

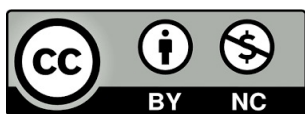
Diana Soriano Pina

Impacto del tratamiento tópico hipotensor en la superficie ocular y en la calidad óptica de los pacientes con glaucoma

Director/es

Ferrández Arenas, María Blanca
García Martín, Elena

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



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

IMPACTO DEL TRATAMIENTO TÓPICO
HIPOTENSOR EN LA SUPERFICIE OCULAR Y EN
LA CALIDAD ÓPTICA DE LOS PACIENTES CON
GLAUCOMA

Autor

Diana Soriano Pina

Director/es

Ferrández Arenas, María Blanca
García Martín, Elena

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y Biotecnológicas

2024

Tesis Doctoral

IMPACTO DEL TRATAMIENTO TÓPICO
HIPOTENSOR EN LA SUPERFICIE OCULAR Y EN
LA CALIDAD ÓPTICA DE LOS PACIENTES CON
GLAUCOMA

Autor

Diana Soriano Pina

Director/es

Elena García Martín
Blanca Ferrández Arenas

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Programa de Ciencias Biomédicas y Biotecnológicas

2023

A close-up photograph of a human eye, showing the iris and pupil. A surgical instrument, likely a gonioscope, is positioned near the eye, reflecting light and showing a view of the eye's internal structures. The background is a soft, out-of-focus light.

**IMPACTO DEL
TRATAMIENTO TÓPICO
HIPOTENSOR EN LA
SUPERFICIE OCULAR Y
EN LA CALIDAD ÓPTICA
DE LOS PACIENTES CON
GLAUCOMA**

TESIS DOCTORAL

DOCTORANDA

Diana Soriano Pina

DIRECTORAS

Elena García Martín
Blanca Ferrández Arenas

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

AGRADECIMIENTOS

A mis directoras Elena y Blanca por vuestro esfuerzo y por hacer que este proyecto salga adelante. A Elena, por tu paciencia, por tu serenidad, por tu positivismo, por los conocimientos y ayuda que me has prestado todos estos años. A Blanca, por tus consejos, por estar siempre con una sonrisa y hacernos sonreír a los demás. Comenzamos este proyecto juntas y ha sido un placer poder aprender a tu lado.

Gracias a GIMSO por permitirme pertenecer a este grupo de investigación y a todos mis compañeros del Hospital por los años que he compartido trabajo y vivencias a vuestro lado. Al Teniente coronel Carlos Luis Ruiz López, por recibirnos y enseñarme mis primeros conocimientos de estadística.

Gracias a mis padres por enseñarme a no rendirme nunca y apoyarme en todo lo que he hecho en la vida. A mi madre, por tu constancia y esfuerzo, por ayudarme siempre en lo académico y en lo personal. A mi padre, por tu perseverancia, por enseñarme que la vida es como un combate, que no hay que tirar la toalla y esforzarse hasta el final.

A Ainara, que además de hermana eres mejor amiga. Gracias por estar a mi lado toda mi vida, por enseñarme tanto y darme seguridad en las situaciones difíciles. A mis sobrinos por la alegría que me dais. A mis abuelas, a Héctor y al resto de mi familia. A mi familia política por acogerme y darme siempre facilidades para que pudiese dedicar más tiempo a este proyecto.

Gracias a Amanda, Ester y Javi, por estar siempre ahí y compartir esta maravillosa profesión; a Gema, a Marga, a los Pardalos y amigos por todos los años a vuestro lado.

A Javi, por apoyarme y estar a mi lado en este camino, por tu paciencia y ayuda, por valorar todo lo que hago y ayudarme a seguir adelante, por ser un referente en no rendirse nunca, por todos los años que has hecho que saque lo mejor de mí para poder conseguir lo que me proponga.

Y en especial a Nora porque tenerte estos meses en la tripita me han hecho la persona más feliz del mundo.

*El que practica el estudio,
incrementa cada día su conocimiento.*

Lao Tse



Escuela de Doctorado
Universidad Zaragoza

ELENA GARCÍA MARTÍN, Profesora Titular de la Universidad de Zaragoza.

HACE CONSTAR:

Que el trabajo de investigación titulado “Impacto del tratamiento tópico hipotensor en la superficie ocular y en la calidad óptica de los pacientes con glaucoma” que presenta Diana Soriano Pina, Graduada en Óptica y Optometría, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa como tesis doctoral.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente en

Zaragoza, a 26 de septiembre de 2023

Fdo. Dra. Elena García Martín



Escuela de Doctorado
Universidad Zaragoza

BLANCA FERRANDEZ ARENAS, Profesora Asociada de la Universidad de Zaragoza.

HACE CONSTAR:

Que el trabajo de investigación titulado “Impacto del tratamiento tópico hipotensor en la superficie ocular y en la calidad óptica de los pacientes con glaucoma” que presenta Diana Soriano Pina, Graduada en Óptica y Optometría, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa como tesis doctoral.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente en

Zaragoza, a 26 de septiembre de 2023

Fdo. Dra. Blanca Ferrández Arenas

Índice y abreviaturas

1. Índice de tablas.....	- 21 -
2. Índice de figuras.....	- 29 -
3. Índice de gráficas	- 33 -
4. Divulgación científica.....	- 39 -
5. Resumen.....	- 43 -
6. Introducción	- 51 -
6.1. Glaucoma.....	- 53 -
6.1.1. Generalidades.....	- 53 -
6.1.2. Tratamiento farmacológico	- 60 -
6.2. Superficie ocular	- 63 -
6.2.1. Generalidades.....	- 63 -
6.2.2. Evaluación de la superficie ocular	- 67 -
6.2.3. Patología de la superficie ocular: enfermedad de ojo seco.....	- 76 -
6.3. Patología de la superficie ocular asociada al tratamiento farmacológico glaucomatoso.....	- 84 -
6.4. Calidad óptica de la superficie ocular	- 87 -
6.4.1. Conceptos de calidad óptica.....	- 87 -
6.4.2. Medida objetiva de la calidad óptica.....	- 91 -
7. Hipótesis.....	- 95 -
8. Objetivos	- 99 -
9. Material y métodos	- 103 -
9.1. Diseño del estudio	- 105 -
9.1.1. Diseño del estudio	- 105 -
9.1.2. Consentimiento informado	- 105 -
9.2. Selección de la muestra	- 105 -
9.2.1. Criterios de inclusión	- 105 -
9.2.2. Criterios de exclusión	- 106 -
9.3. Protocolo de exploración.....	- 106 -
9.3.1. Examen oftalmológico previo.....	- 107 -
9.3.2. Protocolo de exploración de los parámetros biológicos de la superficie ocular.....	- 108 -

9.3.3. Protocolo de exploración de los parámetros de calidad óptica de la superficie ocular.....	- 118 -
9.4. Análisis estadístico.....	- 121 -
10. Resultados.....	- 123 -
10.1. Análisis descriptivo: datos demográficos	- 125 -
10.1.1. Sexo	- 125 -
10.1.2. Edad.....	- 127 -
10.1.3. Diagnóstico EOS.....	- 129 -
10.2. Análisis de los parámetros biológicos de la superficie ocular.....	- 131 -
10.2.1. Grupo Hipertensos sin tratamiento frente al grupo Glaucoma.....	- 131 -
10.2.2. Grupo Tratamiento Sin conservantes frente al grupo Tratamiento con Conservantes.....	- 136 -
10.2.3. Grupo glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento frente al grupo glaucoma con 2 Colirios en el tratamiento.....	- 140 -
10.2.4. Grupo Tratamiento 1 frente a Tratamiento 2 frente a Tratamiento 3	- 144 -
10.2.5. Regresión logística para la detectar la presencia de ojo seco mediante los parámetros biológicos de la superficie ocular.....	- 149 -
10.3. Análisis de los parámetros de calidad óptica de la superficie ocular.....	- 150 -
10.3.1. Grupo Hipertensos sin tratamiento frente al Grupo Glaucoma	- 150 -
10.3.2. Grupo Tratamiento sin conservantes frente al grupo Tratamiento con conservantes	- 165 -
10.3.3. Grupo glaucoma con 1 colirio en el tratamiento frente al grupo glaucoma con 2 colirios en el tratamiento	- 180 -
10.3.4. Grupo Tratamiento 1 frente a Tratamiento 2 frente a Tratamiento 3	- 195 -
10.3.5. Regresión logística para la detectar la presencia de ojo seco mediante los parámetros de calidad óptica de la superficie ocular.....	- 210 -
11. Discusión	- 211 -
11.1. Discusión de los datos demográficos de la muestra.....	- 214 -
11.2. Discusión de los parámetros biológicos de la superficie ocular.....	- 216 -
11.2.1. Análisis de la sintomatología mediante cuestionario de calidad de vida	- 217 -
11.2.2. Análisis de las medidas automatizadas de la superficie ocular	- 219 -
11.2.3. Análisis de las tinciones vitales de la superficie ocular.....	- 223 -
11.2.4. Análisis de la secreción de las glándulas de Meibomio	- 225 -
11.2.5. Análisis de la producción y aclaramiento lagrimal.....	- 226 -

11.3. Discusión de los parámetros de calidad óptica en la superficie ocular	- 227 -
11.3.1. Discusión de las aberraciones corneales	- 227 -
11.3.2. Discusión de la calidad óptica mediante técnica de doble paso.....	- 230 -
11.4. Discusión de la regresión logística para detectar variables que predicen la enfermedad de ojo seco	- 232 -
11.5. Discusión general y limitaciones.....	- 233 -
12. Conclusiones	- 235 -
13. Bibliografía	- 239 -
14. Anexos	- 265 -
Anexo I. Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) PI15/0250	- 267 -
Anexo II. Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) PI16/0028	- 268 -
Anexo III. Consentimiento informado.....	- 269 -

Abreviaturas

<i>AV</i>	Agudeza Visual
<i>BAK</i>	Cloruro de Benzalconio
<i>BN</i>	Bulbar Nasal
<i>BT</i>	Bulbar Temporal
<i>BUT</i>	Breakup Time
<i>CA</i>	Cámara Anterior
<i>CEICA</i>	Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón
<i>CFNR</i>	Capa de Fibras Nerviosas de la Retina
<i>CMC</i>	Círculo de Mínima Confusión
<i>CV</i>	Campo Visual
<i>DEQ</i>	Dry Eye Questionnaire
<i>DEWS</i>	Dry Eye Disease Workshop
<i>DGM</i>	Disfunción de Glándulas de Meibomio
<i>DM</i>	Diabetes Mellitus
<i>EGS</i>	Sociedad Europea de Glaucoma
<i>EOS</i>	Enfermedad de Ojo Seco
<i>ETDRS</i>	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
<i>FBUT</i>	Fluorescein Breakup Time
<i>FCT</i>	Fluorescein Clearance Test
<i>FDT</i>	Tecnología de Duplicación de Frecuencia
<i>GAA</i>	Glaucoma de Ángulo Abierto
<i>GCA</i>	Glaucoma de Cierre Angular
<i>GM</i>	Glándulas de Meibomio
<i>GNT</i>	Glaucoma Normotensional
<i>GPAA</i>	Glaucoma Primario de Ángulo Abierto
<i>GPCA</i>	Glaucoma Primario de Cierre Angular
<i>HOA</i>	Aberraciones de Alto Orden
<i>HPRP</i>	High-Pass Resolution Perimetry
<i>IFL</i>	Índice de Función Lagrimal
<i>IPL</i>	Luz Pulsada Intensa
<i>ISNT</i>	Inferior, Superior, Nasal, Temporal
<i>LM</i>	Línea de Marx
<i>LN</i>	Limbar Nasal
<i>LT</i>	Limbar Temporal
<i>MAP</i>	Motion Detection Automated Perimetry
<i>MD</i>	Desviación Media
<i>MTF</i>	Función de Transferencia de Modulación
<i>NEI</i>	National Eye Institute
<i>NIBUT</i>	Non-Invasive Breakup Time
<i>NO</i>	Nervio Óptico
<i>OCT</i>	Tomografía de Coherencia Óptica
<i>OM</i>	Orificios de Meibomio
<i>OSDI</i>	Ocular Surface Disease Index
<i>OSI</i>	Objective Scatter Index
<i>OSI TF</i>	Objective Scatter Index Tear Film
<i>OQAS</i>	Optical Quality Analysis System
<i>PIO</i>	Presión Intraocular

<i>PSF</i>	Point Spread Function
<i>RMS</i>	Root Mean Square
<i>SANDE</i>	Symptom Assessment in Dry Eye
<i>SAP</i>	Perimetría Automática
<i>SITA</i>	Swedish Interactive Thresholding Algorithm
<i>SPEED</i>	Standard Patient Evaluation of Eye Dryness
<i>SR</i>	Strehl Ratio
<i>SWAP</i>	Short-Wavelength Automated Perimetry
<i>TFOS</i>	Tear Film Ocular Surface
<i>TMH</i>	Tear Meniscus Height

Abreviaturas de unidades de medida

<i>cm</i>	Centímetros
<i>D</i>	Dioptrías
<i>dB</i>	Decibelios
<i>mg</i>	Miligramos
<i>μl</i>	Micro litros
<i>mm</i>	Milímetros
<i>mmHg</i>	Milímetros de Mercurio
<i>mOsm/L</i>	Miliosmoles Litro
<i>nm</i>	Nanómetros
<i>nl</i>	Nanolitros
<i>s</i>	Segundos

1. Índice de tablas

Tabla 1. Colores de los patrones lipídicos interferenciales.....	- 112 -
Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de hombres y mujeres de los pacientes incluidos en el grupo Hipertensos	- 125 -
Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de hombres y mujeres de los pacientes incluidos en el grupo Glaucoma.....	- 126 -
Tabla 4. Edad en años del grupo de Hipertensos sin tratamiento y del grupo Glaucoma .-	127 -
Tabla 5. Edad en años del grupo glaucoma con tratamiento sin conservantes y grupo glaucoma con presencia de conservantes en el tratamiento.....	- 127 -
Tabla 6. Edad en años del grupo glaucoma con 1 Colirio de tratamiento y 2 Colirios de tratamiento	- 127 -
Tabla 7. Edad en años del grupo glaucoma Tratamiento 1 (únicamente prostaglandinas) y Tratamiento 2 (prostaglandinas en combinación con otro principio activo diferente).....	- 128 -
Tabla 8. Edad en años del grupo glaucoma Tratamiento 1 (únicamente prostaglandinas) y Tratamiento 3 (prostaglandinas en combinación con más de un principio activo).-	128 -
Tabla 9. Edad en años del grupo glaucoma Tratamiento 2 (prostaglandinas en combinación con otro principio activo) y Tratamiento 3 (prostaglandinas en combinación con más de un principio activo)	- 128 -
Tabla 10. Presencia de la EOS en los subgrupos de tratamiento para el glaucoma en porcentajes	- 130 -
Tabla 11. Comparación de los cuestionarios de calidad de vida OSDI (grado y puntuación) y SANDE (frecuencia y gravedad de los síntomas) entre el grupo de Hipertensos oculares y el grupo glaucoma	- 131 -
Tabla 12. Comparación de la osmolaridad lagrimal y de los parámetros de superficie ocular obtenidos con Keratograph® entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma	- 133 -
Tabla 13. Comparación del BUT en segundos, las tinciones de la superficie ocular y la línea de Marx entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma	- 134 -
Tabla 14. Comparación de la secreción de las glándulas de Meibomio entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 135 -
Tabla 15. Comparación de la secreción lagrimal refleja y basal y el aclaramiento lagrimal entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 135 -

Tabla 16. Comparación de los cuestionarios de calidad de vida OSDI (grado y puntuación) y SANDE (frecuencia y gravedad de los síntomas) entre el grupo de glaucoma Sin conservantes y con Conservantes.....	- 136 -
Tabla 17. Comparación de la osmolaridad lagrimal y de los parámetros de superficie ocular obtenidos con Keratograph® entre el grupo Sin conservantes y con Conservantes	- 137 -
Tabla 18. Comparación del BUT en segundos, las tinciones de la superficie ocular y la línea de Marx entre el grupo de glaucoma Sin conservantes y con Conservantes	- 138 -
Tabla 19. Comparación de la secreción de las glándulas de Meibomio entre el grupo de glaucoma Sin conservantes y el grupo glaucoma con Conservantes.....	- 139 -
Tabla 20. Comparación de la secreción lagrimal refleja y basal y el aclaramiento lagrimal entre el grupo de glaucoma Sin conservantes y el grupo glaucoma con Conservantes	- 139 -
Tabla 21. Comparación de los cuestionarios de calidad de vida OSDI (grado y puntuación) y SANDE (frecuencia y gravedad de los síntomas) entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma con 2 Colirios en el tratamiento	- 140 -
Tabla 22. Comparación de la osmolaridad lagrimal y de los parámetros de superficie ocular obtenidos con Keratograph® entre el grupo 1 Colirio y el grupo 2 Colirios .-	- 141 -
Tabla 23. Comparación del BUT en segundos, las tinciones de la superficie ocular y la línea de Marx entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento	- 142 -
Tabla 24. Comparación de la secreción de las glándulas de Meibomio entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento	- 143 -
Tabla 25. Comparación de la secreción lagrimal refleja y basal y el aclaramiento lagrimal entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 143 -
Tabla 26. Comparación de los cuestionarios de calidad de vida OSDI (grado y puntuación) y SANDE (frecuencia y gravedad de los síntomas) entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 144 -

Tabla 27. Comparación de la osmolaridad lagrimal y de los parámetros de superficie ocular obtenidos con Keratograph® entre los grupos de glaucoma por tratamiento.-	146 -
Tabla 28. Comparación del BUT en segundos, las tinciones de la superficie ocular y la línea de Marx entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 147 -
Tabla 29. Comparación de la secreción de las glándulas de Meibomio entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 148 -
Tabla 30. Comparación de la secreción lagrimal refleja y basal y el aclaramiento lagrimal entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento.....	- 148 -
Tabla 31. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 151 -
Tabla 32. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6 mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 152 -
Tabla 33. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 154 -
Tabla 34. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 155 -
Tabla 35. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma	- 157 -
Tabla 36. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma	- 158 -
Tabla 37. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma	- 160 -
Tabla 38. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma	- 161 -
Tabla 39. Variables de calidad óptica aportadas por el OQAS II® entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 163 -
Tabla 40. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes-	166 -
Tabla 41. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes-	167 -
Tabla 42. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes.....	- 169 -

Tabla 43. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes.....	- 170 -
Tabla 44. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes.....	- 172 -
Tabla 45. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes.....	- 173 -
Tabla 46. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes.....	- 175 -
Tabla 47. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes.....	- 176 -
Tabla 48. Variables de calidad óptica aportadas por el OQAS II® entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes....	- 178 -
Tabla 49. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 181 -
Tabla 50. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 182 -
Tabla 51. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 184 -
Tabla 52. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 185 -
Tabla 53. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 187 -

Tabla 54. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 188 -
Tabla 55. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 190 -
Tabla 56. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 191 -
Tabla 57. Variables de calidad óptica aportadas por el OQAS II® entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento	- 193 -
Tabla 58. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 196 -
Tabla 59. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 197 -
Tabla 60. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento..	- 199 -
Tabla 61. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento..	- 200 -
Tabla 62. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 202 -
Tabla 63. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 203 -
Tabla 64. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 205 -
Tabla 65. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 206 -
Tabla 66. Variables de calidad óptica aportadas por el OQAS II® entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 208 -

2. Índice de figuras

Figura 1. Topografía de las glándulas de Meibomio en los tarsos superior e inferior-	64 -
Figura 2. Patrón de rotura lagrimal del NIBUT mediante Keratograph 5M®.....	69 -
Figura 3. Ejemplo de escala de graduación del enrojecimiento ocular.....	72 -
Figura 4. Patrones lipídicos observados mediante interferómetro Tearscope-plus®	74 -
Figura 5. Meiboscale del párpado inferior del doctor Pult H.	75 -
Figura 6. Clasificación del ojo seco del DEWS de 2007.....	76 -
Figura 7. Clasificación del ojo seco por el comité de expertos del TFOS DEWS II de 2017	77 -
Figura 8. Representación de las capas refringentes del ojo: película lagrimal, córnea y cristalino.....	88 -
Figura 9. Esquema de representación de la reflexión, refracción y difracción de la luz ...- 89 -	
Figura 10. Representación de los Polinomios de Zernike hasta orden 4	90 -
Figura 11. Microlentes del sensor del aberrómetro de Hartmann-Shack.....	92 -
Figura 12. Diagrama esquemático de la técnica de doble paso del OQAS II®.....	92 -
Figura 13. Representación gráfica de la PSF que aporta el OQAS II®.....	93 -
Figura 14. Representación gráfica lineal de la MTF cut-off	94 -
Figura 15. TearLab®	109 -
Figura 16. Medida del TMH mediante Keratograph 5M®.....	110 -
Figura 17. Medida del NIBUT mediante Keratograph 5M®	111 -
Figura 18. Medida del patrón inteferométrico de la película lagrimal	112 -
Figura 19. Escala de clasificación Jenvis proporcionada por el Keratograph®	113 -
Figura 20. Imagen infrarroja de las GM proporcionada por el Keratograph 5M® .	113 -
Figura 21. Selección de las áreas total y glandular mediante el programa ImageJ®-	114 -
Figura 22. Escala de clasificación Jenvis proporcionada por Keratograph 5M®....	114 -
Figura 23. Escala de Oxford. Grado 0, grado 1, grado 2, grado 3 y grado 4 de arriba abajo	115 -
Figura 24. Anotación de la puntuación de la escala Van Bijsterveld	115 -
Figura 25. Puntuación de la posición de la LM respecto a los orificios de Meibomio.....- 116 -	
Figura 26. Medida de las aberraciones con KR-1W®.....	118 -
Figura 27. Medida del CMC para la corrección del desenfoque	119 -
Figura 28. Pantalla de visualización de los datos proporcionados por el modo Scatter Metter del OQAS II®	120 -

Figura 29. Medida del OSI lagrimal - 120 -
Figura 30. Área bajo la curva ROC de los parámetros biológicos de la superficie ocular -
149 -
Figura 31. Área bajo la curva ROC de los parámetros de calidad óptica - 210 -

3. Índice de gráficas

Gráfico 1. Distribución por sexo en el grupo de Hipertensos sin tratamiento	- 125 -
Gráfico 2. Distribución por sexo del grupo Glaucoma	- 126 -
Gráfico 3. Presencia de la EOS en toda la muestra.....	- 129 -
Gráfico 4. Presencia de la EOS en el grupo Hipertensos.....	- 129 -
Gráfico 5. Presencia de la EOS en el grupo Glaucoma	- 130 -
Gráfico 6. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 153 -
Gráfico 7. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 153 -
Gráfico 8. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 156 -
Gráfico 9. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 156 -
Gráfico 10. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 159 -
Gráfico 11. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 159 -
Gráfico 12. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 162 -
Gráfico 13. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 162 -
Gráfico 14. . Medida del OSI lagrimal en 20 segundos cada 0,5 segundos en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma.....	- 164 -
Gráfico 15. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes-	168 -
Gráfico 16. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes-	168 -
Gráfico 17. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes.....	- 171 -
Gráfico 18. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes.....	- 171 -

Gráfico 19. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes	- 174 -
Gráfico 20. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes	- 174 -
Gráfico 21. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes	- 177 -
Gráfico 22. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes	- 177 -
Gráfico 23. Medida del OSI lagrimal en 20 segundos cada 0,5 segundos en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes....	- 179 -
Gráfico 24. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento	- 183 -
Gráfico 25. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento	- 183 -
Gráfico 26. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento	- 186 -
Gráfico 27. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento	- 186 -
Gráfico 28. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 189 -
Gráfico 29. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 189 -

Gráfico 30. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 192 -
Gráfico 31. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento.....	- 192 -
Gráfico 32. Medida del OSI lagrimal en 20 segundos cada 0,5 segundos en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento	- 194 -
Gráfico 33. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 198 -
Gráfico 34. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 198 -
Gráfico 35. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 201 -
Gráfico 36. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 201 -
Gráfico 37. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento.....	- 204 -
Gráfico 38. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento.....	- 204 -
Gráfico 39. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento.....	- 207 -
Gráfico 40. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento.....	- 207 -
Gráfico 41. Medida del OSI lagrimal en 20 segundos cada 0,5 segundos en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento	- 209 -

4. Divulgación científica

Publicaciones

Meibomian Gland Changes in Open-angle Glaucoma Users Treated with Topical Medication.

Diana Soriano, Blanca Ferrández, Antonio Mateo, Vicente Polo, Elena García-Martín.
Optometry and Vision Science. Octubre de 2021.

Ponencias en congresos: Comunicaciones Orales

Diana Soriano Pina.

Cambios en la superficie ocular en un paciente tratado con colirio hipotensor tras eliminar los conservantes.

Congreso de la Sociedad Ergoofalmológica Española. Granada, España. Septiembre de 2018.

Diana Soriano, Beatriz Cameo, Rubén Hernández, Elvira Orduna, Francisco Segura, Elisa Viladés, Álvaro Fanlo, Beatriz Cordon, Irene Altemir, Alejandro Blasco.

Medida de la calidad óptica en pacientes con tratamiento hipotensor tópico para el glaucoma mediante técnica de doble paso.

25 congreso internacional de optometría, contactología y óptica oftálmica. Madrid, España. Abril de 2018.

Diana Soriano, Blanca Ferrández, Alejandro Blasco, Eduardo del Prado, Antonio Mateo, Beatriz Cameo, Rubén Hernández, Maria Pilar Bambó, Vicente Polo.

Cambios en la meibografía asociados al tratamiento médico del glaucoma.

25 congreso internacional de optometría, contactología y óptica oftálmica. Madrid, España. Abril de 2018.

Diana Soriano Pina, Alejandro Blasco Martínez, Blanca Ferrández Arenas, Eduardo Del Prado Sanz, Beatriz Cameo Gracia, Antonio Mateo Orobia, Vicente Polo Llorens.

Estudio de la influencia de los conservantes sobre la meibografía en pacientes con tratamiento para el glaucoma crónico simple.

4º Congreso Internacional Online de Jóvenes Optometristas. Valencia, España. Noviembre de 2018.

Diana Soriano, Blanca Ferrández, Alejandro Blasco, Antonio Mateo, Eduardo del Prado, Beatriz Cameo, Beatriz Cordon, Enrique Fuentemilla, Elena García, Vicente Polo.

Evaluación de las aberraciones corneales en pacientes con glaucoma.

26 congreso internacional de optometría, contactología y óptica oftálmica. Madrid, España. Abril de 2021.

Ponencias en congresos: Comunicaciones en Panel

Diana Soriano Pina, Blanca Ferrández Arenas.

Medida automatizada de la calidad óptica de la película lagrimal en pacientes con tratamiento tópico para el glaucoma

92 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Málaga, España. Septiembre de 2016

Diana Soriano Pina, Alejandro Blasco Martínez, Blanca Ferrández Arenas, Eduardo del Prado Sanz, Antonio Mateo Orobia, Vicente Polo Llorens.

Objective optical assessment of tear-film quality in patients with glaucoma treatment.

Optom meeting-European Academy of Optometry and Optics. Barcelona, España. Mayo de 2017.

Diana Soriano Pina, Blanca Ferrández Arenas.

Efecto de los colirios hipotensores con conservantes en la superficie ocular en pacientes con glaucoma crónico simple.

94 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Granada, España. Septiembre de 2018.

Diana Soriano Pina, Elena García Martín, Blanca Ferrández Arenas.

Influencia del tratamiento médico del glaucoma en los parámetros biológicos de la superficie ocular.

VII Jornadas Doctorales G-9. Logroño, España. Abril de 2019.

Diana Soriano Pina, Blanca Ferrández Arenas.

Evaluación del aclaramiento lagrimal en pacientes con tratamiento para el glaucoma.

95 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Madrid, España. Septiembre de 2019.

Premios

Premio Especial en el I Certamen de Casos Clínicos en Glaucoma. 2020.

La importancia de los pequeños detalles.

Blanca Ferrández Arenas, Carlos Isanta Ojal, Jorge Sánchez Monroy, Enrique Fuentemilla Manzanares, María Pilar Bambó Rubio, Diana Soriano Pina y Vicente Polo Llorens

5. Resumen

RESUMEN

Introducción.

