años de edad para otorgar el consentimiento legal.
2. Presencia de glaucoma crónico bilateral en tratamiento tópico o hipertensión bilateral sin tratamiento.
3. Obtención de la firma del consentimiento informado antes de cualquier procedimiento del estudio.
4. Posibilidad de completar el curso del estudio y cumplir adecuadamente con las instrucciones que se les den.

3.3.2. Criterios de exclusión

1. Enfermedad general que produzcan enfermedad de la superficie ocular (enfermedades autoinmunes, gota, osteoporosis o enfermedad tiroidea).
2. Tratamientos sistémicos que produzcan ojo seco.
3. Uso de lágrimas artificiales o derivados hemáticos tópicos en el último mes.
4. Cirugías oculares en los últimos 6 meses.
5. Uso de tratamiento tópico con AINES, corticoides, ciclosporina u otros antiinflamatorios tópicos en el último mes.
6. Uso de lentes de contacto.
7. Cualquier enfermedad ocular activa (uveítis, infecciones oculares).
8. Falta de colaboración para realizar las pruebas.
9. Enfermedad o estado del paciente que, en opinión del investigador, aumente significativamente su riesgo, interfiera los resultados del estudio o dificulte notablemente la participación del enfermo en el estudio.

3.4. Consentimiento informado

A todos los participantes, se les solicitó un consentimiento informado, en el que se les explicaba las exploraciones y pruebas complementarias que se les iban a realizar, así como las posibles consecuencias de los resultados.

Se dejó constancia, en el mismo documento, de la posibilidad de abandono del estudio en cualquier momento, sin ningún inconveniente de cara a la asistencia facultativa que pudieran necesitar. **(Anexo 2)**

3.5. Protocolo exploratorio

3.5.1. Historia clínica general

Nombre, sexo, fecha de nacimiento, (edad), enfermedades generales, tratamientos sistémicos, intervenciones quirúrgicas.

3.5.2. Historia clínica oftalmológica

Antecedentes familiares de glaucoma, cirugías previas, traumatismos, antecedentes oftalmológicos en general y tratamientos.

3.5.3 Cuestionario OSDI

El OSDI (Ocular Surface Disease Index) es un cuestionario específico que aborda el discomfort ocular, limitaciones en tareas cotidianas y factores ambientales, para determinar el impacto de los mismos en los pacientes con ojo seco, en la última semana. Las respuestas son: siempre, casi siempre, la mitad del tiempo, algunas veces y nunca. La puntuación final, se obtiene sumando el resultado de todas las respuestas y oscila en una escala de 0-100, donde la mayor puntuación implica mayor gravedad de la sintomatología.⁶⁸ **(Anexo 3)**

3.5.4 Meibografía

Para la meibografía se utilizó el Keratograph 5M[®], un topógrafo corneal avanzado, que analiza de forma objetiva los parámetros de la superficie ocular, que incluye, el examen de las GM y para ello, posee un tipo de iluminación especial de diodos infrarrojos.⁶⁹

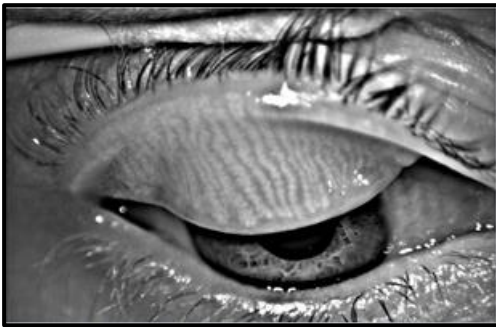


Figura 4. Meibografía con Keratograph 5M.

Una vez que se obtienen las imágenes, con el programa IJ, hallamos el área de depleción de las GM, debiendo seleccionar el área total y el área glandular.

A partir de esos datos, se calcula el área de depleción y su correspondiente porcentaje.