El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial en la que se produce una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares. El daño en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) se sigue habitualmente de una serie de cambios estructurales en la papila y de defectos característicos en el campo visual (CV). Es la segunda causa principal de ceguera en todo el mundo, detrás de la catarata. El objetivo del tratamiento del glaucoma es reducir la presión intraocular (PIO) para evitar daños glaucomatosos a nivel de nervio óptico y defectos en el campo visual mediante farmacología, láser o cirugía. La primera elección de tratamiento es la instilación de colirios tópicos mediante fármacos hipotensores. Los tipos de tratamiento para el glaucoma son los análogos de las prostaglandinas, los betabloqueantes, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los agonistas adrenérgicos Alfa-2, los inhibidores de la Rho kinasa, los fármacos colinérgicos y fármacos osmóticos. Todos ellos pueden presentar una serie de efectos adversos sobre la superficie ocular.

El uso de fármacos hipotensores produce un ojo seco iatrogénico secundario a la instilación del tratamiento médico y puede provocar una cronicidad de la enfermedad de la superficie ocular. Los efectos en la superficie ocular pueden ser la queratitis superficial puntiforme, inestabilidad de la película lagrimal y manifestaciones alérgicas, entre otros. Las manifestaciones alérgicas suelen estar relacionadas con el uso de conservantes en las formulaciones de los colirios hipotensores. Los conservantes producen un aumento de las citoquinas proinflamatorias, lo que da lugar a una toxicidad de las células corneales y conjuntivales y a una disminución de la estabilidad de la película lagrimal.

El objetivo de este estudio fue comparar el estado de la superficie ocular en pacientes glaucomatosos con tratamiento para el mismo frente a pacientes con hipertensión ocular sin tratamiento mediante el estudio biomicroscópico de la misma, pruebas automatizadas de parámetros de superficie ocular, cuestionarios de calidad de vida, test de Schirmer, pruebas objetivas de calidad óptica y aclaramiento de la película lagrimal.

Material y métodos.

Se seleccionaron de manera prospectiva 92 hipertensos oculares sin tratamiento (Grupo Control) y 131 pacientes con glaucoma en tratamiento tópico para el mismo (Grupo Glaucoma). Se dividió el grupo tratado por la presencia o no de conservantes (Grupos Sin conservantes y Conservantes), número de principios activos en el tratamiento (Grupos Tratamiento 1, solo con prostaglandinas; Tratamiento 2, prostaglandinas y la adición de otro principio activo; y Tratamiento 3, prostaglandinas además de dos o más principios activos) y por el número de colirios (Grupo 1 Colirio y Grupo 2 Colirios), comparándose todas las variables de estudio entre subgrupos.

Las pruebas que se realizaron fueron: la osmolaridad lagrimal mediante TearLab® (TearLab Corporation San Diego, CA, USA), la sintomatología mediante los cuestionarios de síntomas OSDI y SANDE, la medida de la altura del menisco lagrimal, el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (NIBUT), la interferometría de la capa lipídica, el grado de hiperemia conjuntival y la meibografía mediante el topógrafo modificado Oculus Keratograph 5M® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania), la evaluación de las tinciones corneales (mediante las escalas NEI, Oxford y Van Bijsterveld), el tiempo de ruptura lagrimal (BUT) y la línea de Marx utilizando fluoresceína y verde de lisamina, la expresión del meibum mediante el grado de funcionamiento de las glándulas de Meibomio y la calidad de la secreción, el test de Schirmer para evaluar el volumen lagrimal, el test de aclaramiento lagrimal y las medidas de calidad óptica mediante aberrómetro KR-1W® (Topcon, Clichy, France) y técnica de doble paso (OQAS II, Visiometrics SL). Las aberraciones ópticas analizadas fueron el astigmatismo corneal, las aberraciones de alto orden (HOA), las aberraciones de tercer orden y las aberraciones de cuarto orden durante 10 segundos (una medida por segundo). Los valores del OQAS II estudiados fueron el índice de dispersión objetivo (OSI), la función de dispersión de punto (PSF) radial y angular al 50 y al 10%, la agudeza visual (AV) simulada al 100%, al 20% y al 9% de contraste, la razón de Strehl, el valor de corte de la función de transferencia de modulación (MTF cut-off) y el OSI de la película lagrimal.

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 Microsoft

Excel (Microsoft Office 2011, Microsoft Corporation, Seattle, EEUU). Se hizo una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, por lo que el valor de la p para considerar diferencias estadísticamente significativas fue inferior a 0,001.

Resultados.

La media de edad en el grupo de Hipertensos sin tratamiento fue de 63,60 años frente a 64,71 años del grupo Glaucoma ($P=0,316$); la media de edad del grupo sin conservantes fue 62 años frente a 63,56 años del grupo con conservantes ($P=0,076$); la media de edad del grupo 1 colirio en el tratamiento fue de 63,32 años frente a 65,51 años del grupo 2 colirios ($P=0,061$); la media de edad del grupo Tratamiento 1 fue de 64,89 años, del grupo Tratamiento 2 fue de 63,86 años y la del Tratamiento 3 fue de 64 años, sin diferencias estadísticas entre ellos ($P=0,651$ entre el Tratamiento 1 y 2, $P=0,453$ entre el Tratamiento 1 y 3, $P=0,731$ entre el Tratamiento 2 y 3).

En la sintomatología, encontramos diferencias en el cuestionario SANDE en la gravedad de los síntomas entre el grupo Hipertensos ($2,65\pm 2,47$) y el grupo Glaucoma ($4,00\pm 2,72$).

En las medidas automatizadas de la superficie ocular, encontramos diferencias en la altura del menisco lagrimal nasal y temporal entre el grupo Hipertensos ($0,61\pm 0,29$ y $0,58\pm 0,19$ mm) y el grupo Glaucoma ($0,35\pm 0,19$ y $0,37\pm 0,17$ mm), en la hiperemia promedio, bulbar temporal, bulbar nasal, limbar temporal y limbar nasal entre estos mismos grupos, siendo superiores los grados de enrojecimiento en el grupo glaucoma ($P<0,001$), y en el porcentaje de depleción de las glándulas de Meibomio entre el grupo Hipertensos ($22,32\pm 12,66$) y el grupo Glaucoma ($32,87\pm 21,14$). Se encontró una altura del menisco lagrimal nasal significativamente más bajo en el grupo conservantes ($0,32\pm 0,19$ mm) en comparación con el grupo sin conservantes ($0,44\pm 0,22$ mm). En la comparación de los grupos 1 colirio y 2 colirios, encontramos diferencias significativas en los valores de hiperemia promedio e hiperemia bulbar nasal ($P<0,001$). En el enrojecimiento, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la hiperemia promedio ($P<0,001$), en la hiperemia bulbar temporal ($P=0,001$), en la hiperemia bulbar nasal ($P<0,001$) y en la hiperemia limbar nasal ($P=0,001$)

En cuanto a las tinciones del epitelio de la superficie ocular, solo encontramos diferencias entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma en la escala NEI y en la escala Oxford ($P < 0,001$). En el grupo Conservantes se encontró un valor significativamente más alto en la línea Marx central frente a la obtenida en el grupo sin conservantes ($1,20 \pm 0,90$ y $0,58 \pm 0,72$ respectivamente). En la línea de Marx temporal se observa un valor superior en el grupo 2 colirios ($1,90 \pm 0,81$) en comparación con el grupo 1 colirio ($1,32 \pm 0,97$) con una $P < 0,001$.

Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la cantidad y calidad de la expresión del meibum entre el grupo control de hipertensos oculares ($0,59 \pm 0,67$ y $0,47 \pm 0,54$) y el grupo glaucoma ($1,11 \pm 0,82$ y $0,85 \pm 0,59$).

En cuanto a la aberrometría, sólo encontramos valores estadísticamente significativos entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma en el astigmatismo corneal, en las aberraciones de alto orden y en las aberraciones de tercer orden. En el OQAS II, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupo 1 colirio y 2 colirios en la AV al 100% de contraste ($1,43 \pm 2,83$ y $0,80 \pm 0,37$), al 20% de contraste ($0,73 \pm 0,25$ y $0,54 \pm 0,25$) y al 9% de contraste ($0,43 \pm 0,13$ y $0,33 \pm 0,15$), en la razón de Strehl ($0,17 \pm 0,04$ y $0,13 \pm 0,05$) y en la MTF cut-off ($31,26 \pm 10,93$ y $24,13 \pm 10,90$).

Se realizaron dos regresiones logísticas para detectar la presencia de ojo seco con los parámetros biológicos de la superficie ocular y con los parámetros de calidad óptica. Encontramos 6 variables que pueden detectar la presencia de la enfermedad de ojo seco: la línea de Marx central, la línea de Marx temporal, la cantidad de meibum de las glándulas de Meibomio, la calidad de la expresión de las glándulas de Meibomio, el OSI y el MTF cut-off.

Conclusiones.

El tratamiento médico para el glaucoma produce un aumento de la sintomatología, del área de depleción de las glándulas de Meibomio, de la tinción epitelial de la superficie ocular y en el grado de expresión del meibum, sin verse afectados por la presencia de conservantes, por el número de colirios o por el tipo de tratamiento. Encontramos valores reducidos en la altura del menisco lagrimal en los pacientes con tratamiento para el

glaucoma y en aquellos con conservantes en el tratamiento. Los fármacos tópicos para el glaucoma, el aumento del número de colirios y el aumento de principios activos en el tratamiento incrementan el grado de hiperemia conjuntival.

El uso de conservantes y el aumento del número de colirios en el tratamiento del glaucoma produce una anteriorización de la línea de Marx. Sin embargo, no encontramos un cambio en el tiempo de ruptura lagrimal (invasivo y no invasivo), ni en el test de aclaramiento lagrimal, ni en el test de Schirmer, ni en el grosor de la capa lipídica al comparar los grupos de estudio.

Las aberraciones oculares de astigmatismo, aberraciones de alto orden y de tercer orden se incrementan con el uso de fármacos tópicos para el glaucoma. No encontramos influencia del tipo de tratamiento sobre las aberraciones corneales. La agudeza visual simulada al 100%, al 20% y al 9% de contraste, la razón de Strehl y el valor de corte de la función de transferencia de modulación se ven disminuidos al aumentar el número de colirios.

En definitiva, este estudio muestra que el uso de gotas hipotensoras provoca cambios en la superficie ocular y en la calidad óptica, produciendo a su vez, un empeoramiento de los síntomas. Es importante identificar la enfermedad de ojo seco en pacientes tratados con fármacos para el glaucoma para mejorar la adherencia, la calidad de vida y reducir las complicaciones asociadas al tratamiento médico, así como un posible fracaso en la cirugía del glaucoma.

6. Introducción

6.1. Glaucoma

6.1.1. Generalidades

El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial en la que se produce una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares. El daño en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) se sigue habitualmente de una serie de cambios estructurales en la papila y de defectos característicos en el campo visual (CV).¹⁻³ Es la segunda causa principal de ceguera en todo el mundo, detrás de la catarata. La prevalencia de glaucoma de ángulo abierto (GAA) es del 3,5 % en personas entre 40 y 80 años y la del glaucoma de cierre angular (GCA) del 0,50% en el mundo.⁴ Se estima que la cantidad de personas con glaucoma se incrementará hasta los 111,8 millones en el año 2040, afectando más a la población que reside en Asia y África.⁵⁻⁷

Entre los factores de riesgo para el desarrollo del glaucoma se encuentran la edad avanzada, la etnia (especialmente raza negra en el desarrollo de GPAA y asiática en el desarrollo de GPCA), la presión intraocular (PIO) elevada, los antecedentes familiares de glaucoma, los defectos refractivos (miopía-hipermetropía), el espesor y biomecánica corneal, y otras características oculares como la pseudoexfoliación, las hemorragias papilares o la baja presión de perfusión ocular, los factores de riesgo vasculares y la Diabetes Mellitus tipo II (DMII).⁸⁻¹³ Se han estudiado otros factores de riesgo, como la menopausia (aumentando la probabilidad de padecer glaucoma en mujeres) y las migrañas, pero existen disparidad en los resultados como para ser consideradas factores de riesgo.^{11,14}

Para diagnosticar y clasificar clínicamente el glaucoma se realizan una serie de exploraciones básicas que incluyen: una tonometría, una gonioscopia para ver el ángulo de la cámara anterior (CA), una evaluación de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante pruebas morfológicas y un análisis funcional mediante una campimetría.¹⁵

- Tonometría y presión intraocular. La PIO media en la población adulta se encuentra entre 15 y 16 milímetros de mercurio (mmHg), con una desviación de ± 3 mmHg, y cualquier valor superior a 21 mmHg se considera elevado.⁴ Entre los tipos de tonometría se distinguen la tonometría de indentación, que incluye la indentación clásica y la tonometría de rebote, y la tonometría por aplanación, que

incluye la tonometría de Goldmann y la neumotonometría. Ambos métodos de medida se basan en la relación existente entre la PIO y la fuerza necesaria para deformar la córnea. El tonómetro que se considera el “gold estándar” es el tonómetro de aplanación de Goldmann, montado en lámpara de hendidura. Para su realización, es necesaria la instilación de fluoresceína con anestésico, y el biprisma situado en la cabeza del tonómetro se visualiza con luz azul cobalto al aplanar la córnea. La PIO sigue un ritmo circadiano, con un máximo entre las 8 y las 11 de la mañana y un mínimo entre la media noche y las dos de la madrugada.^{16,17} Varía en función de las características corneales como son el espesor corneal, el radio de curvatura, su grado de hidratación y la histéresis.¹⁸⁻²¹

- Gonioscopia. Su propósito es discriminar la anatomía del ángulo de la cámara anterior e identificar las estructuras anatómicas del ángulo: línea de Schwalbe, malla trabecular, pigmentación, vasos sanguíneos, canal de Schlemm, procesos iridianos, banda ciliar y raíz del iris. Las técnicas de gonioscopia son directa e indirecta (mediante lámpara de hendidura y lente de 3 espejos de Goldmann es la más común).²² Con las nuevas tecnologías también se puede evaluar el ángulo de la cámara anterior mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). La clasificación de la cámara anterior según el método Van Herick se emplea para estimar de manera indirecta la amplitud del ángulo. Se basa en clasificar la profundidad de la cámara anterior (espacio libre entre el iris y el endotelio corneal) en la periferia empleando el espesor corneal como referencia:
 - Grado 0: contacto iridocorneal o cierre angular.
 - Grado 1: cámara anterior $< \frac{1}{4}$ del espesor corneal
 - Grado 2: espacio irido-endotelial $> \frac{1}{4}$ y $< \frac{1}{2}$ del espesor corneal, bajo riesgo de cierre angular
 - Grado 3: cámara anterior $> \frac{1}{2}$ del espesor corneal, ángulo no ocluíble
 - Grado 4: mismo espesor corneal que de espacio irido-endotelial
- Evaluación de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina. Son necesarias debido a los cambios que produce el glaucoma a nivel de la superficie de la cabeza del nervio óptico (NO). El examen del NO se realiza mediante lámpara de hendidura empleando lentes especiales de 60, 66, 78 o 90 dioptrías (D) o mediante oftalmoscopia directa o indirecta. Fingeret et al describieron que mediante cinco reglas se puede realizar una evaluación del disco

óptico y de la CFNR que incluyen: evaluación del tamaño del disco óptico, la forma y el área del borde, presencia de pérdida de CFNR, atroñas peripapilares y hemorragias retinianas o de disco óptico.²³

La papila tiene forma oval (verticalmente) y el grosor varía según la regla ISNT: más grueso en el sector ínfero-temporal, seguido por el supero-temporal, luego por el nasal y por último el temporal. La inclinación del nervio óptico en su salida se denomina disco oblicuo y es más frecuente en ojos miopes. La característica del glaucoma respecto al anillo neuroretiniano es el adelgazamiento progresivo del mismo, produciéndose pérdidas difusas o localizadas sobre todo en los sectores inferior y superior. Actualmente está muy extendido el uso de instrumentos de imágenes cuantitativas para el diagnóstico del glaucoma. La técnica más empleada es la OCT, que desde su inicio ha evolucionado en cuanto a resolución como en velocidad. Los avances tecnológicos más recientes y las aplicaciones de la OCT, como la angiografía por OCT, han aumentado el uso de la OCT en el diagnóstico del glaucoma.^{24,25} Otras técnicas cuantitativas son el analizador de fibras nerviosas por polarímetro láser o GDx y el tomógrafo láser confocal de barrido HRT, actualmente en desuso.

- Campo visual. Un examen del campo visual es capital para el diagnóstico y manejo del glaucoma. La campimetría es un método no invasivo capaz de cuantificar la pérdida funcional sobre la función visual debida a la pérdida estructural de la CFNR. La extensión del campo visual es aproximadamente de 60° superior, 70° inferior, 60° en la zona nasal y 100° en la zona temporal.²⁶ La campimetría que mejor va a detectar pequeños cambios en el campo visual de los pacientes con glaucoma es la campimetría computerizada estática, ya que la campimetría cinética de Goldmann puede perder información en pérdidas incipientes del campo.²⁷ Los defectos característicos del campo visual se denominan escotomas, normalmente de inicio paracentral o en escalón nasal.^{28,29} La campimetría automática estándar (SAP) define el umbral de la campimetría computerizada estática del campo visual central realizado con estímulo normal blanco sobre fondo blanco. Los campímetros que emplean esta tecnología son el Humphrey y el Octopus. Humphrey es considerado el gold estándar para la detección y progresión del glaucoma, empleando los algoritmos de umbral SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorithm) estándar y SITA fast.^{30,31} Por las

características del estímulo que emplea pueden verse comprometidas las vías mano y parvocelular de la vía óptica.^{31,32}

Se realiza una evaluación del campo visual desde los 10 a los 30° centrales para diagnosticar glaucoma. Los patrones de puntos comunes son el 24-2 y el 10-2, siendo este último más estudiado en los últimos años en el diagnóstico y clasificación de la enfermedad.³³⁻³⁵

En función de la desviación media o defecto medio (MD) puede describir los estadios de los defectos campimétricos en el glaucoma:⁴

- Daño glaucomatoso inicial: $MD \leq 6$ dB
- Daño glaucomatoso moderado: $MD > 6$ dB y ≤ 12 dB
- Daño glaucomatoso avanzado: $MD > 12$ dB

Existen otras perimetrías computarizadas como la perimetría de movimiento MAP (Motion Detection Automated Perimetry), la perimetría flicker, la perimetría FDT (tecnología de duplicación de frecuencia) y la perimetría FDT Matrix que examinan la vía magnocelular, la perimetría de longitud de onda corta SWAP (Short-Wavelength Automated Perimetry) que examina la vía koniocelular, y la perimetría de alta resolución HPRP (High-Pass Resolution Perimetry) que examina la vía parvocelular.^{26,36-38} Ninguna de ellas es comparable a la perimetría SAP,³⁹ pero la SWAP es similar en cuanto a inicio de detección de la pérdida de campo visual en glaucoma, sin embargo no es comparable a la campimetría automática estándar en la progresión del defecto.⁴⁰⁻⁴² La perimetría Matrix es la más estudiada en los últimos años por la similitud en los resultados a la campimetría SAP convencional.⁴³

Como se ha descrito con anterioridad, las enfermedades vasculares son un factor de riesgo en el desarrollo del glaucoma. Aún no se ha determinado un valor del flujo sanguíneo ocular que diagnostique el glaucoma, aunque son muchos los que describen diferentes métodos de medida del mismo.^{44,45}

Con las nuevas tecnologías de OCT se han estudiado cambios maculares en la progresión del glaucoma. Los nuevos módulos Premium de las OCT permiten un mejor diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. La información que proporciona integrada a la información de la OCT de nervio óptico y a la información de la función visual

aportada por el campo visual facilitará, por su rapidez y reproducibilidad, la atención médica y las futuras investigaciones.

La clasificación del glaucoma basada en criterios etiopatogénicos se divide en 5 tipos:⁴

- Glaucoma congénito primario o infantil.^{46,47} Se produce una disminución en la salida del humor acuoso, provocando un aumento de la PIO. El diagnóstico se realiza antes de los tres años de edad y en ocasiones en el nacimiento. Se caracteriza por un diámetro corneal mayor de 12 mm, blefarospasmo, fotofobia y lagrimeo. Su tratamiento es únicamente quirúrgico. Está asociada a otras anomalías congénitas como aniridia, neurofibromatosis, micro córnea, síndrome de Marfan y síndrome de Pierre Robin entre otras.
- Glaucoma por cierre angular primario (GPCA).^{48,49} Se produce por el contacto irido-trabecular que impide al humor acuoso fluir con normalidad provocando un aumento de la PIO. Se subdivide en agudo, subagudo o crónico en función de la sintomatología y a nivel de la función visual campimétrica se confunde con el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). Entre los factores de riesgo más comunes se encuentra la raza asiática, el sexo femenino y la hipermetropía.
- Glaucoma por cierre angular secundario.⁵⁰ Puede producirse por bloqueo pupilar o por una tracción anterior sin bloqueo pupilar. La malla trabecular se obstruye por la formación de una membrana o por tejido iridiano. El bloqueo puede deberse por sinequias posteriores, luxación del cristalino o lente intraocular o presencia de vítreo en pupila. La tracción anterior sin bloqueo puede producirse a consecuencia de glaucomas neovasculares, síndrome iridocorneoendotelial, sinequias tras cirugía del polo anterior.
- Glaucoma primario de ángulo abierto.^{51,52} Es la forma más frecuente de glaucoma en el mundo occidental (74% de los casos).^{5,6} Se caracteriza por ser asintomática y progresiva, en la que se produce una apoptosis de las células ganglionares, que conducen a una pérdida del campo visual irreversible. Se denomina de ángulo abierto debido a que la profundidad de la cámara permanece amplia y sin cambios estructurales. Entre los factores de riesgo se encuentra la raza negra, miopías moderadas-elevadas, la edad, la PIO elevada, el espesor corneal central de menor grosor, los antecedentes familiares de GPAA y la tensión arterial diastólica baja.

Este tipo de glaucoma puede diagnosticarse entre los 10 y 35 años, denominándose glaucoma juvenil primario. También existe un tipo de glaucoma de ángulo abierto con PIO por debajo de 21 mmHg llamado glaucoma normotensional (GNT).⁵³ en el que se muestran daños campimétricos (típicamente centrocecales) y en el nervio óptico, dándose con más frecuencia hemorragias papilares.

- Glaucomas secundarios de ángulo abierto. En este tipo de glaucomas la elevación de la PIO es un factor patogénico que conduce a la neuropatía óptica glaucomatosa.⁵⁴ Existe una causa común ocular o extraocular que los define:
 - Glaucoma pseudoexfoliativo. Es el más frecuente y su progresión es más rápida que el GPAA. Se desarrolla a partir del síndrome pseudoexfoliativo, caracterizado por la producción de una proteína fibrino-glaunular que se acumula en la malla trabecular. Se provoca así una disminución de la salida del humor acuoso ocasionando un aumento de la PIO. Se inicia generalmente por encima de los 50 años. El material pseudoexfoliativo se acumula en la cápsula anterior del cristalino, en el reborde pupilar y en la zónula, lo que puede llevar a una facodonesis y subluxación del cristalino. El reborde pupilar suele perder pigmento y el ángulo puede ser abierto, estrecho o cerrado. Los defectos en campo visual y CFNR pueden darse desde el diagnóstico de la enfermedad.⁵⁵
 - Glaucoma pigmentario. En este tipo de glaucoma el material (gránulos de melanina) que se deposita en la malla trabecular es material proveniente del iris debido a la fricción entre la capa pigmentaria posterior del iris con la zónula del cristalino. Esto provoca un aumento de la PIO por la resistencia al flujo de acuoso a través de la malla trabecular. Se visualiza mediante retroiluminación con lámpara de hendidura, observándose un patrón radial en iris por la pérdida de pigmento. Ese pigmento se deposita con frecuencia sobre el endotelio corneal en forma de huso de Krukenberg. Se caracteriza por una cámara anterior muy profunda y ocasiona visión borrosa transitoria secundaria a picos tensionales.^{56,57}
 - Glaucoma neovascular. Se produce como resultado de una vascularización del iris (rubeosis). Puede desencadenarse por oclusiones vasculares retinianas (isquemias) o por retinopatía diabética.⁵⁸

- Glaucoma inducido por el cristalino. El flujo de salida del humor acuoso por la malla trabecular se encuentra obstruido por partículas del cristalino y/o células inflamatorias inducidas por proteínas cristalinas. En función de la causa de la obstrucción de la malla puede subdividirse en glaucoma facolítico (el material fuga de una catarata madura o hipermadura), lesión traumática del cristalino (las partículas son liberadas por un daño quirúrgico o traumático) o facoanafiláctico (las proteínas del cristalino desencadenan una uveítis que afecta a la malla trabecular). Se caracteriza por enrojecimiento e inflamación ocular unilateral, disminución de la visión y aumento de la PIO y signos de cristalino dañado.^{59,60}
- Glaucoma uveítico. Se produce por edema u obstrucción de la malla trabecular por células inflamatorias, precipitados, detritus, cicatrización secundaria y neovascularización del ángulo de la cámara anterior. Se caracteriza por presentar dolor, enrojecimiento, fotofobia y disminución de la visión. La PIO elevada puede presentarse de forma aguda, típica del síndrome de Posner-Schlossman y de infecciones virales, o crónica, típica de la uveítis de Fuchs, artritis juvenil, pars planitis, oftalmia simpática, sarcoidosis y sífilis.⁶¹
- Glaucoma secundario a tumores intraoculares. El aumento de la PIO se debe a la reducción del flujo de salida del humor acuoso debido a tumores intraoculares, como el melanoma uveal.^{62,63} En esta entidad, puede producirse un glaucoma secundario de ángulo cerrado.
- Glaucoma asociado a hemorragia intraocular. El aumento de la PIO se produce por la obstrucción de la malla trabecular debido al sangrado agudo en cámara anterior o la presencia prolongada de sangre en vítreo. Se caracteriza por dolor y enrojecimiento ocular.
- Glaucoma inducido por traumatismo ocular. Puede producirse por rotura de los músculos del cuerpo ciliar que genera una recesión del ángulo lo que deriva en un aumento de la PIO. También pueden producirse por causas extraoculares o iatrogénicas como el glaucoma causado por aumento de la presión venosa episcleral o por tratamiento corticoesteroideo prolongado.⁶⁴

6.1.2. Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento del glaucoma es reducir la PIO para evitar daños glaucomatosos a nivel de nervio óptico y defectos en el campo visual mediante farmacología, láser o cirugía. Según la Sociedad Europea del Glaucoma (EGS) la PIO objetivo se define como “el nivel de PIO más alto que evitaría un aumento del daño glaucomatoso o que disminuyera la progresión de la enfermedad al mínimo”. El cálculo de la PIO objetivo se establece en función del estadio de la enfermedad y la PIO basal, variando entre un 20% y un 30% en la reducción de la PIO.⁴

La primera elección de tratamiento es la instilación de colirios tópicos mediante fármacos hipotensores. Se pueden agrupar en dos grandes grupos según su mecanismo de acción: los fármacos que disminuyen la producción del humor acuoso y los fármacos que aumentan el drenaje del humor acuoso. Todos ellos presentan una serie de efectos adversos sobre la superficie ocular que se detallarán más adelante. El tratamiento farmacológico se puede clasificar en 7 categorías.⁶⁵⁻⁷⁰

1. *Análogos de las prostaglandinas y prostamidas.*

Es la primera línea de tratamiento por su eficacia y seguridad. Su mecanismo de acción es aumentar el flujo de salida del humor acuoso por la vía uveoescleral. Los principios activos que engloban este grupo de fármacos son el Latanoprost, Tafluprost, Travoprost y Latanoprost (análogos de las prostaglandinas), y el Bimatoprost (prostamidas).⁷¹⁻⁷³ A pesar de ser la primera opción de tratamiento presenta efectos adversos tanto locales como sistémicos.

Efectos adversos locales: hiperemia conjuntival y sensación de cuerpo extraño, hiperpigmentación cutánea periocular, atrofia grasa periorbitaria, cambios en las pestañas, hiperpigmentación del iris, edema macular quístico, queratitis herpética y uveítis.

Efectos adversos sistémicos: disnea, dolor torácico y de espalda, asma.

2. *Betabloqueantes.*

Reducen la producción del humor acuoso bloqueando los receptores β del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar. Los principios activos no selectivos de los betabloqueantes son el Timolol, el Levobunolol, el Metipranolol y el Carteolol, y

Betaxolol como principio activo Beta-1-selectivo. No se deben pautar en pacientes con asma, enfermedades cardiacas y enfermedades pulmonares.

Efectos adversos locales: hiperemia conjuntival, queratitis corneal, ojo seco, anestesia corneal, blefaroconjuntivitis alérgica, escozor y quemazón.

Efectos adversos sistémicos: signos de enfermedades cardiacas y pulmonares, hipotensión arterial, depresión, disfunción eréctil.⁷⁴

3. *Inhibidores de la Anhidrasa carbónica.*

Disminuyen la producción de humor acuoso inhibiendo la enzima de la anhidrasa carbónica. De manera tópica se administran los principios activos Brinzolamida y Dorzolamida y de manera sistémica la Acetozolamida.

Efectos adversos locales: quemazón ocular, escozor, queratitis, visión borrosa y epifora.

Efectos adversos sistémicos: cefalea, urticaria, angioedema, prurito, astenia, mareo, parestesias y miopía transitoria.

La acetozolamida además oral puede causar parestesias, alteraciones auditivas, pérdida del apetito, náuseas y vómitos, depresión y diarrea.⁷⁵

4. *Agonistas adrenérgicos selectivos Alfa-2.*

Disminuyen la producción del humor acuoso por vasoconstricción de las arteriolas del cuerpo ciliar. Los principios activos de los Alfa-2 agonistas son la Apraclonidina y la Brimonidina. Están especialmente contraindicados en la población pediátrica y adultos con muy bajo peso.

Efectos adversos locales: retracción palpebral, blanqueamiento conjuntival, midriasis limitada, blefaroconjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto, alergia o hipersensibilidad retardada.

Efectos adversos sistémicos: sequedad de boca y nariz, fatiga y somnolencia.

5. *Inhibidores de la Rho kinasa.*

Los dos principales principios activos son el Netarsudil y el Ripasudil. Su mecanismo de acción es aumentar el flujo de la salida trabecular y reducir la presión venosa episcleral (este último en el Netarsudil).⁷⁶

Efectos adversos locales: hiperemia conjuntival, conjuntivitis, córnea verticillata,

dolor, hiposfagma, tinción corneal, visión borrosa, lagrimeo y eritema palpebral y en el punto de instilación. En el caso del Ripasudil pueden presentar además blefaritis, legañas, folículos conjuntivales y dermatitis de contacto.

Efectos adversos sistémicos: cefalea, incomodidad y dolor nasal, dermatitis alérgica, irritación de piel y enfermedades de la piel. Además, el Ripasudil puede causar trastornos gastrointestinales, mareo, cefalea, congestión nasal y rinitis alérgica.

6. *Parasimpaticomiméticos (fármacos colinérgicos).*

Actualmente están en desuso para el tratamiento crónico del glaucoma. Entre los fármacos colinérgicos se encuentra la Pilocarpina, empleada como miótico para evitar el cierre del ángulo irido-trabecular, aumentando así la salida del humor acuoso. La pilocarpina es un principio activo de acción directa. Este grupo de fármacos presentan también un principio activo de acción indirecta cuyos efectos adversos son más intensos que los de la pilocarpina: el Yoduro de ecotiofato.

Efectos adversos locales: disminución de la visión y miopía acomodativa por la miosis, hiperemia conjuntival, desprendimiento de retina, facoesclerosis y quistes iridianos.

Efectos adversos sistémicos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, broncoespasmo y cefaleas.⁷⁷

7. *Osmóticos.*

Su mecanismo de acción es la deshidratación y reducción del volumen vítreo, lo que desencadena en un desplazamiento posterior del complejo iris-cristalino aumentando así la profundidad de cámara anterior. Los principios activos pueden administrarse de manera oral (Glicerol Iosorbide) y de manera intravenosa (Manitol). Entre los efectos adversos se encuentran las náuseas, vómitos, deshidratación, convulsiones y coma, hiperglucemia y fallo renal entre otras.

6.2. Superficie ocular

6.2.1. Generalidades

La superficie ocular es la parte del globo ocular más externa la cual mantiene contacto con el exterior. Por este motivo, la superficie ocular incluye estructuras y anejos oculares con el fin de proteger al ojo de agresiones externas. Además de la función de protección, proporciona la transparencia corneal, y gracias a la película lagrimal se mantiene el equilibrio necesario de hidratación, oxigenación, nutrición, eliminación de desechos, barrera inmunológica y reparación de la superficie.⁷⁸

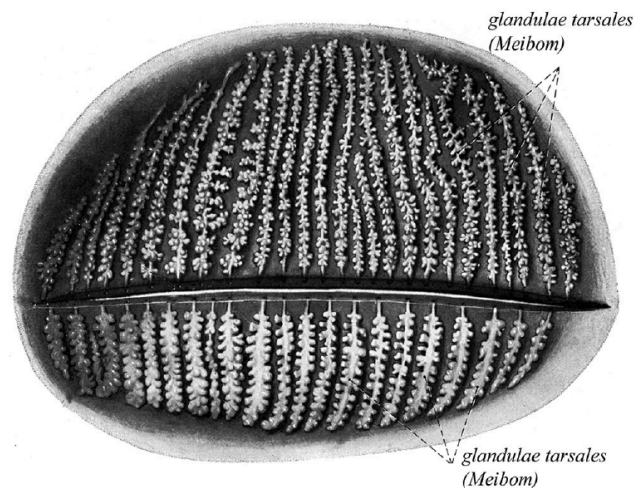
Las estructuras anatómicas que componen la superficie ocular son el epitelio corneal, la película lagrimal, la conjuntiva, los párpados y las estructuras que se encuentran en el borde libre palpebral, el limbo esclerocorneal, la glándula lagrimal principal y las glándulas lagrimales secundarias.

Los párpados actúan como barrera mecánica ante agresiones externas y renuevan la película lagrimal con cada parpadeo: con el cierre palpebral, que inicia en el canto externo hacia el interno, facilita la eliminación de la lágrima por los puntos lagrimales, y con la apertura palpebral extienden la lágrima sobre toda la superficie de la conjuntiva bulbar y epitelio corneal. La frecuencia de parpadeo puede verse modificada con la lectura o el uso de dispositivos electrónicos y con ello implicar alteraciones en la superficie ocular.⁷⁹⁻⁸⁰

El borde libre palpebral contiene estructuras como las glándulas de Meibomio (GM), la unión mucocutánea y el “lid wiper”. Las GM son glándulas holocrinas, sebáceas modificadas, situadas en las placas tarsianas superior e inferior. Hay aproximadamente 31 conductos centrales en el párpado superior y 26 en el inferior.⁸¹ Los conductos centrales están compuestos por canales más pequeños que los conectan con el sistema de acinos secretores.⁸² Son responsables de la secreción de meibum que está compuesto por lípidos no polares (95%), la mayoría de los cuales son ceras y ésteres de colesterol, con una pequeña cantidad de triglicéridos y un 5% de lípidos polares.⁸³ La función principal del meibum es proporcionar estabilidad a la película lagrimal y evitar su evaporación.⁸⁴⁻⁸⁶ Debido a la protección del meibum, la película lagrimal puede realizar funciones antimicrobianas y nutricionales.⁸⁷ Durante el parpadeo, los párpados se juntan por la acción del músculo orbicular que comprime la placa tarsal y las glándulas de Meibomio.

El meibum viaja desde las glándulas hasta las lágrimas a través de los orificios de Meibomio, ubicados en el margen del párpado superior e inferior. La línea de Marx (LM) es una línea de unión mucocutánea que separa el epitelio de la piel queratinizado con el epitelio conjuntival no queratinizado y se ubica posterior a los orificios de Meibomio en casos normales.^{88,89} El área definida como “lid wiper” del párpado se encuentra como un epitelio cúbico estratificado y parcialmente cilíndrico con células globosas en la conjuntiva tarsal marginal junto a LM.⁹⁰ Tanto la piel como los engrosamientos epiteliales conjuntivales constituyen el margen del párpado. La integridad del margen del párpado es importante en la preservación de la superficie ocular ya que ayuda a la distribución de las lágrimas mitigando así la fuerza de cizallamiento en el parpadeo. El meibum de los orificios de las GM se exprime y distribuye en el sistema a través de la película lagrimal.^{82,91}

Figura 1. Topografía de las glándulas de Meibomio en los tarsos superior e inferior



(Imagen disponible en “The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland⁸²)

La conjuntiva cubre la superficie ocular exceptuando la córnea, desde el limbo esclero-corneal hasta el borde libre palpebral. La zona que recubre el interior de los

párpados se define como conjuntiva tarsal y la que cubre el globo ocular conjuntiva bulbar. La conjuntiva consiste en una membrana mucosa de epitelio estratificado no queratinizado y estroma laxo. Está compuesta por células epiteliales, con microvellosidades para adherir la capa mucínica de la película lagrimal, y células caliciformes o Globet, encargadas de la producción de las principales mucinas solubles de la lágrima MUC5AC y MUC16. Estas mucinas favorecen la estabilidad de la lágrima gracias a la viscosidad que aportan.^{92,93}

El limbo esclero-corneal es la estructura de transición entre la conjuntiva y la córnea. Histológicamente, no hay mucha diferencia entre las estructuras epiteliales conjuntiva, limbo y córnea. La función principal del limbo esclero-corneal es renovar el epitelio corneal siguiendo la teoría de Thoft, desde el limbo hacia el centro corneal en tres fases: migración, proliferación y diferenciación en células epiteliales corneales.⁹⁴

La córnea está compuesta por seis capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana Dua, membrana de Descemet y endotelio.⁹⁵ La capa que vamos a estudiar en profundidad por su importancia en la superficie ocular es el epitelio corneal. El epitelio corneal es la capa más externa y como hemos nombrado anteriormente, sobre él se deposita la película lagrimal. Es un epitelio estratificado y no queratinizado, cuya transparencia se produce gracias a la estructura de las capas celulares que lo componen: una capa de células superficiales, dos o tres capas de células aladas y dos capas de células basales columnares. Esta última capa de células tiene capacidad regenerativa y se adhieren a la membrana de Bowman.⁹⁶

La glándula lagrimal principal está compuesta en su mayoría por células acinares, aunque también posee células ductales y mioepiteliales. Además de la glándula lagrimal principal, existen las glándulas accesorias de Krause y Wolfring repartidas en el fondo de saco superior e inferior. Las glándulas lagrimales accesorias presentan forma tubular, no contienen acinos y su inervación es muy similar a la de la glándula principal, por lo que responden de manera similar a la estimulación refleja.⁸³ Los nervios parasimpáticos, los nervios simpáticos y algunos nervios sensoriales inervan las glándulas lagrimales principales. La glándula lagrimal se estimula a través del arco reflejo córnea- nervio trigémino- cerebro-tallo- nervio facial- glándula lagrimal. Tras la activación de los nervios sensoriales aferentes de la córnea y conjuntiva, se activan los nervios eferentes

parasimpáticos y simpáticos para estimular la secreción de las células acinares y tubulares de la glándula lagrimal.⁷⁸

Wolf propuso un modelo de tres capas de la película lagrimal: una capa de mucina que contacta con el epitelio corneal y conjuntival cubriendo la superficie ocular, una capa acuosa que lubrica y nutre el epitelio de la superficie aportando nutrientes, proteínas y una osmolaridad adecuada, y una capa lipídica que evita la evaporación. Sin embargo, se considera que la capa mucina y acuosa son una única capa denominada capa mucoacuosa, así que la película lagrimal ha pasado a ser una bicapa compuesta por la capa lipídica y la capa mucoacuosa. Aunque no está completamente estudiado el componente mucoacuoso de la película lagrimal, se ha observado que el componente principal de la parte acuosa es el agua y contiene disueltas proteínas, mucinas, electrolitos, sales e inmunoglobulinas. La función principal de esta capa es por un lado la defensa de la superficie ocular ante infecciones que proporciona la parte acuosa y por otro la adhesión y estabilización de la película lagrimal al epitelio de la superficie ocular gracias a las mucinas contenidas en la parte mucínica de esta capa. La capa lipídica tiene como función principal evitar la evaporación. Esta capa procede casi en su totalidad del meibum de las GM, en cada parpadeo contactan los bordes palpebrales para secretar a la capa lipídica este meibum. Esta capa está compuesta por lípidos polares y no polares, fundamentalmente por ceras, esteroides, triacilglicéridos, diacilglicéridos e hidrocarburos.⁷⁸

El grosor de la película lagrimal oscila entre 2 y 5,5 μm . Autores describen un espesor de la capa lipídica entre 15 y 157 nm,⁷⁸ y otros entre 13 y 180 nm,⁹⁷ lo que supone un 0,02% del grosor total de la película lagrimal. La capa mucoacuosa ocupa un volumen del 99,98% del espesor total, siendo en su mayoría la parte acuosa (99,78%).

6.2.2. Evaluación de la superficie ocular

Debido a la influencia que tiene la superficie ocular en la calidad óptica del sistema visual y a las patologías asociadas cuando hay disfunción en alguna sus estructuras, existen diversas pruebas diagnósticas que implican a la lágrima y a la superficie ocular para evaluar la correcta integridad de las mismas.

6.2.2.1. Sintomatología

Los cuestionarios que recogen síntomas relacionados con la superficie ocular aportan información subjetiva del paciente. Los síntomas más comunes cuando no se presenta integridad de la misma son sensación de cuerpo extraño, dolor, picor, ardor, fotofobia o disminución de la visión. Los cuestionarios además de diagnosticar una enfermedad de la superficie ocular, se emplean para hacer un seguimiento de dichas patologías. Existen diferentes cuestionarios siendo los más comunes el cuestionario “Ocular Surface Disease Index (OSDI)”, el cuestionario “Symptom Assessment in Dry Eye” (SANDE), DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire 5), cuestionario McMonnies, cuestionario SPEED (Standard Patient Evaluation of Eye Dryness). Varios autores muestran mayor discriminación en la detección de signos de ojo seco en los cuestionarios OSDI y SANDE.^{98,99}

El cuestionario OSDI es el más empleado para el diagnóstico de ojo seco. Consta de 12 preguntas, seis de ellas relacionadas con alteraciones visuales o con la función visual (lectura, conducción nocturna, ordenador o televisión), tres de ellas relacionadas con los síntomas oculares y tres con desencadenantes medioambientales. Cada pregunta se puntúa de 0 a 4: 0 corresponde a “nunca”, 1 a “raramente”, 2 a “alguna vez”, 3 a “casi siempre” y 4 a “siempre”. La puntuación final varía desde 0 a 100, clasificando la enfermedad como: normal/no ojo seco si se obtiene una puntuación de 0 a 12 puntos, ojo seco leve con una puntuación de 13 a 22 puntos, moderado si se puntúa entre 23 y 32 y ojo seco severo si se obtiene una puntuación de 33 a 100 puntos.¹⁰⁰

El cuestionario SANDE consta de 2 preguntas: ¿Con qué frecuencia siente los ojos secos y/o irritados? y ¿Cómo de graves cree que son sus síntomas de sequedad y/o irritación? Emplea para cada una de las dos preguntas una línea horizontal de 100 mm siendo el 0 a la izquierda de la línea y el 100 a la derecha. La frecuencia oscila entre “rara vez” y “todo el tiempo” y la gravedad oscila entre “muy leve” y “muy grave”.^{101,102}

6.2.2.2. Evaluación de la función visual

La función visual se evalúa fundamentalmente mediante la toma de agudeza visual (AV) en visión de lejos y cerca y la sensibilidad al contraste. El optotipo más empleado en estudios clínicos es ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), que además de aportarnos información de la AV también podemos emplear optotipos con diferentes contrastes para un estudio más completo y un seguimiento de la función visual en pacientes con patologías de la superficie ocular.

Otras pruebas para evaluar la función visual son la aberrometría y la dispersión de la luz o scattering, ambas comentadas en el apartado de calidad óptica.

6.2.2.3. Evaluación de la estabilidad lagrimal

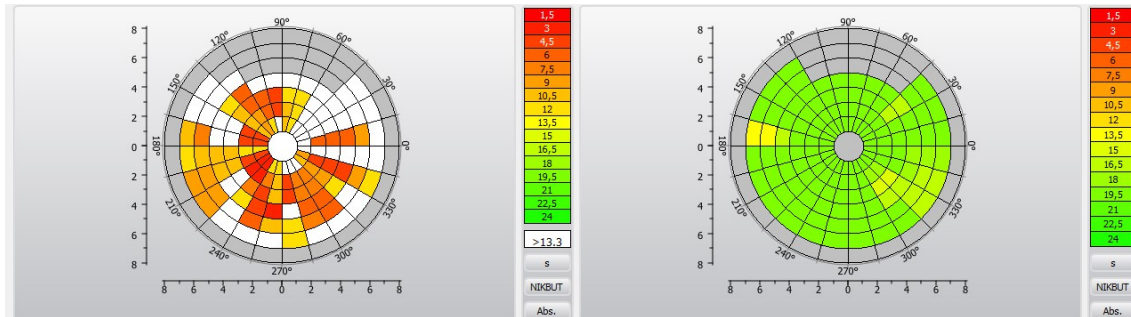
Las dos pruebas referentes en la medida de la estabilidad lagrimal son el BUT (Breakup Time) o FBUT (Fluorescein Breakup Time) y el NIBUT (Non-invasive Breakup Time). También pueden emplearse la interferometría, la termografía o temperatura de la superficie ocular, la osmolaridad lagrimal y la prueba de velocidad de evaporación de la lágrima.¹⁰³

El BUT es una técnica invasiva debido a la instilación de fluoresceína sódica. Se puede instilar con micropipeta o con tiras de fluoresceína, estas últimas menos precisas ya que puede ser un sesgo la cantidad de fluoresceína que se vierte sobre la superficie ocular. La finalidad de esta prueba es medir el tiempo que la fluoresceína permanezca intacta en la superficie ocular hasta que aparece una zona de rotura. El valor de referencia es 10 segundos, medidas por debajo de ese tiempo se considera patológico. Cuando se instilan volúmenes más pequeños de fluoresceína, valor de corte del BUT disminuye a 5 segundos.

El NIBUT es más objetivo ya que elimina el sesgo de la instilación de fluoresceína, obteniendo valores de referencia mayores que el BUT. Consiste en la observación de la reflexión especular de un patrón en rejilla iluminado o un disco de plácido sobre la película lagrimal. Pueden emplearse topógrafos o topógrafos modificados como el Keratograph® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) que además incluye la posibilidad de grabar en vídeo y analiza las zonas de rotura de la lágrima mediante un

patrón de colores desde colores más cálidos (rojo) que significan un tiempo de rotura menor hacia colores más fríos (verde) que indican un NIBUT mayor.

Figura 2. Patrón de rotura lagrimal del NIBUT mediante Keratograph 5M®



(Imagen propia)

6.2.2.4. Evaluación del volumen lagrimal

La meniscometría es una prueba no invasiva para medir el volumen lagrimal, ya que los meniscos lagrimales superior e inferior actúan como depósitos que acumulan la mayor parte de la lágrima. Hay estudios que demuestran que la altura del menisco inferior puede corresponderse con el volumen lagrimal mucoacuoso.¹⁰⁴ Puede medirse de manera transversal la altura del menisco lagrimal (TMH= Tear Meniscus Height), la curvatura y el área. Estas medidas son subjetivas ya que dependen del observador, y pueden verse influidas por el parpadeo, la hora del día, la temperatura, la humedad, la velocidad del aire y la iluminación.¹⁰⁵ Se puede evaluar mediante lámpara de hendidura comparando la altura del menisco con el haz de la lámpara, mediante OCT o mediante nuevos sistemas automatizados de imagen como el Keratograph®.

El test de Schirmer ha sido la técnica más empleada para evaluar el volumen de la lágrima. Consiste en colocar una tira de papel absorbente en el canto externo del párpado inferior, introduciendo el canto superior de la tira previamente doblado en conjuntiva tarsal. La tira de papel mide 5x35 mm y presenta una escala milimétrica impresa en una de las superficies. Existen dos variantes de la prueba, el test de Schirmer I o de secreción refleja en el que no es necesario el uso de anestésico, y el Schirmer II o de secreción basal en el que previo a la colocación de la tira se instila anestésico. En ambas variantes del test se mide a los 5 minutos la cantidad húmeda de la tira, aunque también puede

medirse al minuto.¹⁰⁶ Al no tener una alta repetibilidad, sensibilidad y especificidad, los valores de corte de diagnóstico van desde 5mm/5 minutos hasta 10 mm/ 5 minutos.¹⁰³

Existe otra variante del test de Schirmer que además de evaluar el volumen lagrimal también da información de la dinámica lagrimal. Esta prueba es el test de aclaramiento lagrimal y mide el retraso de la eliminación de la lágrima. Existen dos métodos para la realización de la prueba. La primera de ellas o FCT (Fluorescein Clearance Test) consiste en aplicar anestésico y fluoresceína en el fondo de saco y colocar tiras de Schirmer durante 1 minuto hasta un total de 30 minutos en intervalos de entre 5 y 10 minutos.¹⁰⁷ El otro método es el índice de función lagrimal o IFL, que se obtiene mediante el cociente entre el test de Schirmer y el aclaramiento lagrimal.¹⁰⁸ Cuanto menor es el valor del IFL, implica una superficie ocular más comprometida.

La prueba del hilo rojo de fenol es una variante del test de Schirmer. Se emplea con menos frecuencia que el anterior y consiste en un hilo de algodón empapado con rojo de fenol que es un tinte sensible al pH. Es de color amarillo y al humedecerse con las lágrimas se vuelve de color rojo.

6.2.2.5. Composición de la lágrima

Para determinar la composición de la lágrima existen dos test: el test de osmolaridad lagrimal y el test de ferning o de cristalización de la lágrima. Ambos test presentan una amplia variabilidad de resultados.

La osmolaridad lagrimal indica la concentración de solutos en la película lagrimal. Se recoge una muestra de 50 nl mediante el chip incluido en los mandos del osmómetro (TearLab® Corporation San Diego, CA, USA) en el canto externo del párpado inferior. El chip marca la concentración de electrolitos presentes en la lágrima y de esta forma mide la osmolaridad lagrimal en miliosmoles/litro (mOsm/L). Un aumento de la osmolaridad lagrimal indica una inflamación en la superficie ocular. Es importante no solo conocer la osmolaridad lagrimal en cada ojo por separado, si no comparar el valor entre ambos ojos. El valor considerado de corte es 308 mOsm/L en cualquiera de los ojos. Un valor superior al de referencia o una diferencia entre ojos de 8 mOsm/L indican una desviación de la homeostasis de la película lagrimal lo que se traduce en una enfermedad de la superficie ocular.¹⁰⁹ Es variable ya que va a depender de factores externos como son

la humedad ambiental, la temperatura y el viento y de factores internos del paciente como la frecuencia de parpadeo, la posición de mirada y la influencia de las medicaciones sistémicas sobre la secreción lagrimal.⁸³

6.2.2.6. Evaluación de la integridad de la superficie ocular

Para evaluar el daño de la superficie ocular existen diferentes pruebas como son las tinciones mediante colorantes, la citología de impresión, la presencia de pliegues conjuntivales o LIPCOF, la observación in vivo del tejido mediante microscopía confocal y la sensibilidad de la superficie ocular. Las más empleadas son las tinciones y la citología de impresión.¹⁰³

Los colorantes utilizados en las tinciones son el rosa de bengala, la fluoresceína sódica y el verde de lisamina, siendo estos dos últimos los más empleados. Cuando la integridad de las células epiteliales de la superficie ocular se ve comprometida, se tiñen mostrando distintos patrones. La fluoresceína tiñe las zonas desepitelizadas, zonas donde se produce una alteración de la membrana extracelular. Se observa mediante luz azul cobalto y filtro amarillo. El verde de lisamina, igual que el rosa de bengala, pero con la diferencia de que es menos tóxico, tiñe las células epiteliales cuando la membrana celular está dañada. Además de emplearlo para la observación de tinciones en córnea y conjuntiva, el verde de lisamina muestra los daños en el borde libre del párpado. Para una mayor visibilidad puede emplearse un filtro rojo que mejora el contraste.

Existen diferentes escalas para puntuar la tinción de la superficie ocular. Tanto con verde de lisamina como con fluoresceína se debe instilar la misma cantidad para no alterar los resultados, mediante colirio con micropipeta o tira de papel. Las escalas más empleadas son la escala Van Bijsterveld, la escala National Eye Institute (NEI)/ Industry Workshop y la escala Oxford (se detallan en el apartado Material y métodos).

Otro método para evaluar la integridad de la superficie ocular es la citología de impresión que consiste en una técnica histológica en la que se recolecta células de la superficie (conjuntivales) mediante un papel de filtro de acetato de celulosa. Tras la recolección de células se guarda el filtro en etanol y se tiñen con hematoxilina y ácido periódico de Schiff. Se observa en el papel de filtro teñido, y a través de un microscopio

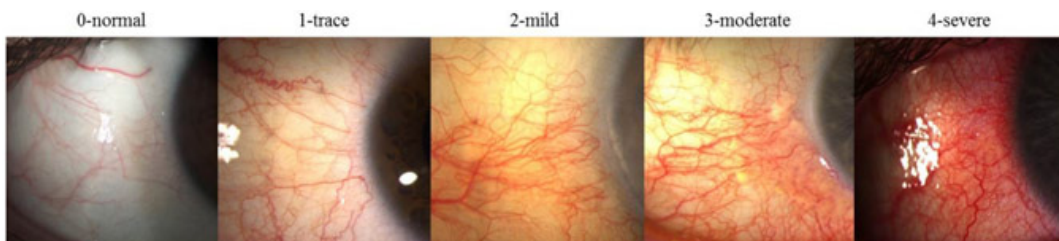
óptico, el estado del epitelio conjuntival y la presencia o no de células Globet o caliciformes.

6.2.2.7. *Inflamación de la superficie ocular*

La inflamación de la superficie ocular no es solo específico de la superficie, si no que puede ocurrir también en otras enfermedades sistémicas y autoinmunes. Las citoquinas son las principales moléculas de la lágrima que responden a la inflamación. Se encargan de regular las interacciones de las células del sistema inmune. La metaloproteasa de matriz 9 (MMP-9) es una molécula proinflamatoria que intervienen en la rotura de la matriz extracelular. Los biomarcadores son empleados para detectar tanto los niveles de citoquina en lágrima como de MMP-9, y así medir el nivel de respuesta inflamatoria.^{110,111}

Otro indicador indirecto de la inflamación ocular, el cual recomienda el DEWS II, es la medida del enrojecimiento conjuntival. El enrojecimiento ocular es el signo clínico más común que sugiere inflamación de la superficie ocular. Consiste en la dilatación de los vasos conjuntivales como reacción a un proceso patológico. Puede detectarse mediante lámpara de hendidura y compararlo con escalas de medición del enrojecimiento ocular (como la escala Efron) o con instrumentos digitales avanzados que incluyen softwares que incorporan escalas de medida (como el Keratograph®).

Figura 3. Ejemplo de escala de graduación del enrojecimiento ocular



(Imagen disponible en “A review of imaging biomarkers of the ocular surface, de Binotti y col.¹¹¹)

6.2.2.8. Evaluación de los párpados

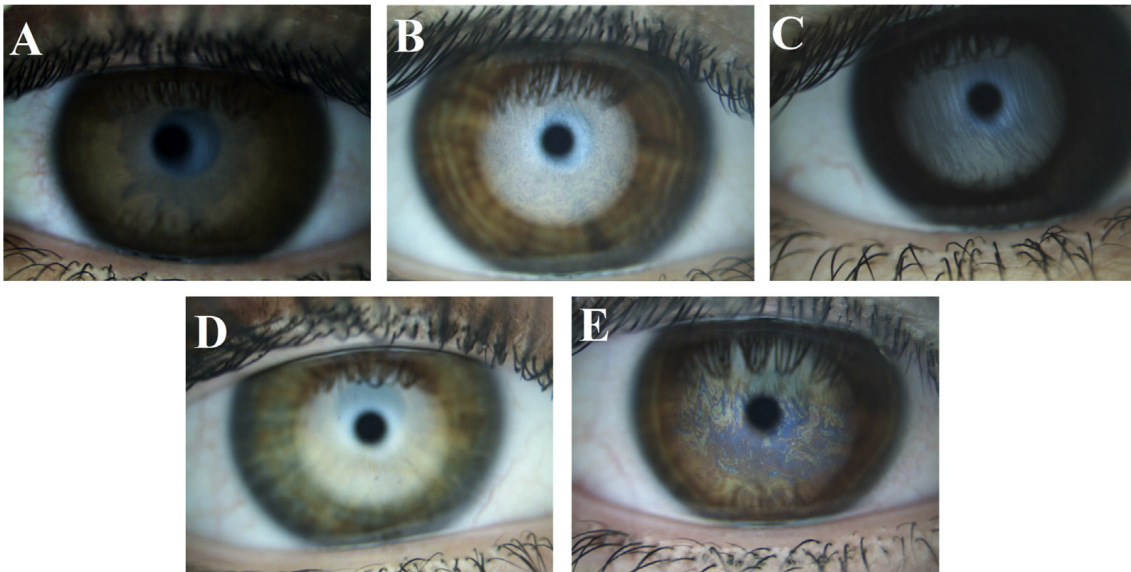
La exploración de los párpados incluye la parte anterior de los párpados, como la observación de blefaritis o la presencia de demodex, el borde libre palpebral y la parte posterior de los párpados.