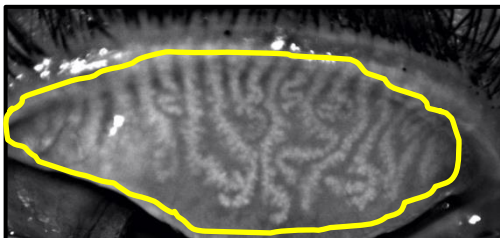


Figura 5. Área total.

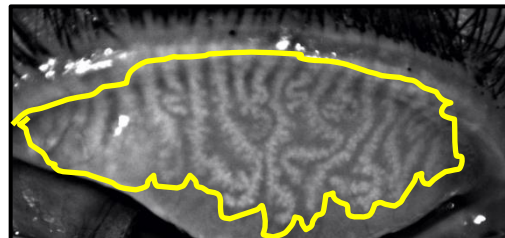


Figura 6. Área glandular.

3.5.5 Oxford

Después de haber completado las exploraciones no invasivas de la superficie ocular, se empleó una tinción con 5 microlitros de verde de lisamina, para facilitar la visualización de la pérdida de células epiteliales.

En la lámpara de hendidura, se evalúa la cantidad de tinción sobre la superficie ocular, tanto en córnea, como en conjuntiva y se compara con la escala de Oxford. **(Anexo 4)**

3.5.6. Recogida de datos y análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (versión 20.0; IBM Corporation, Somers, EEUU) tras importar la base de datos creada en Excel al mismo.

Estadística descriptiva

Para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como los parámetros obtenidos en las diferentes pruebas, se ha utilizado la media y la desviación estándar.

Estadística analítica

Se comprobó el ajuste a la normalidad de las diferentes variables a estudio mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S de 1 muestra). Se compararon las diferencias de los parámetros analizados mediante t de Student, ya que todas las variables del estudio siguieron una distribución normal. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando la p fue menor de 0,05.

4. RESULTADOS

Se analizaron 118 ojos de 59 pacientes del grupo de hipertensos y 80 ojos de 40 pacientes del grupo glaucoma en tratamiento.

En cuanto a la distribución por sexos en el grupo de hipertensos, se obtuvo un 64.4% de mujeres y 35.6% de hombres. Y en el grupo de glaucoma, el porcentaje de mujeres fue de 47.5% y de hombres 52.4%.

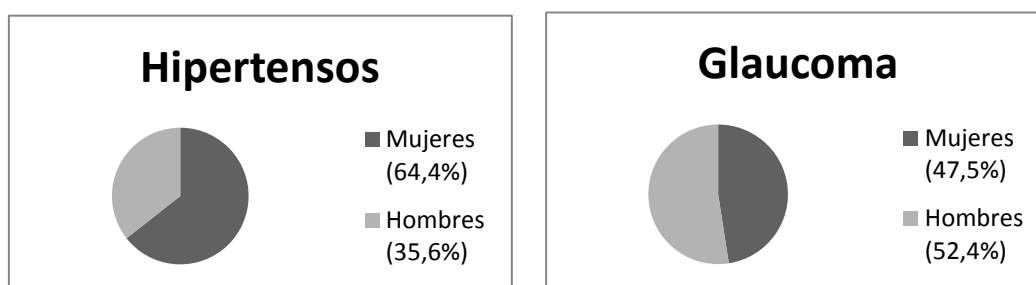


Figura 7. Distribución por sexos.

A continuación se muestra la tabla con las características demográficas de la población a estudio.

HIPERTENSOS	Media	DE (\pm)
Edad (años)	57.53	10.89
PIO (mmHg)	21.48	2.33
Meses TTO	108.22	71.47
OSDI	21.03	19.87
Área de Depleción (%)	20.53	13.86
Oxford	0.71	0.75

Tabla 1. Características demográficas de la población a estudio.

DE=desviación estándar; PIO=presión intraocular; TTO= Tratamiento; OSDI=Ocular Surface Disease Index.