Mediante la tinción con verde de lisamina se observa la LM y la epiteliopatía en limpiaparabrisas o epiteliopatía lid wiper. La LM se considera normal si discurre posterior a los orificios de Meibomio, si toca la línea, discurre sobre ella o se anterioriza, es un indicativo de patología de la superficie ocular. La tinción del lid wiper o epiteliopatía del margen del párpado superior se relaciona con una zona de mayor fricción entre superficies durante el parpadeo y con las fuerzas hidrodinámicas inducidas por la viscosidad de la película lagrimal al inicio de cada parpadeo.

La exploración de las GM incluye la expresión de las glándulas y la observación de la morfología mediante meibografía. La cantidad, calidad y expresión del meibum que secretan los orificios de Meibomio reflejan el estado de las GM. La expresión del meibum se observa mediante la aplicación de presión sobre las GM a lo largo del párpado. El meibum en un sujeto sin patología de la superficie ocular es transparente y se expresa fácilmente. En pacientes con disfunción de glándulas de Meibomio (DGM), el meibum pierde claridad y puede clasificarse según la opacidad en espesa, turbia con detritus y semisólida, y su expresión es difícil.

Como hemos nombrado anteriormente la capa lipídica procede casi en su totalidad de las GM, por tanto, la inteferometría o espesor de la capa lipídica de la película lagrimal, nos informará del estado de estas glándulas. Esta capa puede observarse mediante lámpara de hendidura con la técnica de reflexión especular, o mediante inteferómetros como el LipiView® (TearScience, Morrisville, NC), o el Tearscope-plus® (Keeler, Windsor, UK).^{112,113} El patrón inteferométrico varía desde colores más blancos en espesores menores de la capa lipídica hacia colores azules en caso de un espesor mayor de la capa lipídica (se detalla la escala usada por Korb/Guillón en la metodología).

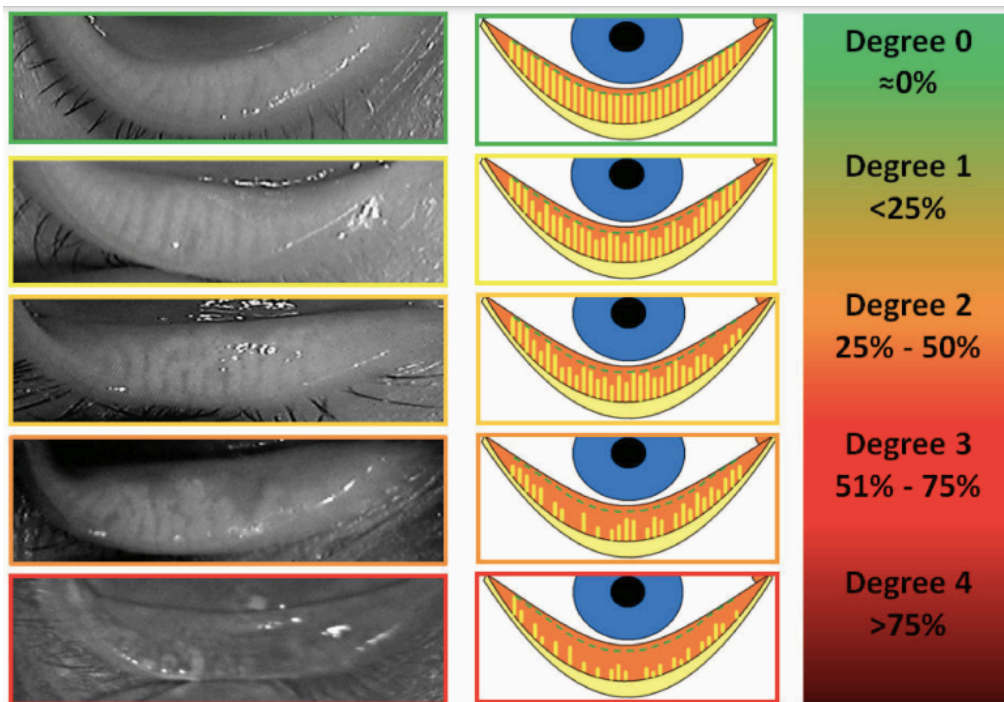
Figura 4. Patrones lipídicos observados mediante interferómetro Tearscope-plus®



(Imagen disponible en “Interobserver and intraobserver repeatability of lipid layer patternevaluation by two experienced observers de García-Resúa y col¹¹²⁾

La meibografía es una técnica no invasiva que permite estudiar la morfología de las GM; valora in vivo los ductos y acinos, la tortuosidad de las glándulas y la pérdida de las mismas. Para su observación se emplea luz blanca con transiluminación a través del párpado (meiboscopia) o luz infrarroja y una cámara de vídeo o fotografía de infrarrojos para capturar las imágenes (meibografía). Gracias a la obtención de imágenes infrarrojas se han desarrollado nuevos instrumentos de medida automatizados de no contacto para la obtención de las imágenes, insertados en lámpara de hendidura como el microscopio de TOPCON BD-4M® o topógrafos modificados como el Oculus Keratograph®.¹¹⁴ Tras la observación de la imagen se compara manualmente con una escala como la meiboscale o en el caso de los topógrafos con la escala de clasificación incluida en el software como la escala Jenvis del Keratograph®. De esta manera se comprueba el grado de depleción de las glándulas de Meibomio, o se puede calcular mediante un análisis de imagen computarizado como el ImageJ® (IJ, National Institute of Health, <http://imagej.nih.gov/ij>) el área de depleción.

Figura 5. Meiboscale del párpado inferior del doctor Pult H.



(Imagen disponible en el artículo “A review of meibography” de Pult H. y Nichols J.¹¹⁴)

6.2.3. Patología de la superficie ocular: enfermedad de ojo seco

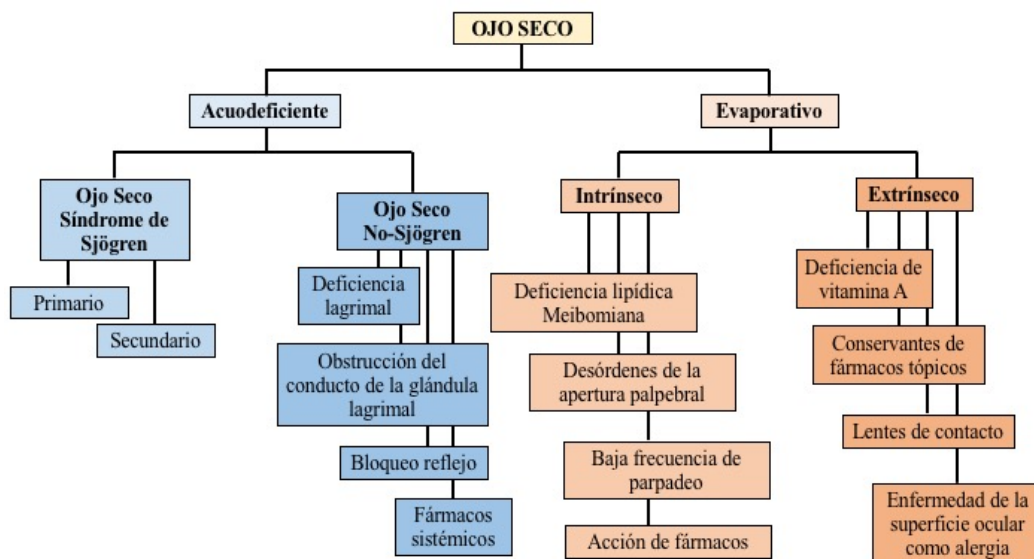
6.2.3.1. Definición y clasificación del ojo seco

La enfermedad de ojo seco (EOS) es una patología con una etiología multifactorial, con una fisiopatología que depende de varios factores como la sintomatología. La prevalencia de la enfermedad oscila entre el 5 y el 50% de los pacientes, incrementándose en mujeres y en edad avanzada. El TFOS DEWS II (Tear Film Ocular Surface Dry Eye Disease Workshop) de 2017 definió la EOS como¹⁰³:

“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”

Anteriormente, la primera versión del DEWS clasificaba el ojo seco en dos grupos: el ojo seco acuodeficiente que se diferenciaba en dos subgrupos si se encontraba asociado o no al síndrome de Sjögren y el ojo seco evaporativo por causas intrínsecas o extrínsecas (Figura 6)¹¹⁵.

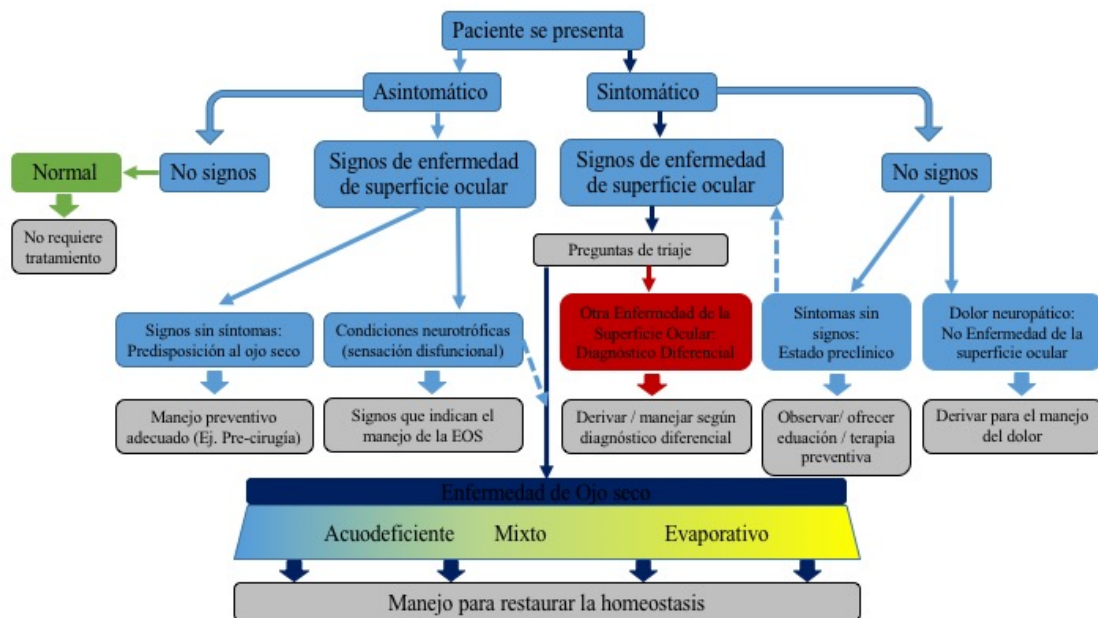
Figura 6. Clasificación del ojo seco del DEWS de 2007



(Imagen incluida en “TFOS DEWS II Definition and Classification Report” de Craig JP y col¹¹⁵. Adaptación)

Los expertos se dieron cuenta de que en la mayoría de los casos la etiología era combinada, por tanto, dieron importancia a la sintomatología clasificando el ojo seco en sintomático y asintomático. En la figura 7 se muestra el esquema de la nueva clasificación de ojo seco en función de la sintomatología. El paciente puede presentar síntomas sin signos y presentar un dolor neuropático que no necesite tratamiento de ojo seco o puede encontrarse en un estado preclínico de ojo seco. Por otro lado, el paciente puede no presentar síntomas y tener signos debido a una predisposición al ojo seco en una exploración rutinaria del polo anterior del globo ocular o por un daño del nervio corneal secundario a una EOS de larga duración.

Figura 7. Clasificación del ojo seco por el comité de expertos del TFOS DEWS II de 2017



(Imagen incluida en “TFOS DEWS II Definition and Classification Report” de Craig JP y col¹¹⁵. Adaptación)

En esta nueva clasificación del DEWS divide la EOS según la etiología de ojo seco acuodeficiente, ojo seco evaporativo y una combinación de ambas. Para el DEWS II cobra mayor importancia el ojo seco evaporativo debido a que en la actualidad es la etiología predominante en la enfermedad de ojo seco.¹¹⁵ La DGM es la principal causa de ojo seco evaporativo. La DGM es definida por el International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction como una anomalía crónica y difusa de las GM, comúnmente caracterizada por la obstrucción del conducto terminal y/o cambios cuantitativos o cualitativos en la

secreción glandular.¹¹⁶ La DGM puede producir signos y síntomas de enfermedad de la SO. La prevalencia varía entre el 3,5% y casi el 70% y aumenta con la edad. Otros factores de riesgo sistémicos son el síndrome de Sjögren, la deficiencia de andrógenos, el penfigoide cicatricial, la atopia, la hiperplasia benigna de próstata, el lupus eritematoso discoide, la enfermedad de Parkinson, la psoriasis, la rosácea, la menopausia, la hipertensión, el trasplante de células madre hematopoyéticas, el síndrome de displasia ectodérmica, el síndrome de ovario poliquístico, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Turner. Los factores de riesgo oftálmicos, como la aniridia, la blefaritis crónica, el uso de lentes de contacto, el demodex folliculorum, los tatuajes en los párpados, el síndrome del párpado caído, la conjuntivitis papilar gigante, la ictiosis, la degeneración corneal nodular de Salzmann y el tracoma, afectan también negativamente a las GM. La medicación utilizada en las enfermedades sistémicas también puede ser un factor de riesgo en la DGM.¹¹⁷

El ojo seco por deficiencia acuosa puede producirse sin el componente evaporativo observable, sin embargo, conforme avanza la EOS se hace más evidente. El ojo seco por deficiencia acuosa puede estar asociado al síndrome de Sjögren acompañado de enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso, la esclerosis sistémica, la cirrosis biliar primaria, la poliarteritis nodosa y enfermedades mixtas del tejido conjuntivo, o no asociado al síndrome de Sjögren. El ojo seco por deficiencia acuosa no asociado al síndrome de Sjögren puede deberse por una deficiencia de las glándulas lagrimales, por una obstrucción de las glándulas lagrimales que produzcan conjuntivitis cicatricial (debido a tracoma o lesiones químicas), estar relacionado con la edad, estar asociado a inflamación de las glándulas lagrimales por sarcoidosis, linfoma, infección vírica o lesión por radiación, deberse a estados hiposecretores por bloqueo aferente del reflejo, bloqueo secretomotor o bloqueo combinado aferente y eferente, o estar asociado a otros trastornos como la DM, la pseudoexfoliación o el síndrome de Meige. En cierto sentido, el DEWS II muestra que todas las formas de EOS son evaporativas, ya que sin evaporación no se produciría hiperosmolaridad lagrimal.

En el apartado de evaluación de la superficie ocular se han detallado la batería de pruebas de diagnóstico de patología ocular. El DEWS II recomienda que para el diagnóstico de ojo seco se debe combinar la presencia de síntomas y al menos un resultado positivo de los marcadores de homeostasis: NIBUT, osmolaridad lagrimal y tinción de la superficie ocular. En cuanto a la sintomatología, la puntuación del test de OSDI debe ser

mayor o igual a 13 para diagnosticar el ojo seco. El valor de corte del NIBUT es 10 segundos, por tanto, valores inferiores a este se considera un marcador de ojo seco. Un valor superior de 308 mOsm/L o una diferencia entre ojos de 8 mOsm/L indican una desviación de la homeostasis de la película lagrimal o presencia de la enfermedad.¹⁰⁹ La osmolaridad generalmente aumenta con la gravedad de la enfermedad, clasificada como leve a moderada cuando alcanza valores de $315,0 \pm 11,4$ mOsm/L y grave cuando supera los $336,4 \pm 22,3$ mOsm/L. Los sujetos más afectados por la EOS también aumentan los valores de diferencia entre ojos y entre visitas, por ello la osmolaridad se considera que es un valor heterocedástico. En referencia a la tinción de la superficie, DEWS II define la EOS si se dan una de las siguientes condiciones: una tinción mayor o igual a 5 puntos corneales, una tinción mayor o igual a 9 puntos conjuntivales o una tinción del margen del párpado superior o igual a 2 mm de longitud y mayor o igual a un 25% de la anchura del párpado.

6.2.3.2. Tratamiento de la enfermedad de ojo seco

Existen diferentes opciones para el tratamiento de la EOS en función de la afectación en la superficie ocular: sustitutos lagrimales, conservación de las lágrimas, estimulación lagrimal, tratamientos para las anomalías palpebrales, tratamientos antiinflamatorios, cirugía, modificaciones de la dieta, consideraciones de ambiente local y otros complementos.¹¹⁸ Además se ha demostrado que la EOS está asociada a factores psicológicos, por lo que una buena salud mental, disminuirá la sintomatología de ojo seco.

1. Sustitutos de las lágrimas

Las lágrimas artificiales son el elemento principal de tratamiento de la EOS. Existen dos tipos de lágrimas artificiales en función de la capa o las capas de la película lagrimal sobre la que se quiera actuar: las de suplementación acuosa y las de suplementación lipídica.

El componente más abundante en las lágrimas artificiales es la base acuosa, que suelen incorporar agentes optimizadores de la viscosidad para aumentar el tiempo de permanencia en la superficie ocular. Estos agentes son la carboximetilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, el ácido hialurónico, el guar hidroxipropil, la hidroxipropilcelulosa y combinaciones entre ellos. Debido a la gran importancia de la

osmolaridad lagrimal en la EOS, también se han desarrollado colirios con agentes osmóticos (hiposmolares o hiperosmolares) en los sustitutos lagrimales. Otros complementos de los sustitutos lagrimales de suplementación acuosa son los osmoprotectores como la L-carnitina o la threalosa cuya función es proteger las células epiteliales. La inclusión de antioxidantes en las lágrimas artificiales ha sido estudiada a consecuencia de la presencia de radicales libres de oxígeno en las lágrimas de los pacientes con ojo seco.

Los colirios multidosis necesitan un conservante para prevenir el crecimiento microbiano. Cada vez más se están diseñando válvulas unidireccionales en el envase de las lágrimas artificiales para evitar el uso de conservantes en el tratamiento para la enfermedad de ojo seco ya que se ha estudiado que estos conservantes como el cloruro de benzalconio (BAK) produce toxicidad en la superficie ocular. Este conservante se emplea también en los colirios tópicos para el tratamiento del glaucoma. Se desarrollaron otros conservantes que tienen menor impacto en la superficie ocular que el BAK: el clorito sódico, el perborato sódico y el conservante Sof-Zia. Aunque estos conservantes tengan menor impacto en la superficie ocular, los efectos negativos no desaparecen, por lo que los sustitutivos lagrimales sin conservantes tienen una mayor efectividad en la reducción de la inflamación de la superficie ocular.

Además de las lágrimas artificiales, se pueden realizar preparados biológicos sustitutos de las lágrimas como el suero autólogo, el suero alogénico de adulto, el suero del cordón umbilical y los preparados plaquetarios. Otros agentes sustitutos de las lágrimas son los agentes mucolíticos que su función es despolimerizar la mucina y los antagonistas del receptor de TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1) que aún se está investigando su efecto en la EOS.

2. Conservación de las lágrimas

Para la conservación de las lágrimas se emplean oclusores del conducto lagrimal para la retención de lágrimas mediante el bloqueo de su drenaje. Estos pueden ser tapones u oclusiones quirúrgicas del conducto lagrimal. Otra opción para la conservación de las lágrimas son gafas con cámara de humedad diseñadas para minimizar la evaporación de las lágrimas y el uso de humidificadores.

3. Estimulación lagrimal

Existen varios componentes farmacológicos tópicos que estimulan la secreción acuosa, de mucina y de lípidos como los secretagogos tópicos y orales, la neuroestimulación nasal y otros métodos de estimulación lagrimal como la respiración abdominal y los termorreceptores fríos.

4. Tratamientos para las anomalías palpebrales

Para la blefaritis anterior se pauta higiene palpebral para evitar la sobre colonización bacteriana o la colonización de demodex mediante antibióticos tópicos, aceite del árbol del té que es un aceite natural o el antiparásito “ivermectina”.

El tratamiento de la DGM se basa en la liberación de la obstrucción de los orificios de Meibomio, pautando higiene, aplicación de calor y masaje palpebral. Los lubricantes oculares con lípidos aumentan el grosor de la capa lipídica que se ve afectada por la enfermedad. La aplicación de compresas calientes tiene la finalidad de licuar los lípidos secretados por las glándulas. Existen tratamientos físicos para el tratamiento de la DGM como el exprimido forzado sin aplicación de calor (con los dedos o con un objeto rígido), LipiFlow® (TearScience, Morrisville, NC, EE. UU.) que consiste en la aplicación localizada de calor (42,5°) y de presión sobre las GM, la luz pulsada intensa (IPL) que se aplica sobre la zona periorbital para estimular las glándulas, el sondaje intraductal que consiste en la inserción de pequeñas sondas en los orificios y conductos de las glándulas o el raspado de la queratina que se acumula en los conductos.

Si el parpadeo es incompleto o el cierre palpebral inadecuado se produce ojo seco por exposición. Para tratar esta exposición ambiental, se pautan lágrimas artificiales, pomadas, gafas de humedad, máscaras oculares nocturnas, parches o cintas para forzar el cierre palpebral. En caso de que esta exposición esté causada por entropión o ectropión se trata de manera quirúrgica. Otra causa de exposición es el uso de lentes de contacto correctoras de ametropías. A pesar de ser un factor de riesgo para la EOS, también son una opción terapéutica dependiendo de la gravedad y el origen de la enfermedad.

5. Tratamiento antiinflamatorio

Los corticoesteroides son una opción de tratamiento de la EOS debido a su efectividad en enfermedades inflamatorias. Los inmunomoduladores no glucocorticoides como la ciclosporina poseen propiedades antiinflamatorias reduciendo los marcadores de inflamación y mejorando los signos de la enfermedad. Otros inmunomoduladores son los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o los neuropéptidos.

Para reducir la inflamación producida por los linfocitos T en la EOS, se ha estudiado el uso de antagonista del antígeno-1 asociado a la función linfocitaria para impedir que los linfocitos T interactúen con otros elementos celulares. Otra opción de tratamiento antiinflamatorio es la tetraciclina y sus análogos para modular la inflamación mediante antibióticos, especialmente para la DGM y la blefaritis. Para la DGM también se emplea la azitromicina, que es un antimicrobiano de la familia de los macrólidos.

6. Cirugía

Las intervenciones quirúrgicas para el tratamiento del ojo seco consisten en reducir la evaporación lagrimal por exposición como en la tarsorrafia, tratar quirúrgicamente la conjuntivo-calasia (eliminar el exceso de conjuntiva bulbar inferior) y otros trastornos conjuntivales, tratar el blefaroespasmio mediante la inyección de toxina botulínica y otras correcciones de los párpados mediante cirugía (como la dermatocalasia, la ptosis palpebral o el ectropión) o trasplantar las glándulas salivales con el objetivo de proporcionar tejido exocrino.

7. Modificaciones de la dieta y otras terapias complementarias

La dieta y la suplementación nutricional pueden ayudar a mejorar el ojo seco. Ayuda en la mejora de la enfermedad la hidratación general ya que una deshidratación del cuerpo puede afectar en la osmolaridad lagrimal. Los ácidos grasos esenciales que se pueden consumir de manera natural o en complementos alimenticios ayudan a equilibrar las citoquinas inflamatorias. Otro complemento que ayuda a la EOS es la lactoferrina por sus propiedades antiinflamatorias.

En algunos países y culturas, tratan la enfermedad de ojo seco con productos naturales sin respaldo científico que los avalen, a base de plantas, miel, leche materna y acupuntura como ocurre en Asia oriental.

6.3. Patología de la superficie ocular asociada al tratamiento farmacológico glaucomatoso

Como hemos dicho anteriormente el tratamiento médico es normalmente el primer paso en el tratamiento de los pacientes con glaucoma y consiste en la aplicación de gotas antiglaucomatosas para disminuir la PIO. Los análogos de las prostaglandinas se consideran la primera línea de tratamiento tópico, aunque también pueden considerarse otros principios activos: betabloqueantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica y alfa-agonistas, entre otros.⁴

El uso de fármacos hipotensores produce un ojo seco iatrogénico secundario a la instilación del tratamiento médico y puede provocar una cronicidad de la enfermedad de la superficie ocular.¹¹⁹ Varios estudios han demostrado cambios en la superficie ocular en sujetos con glaucoma con tratamiento tópico que pueden estar relacionados con el uso de gotas antiglaucoma.¹²⁰ Los efectos más comunes estudiados en la superficie ocular son la queratitis superficial puntiforme, inestabilidad de la película lagrimal y manifestaciones alérgicas.^{121,122}

Hemos visto anteriormente los efectos adversos locales que producen los principios activos del tratamiento tópico para el glaucoma. Los efectos adversos más comunes de todos los tratamientos son la queratitis punteada superficial, la dermatitis de contacto en la zona palpebral y periocular y las reacciones alérgicas conjuntivales.¹²³ La medicación para el glaucoma se asocia a cambios en la morfología de las GM, como la disminución del área acinar, la densidad acinar y la morfología mural acinar homogénea.¹²⁴ Además cursan con sintomatología como picazón, ardor, escozor, irritación, dolor, sensación de ojos pegajosos, fotosensibilidad, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa o turbia, intolerancia al viento y que pueden empeorar la enfermedad de glaucoma por la intolerancia o incumplimiento.^{125,126} Es frecuente encontrar una disminución de la sensibilidad corneal debido a una disminución del plexo nervioso subasal corneal en pacientes con glaucoma y enfermedad de ojo seco debido a la terapia antiglaucoma tópica a largo plazo.¹²⁷

Los análogos de las prostaglandinas y prostamidas son la primera opción de tratamiento médico para tratar el glaucoma. Por ello su efecto sobre la superficie ocular ha sido más estudiado que otros tratamientos. El signo más característico es el aumento de la hiperemia conjuntival, pero también es común la DGM, retraso en la cicatrización corneal, toxicidad inflamatoria, hiperpigmentación de la piel, dermatitis periocular,

hipertriosis de las pestañas, disminución de las células caliciformes, disminución del volumen lagrimal, reactivación de herpes simple e hiperpigmentación del iris. Puede verse también aumentada la densidad de los queratocitos en el estroma anterior debido a las prostaglandinas.^{123,128,129}

Los betabloqueantes producen además de penfigoide, blefaroconjuntivitis, obstrucción del conducto nasolagrimal, queratitis, hipoestesia corneal, disminución de la producción y estabilidad lagrimal, metaplasia escamosa conjuntival, inflamación y fibrosis conjuntival y reducción de la matriz extracelular. Se ha demostrado su efecto adverso en la producción y renovación de la película lagrimal.^{123, 130}

Los Alfa- agonistas causan conjuntivitis folicular y retracción del párpado superior, además de ectropión, hiperemia conjuntival y edema conjuntival. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden producir ectropión, blefaritis, lesiones cutáneas de la zona palpebral, obstrucción de la vía lagrimal, presencia de folículos conjuntivales, conjuntivitis mucopurulenta y toxicidad corneal. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden producir inestabilidad de la película lagrimal.¹²³

Los fármacos colinérgicos, como la pilocarpina, producen eccema palpebral y dolor alrededor de los párpados. La pilocarpina tiene efectos adversos sobre la conjuntiva de manera que produce queratinización, metaplasia escamosa, modificación de la densidad de las células caliciformes, metaplasia escamosa, reducción de las microvellosidades, conjuntivitis folicular y penfigoide cicatricial. A nivel corneal produce turbidez, infiltración corneal y ulceraciones límbicas.¹²³

Estos fármacos pueden contener conservantes como el BAK, SofZia, Polyquad y Purite. El BAK es un conservante catiónico de amonio cuaternario y es el conservante más utilizado en las gotas oftálmicas. Se han estudiado los efectos nocivos de los conservantes sobre la superficie ocular.¹³¹⁻¹³³ Los conservantes producen un aumento de las citoquinas proinflamatorias,¹³⁴ lo que da lugar a una toxicidad de las células corneales y conjuntivales,¹³⁵ a una disminución de la estabilidad de la película lagrimal y frecuentemente alergias oculares.^{18,134-136} Varios estudios han evaluado los efectos de los conservantes en la superficie, como la hiperemia conjuntival, la queratitis puntiforme superficial, la DGM, la hiperosmolaridad de la película lagrimal, el daño en los párpados, el penfigoide y la inflamación crónica de la conjuntiva.¹³⁶⁻¹³⁹ Puesto a que los conservantes son considerados detergentes, producen cambios sobre la película lagrimal, en concreto sobre la capa lipídica.¹⁴⁰ Estos signos producen una peor tolerancia a los

colirios, lo que aumenta la mala adherencia al tratamiento y empeora la calidad de vida de estos pacientes. La retirada de estos conservantes de las formulaciones hipotensoras supone una mejoría en los signos clínicos de la superficie ocular, como la disminución de la hiperemia conjuntival, disminución de la tinción corneal, aumento del BUT y disminución de la sintomatología.¹⁴¹⁻¹⁴³ Se ha estudiado con frecuencia el efecto de los conservantes en la superficie ocular, existe cierta controversia sobre su efecto debido a que en muchos de los estudios no se compara la superficie ocular pre y post-tratamiento o la misma formulación con y sin conservantes; el BAK y otros conservantes afectarán más a la superficie ocular en pacientes con glaucoma que presentaban una enfermedad de la misma antes del uso de medicación para el glaucoma.¹⁴⁴⁻¹⁴⁵

6.4. Calidad óptica de la superficie ocular

6.4.1. Conceptos de calidad óptica

6.4.1.1. El ojo como sistema óptico

El ojo es un sistema óptico que actúa como una cámara fotográfica. Dicho sistema proyecta la imagen de un objeto de manera invertida en la retina, formada a través del compuesto de lentes que constituyen el sistema óptico. El iris es el diafragma que regula la luz que entra en el sistema. Tras formar la imagen en retina, la luz se convierte en estímulos nerviosos, que, a través del nervio óptico, son enviados al cerebro donde se interpretan como imágenes.