GLAUCOMA	Media	DE (\pm)
Edad (años)	69.23	10.30
PIO (mmHg)	17.59	3.24
Meses TTO	108.22	71.47
OSDI	26.25	19.08
Área de Depleción (%)	25.05	16.25
Oxford	1.13	0.99
Nº Colirios	1.63	0.54
Nº Conservantes	0.81	0.39

Tabla 2. Características demográficas de la población a estudio

DE=Desviación estándar; PIO=presión intraocular; TTO= Tratamiento; OSDI=Ocular Surface Disease Index; Nº= Número.

La media de edad del grupo de hipertensos, fue de 57,53±10,89 años y la del grupo de glaucoma, fue de 69,23±10,30.

La PIO fue de 21,48±2,33 en el grupo de hipertensos y de 17,59±3,24 en el grupo de glaucoma.

El número medio de colirios del grupo de glaucoma fue de 1,63±0,54, la duración media del tratamiento fue de 108,22±71,47 meses, mientras que el número de conservantes medios utilizados en los colirios del grupo de glaucoma, fue de 0,81±0,39.

La puntuación media del cuestionario OSDI, fue de 21,03±19,87 en el grupo de hipertensos y de 26,25 ±19,08 en el grupo de glaucoma.

El área de depleción de las glándulas de Meibomio fue de 20,53 ±13,86 en el grupo de hipertensos, y de 25,05±16,25 en el grupo de glaucoma.

La tinción de la superficie ocular según la escala de Oxford fue de 0,71±0,75 en el grupo de hipertensos y de 1,13±0,99 en el de glaucoma.

En la siguiente tabla, analizamos las diferencias entre los dos grupos a estudio.

	HIPERTENSOS (X ± DE)	GLAUCOMAS (X ± DE)	Significación Estadística (p)
Edad (años)	57,53 ± 10,89	69,23 ± 10,30	,000
PIO (mm Hg)	21,48 ± 2,33	17,59 ± 3,24	,000
Meses TTO	0,00 ± 0,00	108,22 ± 71,47	,000
OSDI	21,03 ± 19,87	26,25 ± 19,08	,066
Área de Depleción (%)	20,53 ± 13,86	25,05 ± 16,25	,037
Oxford	0,71 ± 0,75	1,33 ± 0,99	,001
Nº Colirios	0,00 ± 0,00	1,63 ± 0,54	,000
Nº Conservantes	0,00 ± 0,00	0,81 ± 0,39	,000

Tabla 3. Diferencias numéricas entre ambos grupos.

OSDI=Ocular Surface Disease Index; **PIO**=presión intraocular; **Nº**= Número; **TTO** = Tratamiento

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad ($p<0,001$), siendo la edad en el grupo de glaucomas mayor que en el grupo de hipertensos (69,23±10.30 vs 57,53± 10.89)

Existieron diferencias ($p<0,001$) en cuanto a la PIO siendo mayor en el grupo de hipertensos 21,48 ± 2.33 mm Hg frente a 17,59 ± 3.24 mm Hg en el de glaucomas.

Otra de las diferencias ($p<0,001$), es la duración de los meses del tratamiento entre el grupo de glaucomatosos (108,22 ± 71,47) y el de hipertensos (0,00 ± 0,00).

Respecto a los resultados obtenidos en el cuestionario OSDI, las diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,066$), siendo de 26,25 ± 19,08 en el grupo de glaucomatosos y de 21,03 ± 19,87, en el de hipertensos.

En cuanto a la meibografía, se encontraron diferencias significativas ($p=0,037$) en el grupo de glaucomatosos ($25,05 \pm 16,25$), cuya área de depleción, resultó mayor que la del grupo de los hipertensos ($20,53 \pm 13,86$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al test de tinción superficial de Oxford ($p<0.001$), obteniendo una mayor tinción en el grupo de glaucomatosos ($1,33 \pm 0,99$), frente a la obtenida en el grupo de hipertensos ($0,71 \pm 0,75$).

Por último, existieron diferencias significativas ($p<0.001$), en el número de colirios empleados ($1,63 \pm 0,54$) y entre el número de conservados utilizados ($0,81 \pm 0,39$), siendo mayor el resultado en el grupo de los glaucomatosos para ambos casos.