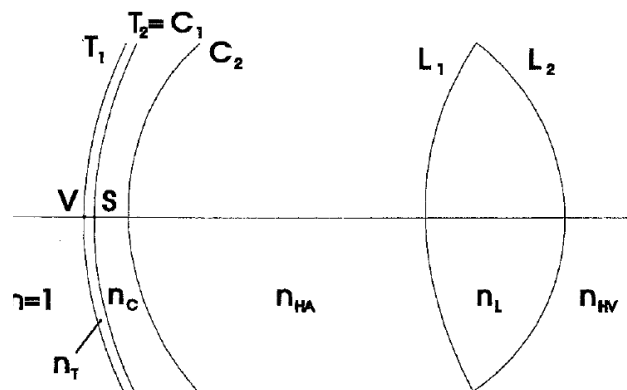
En óptica paraxial existen modelos esquemáticos del sistema óptico como el de Gullstrand o Le Grand, en los que se han basado para desarrollar las teorías de la formación de imágenes. Cada ojo tiene diferentes características ópticas en cuanto a espesor, radios de curvatura y diámetros de las estructuras del sistema. Además de estos parámetros cobra importancia el índice de refracción de los medios por los que pasa la luz, ya que esta impacta con cada superficie óptica refractándose dependiendo del índice de refracción y del ángulo de incidencia según la ley de Snell. Partiendo de los modelos teóricos, para realizar ojos que se asemejen al ojo real y así predecir mejor las aberraciones y calidad óptica del ojo, se realizan modificaciones como la geometría de las estructuras del ojo (formas cónicas, formas curvas, descentramientos e inclinaciones de las estructuras), incluir cristalinos con gradiente de refracción como el de Atchison y Smith o la medida de los índices de refracción en función de la longitud de onda.¹⁴⁶⁻¹⁴⁷

Las principales estructuras que componen el sistema óptico son la córnea, el iris, el cristalino y la retina, pero también tienen su papel fundamental en la formación de imágenes la película lagrimal, el humor acuoso y el humor vítreo.

La película lagrimal es la primera superficie refringente que atraviesa la luz. Su índice de refracción es parecido al de la córnea, así que como primer dioptrio del sistema visual permite corregir irregularidades de la superficie anterior corneal.⁷⁸ Una capa lipídica de la lágrima estable proporciona una superficie ópticamente perfecta.⁸⁶ La inestabilidad de la película lagrimal así como las irregularidades corneales a causa de la EOS, da lugar a cambios en la calidad óptica, con un aumento en las aberraciones de

orden alto que puede traducirse en una disminución de la calidad visual.¹⁴⁸ Por ello, mantener una película lagrimal íntegra es esencial para obtener una mayor resolución en la imagen retiniana.¹⁴⁹

Figura 8. Representación de las capas refringentes del ojo: película lagrimal, córnea y cristalino



(Imagen disponible en “Influence of the tear film on optical quality of the eye” de Albarrán C. y cols.¹⁴⁸)

6.4.1.2. Reflexión, refracción y difracción

La luz puede definirse como un fenómeno ondulatorio, es decir, una fuente luminosa emite ondas esféricas y la energía se distribuye por todo el frente de onda. Cada punto de la onda de luz se comporta como un centro emisor que a su vez emite ondas secundarias de la misma frecuencia y velocidad que la onda de origen, cuya envolvente da lugar a la onda resultante (Principio de Huygens).

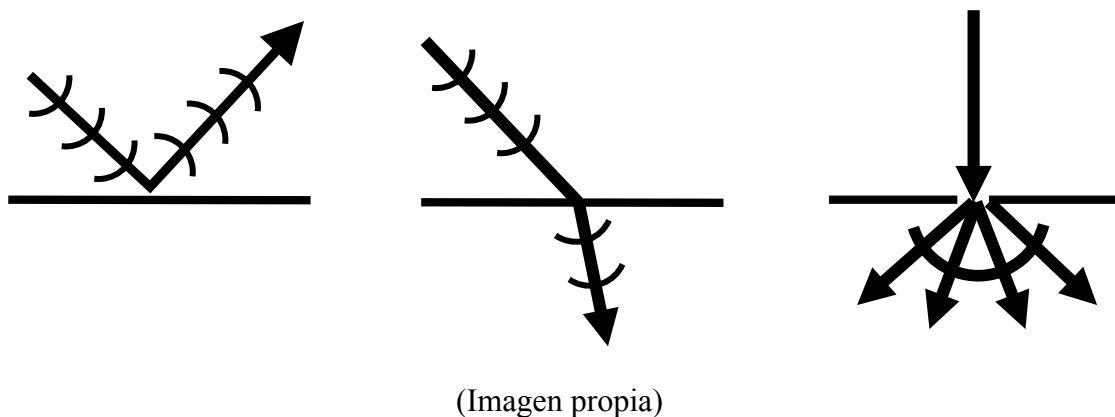
La reflexión se produce cuando una onda incide en una superficie de separación con otro medio de índice de refracción diferente, se refleja parte de ella en otra dirección. El ángulo de incidencia será igual al ángulo de reflexión según la ley de la reflexión.

La refracción de una onda se produce al cambiar el frente de onda de un medio a otro de distinto índice, cambiando su dirección de propagación. El índice de refracción indica el número de veces que la velocidad de la luz es mayor en el vacío que en ese medio, por tanto, al cambiar de un medio con un índice a otro con índice diferente, la velocidad de propagación será diferente, produciéndose la refracción.

La reflexión y la refracción pueden producirse de forma simultánea al incidir una onda sobre una superficie de separación entre dos medios, actuando como focos secundarios y transmitiendo la vibración en todas las direcciones formando frentes de onda reflejados y refractados.

La difracción es una característica de las ondas que ocurre cuando una porción del frente de onda se encuentra con un obstáculo. Este obstáculo será nuevo foco emisor. En un sistema óptico perfecto, limitado solo por la difracción, los rayos que entran por el diafragma inciden en un mismo punto en el plano imagen. En el caso del ojo, un frente de onda plano atraviesa la pupila y se convierte en un frente de onda esférico que converge en la retina.

Figura 9. Esquema de representación de la reflexión, refracción y difracción de la luz



6.4.1.3. Aberraciones ópticas

Se denomina frente de onda al espacio geométrico donde todos los puntos de una onda se encuentran en el mismo estado a medida que se propaga, es decir, que están en fase o que recorren el mismo camino óptico. En un sistema limitado solo por difracción, el camino óptico de todos los puntos del frente de onda será el mismo, formándose una imagen nítida en retina.¹⁵⁰

Cuando un frente de onda entra en el sistema visual, los puntos del frente de onda recorren distintos caminos ópticos, por lo que el frente de ondas resultante (frente de ondas real) diferirá del frente de ondas perfecto si el sistema estuviese limitado solo por difracción. A esta diferencia se le denomina aberración óptica.

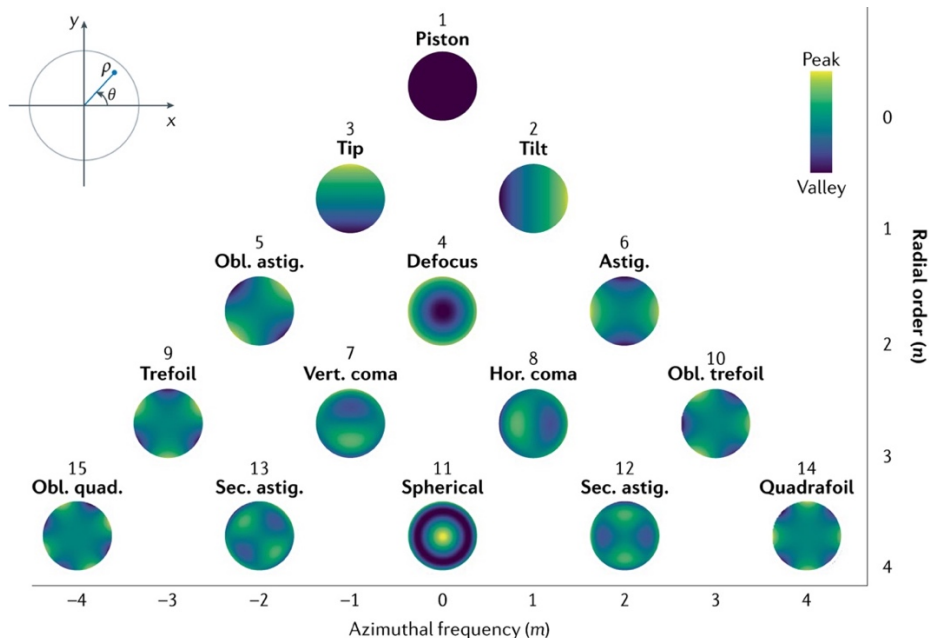
En resumen, la aberración del frente de onda será la diferencia entre el frente de ondas real y el frente de ondas ideal. El sistema aberrado no formará imagen en un mismo punto en la retina.

Para cuantificar matemáticamente el frente de onda se emplean los polinomios de Zernike, los cuales se definen mediante coordenadas polares.¹⁵⁰ Para calcularlo, se suma cada una de las funciones de los polinomios de Zernike:

$$W(r, \theta) = \sum_{n,m} c_n^m Z_n^m$$

Donde “r” es la distancia radial desde el centro de la pupila, “θ” es el ángulo del meridiano, c_n^m es el coeficiente de Zernike y Z_n^m son las funciones básicas o polinomios de Zernike. El coeficiente de Zernike nos define en que porción cada defecto contribuye a la forma del frente de onda. Cada polinomio está definido por 2 valores: “n” que es el orden radial y “m” que es la frecuencia angular meridional. Con estos dos valores, representamos las funciones en una pirámide de polinomios.

Figura 10. Representación de los Polinomios de Zernike hasta orden 4



(Imagen disponible en “Adaptive optics for high-resolution imaging” de Hampson y cols.¹⁵¹)

Para simplificar los cálculos, se emplea un índice numérico denominado error cuadrático medio o RMS (root mean square) definido por la siguiente fórmula:

$$RMS = \sqrt{\sum_{n,m} (c_n^m)^2}$$

Con este índice podemos definir la RMS total si consideramos todos los coeficientes, la RMS de alto orden que se calculan con los coeficientes del tercer orden en adelante o la RMS de los coeficientes específicos de un único orden (por ejemplo, de tercer orden, de cuarto orden...)

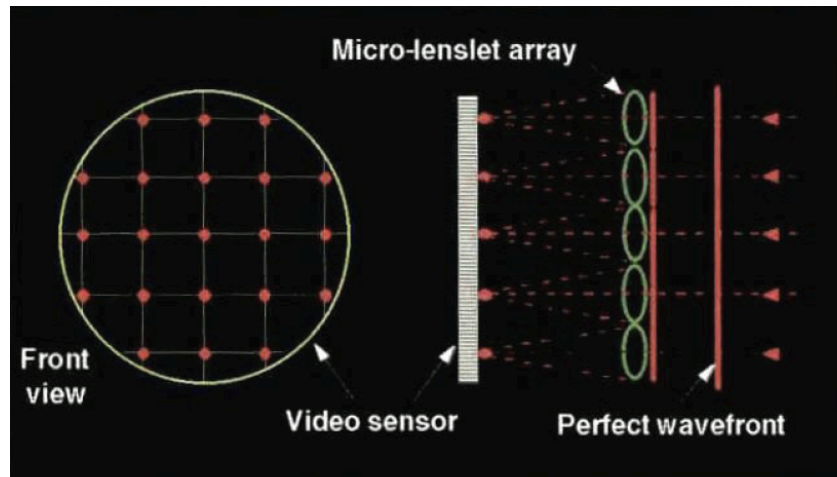
6.4.2. Medida objetiva de la calidad óptica

Existen dos tecnologías principales para medir objetivamente la calidad óptica de los sistemas visuales, la aberrometría y la técnica de doble paso que emplea el OQAS® (Optical Quality Analysis System, Visiometrics SL).

En la aberrometría se emplean sensores de frente de onda para detectar las aberraciones oculares. El más empleado es el sensor de Hartmann-Shack, pero existen otros sensores como el sensor “ray tracing”, el sensor ajustable subjetivamente y el sensor piramidal.¹⁵²⁻¹⁵⁵

Los aberrómetros de Hartmann-Shack emplean microlentes idénticas, dispuestas en forma de cuadrícula, para medir el frente de onda. Cuando un frente de onda incide sobre las microlentes, cada una de ellas enfoca la porción del frente de onda. Si el frente de onda no está aberrado, todos los puntos imagen que producen las microlentes se encontrarán a la misma distancia unos de otros formando un patrón de referencia en cuadrícula. Cuando el frente de onda presenta aberraciones, la cuadrícula que se obtiene es distorsionada y los puntos de enfoque de las microlentes no equidistarán unas de otras. De esta manera los puntos del patrón real se comparan con los del patrón de referencia, se obtienen los ángulos y las distancias entre los puntos de referencia y reales y se obtiene la aberración de frente de onda.^{153,156,157}

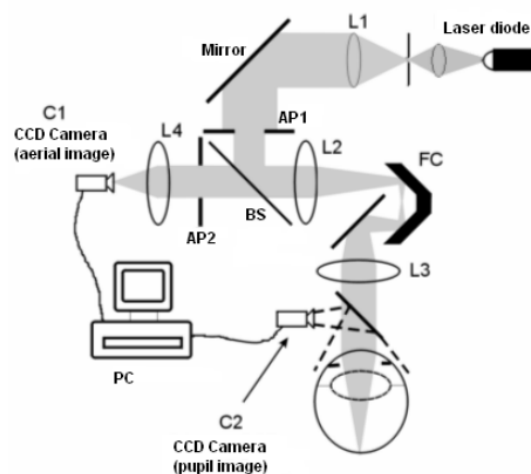
Figura 11. Microlentes del sensor del aberrómetro de Hartmann-Shack



(Imagen disponible en “Principles of Hartmann-Shack aberrometry” de Thibos LN¹⁵³)

El OQAS® permite una evaluación objetiva y automatizada de la calidad óptica del ojo. La base teórica de la técnica de doble paso consiste en el procesamiento de la imagen de un punto que se refleja en la retina tras un doble paso por el sistema óptico. La fuente emisora es una luz laser infrarrojo colimado de 780 nm. La imagen se refleja en la retina y cruza dos veces por el medio ocular pasando por diferentes cámaras, pupilas artificiales y lentes, y el procesador final analiza mediante algoritmos el tamaño y forma del punto de luz reflejado obteniendo imágenes que contienen la información de la calidad óptica del sistema visual.¹⁵⁷ El OQAS® presenta una excelente repetibilidad y reproducibilidad de los resultados.¹⁵⁸

Figura 12. Diagrama esquemático de la técnica de doble paso del OQAS II®

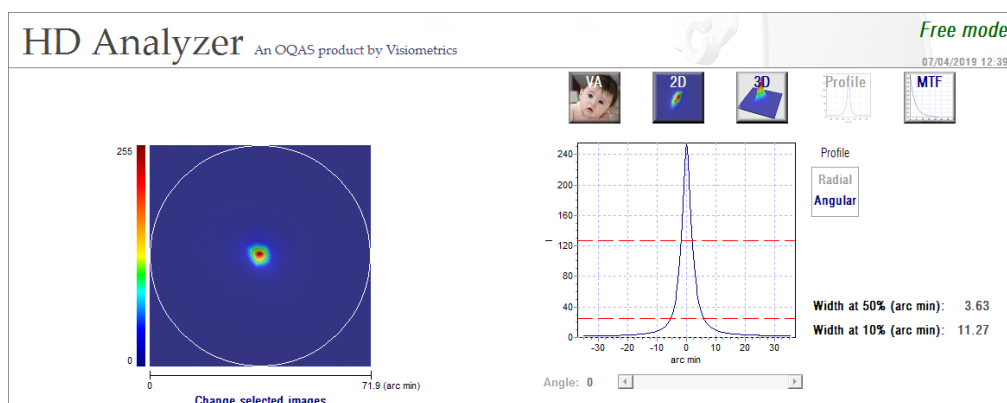


Descriptores de la calidad óptica obtenidos mediante el OQAS®¹⁵⁹

El índice de dispersión objetivo OSI (Objective Scatter Index) define la cantidad de luz que se dispersa al entrar al sistema óptico. Esta dispersión se debe a heterogeneidades de los medios oculares; el rayo impacta con estas discontinuidades y modifica la trayectoria de la luz. El OQAS® mide este grado de dispersión como la cantidad de luz del área periférica de la imagen de doble paso en relación a la cantidad de luz correspondiente al pico central de dicha imagen (círculo de un minuto de arco). Un valor de OSI elevado indica una mayor cantidad de luz en la periferia que en el centro y por tanto una mayor dispersión intraocular. Esto se traduce en un mayor grado de opacidad de medios. Se ha empleado este índice para cuantificar y clasificar el grado de catarata.¹⁶⁰ Además el OQAS® calcula el OSI cada 0,5 segundos durante 20 segundos en su módulo de película lagrimal. Con este módulo se puede estudiar la degradación del OSI con el tiempo.

La PSF (Point Spread Function) o función de respuesta al impulso se define como la imagen (representada como una distribución de intensidades) que forma el sistema óptico de la fuente de luz que lo atraviesa. En un sistema óptico sin irregularidad de medios ni aberraciones, la imagen de un punto sería una imagen idéntica del mismo. En la representación gráfica (Figura 13) donde en el eje de ordenadas se representa la intensidad y en el de abscisas la anchura de la imagen en minutos de arco, el OQAS® nos marca dos puntos de referencia: la anchura de esa gráfica al 10% de intensidad y al 50% de intensidad. Cuanto más alto y estrecho sea el pico de la gráfica, se obtendrán valores más pequeños en esa anchura de la PSF y mayor calidad óptica tendrá el sistema.

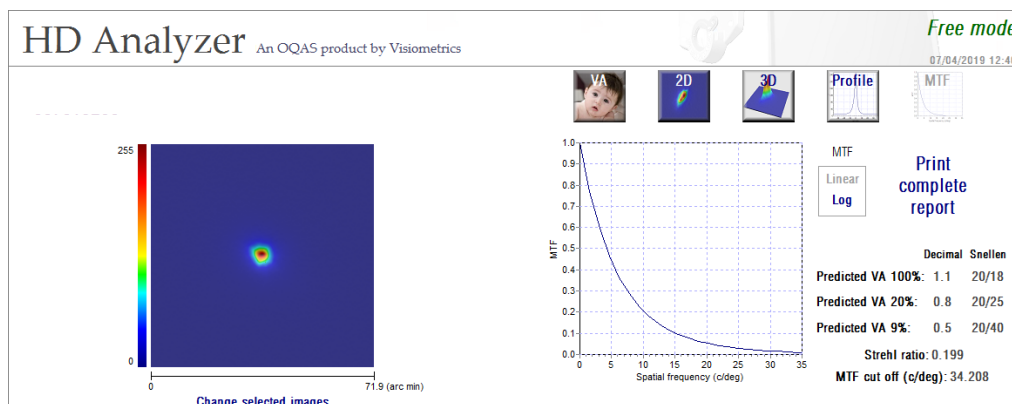
Figura 13. Representación gráfica de la PSF que aporta el OQAS II®



Se puede obtener una medida numérica de la PSF, denominada razón de Strehl o “Strehl ratio” (SR) que se define como el cociente entre el valor máximo de intensidad de la PSF y el valor de intensidad correspondiente a una PSF de referencia de un ojo limitado únicamente por difracción. Este valor de razón de Strehl se encuentra entre 0 y 1; valores menores de SR indicará una mayor cantidad de aberraciones oculares y por tanto peor calidad óptica del sistema. También se puede relacionar este valor con la función de transferencia de modulación (MTF) de modo que el SR es el cociente entre la MTF del sistema y la MTF de referencia de un sistema limitado solo por difracción.

La MTF representa la cantidad de contraste que pierde la imagen retiniana respecto al contraste del objeto y se calcula como el cociente entre el contraste imagen y el contraste objeto. Si los dos contrastes son iguales, el valor de la MTF sería 1 y estaríamos ante el valor máximo de MTF. A medida que la frecuencia espacial aumenta, la MTF disminuye. El OQAS® representa gráficamente la MTF en función de la frecuencia espacial proporcionando un valor denominado MTF cut-off que indica la frecuencia espacial en ciclos por grado en que la MTF es 0 para un contraste objeto de 100%.

Figura 14. Representación gráfica lineal de la MTF cut-off



El OQAS® también predice tres valores de AV (en escala decimal y Snellen) a tres contrastes diferentes: 100%, 20 % y 9% (Figura 14). Valores superiores a 1 decimal indicarán una mayor calidad óptica del sistema.

7. Hipótesis

La hipótesis principal del estudio es que el tratamiento médico para el glaucoma de forma tópica afecta negativamente a la superficie ocular y, como consecuencia, a la calidad óptica ocular.

El uso de conservantes en el tratamiento, la cantidad de colirios y la combinación de varios principios activos en el tratamiento incrementan la enfermedad de la superficie ocular y por tanto reducen la calidad óptica de los sujetos con glaucoma.

8. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Comparar el estado de la superficie ocular en pacientes glaucomatosos con tratamiento, frente a pacientes con hipertensión ocular sin tratamiento, mediante el estudio biomicroscópico, pruebas automatizadas de parámetros de superficie ocular, cuestionarios de calidad de vida, test de Schirmer, pruebas objetivas de calidad óptica y aclaramiento de la película lagrimal.

Comparar la afectación de la superficie ocular según la presencia o no de conservantes, el número de principios activos en el tratamiento y el número de colirios.

3.2. Objetivos operativos

1. Analizar el impacto en la calidad de vida de los síntomas derivados de las posibles alteraciones de la superficie ocular en los pacientes glaucomatosos mediante dos cuestionarios de síntomas.
2. Estudiar la concentración de soluto en lágrima mediante osmolaridad lagrimal (TearLab®).
3. Evaluar la altura del menisco lagrimal mediante el caliper integrado en el topógrafo modificado Keratograph 5M®.
4. Examinar el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo que proporciona el Keratograph 5M® y el tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína en lámpara de hendidura.
5. Estudiar el espesor de la capa lipídica de la película lagrimal mediante el topógrafo modificado Keratograph 5M®.
6. Analizar la influencia de los colirios antiglaucomatosos en el grado de enrojecimiento conjuntival promedio, así como el bulbar temporal y nasal, y limbar temporal y nasal que ofrece el Keratograph 5M®.
7. Evaluar la afectación del tratamiento médico para el glaucoma en el grado de depleción de las glándulas de Meibomio mediante la meibografía, así como en la calidad del meibum y en la funcionalidad de las glándulas de Meibomio mediante la expresión de las mismas.

8. Examinar la presencia o ausencia de tinciones corneales y conjuntivales mediante fluoresceína y verde de lisamina, evaluada con diferentes escalas de medida entre las poblaciones.
9. Estudiar la modificación de la línea de unión mucocutánea o línea de Marx debida a la instilación de colirios tópicos para el glaucoma.
10. Analizar la cantidad de lágrima basal y refleja mediante test de Schirmer y estudiar la influencia del tratamiento médico para el glaucoma en el aclaramiento lagrimal en un periodo de 30 minutos.
11. Evaluar las aberraciones corneales de astigmatismo, de alto orden, de tercer orden y de cuarto orden mediante aberrometría de “Hartmann Shack” durante 10 segundos en la población a estudio.
12. Examinar la afectación de los colirios antiglaucomatosos en la calidad óptica ocular mediante técnica de “doble paso” y observar su comportamiento frente a cambios de la superficie ocular.

9. Material y métodos

9.1. Diseño del estudio y consentimiento ético

9.1.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y transversal en el que se compararon una serie de casos afectos de glaucoma con un grupo sano. El protocolo de estudio fue diseñado siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki y fueron aprobados los proyectos de investigación PI15/0250 y PI16/0028 por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA) (Anexos I y II).

9.1.2. Consentimiento informado

A todos los participantes, con independencia del grupo de clasificación, se les solicitó permiso para ser incluidos en el estudio mediante un consentimiento informado en el que se detallaban las pruebas del protocolo exploratorio a las que iban a ser sometidos, el régimen de visitas, las posibles consecuencias que pudieran aparecer, así como la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento. (Anexo II).

A lo largo del estudio se informó a los pacientes del resultado de las pruebas y éstos se tuvieron en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

9.2. Selección de la muestra

Se seleccionaron de manera prospectiva 92 hipertensos oculares sin tratamiento (Grupo Control o Grupo Hipertensos) y 131 pacientes con glaucoma en tratamiento tópico para el mismo (Grupo Estudio o Grupo Glaucoma), procedentes de la sección de glaucoma del servicio de Oftalmología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Se incluyó un ojo por sujeto. Estos individuos fueron escogidos o rechazados en base a los siguientes criterios de inclusión y de exclusión. Todos ellos eran mayores de edad.

9.2.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión del Grupo Control fueron:

1. Diagnóstico previo de hipertensión ocular bilateral.
2. Perimetría automatizada normal.

3. CFNR normal evaluada mediante OCT.

Los criterios de inclusión para el Grupo Glaucoma fueron:

1. Diagnóstico previo de glaucoma crónico bilateral
2. Tratamiento con hipotensores tópicos con al menos un principio activo durante un periodo mínimo de un año.

9.2.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron:

1. Enfermedades generales que produzcan enfermedades en la SO.
2. Tratamientos sistémicos que produzcan ojo seco.
3. Tratamiento con lágrimas artificiales o derivados hemáticos tópicos.
4. Tratamiento tópico con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, ciclosporina u otros antiinflamatorios tópicos.
5. Usuarios de lentes de contacto.
6. Pacientes con alguna enfermedad general (diabetes, hipertensión arterial, etc.) no controlada.
7. Enfermedad ocular activa (uveítis, infecciones oculares, etc.).
8. Malformaciones palpebrales.
9. Pacientes con enfermedades o situaciones que contraindicasen la realización de las pruebas del estudio.

Además, en el Grupo Control se excluyeron aquellos pacientes tratados con fármacos anti glaucomatosos (actual o previo).

9.3. Protocolo de exploración

Previamente a iniciar el estudio, todos los sujetos fueron explorados en las consultas de oftalmología de la Unidad de Glaucoma del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza para ser seleccionados en cada grupo en base a los criterios de inclusión y exclusión.

9.3.1. Examen oftalmológico previo

En la visita previa al estudio, se tomaron los datos demográficos como la edad y sexo. Se realizó una anamnesis para conocer las enfermedades generales sistémicas, los antecedentes familiares de glaucoma, los antecedentes personales oftalmológicos como cirugías y tratamientos previos, traumatismos y tipo de compensación óptica.

Se registró el tipo de tratamiento actual (en caso de presentar glaucoma). Los datos del tratamiento recogidos fueron:

- Tipo de tratamiento según los principios activos
- Presencia o no de conservantes en el tratamiento
- Número de colirios
- Tiempo de tratamiento actual y general

La clasificación por tipo de tratamiento se definió por los principios activos del mismo:

- 1= Prostaglandinas
- 2= Betabloqueantes
- 3= Inhibidores de la anhidrasa Carbónica
- 4= Alfa Agonistas
- 5= Combinación de Prostaglandinas y Betabloqueantes
- 6= Combinación de Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica y Betabloqueantes
- 7= Combinación de Alfa-Agonistas y Betabloqueantes
- 8= Combinación de Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica y Alfa-Agonistas

En este estudio agrupamos a los pacientes con glaucoma en 4 grupos en función de la presencia o no de prostaglandinas y la combinación de estas con otros principios activos:

- Grupo Tratamiento 1: Prostaglandinas únicamente
- Grupo Tratamiento 2: Prostaglandinas en combinación con otro principio activo
- Grupo Tratamiento 3: Prostaglandinas en combinación con varios principios activos
- Grupo Tratamiento 4: No presencia de prostaglandinas en el tratamiento

Además, se realizó una exploración oftalmológica básica que incluyó AV, medida

de la PIO mediante tonometría de aplanación, gonioscopía mediante lente de Goldmann, OCT con Heidelberg Spectralis, y dilatación pupilar para exploración del fondo de ojo.

Tras esta exploración se citó a los pacientes incluidos en el estudio, que accedieron a él mediante la firma del consentimiento informado, en la Unidad de Superficie ocular y ojo seco de las consultas de oftalmología del Hospital Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza.

Se realizaron dos visitas diferenciadas: en la primera de ellas se exploraron los parámetros biológicos de la superficie ocular, y en la segunda los parámetros de calidad óptica de la superficie ocular.

9.3.2. Protocolo de exploración de los parámetros biológicos de la superficie ocular

La primera visita tuvo una duración aproximada de una hora. Se realizó en horario de mañana en dos consultas con temperatura y humedad constante, controladas mediante un termómetro higrómetro digital.

Se realizaron las siguientes pruebas en orden y por el mismo observador:

1. Osmolaridad lagrimal mediante TearLab®
2. Cuestionarios de síntomas OSDI y SANDE
3. Oculus Keratograph 5M®
4. Biomicroscopía con lámpara de hendidura para evaluar tinciones corneales, BUT, LM y meibum
5. Test de Schirmer
6. Test de aclaramiento lagrimal

9.3.2.1. Osmolaridad lagrimal

La osmolaridad lagrimal se midió al inicio del protocolo por la subjetividad de la prueba y variabilidad de la lágrima empleando el sistema de osmolaridad TearLab® para recopilar y analizar la impedancia eléctrica de una muestra lagrimal. Se recogió una muestra de 50 nl del menisco lagrimal inferior y se obtuvo la lectura de la osmolaridad en mOsm/L. Se tomó como valor de corte 308 mOsm/L.¹⁰⁹

Figura 15. TearLab®



9.3.2.2. Cuestionarios OSDI y SANDE

Para evaluar la sintomatología de la sequedad ocular, todos los pacientes rellenaron el cuestionario OSDI (Allergan). Consta de 12 preguntas que analizan la presencia de síntomas y el impacto de la enfermedad en la función visual y en la vida diaria (Anexo III). Estos 12 ítems están graduados en una escala de 0 a 4, correspondiendo 0 a “Nunca” y 4 a “Siempre”. El valor final del OSDI se calcula aplicando la siguiente ecuación:

$$OSDI = \frac{(\sum \text{Puntuaciones preguntas contestadas}) \times 25}{n^{\circ} \text{ preguntas contestadas}}$$

De esta manera, la puntuación del OSDI se presenta en una escala de 0 a 100, donde valores elevados se correlacionan con una mayor gravedad de la enfermedad de ojo seco.

También completaron la escala analógica SANDE que evalúa la frecuencia y la gravedad de los síntomas. El cuestionario consta de dos escalas o líneas horizontales de 10 cm, donde el paciente debe marcar la valoración de los síntomas con una línea perpendicular a cada una de ellas. La puntuación varía de 0 a 10, desde raramente a siempre.

ESCALA VISUAL DE SÍNTOMAS

1. **Frecuencia de los síntomas.** Ponga una marca perpendicular a la línea para indicar lo frecuente que siente sus ojos secos y/o irritados:

Raramente _____ Siempre

2. **Gravedad de los síntomas.** Ponga una marca perpendicular a la línea para indicar la gravedad con la que siente sus ojos secos y/o irritados:

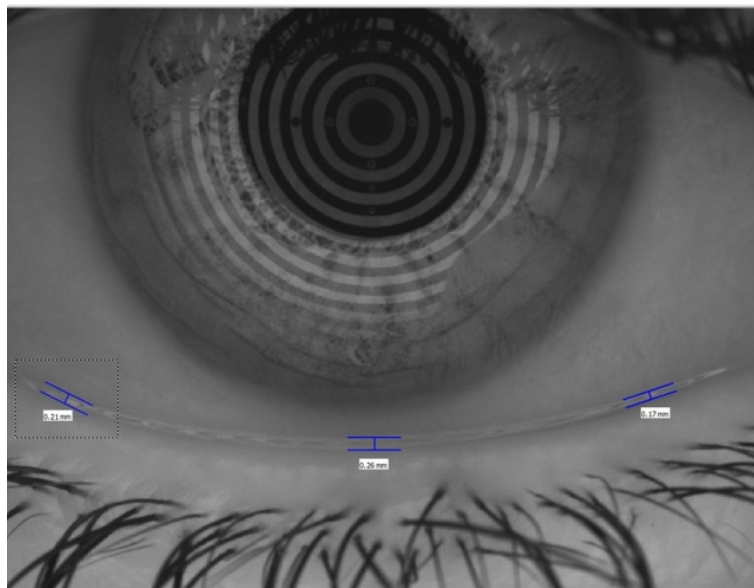
Raramente _____ Siempre

9.3.2.3. *Oculus Keratograph 5M®*

Mediante este topógrafo de discos de plácido modificado se evaluaron de manera automatizada los siguientes parámetros de la superficie ocular:

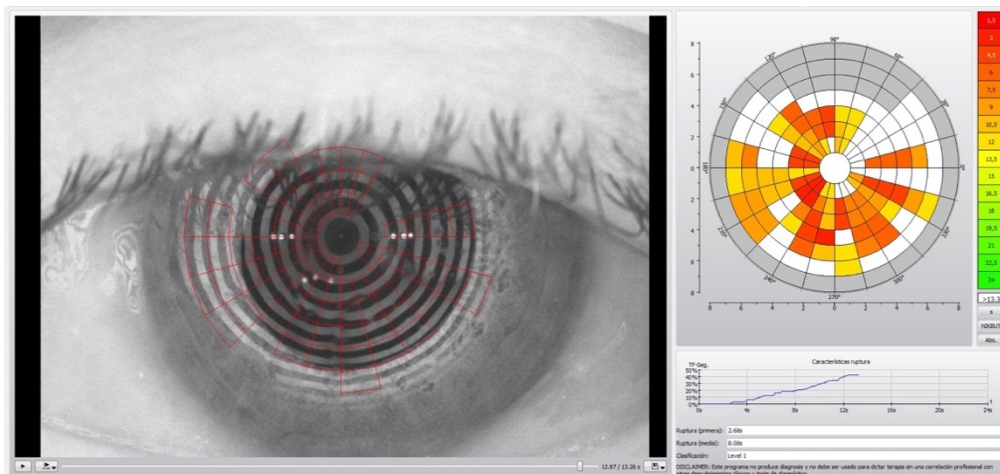
- **TMH:** Se captó una fotografía con el sistema de luz infrarrojo para no modificar con luz led la altura del menisco. Se realizaron tres medidas del menisco lagrimal de forma perpendicular al párpado inferior mediante un caliper integrado en el instrumento, correspondientes con la zona central de la córnea, con la zona temporal del limbo y con la zona nasal del limbo esclerocorneal. La medida se obtuvo en milímetros.

Figura 16. Medida del TMH mediante Keratograph 5M®



- NIBUT: Se comenzó midiendo el ojo con mayor osmolaridad. Se realiza también mediante infrarrojo para evitar el deslumbramiento durante el examen. El instrumento muestra la zona de primera rotura lagrimal y las zonas donde se rompe la lágrima. Divide la córnea en sectores y registra aquellas zonas donde hay presencia de rotura (graduado por una escala de colores en función de los segundos que tarda en romperse), registrando en una gráfica el porcentaje de zonas de corte. En este estudio se registraron los datos del primer tiempo y el tiempo medio de rotura lagrimal (en segundos).

Figura 17. Medida del NIBUT mediante Keratograph 5M®



- *Interferometría de la capa lipídica*: Se evaluó mediante luz led para observar los patrones lipídicos. Se comparó el color con la escala de Korb y Guillón gradando cada color con un espesor.^{161,162}

Tabla 1. Colores de los patrones lipídicos interferenciales

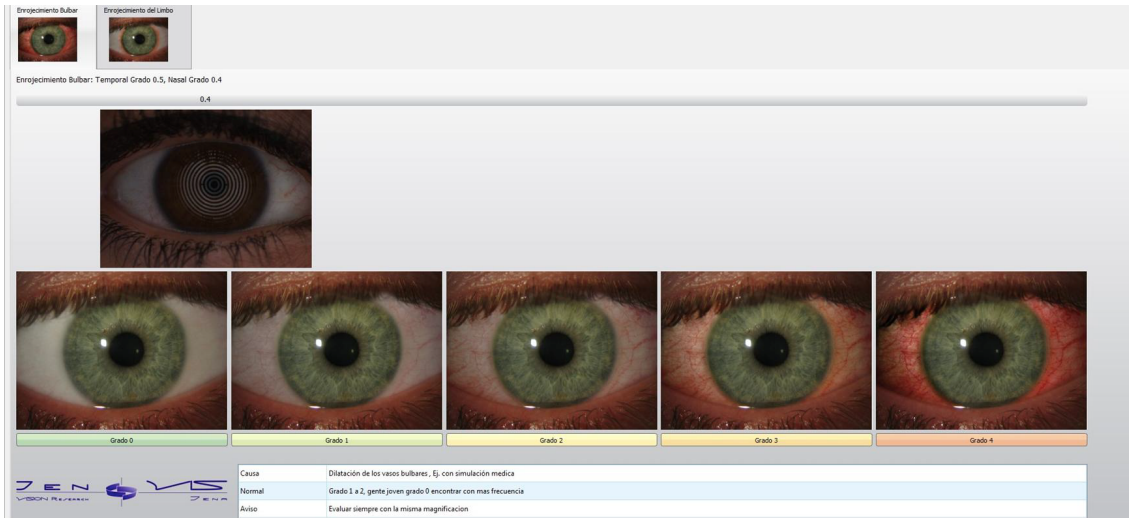
Color	Espesor de la capa lipídica (nm)
<i>Azul</i>	180
<i>Azul/Marrón</i>	165
<i>Marrón/Azul</i>	150
<i>Marrón</i>	135
<i>Marrón/Amarillo</i>	120
<i>Amarillo/Marrón</i>	105
<i>Amarillo</i>	90
<i>Gris/Amarillo</i>	75
<i>Gris</i>	60
<i>Gris/Blanco</i>	45
<i>Blanco</i>	30

Figura 18. Medida del patrón interferométrico de la película lagrimal



- *Grado de hiperemia:* Se midió el grado de hiperemia bulbar y limbar de 0 a 4 según la escala Jenvis proporciona el propio software del Keratograph 5M®. Se registraron de forma automática el valor promedio de enrojecimiento, el bulbar nasal (BN), el bulbar temporal (BT), el limbar nasal (LN) y el limbar temporal (LT).

Figura 19. Escala de clasificación Jenvis proporcionada por el Keratograph®



- *Meibografía:* Se valoró el grado de depleción de las GM mediante la imagen por infrarrojos proporcionada por el Keratograph 5M® y un programa semiobjetivo de análisis fotográfico ImageJ®. Primero se seleccionó el área total, después el glandular y se calculó el porcentaje de depleción de las GM en los 4 párpados. Se analizó también el área de depleción comparando la meibografía con la escala Jenvis integrada en instrumento. (Figura 22)

Figura 20. Imagen infrarroja de las GM proporcionada por el Keratograph 5M®

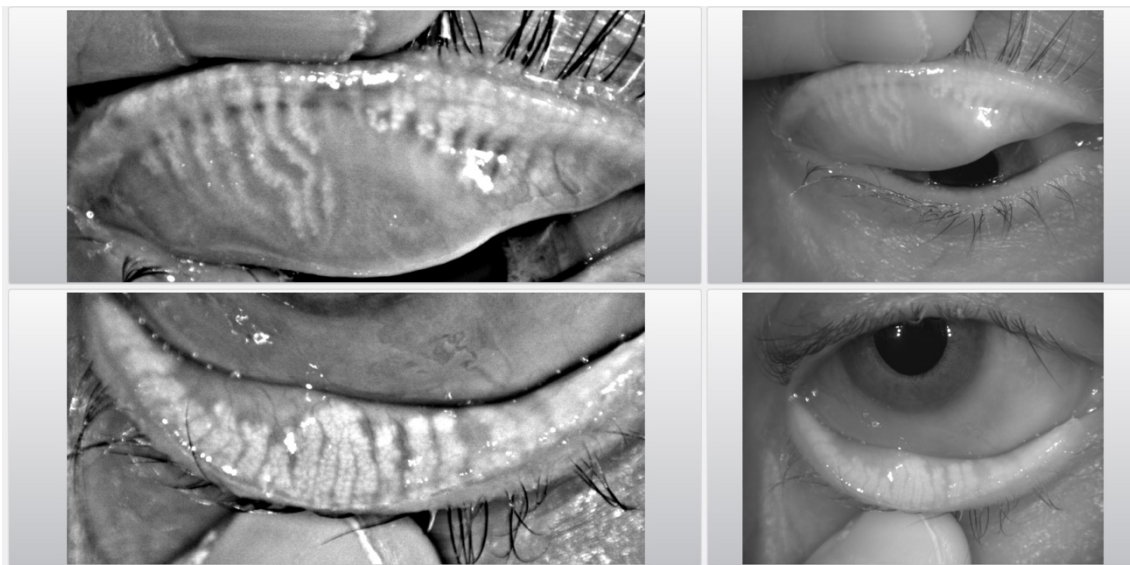


Figura 21. Selección de las áreas total y glandular mediante el programa ImageJ®

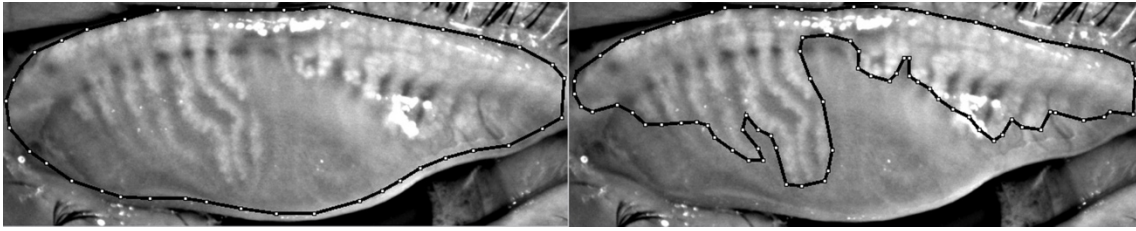
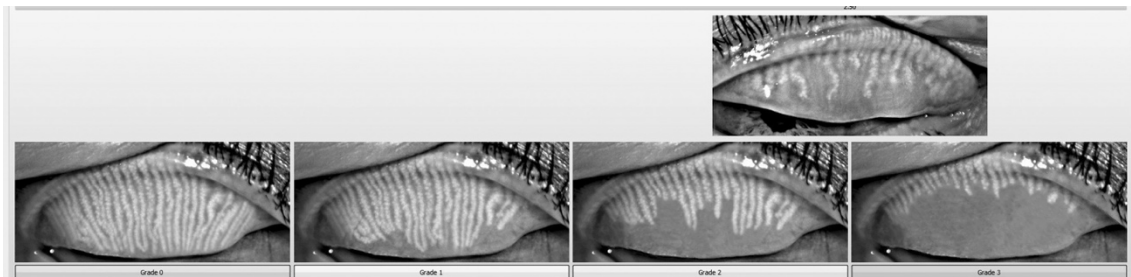


Figura 22. Escala de clasificación Jenvis proporcionada por Keratograph 5M®

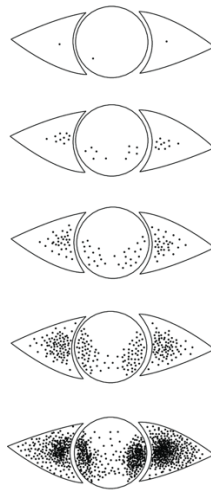


9.3.2.4. Biomicroscopía

Mediante biomicroscopía se evaluó el BUT, las tinciones corneales y conjuntivales, la LM y la exploración y expresión de las GM.

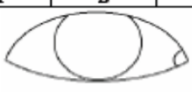
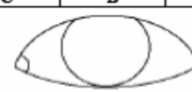
- *BUT*: con una pipeta se instilaron 5 μ l de fluoresceína al 2% sin anestésico en el saco conjuntival. Se tomaron 3 tiempos de medida de rotura de la película lagrimal y se calculó el tiempo promedio (en segundos).
- *Escala NEI/Industry workshop*: Se evaluó de 0 a 15 la tinción corneal con fluoresceína (5 μ l de fluoresceína al 2% sin anestésico). Se dividió la córnea en 5 cuadrantes: Temporal, Superior, Nasal, Inferior y Central. Se puntuó de 0 a 3 cada uno de ellos y se hizo la suma para obtener el total.
- *Escala de Oxford*: Se evaluó la tinción corneal y conjuntival instilando verde de lisamina al 0,5% mediante esta escala graduada de 0 a 5 (Figura 23). El grado 5 es una puntuación mayor a grado 4, aunque no esté representado en la figura.

Figura 23. Escala de Oxford. Grado 0, grado 1, grado 2, grado 3 y grado 4 de arriba abajo



- *Escala Van Bijsterveld*: evaluación de la tinción de la superficie ocular mediante verde de lisamina. Se puntúa de 0 a 3 la zona temporal, la zona nasal y la zona central y se suman obteniendo una puntuación total de 0 a 9 (Figura 24)

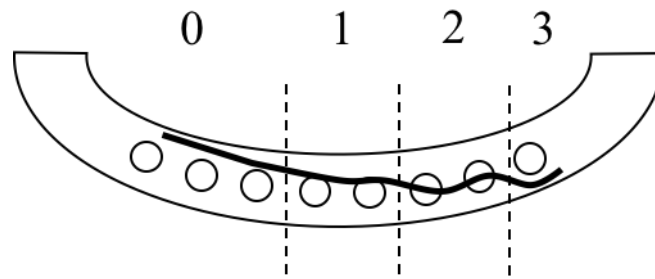
Figura 24. Anotación de la puntuación de la escala Van Bijsterveld

OD			OS		
Temporal bulbar conjunctiva	Corneal area	Nasal bulbar conjunctiva	Nasal bulbar conjunctiva	Corneal area	Temporal bulbar conjunctiva
A	B	C	C	B	A
					
A	B	C	C	B	A
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Global Score = A+B+C =			Global Score = C+B+A =		

0- No coloration;
 1- Some punctuations;
 2- Well defined punctuations;
 3- Total coloration

- *Línea de Marx (LM)*: se evaluó la línea de unión mucocutánea en función de la posición respecto a los orificios de drenaje de las GM. Se utilizó la instilación de verde de lisamina para diferenciar esta línea en el párpado inferior y se anotó de 0 a 3 en los cuadrantes nasal, central y temporal: 0 si se encontraba posterior a los orificios de las GM, 1 si tocaba parte de la línea con los orificios, 2 si discurría la línea por los orificios y 3 si se encontraba la línea anterior a los orificios de las GM.

Figura 25. Puntuación de la posición de la LM respecto a los orificios de Meibomio



(Imagen propia).

- *Exploración y expresión de las glándulas de Meibomio:* se empleó una torunda de algodón ejerciendo presión constante contra el tarso. Para clasificar el grado de obstrucción glandular se puntuó de 0 a 3 según la funcionalidad de las GM: grado 0 si funcionaban todas, grado 1 si funcionaban de 3 a 4, grado 2 si funcionaban de 1 a 2 y grado 3 si no funcionaba ninguna. Además, se puntuó la calidad de la secreción de 0 a 3 según si la calidad era normal, clara o transparente (grado 0), si la secreción era espesa o turbia (grado 1), si la secreción era granular, turbia con detritus (grado 2) o si la secreción era semisólida (grado 3).

9.3.2.5. Test de Schirmer

Para evaluar el flujo lagrimal reflejo realizamos la prueba de Schirmer I sin anestesia. Se instilaron 5 μ l de fluoresceína al 2%. Tras secar los fórnices conjuntivales, se colocaron las tiras de papel de Schirmer (Dina-Hitex spol s r.o.) de 5 mm de ancho y 30 mm de longitud en el margen inferior del párpado entre el medio y el tercio exterior del mismo. Se anotó el resultado al minuto y a los 5 minutos.

Para evaluar el flujo lagrimal basal realizamos el test de Schirmer I modificado con anestésico, instilando 5 μ l de Fluotest® (2,5 mg/ml Fluoresceína sódica + 4 mg/ml Oxibuprocainahidrocloruro, Alcon, España). Tras secar los fórnices conjuntivales, se colocaron las tiras de papel de Schirmer en el margen inferior del párpado entre el medio y el tercio exterior del mismo. Se anotó el resultado al minuto y a los 5 minutos.

9.3.2.6. Test de aclaramiento lagrimal

Para terminar con la primera parte del protocolo, se evaluó el aclaramiento de la SO mediante el método descrito por Prabhasawat.¹⁰⁷ Se instilaron 5 µl de Fluotest y se colocaron 3 tiras de Schirmer a los 10, 20 y 30 minutos de instilar la gota. Se definieron dos valores: 1 indicó aclaramiento (tira transparente) y 2 no aclaramiento (tira amarilla).

9.3.3. Protocolo de exploración de los parámetros de calidad óptica de la superficie ocular

La segunda visita se realizó a la semana de la evaluación clínica, para que las pruebas iniciales no alteraran a la calidad óptica de la SO. En esta visita se realizó una aberrometría de Hartmann Shack y una medida de la calidad óptica mediante la técnica de doble paso. Ambas pruebas se realizaron en la misma sala con temperatura y humedad de la sala constante, controladas mediante un termómetro higrómetro digital. Las medidas recogidas con los dos instrumentos se realizaron en condiciones mesópicas.

9.3.3.1. Aberrómetro KR-1W® (Topcon, Clichy, France).

Se tomaron 10 medidas de las aberraciones corneales durante 10 segundos, con pupila simulada de 4 mm y de 6 mm. Se pidió al paciente que realizase un parpadeo antes de la toma de medida y que no parpadeara durante la prueba.

Las aberraciones analizadas fueron:

- Astigmatismo
- De alto orden (HOA, Higher Order Aberrations).
- De alto orden: tercer orden (THIRD)
- De alto orden: cuarto orden (FORTH)

Figura 26. Medida de las aberraciones con KR-1W®

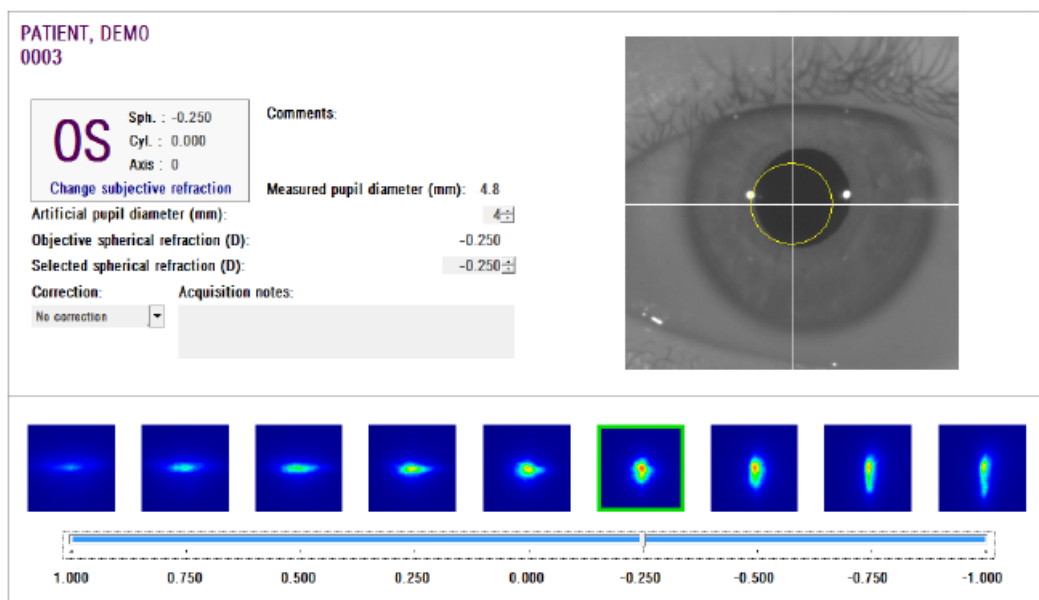


9.3.3.2. OQAS II®

Antes de iniciar con las medidas se realizó una refracción objetiva ya que es una condición del propio instrumento corregir con lentes ametropías miopías a partir de -8 D de esfera, hipermetropías a partir +6 D de esfera y astigmatismos iguales o superiores a -0,75 D de cilindro. En este estudio se corrigió a todos los pacientes el astigmatismo ya que de esfera no presentaban valores superiores a los nombrados. Se empleó una pupila de 4 mm para las mediciones.

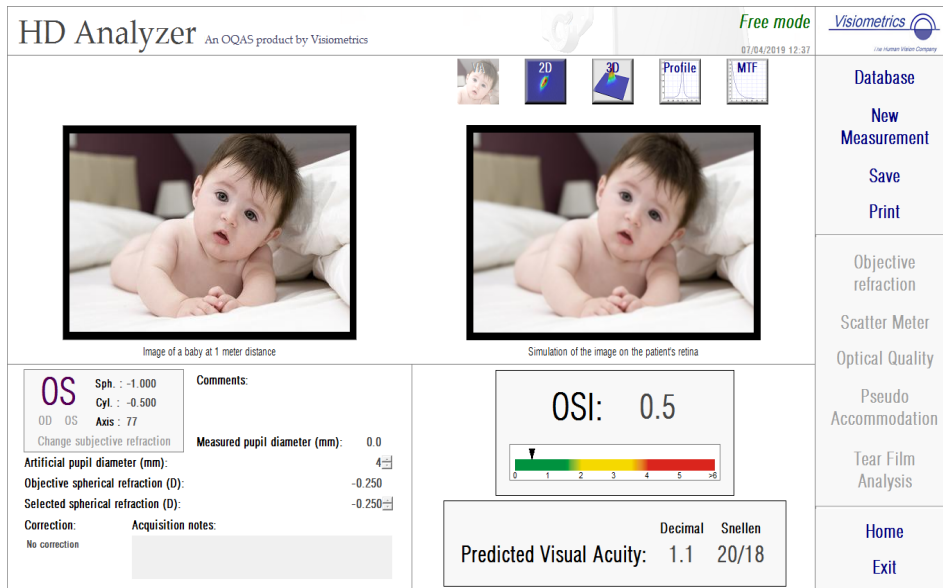
El protocolo del OQAS II® comienza con una refracción objetiva (*Objective Refraction*) donde encuentra el círculo de mínima confusión (CMC) para evitar el desenfoque en las posteriores medidas.

Figura 27. Medida del CMC para la corrección del desenfoque



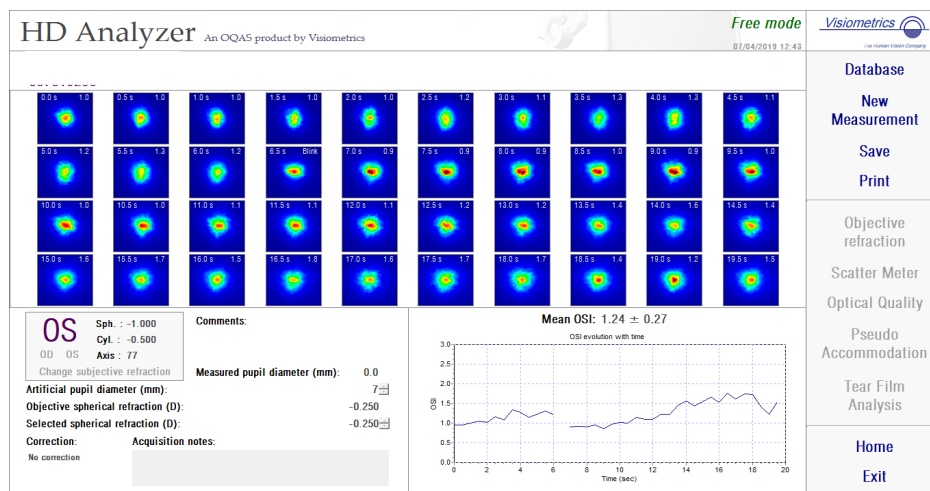
La siguiente medida que se realizó fue la medida del scattering (*Scatter Metter*). El instrumento capta 6 mediciones con las que calcula el grado de dispersión ocular total (OSI total). Con esta medida se obtuvieron los datos relativos a la anchura de la PSF radial y angular al 50% y al 10%, la AV simulada al 100%, al 20% y al 10% de contraste, el SR y la MTF cut-off.

Figura 28. Pantalla de visualización de los datos proporcionados por el modo Scatter Meter del OQAS II®



Lo siguiente que se obtuvo fue el análisis del OSI cada 0,5 segundos durante 20 segundos, lo que denominamos OSI Tear Film (OSI TF). Se pidió, al igual que en la aberrometría, que parpadearan justo antes de la medida. Se extrajo la media y desviación estándar de los 40 valores de OSITF que proporciona el OQAS-II®.