5. DISCUSIÓN

Algunos de los estudios previos sobre los efectos secundarios de los conservantes presentes en los colirios de uso tópico en el tratamiento del glaucoma, hacen referencia a como se empezó a indagar sobre estos efectos en el ojo y más concretamente en la superficie ocular como también en el desarrollo de la enfermedad.

Ammar y Kahook, estudiaron los efectos del BAK, y demostraron que las partículas del mismo quedaban fácilmente adheridas y almacenadas en la MT, generando un efecto dañino en la misma.^{57,70}

Hopes y Broadway señalaron que incluso a bajas concentraciones de BAK, se aprecian cambios tóxicos en las células de la MT, contribuyendo a la alteración de la función trabecular y empeorando cualquier proceso glaucomatoso.^{57,71}

Es así como en Mayo de 2017, oftalmólogos españoles, realizaron un estudio de la relación entre el SOS y el tratamiento del glaucoma en 211 pacientes, todos ellos, con GPAA en tratamiento 10 meses antes. Como resultado, se obtuvo una mayor prevalencia de SOS en aquellos pacientes que habían sido tratados con colirios multidosis con conservantes.

Gracias a estos y a otros muchos estudios sobre los efectos adversos del BAK, se puede confirmar, que la presencia, concentración de conservante, duración del tratamiento y la edad del paciente, son factores predisponentes para sufrir SOS cursando con el tratamiento actual del glaucoma.⁷²

Además, estudios previos postulan que incluso las formulaciones sin conservantes pueden conducir a una alteración de la superficie ocular por los efectos de los propios principios activos del fármaco hipotensor.^{66,73,74}

En 2014, oftalmólogos de la Universidad de Navarra, realizaron un estudio similar al nuestro, en el que evaluaron la función y la morfología de las glándulas de Meibomio, en pacientes glaucomatosos con más de un año de tratamiento, con colirios conservados en BAK. Sus resultados, nos corroboran, el aumento del porcentaje de depleción de las glándulas de Meibomio en aquellos pacientes en tratamiento con medicación tópica. Además, apreciaron ciertas modificaciones morfológicas, en las que las glándulas, adoptan formas tortuosas y disminuyen su longitud, agravando así los síntomas del SOS.⁷⁵

Nuestro estudio revela resultados similares a los obtenidos en el estudio anterior, existiendo un mayor grado de depleción en aquellos pacientes en tratamiento tópico para el glaucoma en comparación con los que no llevan tratamiento. Respecto a la sintomatología, según el cuestionario OSDI, entre glaucomatosos e hipertensos, no se aprecian diferencias significativas, aunque la puntuación de test es mayor en el grupo de los glaucomas con tratamiento. En cuanto a la tinción superficial, el grupo de glaucomatosos, mostró un mayor daño en la superficie ocular que los hipertensos y por tanto una mayor gradación en el test de Oxford. La PIO estaba disminuida de manera significativa en el grupo de los glaucomas ya que estaban sometidos a tratamiento médico hipotensor.

En nuestro estudio, existen dos limitaciones. La primera es la edad, observándose diferencias entre ambos grupos, resultando ser mayor en glaucoma. La patología del SOS, tienen entre los factores principales, la edad, es decir, a mayor edad, mayor probabilidad de aparición.⁷⁶ El sexo es la segunda de las limitaciones, ya que se observa una distribución asimétrica por sexos. El número de mujeres es similar en el grupo de glaucoma pero supera al de hombres en el grupo de hipertensos y se conoce que el descenso de las hormonas sexuales en el periodo de la menopausia, produce alteraciones en el epitelio de la superficie ocular, en las glándulas lagrimales y en las G.M, generando sequedad ocular.⁷⁷

6. CONCLUSIONES

1. Existe un mayor grado de depleción de las glándulas de Meibomio medida con el Keratograph 5M en el grupo de los pacientes glaucomatosos con tratamiento tópico en comparación con el grupo control de hipertensos sin tratamiento.

2. No se hallaron diferencias en el resultado del cuestionario Ocular Surface Disease Index entre pacientes tratados con colirios hipotensores para el glaucoma y un grupo control de sujetos hipertensos sin tratamiento.

3. La tinción de la superficie ocular evaluada mediante el sistema Oxford, fue mayor en los pacientes con tratamiento tópico para el glaucoma que los hipertensos sin tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Nelson et al. The Ocular Surface (DEWS II). Volumen 15 (2017). U.S.A: Elsevier; 2017.
- [2] Ondategui-Parra S y Gomez Ulla-de Irarazabal F. Informe sobre la ceguera en España. SEEOF [Internet]. 2012 [20-12-2017]; Volumen (1): 129. Disponible en: http://www.seeof.es/archivos/articulos/adjunto_20_1.pdf
- [3] Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J y Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. J Glaucoma. 2004 Oct; 13(5): 371-6
- [4] Anton A, Fallon M, Cots F, Sebastian MA, Morilla-Grasa A, Mojal S, et al. Cost and detection rate of glaucoma screening with imaging devices in a primary care center. Clin Ophthalmol. 2017 Feb 16; 11: 337-346
- [5] Tatham AJ, Boer ER, Rosen PN, Della Penna M, Meira-Freitas D, Weinreb RN, et al. Glaucomatous retinal nerve fiber layer thickness loss is associated with slower reaction times under a divided attention task. Am J Ophthalmol. 2014 Nov; 158(5): 1008-17.
- [6] Gracitelli CP, Abe RY, Tatham AJ, Rosen PN, Zangwill LM, Boer ER, et al. Association between progressive retinal nerve fiber layer loss and longitudinal change in quality of life in glaucoma. JAMA Ophthalmol. 2015 Apr; 133(4): 384-90.
- [7] Charles William McMonnies. Intraocular pressure and glaucoma: Is physical exercise beneficial or a risk?. J Optom. 2016 Jul-Sep; 9(3): 139–147.
- [8] Emre M, Orgül S, Gugleta K y Flammer J. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. Br J Ophthalmol. 2004 May; 88(5): 662-6.
- [9] Jaewan Choi y Michael S. Kook. Systemic and Ocular Hemodynamic Risk Factors in Glaucoma. Biomed Res Int. 2015; 2015: 141905.
- [10] Feke GT, Bex PJ, Taylor CP, Rhee DJ, Turalba AV, Chen TC, et al. Effect of brimonidine on retinal vascular autoregulation and short-term visual function in normal tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 2014 Jul; 158(1): 105-112.e1.
- [11] Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ y Taddei S. The eye and the heart. Eur Heart J. 2013 May; 34(17): 1270-8.
- [12] Nakazawa T. Ocular Blood Flow and Influencing Factors for Glaucoma. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2016 Jan-Feb; 5(1): 38-44.
- [13] European Glaucoma Society. Clasificación y terminología. 3ª Edición. Savona, Italia: DOGMA; 2009. Páginas 91-113.
- [14] Khaled K Abu-Amero, PhD, FRCPath and Deepak P Edward, MD. Primary Congenital Glaucoma. GeneReviews® [Internet] August 17, 2017.
- [15] Glaucoma Research Foundation [Internet]; n.d. [Consultado el 26 de Marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.glaucoma.org/es/guia-de-medicamentos.php>
- [16] American Academy of Ophthalmology [Internet]; 2018 [Consultado el 14 de Abril de 2018]. Disponible en: <https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/glaucoma-tratamiento>