Figura 29. Medida del OSI lagrimal



En la parte superior se observan las imágenes de las 40 medidas que proporciona el instrumento y en la parte inferior la gráfica de los valores de OSI correspondientes a los 40 valores.

9.4. 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 Microsoft Excel (Microsoft Office 2011, Microsoft Corporation, Seattle, EEUU).

Se comprobó el ajuste a la normalidad de las variables a estudio mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, considerando diferencias significativas aquellas cuya p es inferior a 0,05. Como se encontraron más de 10 variables que no se ajustaban a la normalidad (es decir con $p < 0,05$), se empleó el test no paramétrico U de Mann Whitney para comparar variables cuantitativas entre dos grupos y test de S de Spearman para las correlaciones entre variables cuantitativas.

Para comparar las variables entre más de dos grupos se realizó el test no paramétrico de Kruskal Wallis. En este caso comparamos tres grupos por el tipo de tratamiento. Para conocer entre qué grupos existían diferencias significativas en las variables, se realizó un análisis Post-Hoc.

Se hizo una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, por lo que el valor de la p para considerar diferencias estadísticamente significativas fue inferior a 0,001.

10. Resultados

10.1. Análisis descriptivo: datos demográficos

10.1.1. Sexo

La muestra se dividió en dos grupos principales: Grupo Hipertensos oculares sin tratamiento o Grupo Control con 92 sujetos y Grupo Glaucoma o Grupo Estudio con 131 sujetos. En el grupo hipertensos un 38% fueron mujeres y un 62% hombres, y en el grupo glaucoma un 49% fueron hombres y un 51% mujeres. En la Tabla 2 se muestra la frecuencia y porcentaje de hombres y mujeres en el grupo control y en la Tabla 3 en el grupo estudio.

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de hombres y mujeres de los pacientes incluidos en el grupo Hipertensos

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	35	38
Masculino	57	62
Total	92	100

Gráfico 1. Distribución por sexo en el grupo de Hipertensos sin tratamiento

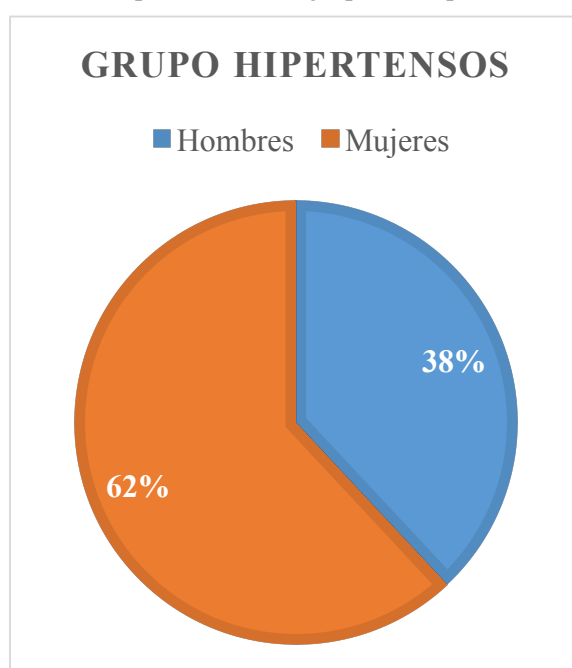
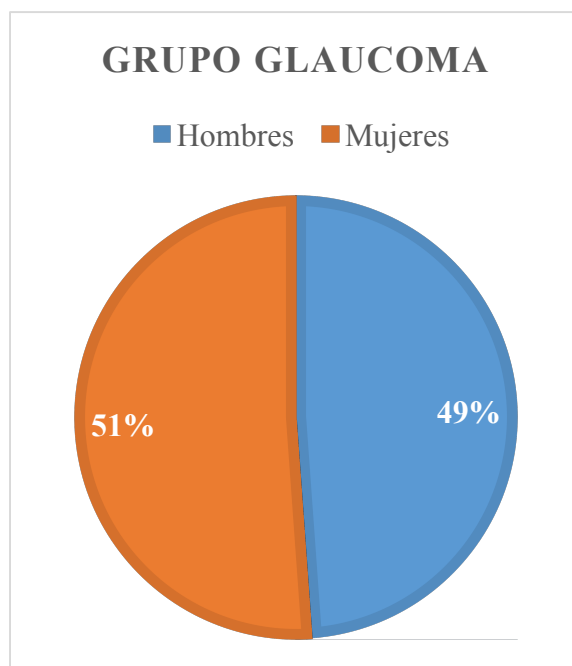


Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de hombres y mujeres de los pacientes incluidos en el grupo Glaucoma

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	64	49
Masculino	67	51
Total	131	100

Gráfico 2. Distribución por sexo del grupo Glaucoma



10.1.2. Edad

La media de edad en el grupo de Hipertensos sin tratamiento fue de 63,60 años frente a 64,71 años del grupo Glaucoma (P=0,316).

Tabla 4. Edad en años del grupo de Hipertensos sin tratamiento y del grupo Glaucoma

	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>Edad</i>	63,60 ± 7,15	64,71 ± 8,76	0,316

El grupo Glaucoma se agrupó en diferentes muestras según: la presencia o no de conservantes en el tratamiento (Tabla 5) y la instilación de uno o dos colirios hipotensores oculares (Tabla 6).

Tabla 5. Edad en años del grupo glaucoma con tratamiento sin conservantes y grupo glaucoma con presencia de conservantes en el tratamiento

	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>Edad</i>	62,00 ± 8,81	63,56 ± 7,95	0,076

Tabla 6. Edad en años del grupo glaucoma con 1 Colirio de tratamiento y 2 Colirios de tratamiento

	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>Edad</i>	63,32 ± 8,96	65,51 ± 7,57	0,061

Además, se dividió la muestra de glaucoma por el tipo de principio activo en el tratamiento en 4 grupos como se ha descrito en el material y métodos. El grupo Tratamiento 4 (ausencia de prostaglandinas en el tratamiento) presentó un tamaño de sólo 9 sujetos, por lo que se decidió excluir este grupo de los análisis estadísticos.

Tabla 7. Edad en años del grupo glaucoma Tratamiento 1 (únicamente prostaglandinas) y Tratamiento 2 (prostaglandinas en combinación con otro principio activo diferente)

	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	P
<i>Edad</i>	64,89 ± 10,64	63,86 ± 6,85	0,651

Tabla 8. Edad en años del grupo glaucoma Tratamiento 1 (únicamente prostaglandinas) y Tratamiento 3 (prostaglandinas en combinación con más de un principio activo)

	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>Edad</i>	64,89 ± 10,64	64,00 ± 7,42	0,453

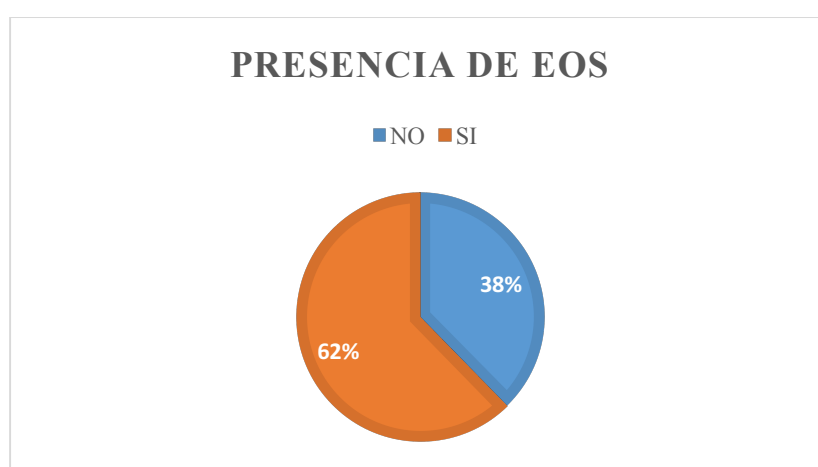
Tabla 9. Edad en años del grupo glaucoma Tratamiento 2 (prostaglandinas en combinación con otro principio activo) y Tratamiento 3 (prostaglandinas en combinación con más de un principio activo)

	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>Edad</i>	63,86 ± 6,85	64,00 ± 7,42	0,731

10.1.3. Diagnóstico EOS

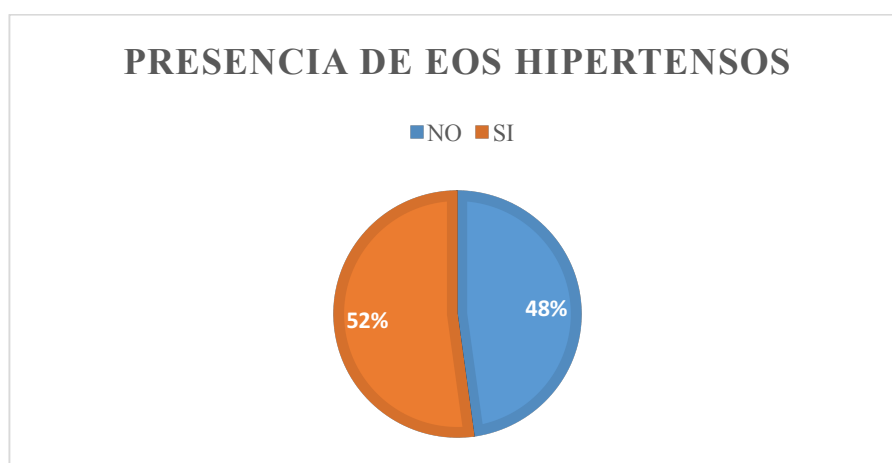
Como ya se ha comentado en la introducción, el DEWSII define la enfermedad de ojo seco como una enfermedad multifactorial, caracterizada por síntomas oculares, hiperosmolaridad lagrimal, inestabilidad lagrimal, daño en la superficie ocular y anomalías neurosensoriales. En base a esta definición obtuvimos la presencia o no de ojo seco en cada paciente con las variables sintomatología, tinción con escala Oxford, osmolaridad lagrimal y NIBUT. En el gráfico 3 se muestra el porcentaje de pacientes que presentaron ojo seco (62%) y los que no presentaron ojo seco (38%).

Gráfico 3. Presencia de la EOS en toda la muestra



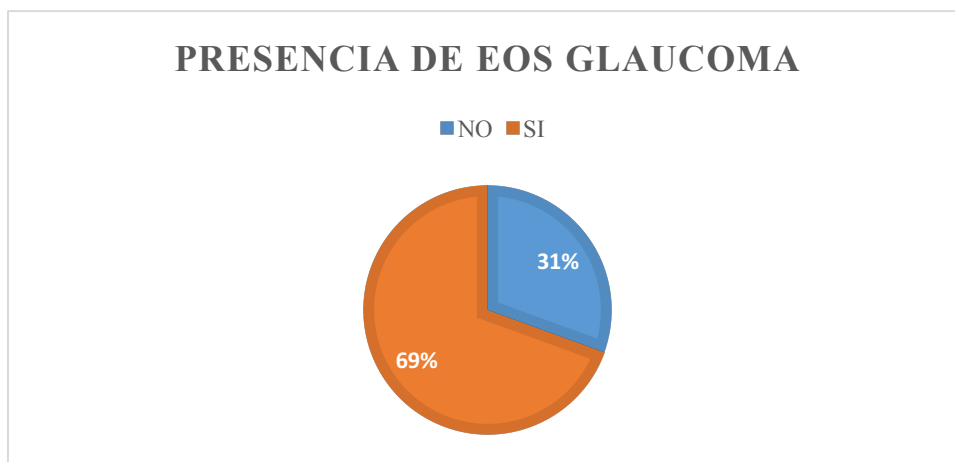
Al dividir la muestra entre los dos grupos principales, encontramos un 48% de pacientes hipertensos sin tratamiento que no presentaron ojo seco frente a un 52% que si presentaron la enfermedad. (Gráfico 4)

Gráfico 4. Presencia de la EOS en el grupo Hipertensos



En el grupo Glaucoma, observamos un 31% de sujetos que no presentaron EOS y un 69 % en los que se presentó la enfermedad.

Gráfico 5. Presencia de la EOS en el grupo Glaucoma



Se obtuvo también el porcentaje de presencia de EOS en cada subgrupo de glaucoma. (Tabla 10)

Tabla 10. Presencia de la EOS en los subgrupos de tratamiento para el glaucoma en porcentajes

	No presencia de EOS (%)	Sí presencia de EOS (%)
<i>No conservantes</i>	34	66
<i>Si conservantes</i>	29	71
<i>1 Colirio</i>	35	65
<i>2 Colirios</i>	27	73
<i>Tratamiento 1</i>	39	61
<i>Tratamiento 2</i>	32	68
<i>Tratamiento 3</i>	28	72

10.2. Análisis de los parámetros biológicos de la superficie ocular

Se compararon todas las variables a estudio agrupadas en: análisis de la sintomatología mediante cuestionarios de calidad de vida, análisis de las medidas automatizadas de la superficie ocular, análisis de las tinciones vitales de la superficie ocular, análisis de la secreción de las glándulas de Meibomio y análisis de la producción y aclaramiento lagrimal.

10.2.1. Grupo Hipertensos sin tratamiento frente al grupo Glaucoma

Análisis de la sintomatología mediante cuestionarios de calidad de vida.

En la tabla 11 se observan valores de sintomatología superiores en el grupo glaucoma exceptuando la frecuencia de los síntomas en el cuestionario SANDE. La mayor significación estadística se encuentra en la gravedad de los síntomas del cuestionario SANDE ($P < 0,001$).

Tabla 11. Comparación de los cuestionarios de calidad de vida OSDI (grado y puntuación) y SANDE (frecuencia y gravedad de los síntomas) entre el grupo de Hipertensos oculares y el grupo glaucoma

	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>OSDI Grado</i>	1,14±1,26	1,60±1,16	0,006*
<i>OSDI (%)</i>	21,00±20,14	25,69±19,00	0,016*
<i>SANDE frecuencia (cm)</i>	4,10±3,10	4,93±2,60	0,230
<i>SANDE gravedad (cm)</i>	2,65±2,47	4,00±2,72	<0,001**

(**): significación estadística $< 0,001$, (*): significación estadística $< 0,05$, OSDI: Ocular Surface Disease Index, %: porcentaje, SANDE: Symptom Assessment in Dry Eye, cm: centímetros

Análisis de las medidas automatizadas de la superficie ocular.

En la tabla 12 se muestra los valores de osmolaridad lagrimal, la altura del menisco nasal, central y temporal, el primer tiempo de rotura lagrimal y el promedio (NIBUT), la interferometría lagrimal, el grado de hiperemia y el grado y porcentaje de la depleción de las GM. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,001$) en TMH en el lado nasal y temporal siendo inferiores los valores en el Grupo Glaucoma, en la hiperemia, tanto en promedio como en cada sector los valores fueron mayores en el grupo glaucoma, y en el porcentaje de depleción de las GM del párpado superior, obteniendo un porcentaje de depleción mayor en el grupo glaucoma respecto al de hipertensos.

Tabla 12. Comparación de la osmolaridad lagrimal y de los parámetros de superficie ocular obtenidos con Keratograph® entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>Osmolaridad (mOsm/L)</i>	309,15±12,24	305,76±12,18	0,008*
<i>TMH Nasal (mm)</i>	0,61±0,29	0,35±0,19	<0,001**
<i>TMH Central (mm)</i>	0,37±0,15	0,33±0,19	0,005*
<i>TMH Temporal (mm)</i>	0,58±0,19	0,37±0,17	<0,001**
<i>NIBUT 1^{er} tiempo (s)</i>	9,84±5,28	10,12±5,21	0,584
<i>NIBUT Promedio (s)</i>	13,19±4,93	13,40±4,84	0,730
<i>Interferometría (nm)</i>	99,29±43,85	88,28±47,05	0,042*
<i>Hiperemia Promedio</i>	1,06±0,31	1,40±0,50	<0,001**
<i>Hiperemia BT</i>	1,04±0,32	1,37±0,59	<0,001**
<i>Hiperemia BN</i>	1,15±0,37	1,50±0,55	<0,001**
<i>Hiperemia LT</i>	0,68±0,24	0,98±0,46	<0,001**
<i>Hiperemia LN</i>	0,71±0,26	0,95±0,43	<0,001**
<i>Meibografía % PS</i>	22,32±12,66	32,87±21,14	<0,001**
<i>Meibografía % PI</i>	18,23±15,90	25,28±21,18	0,017*
<i>Meibografía grado PS</i>	1,35±0,85	1,76±0,85	0,002*
<i>Meibografía grado PI</i>	1,19±0,91	1,23±1,00	0,978

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, TMH: Tear Meniscus Height (altura del menisco lagrimal), NIBUT: No-invasive Breakup Time, BT: Bulbar Temporal, BN: Bulbar Nasal, LT: Limbar Temporal, LN: Limbar Nasal, PS: Párpado Superior, PI: Párpado Inferior, mOsm/L: miliosmoles litro, mm: milímetros, s:

segundos, nm: nanómetros, %: porcentaje.

Análisis de las tinciones vitales de la superficie ocular

En la tabla 13 se muestran las pruebas de rotura de la película lagrimal (BUT), las tinciones con fluoresceína y verde de lisamina mediante las escalas NEI, OXFORD y Van Bijsterveld y la LM en tres sectores: Marx nasal, Marx central y Marx temporal. Encontramos diferencias significativas en la escala de tinción NEI y OXFORD (P=0,001), con valores superiores de tinción en el Grupo Glaucoma frente al Grupo Hipertensos, así como en la escala Van Bijsterveld aunque la significación fue menor (P=0,025).

Tabla 13. Comparación del BUT en segundos, las tinciones de la superficie ocular y la línea de Marx entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>BUT (s)</i>	4,56±3,00	4,64±3,10	0,888
<i>NEI</i>	1,52±1,55	4,37±2,61	<0,001**
<i>OXFORD</i>	0,77±0,80	1,49±1,13	<0,001**
<i>Van Bijsterveld</i>	1,40±1,30	1,91±1,57	0,025*
<i>Marx Nasal</i>	0,85±0,94	0,68±0,88	0,152
<i>Marx Central</i>	0,90±0,97	1,02±0,89	0,242
<i>Marx Temporal</i>	1,53±1,08	1,63±0,92	0,478

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, BUT: Breakup Time, NEI: National Eye Institute, s: segundos.

Análisis de la secreción de las glándulas de Meibomio

En la tabla 14 se muestra la cantidad y calidad del meibum en la expresión de las GM. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambas con una P<0,001.

Tabla 14. Comparación de la secreción de las glándulas de Meibomio entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>Meibum Cantidad</i>	0,59±0,67	1,11±0,82	<0,001**
<i>Meibum Calidad</i>	0,47±0,54	0,85±0,59	<0,001**

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05.

Análisis de la producción y aclaramiento lagrimal

En el análisis de la producción lagrimal refleja y basal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 15). En cuanto al aclaramiento lagrimal, a los 20 y 30 minutos encontramos diferencias significativas (P= 0,015 y P=0,022 respectivamente) con valores mayores en el grupo Glaucoma, indicando un retraso en el aclaramiento en el Grupo de Glaucoma respecto al Grupo de Hipertensos.

Tabla 15. Comparación de la secreción lagrimal refleja y basal y el aclaramiento lagrimal entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>Schirmer Reflejo 1' (mm)</i>	8,45±7,19	9,96±7,64	0,094
<i>Schirmer Reflejo 5' (mm)</i>	19,36±10,71	21,41±10,02	0,133
<i>Schirmer Basal 1' (mm)</i>	5,07±4,55	5,85±4,44	0,087
<i>Schirmer Basal 5' (mm)</i>	13,89±8,69	15,12±8,03	0,121
<i>Aclaramiento 10'</i>	1,06±0,23	1,10±0,33	0,252
<i>Aclaramiento 20'</i>	1,46±0,50	1,62±0,53	0,015*
<i>Aclaramiento 30'</i>	1,73±0,45	1,87±0,40	0,003*

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm: milímetros.

10.2.2. Grupo Tratamiento Sin conservantes frente al grupo Tratamiento con Conservantes

Análisis de la sintomatología mediante cuestionarios de calidad de vida.

No se encontraron diferencias significativas en la sintomatología con ninguno de los dos cuestionarios entre el grupo de glaucoma con tratamiento sin conservantes y el grupo tratado con conservantes (Tabla 16).

Tabla 16. Comparación de los cuestionarios de calidad de vida OSDI (grado y puntuación) y SANDE (frecuencia y gravedad de los síntomas) entre el grupo de glaucoma Sin conservantes y con Conservantes

	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>OSDI Grado</i>	1,76±1,24	1,58±1,13	0,340
<i>OSDI (%)</i>	28,34±20,82	25,13±18,21	0,522
<i>SANDE frecuencia (cm)</i>	5,30±2,91	4,85±2,52	0,336
<i>SANDE gravedad (cm)</i>	4,34±2,79	3,93±2,72	0,491

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05. , OSDI: Ocular Surface Disease Index, %: porcentaje, SANDE: Symptom Assessment in Dry Eye, cm: centímetros

Análisis de las medidas automatizadas de la superficie ocular.

En la tabla 17 se muestran las medidas automatizadas de la superficie ocular. Encontramos valores significativamente mayores en la altura del menisco nasal (P<0,001) y temporal (P=0,036) en el grupo sin conservantes. La hiperemia en promedio (P=0,010), la hiperemia bulbar temporal (P=0,043) y la hiperemia bulbar nasal (P=0,005) fue mayor en el grupo conservantes respecto al grupo sin conservantes.

Tabla 17. Comparación de la osmolaridad lagrimal y de los parámetros de superficie ocular obtenidos con Keratograph® entre el grupo Sin conservantes y con Conservantes

	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>Osmolaridad (mOsm/L)</i>	304,61±13,59	306,19±11,42	0,440
<i>TMH Nasal (mm)</i>	0,44±0,22	0,32±0,19	<0,001**
<i>TMH Central (mm)</i>	0,37±0,24	0,32±0,16	0,496
<i>TMH Temporal (mm)</i>	0,44±0,22	0,35±0,15	0,036*
<i>NIBUT 1^{er} tiempo (s)</i>	10,18±5,08	10,08±5,26	0,760
<i>NIBUT Promedio (s)</i>	12,75±4,74	13,69±4,79	0,211
<i>Interferometría (nm)</i>	89,61±44,18	88,79±47,95	0,807
<i>Hiperemia Promedio</i>	1,22±0,44	1,47±0,50	0,010*
<i>Hiperemia BT</i>	1,22±0,56	1,43±0,58	0,043*
<i>Hiperemia BN</i>	1,27±0,47	1,58±0,54	0,005*
<i>Hiperemia LT</i>	0,90±0,44	1,01±0,46	0,159
<i>Hiperemia LN</i>	0,83±0,38	0,99±0,43	0,083
<i>Meibografía % PS</i>	28,64±18,06	34,26±21,70	0,162
<i>Meibografía % PI</i>	28,64±18,06	24,43±22,06	0,250
<i>Meibografía grado PS</i>	1,51±0,68	1,83±0,90	0,088
<i>Meibografía grado PI</i>	1,21±0,89	1,21±1,03	0,811

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, TMH: Tear Meniscus Height (altura del menisco lagrimal), NIBUT: No-invasive Breakup Time, BT: Bulbar Temporal, BN: Bulbar Nasal, LT: Limbar Temporal, LN: Limbar Nasal, PS: Párpado Superior, PI: Párpado Inferior, mOsm/L: miliosmoles litro, mm: milímetros, s:

segundos, nm: nanómetros, %: porcentaje.

Análisis de las tinciones vitales de la superficie ocular

La tabla 18 muestra una significación estadística en la línea de Marx central (P<0,001) y temporal (P=0,003), indicando los valores superiores una anteriorización de la misma en el Grupo Conservantes respecto al Grupo Sin conservantes.

Tabla 18. Comparación del BUT en segundos, las tinciones de la superficie ocular y la línea de Marx entre el grupo de glaucoma Sin conservantes y con Conservantes

	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>BUT (s)</i>	3,91±2,01	4,84±3,34	0,228
<i>NEI</i>	3,71±1,97	4,48±2,81	0,191
<i>OXFORD</i>	1,39±1,24	1,54±1,07	0,398
<i>Van Bijsterveld</i>	2,26±1,97	1,81±1,41	0,312
<i>Marx Nasal</i>	0,42±0,68	0,79±0,93	0,051
<i>Marx Central</i>	0,58±0,72	1,20±0,90	<0,001**
<i>Marx Temporal</i>	1,24±1,10	1,81±0,81	0,003*

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, BUT: Breakup Time, NEI: National Eye Institute, s: segundos.

Análisis de la secreción de las glándulas de Meibomio

El Grupo Sin conservantes mostró un mayor funcionamiento en la cantidad de glándulas de Meibomio respecto al Grupo Conservantes (P=0,009) (tabla 19).

Tabla 19. Comparación de la secreción de las glándulas de Meibomio entre el grupo de glaucoma Sin conservantes y el grupo glaucoma con Conservantes

	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>Meibum Cantidad</i>	0,81±0,74	1,22±0,80	0,009*
<i>Meibum Calidad</i>	0,92±0,55	0,85±0,62	0,438

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05.

Análisis de la producción y aclaramiento lagrimal

Respecto al test de Schirmer y al aclaramiento lagrimal, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (tabla 20).

Tabla 20. Comparación de la secreción lagrimal refleja y basal y el aclaramiento lagrimal entre el grupo de glaucoma Sin conservantes y el grupo glaucoma con Conservantes

	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>Schirmer Reflejo 1' (mm)</i>	10,37±7,00	9,80±7,84	0,505
<i>Schirmer Reflejo 5' (mm)</i>	23,61±10,01	20,77±9,93	0,118
<i>Schirmer Basal 1' (mm)</i>	6,18±4,37	5,75±4,39	0,496
<i>Schirmer Basal 5' (mm)</i>	16,32±7,31	14,93±8,37	0,217
<i>Aclaramiento 10'</i>	1,08±0,28	1,10±0,34	0,697
<i>Aclaramiento 20'</i>	1,59±0,50	1,62±0,55	0,602
<i>Aclaramiento 30'</i>	1,95±0,23	1,84±0,44	0,224

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm:

milímetros.

10.2.3. Grupo glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento frente al grupo glaucoma con 2 Colirios en el tratamiento

Análisis de la sintomatología mediante cuestionarios de calidad de vida.

En la tabla 21 se muestran los cuestionarios de calidad de vida OSDI y SANDE, no encontrando diferencias significativas entre ellos.

Tabla 21. Comparación de los cuestionarios de calidad de vida OSDI (grado y puntuación) y SANDE (frecuencia y gravedad de los síntomas) entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma con 2 Colirios en el tratamiento

	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>OSDI Grado</i>	1,65±1,23	1,54±1,10	0,537
<i>OSDI (%)</i>	26,26±19,97	25,06±18,35	0,948
<i>SANDE frecuencia (cm)</i>	5,10±2,52	4,85±2,66	0,611
<i>SANDE gravedad (cm)</i>	4,06±2,84	3,99±2,64	0,895

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05. , OSDI: Ocular Surface Disease Index, %: porcentaje, SANDE: Symptom Assessment in Dry Eye, cm: centímetros

Análisis de las medidas automatizadas de la superficie ocular.

En la tabla 22 se observa que existieron diferencias significativas en la hiperemia en promedio (P<0,001) y en la hiperemia bulbar nasal (P<0,001) entre el grupo de glaucoma en tratamiento con un colirio y el grupo glaucoma con dos colirios en el tratamiento. Además, presentaron una significación estadística P<0,05 la hiperemia BT (P=0,002), la hiperemia LT (P=0,025) y la hiperemia LN (P=0,002). En los cinco valores de hiperemia se encontraron valores superiores en el Grupo 2 Colirios respecto al de 1 Colirio.

Tabla 22. Comparación de la osmolaridad lagrimal y de los parámetros de superficie ocular obtenidos con Keratograph® entre el grupo 1 Colirio y el grupo 2 Colirios

	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>Osmolaridad (mOsm/L)</i>	305,03±12,32	306,49±12,17	0,510
<i>TMH Nasal (mm)</i>	0,36±0,16	0,33±0,22	0,074
<i>TMH Central (mm)</i>	0,33±0,19	0,33±0,18	0,788
<i>TMH Tempora l(mm)</i>	0,40±0,19	0,35±0,16	0,052
<i>NIBUT 1^{er} tiempo (s)</i>	10,96±5,63	9,46±4,78	0,127
<i>NIBUT Promedio (s)</i>	13,80±5,24	13,05±4,52	0,431
<i>Interferometría (nm)</i>	93,75±45,85	83,36±48.16	0,155
<i>Hiperemia Promedio</i>	1,20±0,42	1,58±0,51	<0,001**
<i>Hiperemia BT</i>	1,21±0,53	1,52±0,60	0,002*
<i>Hiperemia BN</i>	1,24±0,44	1,71±0,53	<0,001**
<i>Hiperemia LT</i>	0,90±0,43	1,06±0,48	0,025*
<i>Hiperemia LN</i>	0,82±0,38	1,06±0,44	0,002*
<i>Meibografía % PS</i>	30,56±20,36	34,64±21,86	0,277
<i>Meibografía % PI</i>	27,24±19,28	23,67±22,86	0,122
<i>Meibografía grado PS</i>	1,64±0,72	1,84±0,93	0,263
<i>Meibografía grado PI</i>	1,26±0,99	1,20±1,02	0,677

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, TMH: Tear Meniscus Height (altura del menisco lagrimal), NIBUT: No-invasive Breakup Time, BT: Bulbar Temporal, BN: Bulbar Nasal, LT: Limbar Temporal, LN: Limbar Nasal, PS: Párpado Superior, PI: Párpado Inferior, mOsm/L: miliosmoles litro, mm: milímetros, s:

segundos, nm: nanómetros, %: porcentaje.