- [17] Villa C y Santodomingo, J. La córnea. Gaceta óptica nº 454 [Internet]. 2017 [Consultado en Marzo de 2018]; Volumen (1): 5. Disponible en: www.cgcoo.es/download.asp?file=media/gaceta/gaceta454/cientifico1.pdf
- [18] Yoo YS, Na KS, Kim DY, Yang SW y Joo CK. Morphological evaluation for diagnosis of dry eye related to meibomian gland dysfunction. *Exp Eye Res.* 2017 Oct;163:72-77.
- [19] Tiffany JM. The normal tear film. *Dev Ophthalmol.* 2008; 41: 1-20.
- [20] Nelson et al. Tear film report. En: DEWS II. The Ocular Surface (DEWS II). Volumen 15 (2017). U.S.A: Elsevier; 2017. pp.367-380
- [21] Craig JP, Nichols KK, Nichols JJ, Caffery B, Dua HS, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017;15:276e83.
- [22] Morreale M, Marchione P, Giacomini P, Pontecorvo S, Marianetti M, Vento C, et al. Neurological involvement in primary Sjogren syndrome: a focus on central nervous system. *PLoS One* 2014;9:e84605.
- [23] Furong T, Jiwei W, Zheng T, Mei K, Qinglong D y Jinming Y. Accuracy of McMonnies Questionnaire as a Screening Tool for Chinese Ophthalmic Outpatients. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153047.
- [24] Epstein LC, Masse G, Harmatz JS, Scott TM, Papas AS y Greenblatt DJ. Characterization of cognitive dysfunction in Sjogren's syndrome patients. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 511–521.
- [25] Nelson et al. Diagnostic Methodology Report. En: DEWS II. The Ocular Surface. Volumen 15 (2017). U.S.A: Elsevier; 2017. pp. 540-545
- [26] Pinto Fraga FJ, Garrote Rodríguez J I, Abengózar Vela A, Calonge Cano M y Gonzalez García MJ. Técnicas de diagnóstico del síndrome del ojo seco (I). *Gaceta óptica y óptica oftalmológica.* 2011; (1): 10.
- [27] Barr JT, Schechtman KB, Fink BA, Pierce GE, Pensyl CD, Zadnik K, et al. Corneal scarring in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea.* 1999 Jan; 18(1): 34-46
- [28] Bron AJ, Evans VE y Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003; 22: 640e50.
- [29] Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 10e4.
- [30] Lemp MA. Report of the National eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995; 21: 221e32.
- [31] Szalai E, Berta A, Szekanecz Z, Szucs G y Modis Jr L. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjogren and Sjogren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea* 2012; 31: 867e71.
- [32] Galor A, Felix ER, Feuer W, Shalabi N, Martin ER, Margolis TP, et al. Dry eye symptoms align more closely to non-ocular conditions than to tear film parameters. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1126e9.
- [33] Kelly K N, Gary N F, Anthony JB, Glasgow B, Dogru M, Tsubota K, et al. TFOS Informe del Taller Internacional sobre la Disfunción de las glándulas de Meibomio. Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS). [Internet]. 2016 [Consultado en Marzo de 2018]. Disponible en: http://www.tearfilm.org/mgdreportspanish/mgdspanish_anatomia.htm

- [34] American Academy of Ophthalmology [Internet]; Revisado en Marzo de 2017 [Consultado en Marzo de 2018]. Disponible en: <https://saeye.com/wp-content/uploads/handouts/spanish/Alfa-agonistas-para-el-glaucoma.pdf>
- [35] Levy Y, Zadok D. Systemic side effects of ophthalmic drops. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004 Jan-Feb; 43(1): 99-101.
- [36] Shin DH, Glover BK, Cha SC, Kim YY, Kim C y Nguyen KD. Long-term brimonidine therapy in glaucoma patients with apraclonidine allergy. *Am J Ophthalmol*. 1999 May; 127(5): 511-5.
- [37] Ramin S, Todd L, Maus MD, Cherie B, Nau BS, et al. Comparison of the Efficacy of Apraclonidine and Brimonidine as Aqueous Suppressants in Humans. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(11): 1441-1444.
- [38] Chen TC. Brimonidine 0.15% versus apraclonidine 0.5% for prevention of intraocular pressure elevation after anterior segment laser surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Sep; 31(9): 1707-12.
- [39] Greenfield DS, Liebmann JM y Ritch R. Brimonidine: a new alpha2-adrenoreceptor agonist for glaucoma treatment. *J Glaucoma*. 1997 Aug; 6(4): 250-8.
- [40] Robin AL. The role of alpha-agonists in glaucoma therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 1997 Apr; 8(2): 42-9.
- [41] Robin AL. Argon laser trabeculoplasty medical therapy to prevent the intraocular pressure rise associated with argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmic Surg*. 1991; 22: 31-37.
- [42] Michaud JE y Friren B. International Brinzolamide Adjunctive Study Group. Comparison of topical brinzolamide 1% and dorzolamide 2% eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001 Aug; 132(2): 235-43.
- [43] Yoshikawa K, Kozaki J y Maeda H. Efficacy and safety of brinzolamide/timolol fixed combination compared with timolol in Japanese patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8: 389-399.
- [44] Webster AR, Luff AJ, Canning CR y Elkington AR. The effect of pilocarpine on the glaucomatous visual field. *Br J Ophthalmol*. 1993 Nov; 77(11): 721-5.
- [45] Abramson DH, Chang S y Coleman J. Pilocarpine therapy in glaucoma: effects on anterior chamber depth and lens thickness in patients receiving long-term therapy. *Arch Ophthalmol*. 1976 Jun; 94(6): 914-8.
- [46] Zhang Y, Kam WR, Liu Y, Chen X y Sullivan DA. (2017). Influence of Pilocarpine and Timolol on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Cornea*. 2017 Jun;36(6):719-724
- [47] Parrish RK, Palmberg P y Sheu WP. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2003 May; 135(5): 688-703.
- [48] Díaz JM. Prevención y tratamiento actual del glaucoma. *Revista Médica Clínica Las Condes (RM CLC)* [Internet]. 2010 [Consultado el 20 de Abril de 2018]; Volumen (21):891-900. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864010706611>
- [49] Jin SW, y Lee SM. The Efficacy and Safety of the Fixed Combination of Brinzolamide 1% and Brimonidine 0.2% in Normal Tension Glaucoma: An 18-Month Retrospective Study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018 Apr; 34(3): 274-279

- [50] Sharma S, Trikha S, Perera SA y Aung T. Clinical effectiveness of brinzolamide 1%-brimonidine 0.2% fixed combination for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2015 Nov 24; 9: 2201-7.
- [51] Nguyen QH. Combination of brinzolamide and brimonidine for glaucoma and ocular hypertension: critical appraisal and patient focus. *Patient Prefer Adherence*. 2014 Jun 12; 8: 853-64.
- [52] Greig SL y Deeks ED. Brinzolamide/brimonidine: a review of its use in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2015 Mar; 32(3): 251-60.
- [53] Wong ABC, Wang MTM, Liu K, Prime ZJ, Danesh-Meyer HV y Craig JP. (2018). Exploring topical anti-glaucoma medication effects on the ocular surface in the context of the current understanding of dry eye. *Ocul Surf*. 2018 Mar 3.
- [54] Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al. (2013). Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013 250, 8, 1181–1185.
- [55] Irkec M, Bozkurt B y Mocan MC. Are preservatives necessary to improve efficacy of some glaucoma drops?. *Br J Ophthalmol*. 2013 Dec; 97(12): 1493-4.
- [56] Rosin L y P Bell N. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 2131–2135.
- [57] Carol A. Rasmussen, corresponding author Paul L. Kaufman, and Julie A. Kiland. Benzalkonium Chloride and Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014 Mar 1; 30(2-3): 163–169.
- [58] Januleviciene I, Derkac I, Grybauskiene L, et al. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin. Ophthalmol*. 6:103–109, 2012.
- [59] Tressler CS, Beatty R y Lemp MA. Preservative use in topical glaucoma medications. *Ocul. Surf*. 9:140–158, 2011.
- [60] Gross RL, Peace JH, Smith SE, Walters TR, Dubiner HB, Weiss MJ, et al. Duration of IOP reduction with travoprost BAK-free solution. *J Glaucoma*. 2008 Apr-May; 17(3): 217-22.
- [61] Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D, et al. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013 Feb; 97(2): 196-200.
- [62] Gandolfi S, Paredes T, Goldberg I, Coote M, Wells A, Volksone L, et al. Comparison of a travoprost BAK-free formulation preserved with polyquaternium-1 with BAK-preserved travoprost in ocular hypertension or open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Jan-Feb; 22(1): 34-44.
- [63] Whitson JT, Trattler WB, Matossian C, Williams J y Hollander DA. Ocular surface tolerability of prostaglandin analogs in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Jun; 26(3): 287-92.
- [64] Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? *Clin Ophthalmol*. 2018 Apr 13; 12: 707-717.
- [65] Holló G, Katsanos A, Boboridis KG, Irkec M y Konstas AGP. Preservative-Free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/Timolol Fixed Combinations in the Treatment of Glaucoma: Efficacy, Safety and Potential Advantages. *Drugs*. 2018 Jan; 78(1): 39-64.

- [66] Rolle T, Spinetta R y Nuzzi R. Long term safety and tolerability of Tafluprost 0.0015% vs Timolol 0.1% preservative-free in ocular hypertensive and in primary open-angle glaucoma patients: a cross sectional study. *BMC Ophthalmol.* 2017 Aug 3; 17(1): 136.
- [67] Konstas AG, Boboridis KG, Kapis P, Marinopoulos K, Voudouragkaki IC, Panayiotou D, et al. 24-Hour Efficacy and Ocular Surface Health with Preservative-Free Tafluprost Alone and in Conjunction with Preservative-Free Dorzolamide/Timolol Fixed Combination in Open-Angle Glaucoma Patients Insufficiently Controlled with Preserved Latanoprost Monotherapy. *Adv Ther.* 2017 Jan;34(1):221-235.
- [68] García Catalán MR, Jerez Olivera E y Benitez del Castillo Sanchez JM. Ojo seco y calidad de vida. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009; 84: 451-458
- [69] Oculus.de [Internet] Madrid: OCULUS Iberia S.L; 2018. [Consultado el 15 de Junio de 2018]. Disponible en: https://www.oculus.de/es/productos/topografia/keratograph-5m/funciones/#produkte_navi
- [70] Ammar DA y Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride- or polyquad-preserved fixed combination glaucoma medications on human trabecular meshwork cells. *Mol Vis.* 2011; 17: 1806-13.
- [71] Hopes M y Broadway D. Preservative-free treatment in glaucoma is a sensible and realistic aim for the future. *European Ophthalmic Review (EOR)*, 2010; 4(1): 23-28.
- [72] Pérez-Bartolomé F, Martínez-de-la-Casa JM, Arriola-Villalobos P, Fernández-Pérez C, Polo V y García-Feijoó J. Ocular surface disease in patients under topical treatment for glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2017 May 10.
- [73] Pfennigsdorf S, Eschstruth P, Häsemeyer S, Feuerhake C, Brief G, Grobeiu I, et al. Preservative-free bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% fixed combination in patients with glaucoma in clinical practice. *Clin Ophthalmol.* 2016 Sep 20; 10: 1837-1846.
- [74] Pillunat LE, Eschstruth P, Häsemeyer S, Thelen U, Foja C, Leaback R, et al. Preservative-free bimatoprost 0.03% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension in clinical practice. *Clin Ophthalmol.* 2016 Sep 12; 10: 1759-65.
- [75] Guarnieri A, Sabater A.L, Velazquez-Villoria A y Moreno-Montanes J. Evaluation of Meibomian Gland Morphology and Function in Patients Treated with Anti-glaucomatous Eye Drops. *ARVO [Internet]*. 2014. [Consultado el 25 de Junio de 2018]. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2266723>
- [76] Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirkhah A, Emamian MH, Mehravaran S, Shariati M, et al. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Apr;42(3):242-8.
- [77] Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB y Johnson S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea.* 1998 Jul;17 (4):353-8.