Análisis de las tinciones vitales de la superficie ocular

En el grupo 2 Colirios en el tratamiento se observaron valores superiores de la línea de Marx en la zona temporal (P<0,001) y central (P=0,012) respecto al Grupo 1 Colirio (Tabla 23).

Tabla 23. Comparación del BUT en segundos, las tinciones de la superficie ocular y la línea de Marx entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>BUT (s)</i>	4,13±2,34	5,09±3,60	0,131
<i>NEI</i>	4,02±1,89	4,67±3,10	0,401
<i>OXFORD</i>	1,33±1,08	1,63±1,16	0,112
<i>Van Bijsterveld</i>	2,30±1,88	1,59±1,17	0,045*
<i>Marx Nasal</i>	0,50±0,79	0,81±0,93	0,057
<i>Marx Central</i>	0,80±0,82	1,20±0,92	0,012*
<i>Marx Temporal</i>	1,32±0,97	1,90±0,81	<0,001**

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, BUT: Breakup Time, NEI: National Eye Institute, s: segundos.

Análisis de la secreción de las glándulas de Meibomio

En el análisis de la secreción de las GM no encontramos diferencias significativas ni en la cantidad de glándulas que funcionan ni en la calidad del meibum entre los grupos 1 Colirio de tratamiento y 2 Colirios de tratamiento (Tabla 24).

Tabla 24. Comparación de la secreción de las glándulas de Meibomio entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>Meibum Cantidad</i>	1,02±0,77	1,17±0,85	0,368
<i>Meibum Calidad</i>	0,78±0,52	0,91±0,64	0,290

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05.

Análisis de la producción y aclaramiento lagrimal

Respecto al test de Schirmer y al test de aclaramiento lagrimal, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (Tabla 25).

Tabla 25. Comparación de la secreción lagrimal refleja y basal y el aclaramiento lagrimal entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>Schirmer Reflejo 1' (mm)</i>	9,38±8,13	10,56±7,22	0,153
<i>Schirmer Reflejo 5' (mm)</i>	21,00±11,01	21,86±9,21	0,742
<i>Schirmer Basal 1' (mm)</i>	5,31±4,39	6,37±4,42	0,165
<i>Schirmer Basal 5' (mm)</i>	13,69±7,26	16,36±8,52	0,063
<i>Aclaramiento 10'</i>	1,07±0,26	1,13±0,38	0,304
<i>Aclaramiento 20'</i>	1,56±0,50	1,66±0,56	0,167
<i>Aclaramiento 30'</i>	1,89±0,31	1,84±0,47	0,810

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm: milímetros.

10.2.4. Grupo Tratamiento 1 frente a Tratamiento 2 frente a Tratamiento 3

Al comparar los tres grupos de tratamiento de la muestra de Glaucoma, no encontramos ninguna diferencia significativa en la sintomatología mediante cuestionarios de calidad de vida ni en la secreción de las GM (Tabla 26 y 29 respectivamente).

Análisis de la sintomatología mediante cuestionarios de calidad de vida.

Tabla 26. Comparación de los cuestionarios de calidad de vida OSDI (grado y puntuación) y SANDE (frecuencia y gravedad de los síntomas) entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>OSDI Grado</i>	1,64±1,31	1,54±1,10	1,56±1,12	0,899
<i>OSDI (%)</i>	24,09±17,79	22,62±13,81	25,35±18,7	0,926
<i>SANDE frecuencia (cm)</i>	5,48±2,26	4,40±2,76	4,81±2,63	0,365
<i>SANDE gravedad (cm)</i>	3,87±2,76	3,88±2,65	3,91±2,56	0,969

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05. , OSDI: Ocular Surface Disease Index, %: porcentaje, SANDE: Symptom Assessment in Dry Eye, cm: centímetros

Análisis de las medidas automatizadas de la superficie ocular.

En la Tabla 27 observamos que existen diferencias significativas leves en la TMH nasal ($P=0,015$) y temporal ($P=0,011$) mostrando una mayor altura del menisco en el grupo Tratamiento 1, tratado únicamente con prostaglandinas.

En la interferometría también se observan unas diferencias estadísticamente significativas pero leves ($P=0,033$) con unos valores decrecientes conforme aumenta la combinación de principios activos en el tratamiento; el grupo Tratamiento 3 presenta un valor de interferometría menor que el grupo Tratamiento 2 y este un valor menor que el grupo Tratamiento 1.

Las diferencias estadísticas más fuertes se encuentran en el grado de hiperemia promedio ($P<0,001$), BT ($P=0,001$), BN ($P<0,001$) y LN ($P=0,001$). Tras el análisis post-hoc, las diferencias significativas en la hiperemia promedio se dieron entre el grupo Tratamiento 1 y Tratamiento 3; y entre el grupo Tratamiento 2 y el grupo Tratamiento 3. No existieron diferencias entre los grupos de Tratamiento 1 y 2. En cuanto al enrojecimiento bulbar temporal existieron diferencias entre los grupos Tratamiento 2 y Tratamiento 3. En el enrojecimiento bulbar nasal se encontraron diferencias entre todas las comparaciones y en el enrojecimiento limbar nasal hubo diferencias entre los grupos Tratamiento 2 y Tratamiento 3.

Los valores mayores se encontraron en todas las variables de hiperemia en el grupo Tratamiento 3, es decir, en el grupo con más principios activos en el tratamiento.

Tabla 27. Comparación de la osmolaridad lagrimal y de los parámetros de superficie ocular obtenidos con Keratograph® entre los grupos de glaucoma por tratamiento

	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>Osmolaridad (mOsm/L)</i>	304,71±11,91	302,79±12,2	307,2±11,76	0,401
<i>TMH Nasal (mm)</i>	0,39±0,17	0,29±0,13	0,34±0,22	0,015*
<i>TMH Central (mm)</i>	0,36±0,23	0,26±0,08	0,34±0,19	0,063
<i>TMH Temporal(mm)</i>	0,44±0,22	0,32±0,14	0,35±0,16	0,011*
<i>NIBUT 1^{er} tiempo (s)</i>	10,59±5,22	11,31±5,88	9,65±5,09	0,325
<i>NIBUT Promedio (s)</i>	13,61±4,78	14,05±5,43	13,26±4,69	0,790
<i>Interferometría (nm)</i>	103,93±38,71	90,00±46,90	78,86±47,89	0,033*
<i>Hiperemia Promedio</i>	1,23±0,40	1,12±0,41	1,62±0,50	<0,001**
<i>Hiperemia BT</i>	1,25±0,56	1,13±0,52	1,56±0,59	0,001**
<i>Hiperemia BN</i>	1,30±0,41	1,14±0,41	1,73±0,54	<0,001**
<i>Hiperemia LT</i>	0,96±0,51	0,81±0,36	1,08±0,48	0,023*
<i>Hiperemia LN</i>	0,88±0,38	0,74±0,31	1,07±0,45	0,001**
<i>Meibografía % PS</i>	35,08±26,57	24,89±11,73	36,33±21,44	0,105
<i>Meibografía % PI</i>	32,66±16,70	19,30±16,55	23,37±23,04	0,010*
<i>Meibografía grado PS</i>	1,60±0,77	1,73±0,67	1,87±0,94	0,417
<i>Meibografía grado PI</i>	1,54±0,93	1,05±0,96	1,13±1,01	0,900

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, TMH: Tear Meniscus Height (altura del menisco lagrimal), NIBUT: No-invasive Breakup Time, BT: Bulbar Temporal, BN: Bulbar Nasal, LT: Limbar Temporal, LN: Limbar Nasal, PS: Párpado Superior, PI: Párpado Inferior, mOsm/L: miliosmoles litro, mm: milímetros, s:

segundos, nm: nanómetros, %: porcentaje.

Análisis de las tinciones vitales de la superficie ocular

La LM mostró valores superiores en el grupo Tratamiento 3 que en los otros dos grupos de tratamiento, con una significación estadística <0,05 en el cuadrante nasal (P=0,044) y temporal (P=0,024) (tabla 28).

Tabla 28. Comparación del BUT en segundos, las tinciones de la superficie ocular y la línea de Marx entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>BUT (s)</i>	4,27±2,12	4,19±2,69	4,86±3,22	0,324
<i>NEI</i>	4,07±1,96	3,89±2,45	4,56±2,98	0,717
<i>OXFORD</i>	1,25±1,17	1,32±0,82	1,65±1,17	0,157
<i>Van Bijsterveld</i>	1,86±1,84	2,18±1,59	1,68±1,20	0,376
<i>Marx Nasal</i>	0,68±0,77	0,39±0,83	0,88±0,94	0,044*
<i>Marx Central</i>	0,82±0,86	0,86±0,80	1,18±0,93	0,118
<i>Marx Temporal</i>	1,32±1,06	1,46±0,92	1,85±0,81	0,024*

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, BUT: Breakup Time,

NEI: National Eye Institute, s: segundos.

Análisis de la secreción de las glándulas de Meibomio (tabla 29)

Tabla 29. Comparación de la secreción de las glándulas de Meibomio entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>Meibum Cantidad</i>	0,96±0,79	0,96±0,79	1,27±0,81	0,155
<i>Meibum Calidad</i>	0,86±0,59	0,79±0,42	0,91±0,66	0,792

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05.

Análisis de la producción y aclaramiento lagrimal (tabla 30)

Tabla 30. Comparación de la secreción lagrimal refleja y basal y el aclaramiento lagrimal entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>Schirmer Reflejo 1' (mm)</i>	9,07±7,54	9,12±9,03	6,86±4,78	0,178
<i>Schirmer Reflejo 5' (mm)</i>	20,86±11,31	20,19±10,98	17,21±8,78	0,708
<i>Schirmer Basal 1' (mm)</i>	4,54±3,73	4,54±3,98	6,39±5,68	0,033*
<i>Schirmer Basal 5' (mm)</i>	13,14±6,79	11,50±5,67	17,21±8,78	0,006*
<i>Aclaramiento 10'</i>	1,12±0,33	1,04±0,19	1,12±0,37	0,479
<i>Aclaramiento 20'</i>	1,69±0,47	1,57±0,50	1,62±0,58	0,651
<i>Aclaramiento 30'</i>	1,92±0,27	1,86±0,36	1,83±0,48	0,741

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm: milímetros.

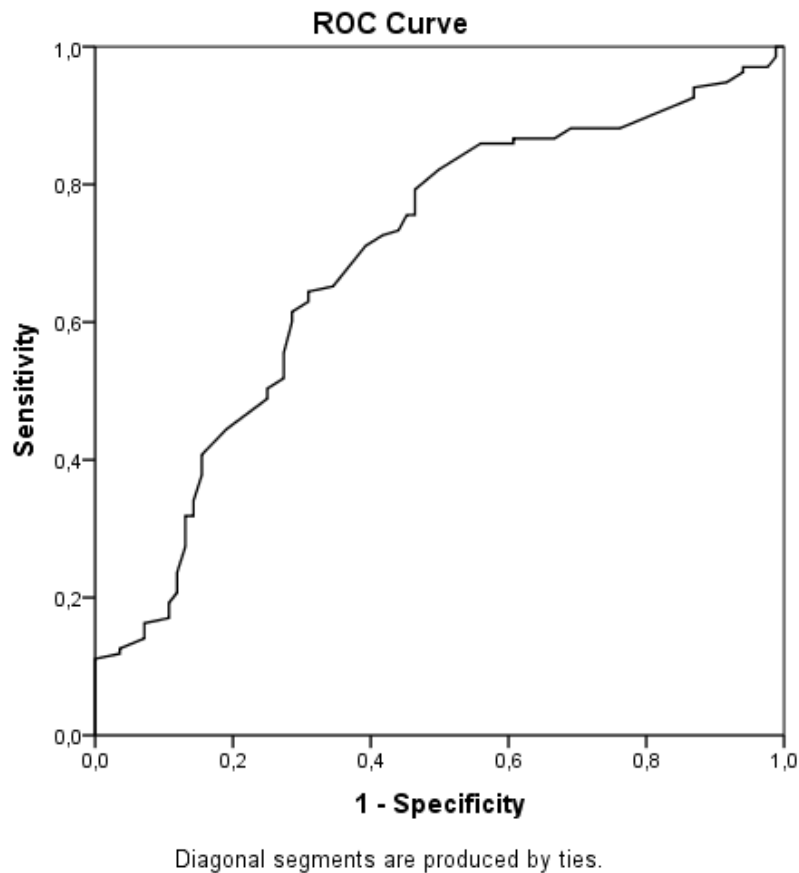
10.2.5. Regresión logística para la detectar la presencia de ojo seco mediante los parámetros biológicos de la superficie ocular

Se realizaron dos regresiones logísticas para encontrar los parámetros que tenían la capacidad predictiva para detectar la enfermedad de ojo seco relacionado con los parámetros biológicos de la superficie ocular: la primera de ellas en el grupo Glaucoma y la segunda en el grupo Hipertensos. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros para detectar la presencia de ojo seco en ambos grupos por separado, así que realizamos una tercera regresión con todos los sujetos de la muestra.

Encontramos 4 parámetros que detectan la presencia de EOS: la LM central ($P=0,004$), la LM temporal ($P=0,049$), la cantidad de expresión del meibum ($P=0,046$) y la calidad de expresión del meibum ($P=0,47$).

En la figura 30 se observa el área bajo la curva de características operativas del receptor (ROC), que fue de 0,992.

Figura 30. Área bajo la curva ROC de los parámetros biológicos de la superficie ocular



10.3. Análisis de los parámetros de calidad óptica de la superficie ocular

10.3.1. Grupo Hipertensos sin tratamiento frente al Grupo Glaucoma

En las tablas 31 y 32 se muestra la RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos con pupila de 4 y 6 mm respectivamente entre el Grupo Hipertensos y el Grupo Glaucoma. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos diámetros de pupila con valores de astigmatismo corneal mayores en el grupo glaucoma.

En las tablas 33 y 34 se observan las RMS de las aberraciones de alto orden corneal (HOA) y en las tablas 35 y 36 las aberraciones de tercer orden en 4 y 6 mm de pupila. Tanto en las HOA como en las aberraciones de tercer orden se encontraron valores significativamente mayores en el grupo glaucoma frente al grupo hipertensos. Las diferencias estadísticas más significativas se encuentran en las aberraciones de tercer orden en pupila de 6 mm.

En cuanto a las aberraciones de cuarto orden (tablas 37 y 38) y a los valores de calidad óptica obtenidos con el OQAS II® (tabla 39) no se encontraron diferencias significativas.

Aberrómetro KR-1W®

Los resultados del aberrometría corneal en 10 segundos con pupilas de 4 y 6 mm se muestran en las tablas 31-38 y en los gráficos 6-13.

Tabla 31. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

<i>Astigmatismo-4 mm</i>	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>Astigmatismo-1</i>	-0,97±0,80	-1,18±0,84	0,034*
<i>Astigmatismo-2</i>	-0,94±0,80	-1,19±0,86	0,014*
<i>Astigmatismo-3</i>	-0,93±0,79	-1,17±0,86	0,012*
<i>Astigmatismo-4</i>	-0,94±0,80	-1,18±0,83	0,008*
<i>Astigmatismo-5</i>	-0,92±0,81	-1,16±0,81	0,008*
<i>Astigmatismo-6</i>	-0,92±0,80	-1,15±0,79	0,005*
<i>Astigmatismo-7</i>	-0,92±0,80	-1,17±0,80	0,006*
<i>Astigmatismo-8</i>	-0,89±0,75	-1,16±0,79	0,002*
<i>Astigmatismo-9</i>	-0,88±0,73	-1,20±0,83	0,002*
<i>Astigmatismo-10</i>	-0,96±0,78	-1,16±0,80	0,036*

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm: milímetros.

Tabla 32. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6 mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

<i>Astigmatismo-6 mm</i>	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>Astigmatismo-1</i>	-0,77±0,71	-1,00±0,73	0,005*
<i>Astigmatismo-2</i>	-0,68±0,62	-1,00±0,93	0,003*
<i>Astigmatismo-3</i>	-0,69±0,60	-1,07±0,92	<0,001**
<i>Astigmatismo-4</i>	-0,73±0,66	-1,01±0,82	0,003*
<i>Astigmatismo-5</i>	-0,71±0,63	-1,11±1,20	0,004*
<i>Astigmatismo-6</i>	-0,76±0,73	-0,98±1,01	0,011*
<i>Astigmatismo-7</i>	-0,70±0,62	-0,96±0,84	0,008*
<i>Astigmatismo-8</i>	-0,67±0,60	-1,05±0,96	<0,001**
<i>Astigmatismo-9</i>	-0,66±0,63	-0,99±0,78	<0,001**
<i>Astigmatismo-10</i>	-0,72±0,60	-0,95±0,69	0,005*

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm: milímetros.

Gráfico 6. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

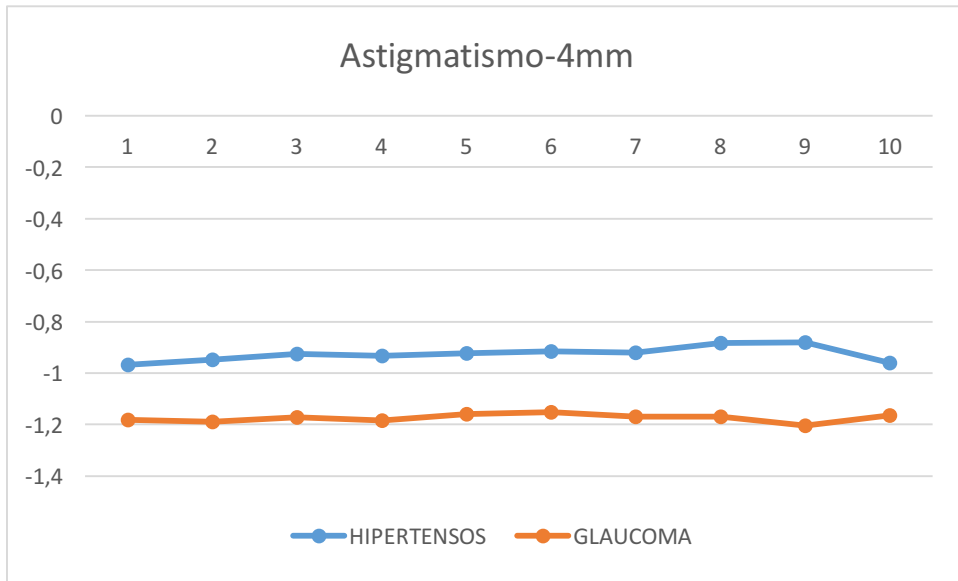


Gráfico 7. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

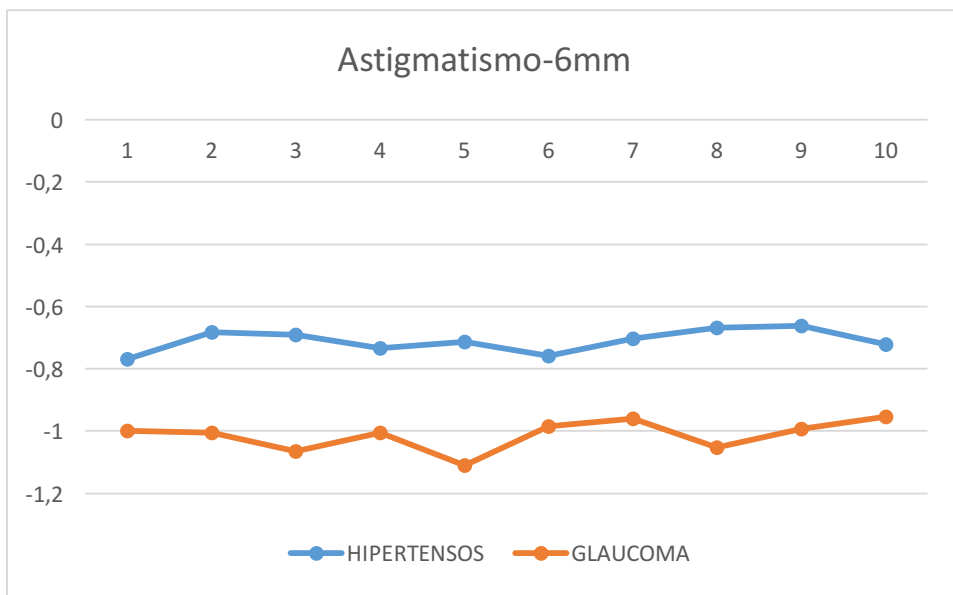


Tabla 33. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

<i>HOA-4 mm</i>	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>HOA -1</i>	0,18±0,12	0,22±0,13	0,003*
<i>HOA -2</i>	0,18±0,12	0,23±0,18	0,002*
<i>HOA -3</i>	0,18±0,11	0,22±0,13	0,003*
<i>HOA -4</i>	0,18±0,10	0,22±0,11	0,004*
<i>HOA -5</i>	0,17±0,07	0,22±0,12	<0,001**
<i>HOA -6</i>	0,18±0,13	0,22±0,13	0,001 **
<i>HOA -7</i>	0,18±0,08	0,23±0,15	0,002*
<i>HOA -8</i>	0,17±0,07	0,23±0,15	0,002*
<i>HOA -9</i>	0,17±0,08	0,23±0,13	0,001 **
<i>HOA -10</i>	0,20±0,16	0,23±0,14	0,007*

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, HOA: Higher Order Aberrations, mm: milímetros.

Tabla 34. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

<i>HOA-6 mm</i>	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>HOA -1</i>	0,56±0,38	0,87±0,87	0,001**
<i>HOA -2</i>	0,50±0,18	0,86±0,96	0,002*
<i>HOA -3</i>	0,51±0,19	0,81±0,82	0,005*
<i>HOA -4</i>	0,60±0,52	0,92±1,09	0,004*
<i>HOA -5</i>	0,57±0,46	1,04±1,46	<0,001**
<i>HOA -6</i>	0,63±0,79	0,88±1,11	0,002*
<i>HOA -7</i>	0,58±0,43	0,95±1,14	0,005*
<i>HOA -8</i>	0,59±0,55	0,94±1,23	0,004*
<i>HOA -9</i>	0,59±0,63	0,83±0,82	0,005*
<i>HOA -10</i>	0,60±0,53	0,95±1,04	0,007*

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, HOA: Higher Order Aberrations, mm: milímetros.

Gráfico 8. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

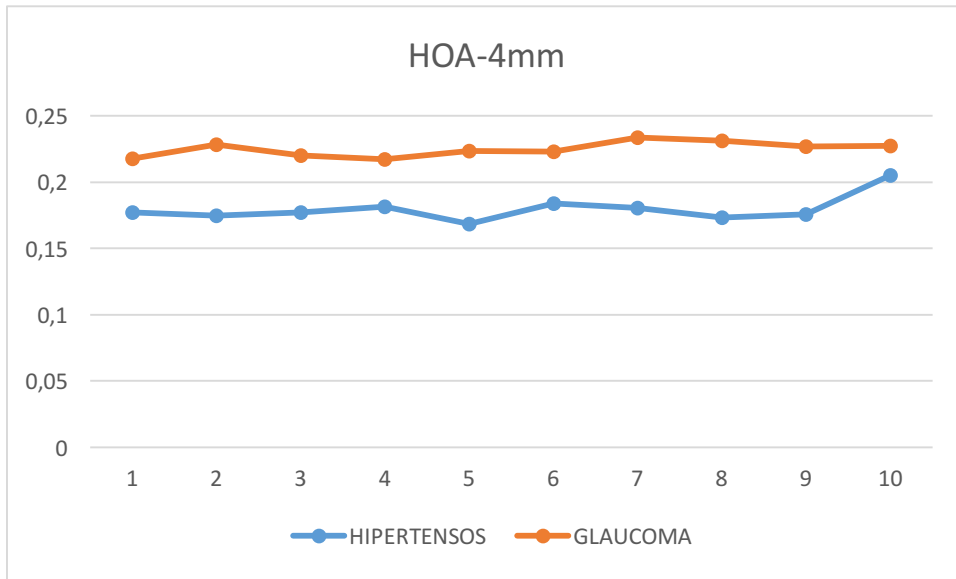


Gráfico 9. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

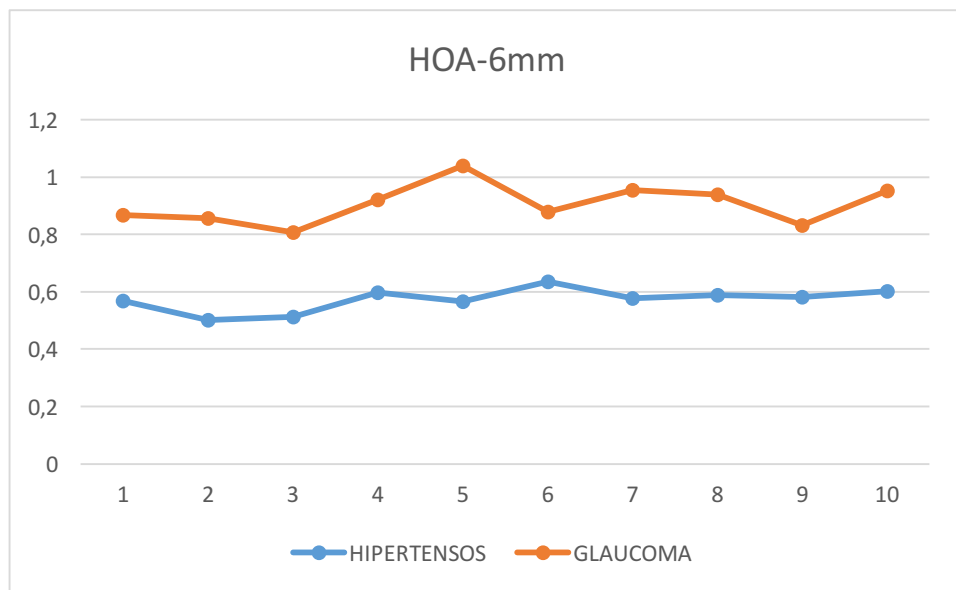


Tabla 35. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

<i>THIRD-4 mm</i>	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>THIRD -1</i>	0,16±0,12	0,19±0,11	0,005*
<i>THIRD -2</i>	0,15±0,12	0,19±0,11	0,003*
<i>THIRD -3</i>	0,15±0,12	0,19±0,11	0,004*
<i>THIRD -4</i>	0,15±0,07	0,19±0,10	0,002*
<i>THIRD -5</i>	0,14±0,07	0,20±0,11	<0,001**
<i>THIRD -6</i>	0,14±0,06	0,20±0,11	<0,001**
<i>THIRD -7</i>	0,15±0,08	0,20±0,13	0,001**
<i>THIRD -8</i>	0,14±0,07	0,19±0,11	0,001**
<i>THIRD -9</i>	0,15±0,08	0,20±0,12	<0,001**
<i>THIRD -10</i>	0,17±0,14	0,20±0,12	0,004*

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, THIRD: Tercer orden, mm: milímetros.

Tabla 36. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

<i>THIRD-6 mm</i>	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>THIRD -1</i>	0,39±0,37	0,58±0,58	<0,001**
<i>THIRD -2</i>	0,33±0,16	0,60±0,67	<0,001**
<i>THIRD -3</i>	0,34±0,17	0,64±0,79	<0,001**
<i>THIRD -4</i>	0,40±0,40	0,64±0,75	<0,001**
<i>THIRD -5</i>	0,37±0,30	0,73±1,04	<0,001**
<i>THIRD -6</i>	0,43±0,55	0,62±0,85	<0,001**
<i>THIRD -7</i>	0,38±0,30	0,67±0,84	<0,001**
<i>THIRD -8</i>	0,40±0,39	0,67±0,89	0,001**
<i>THIRD -9</i>	0,40±0,45	0,64±0,78	<0,001**
<i>THIRD -10</i>	0,40±0,35	0,65±0,70	0,002*

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, THIRD: Tercer orden, mm: milímetros.

Gráfico 10. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

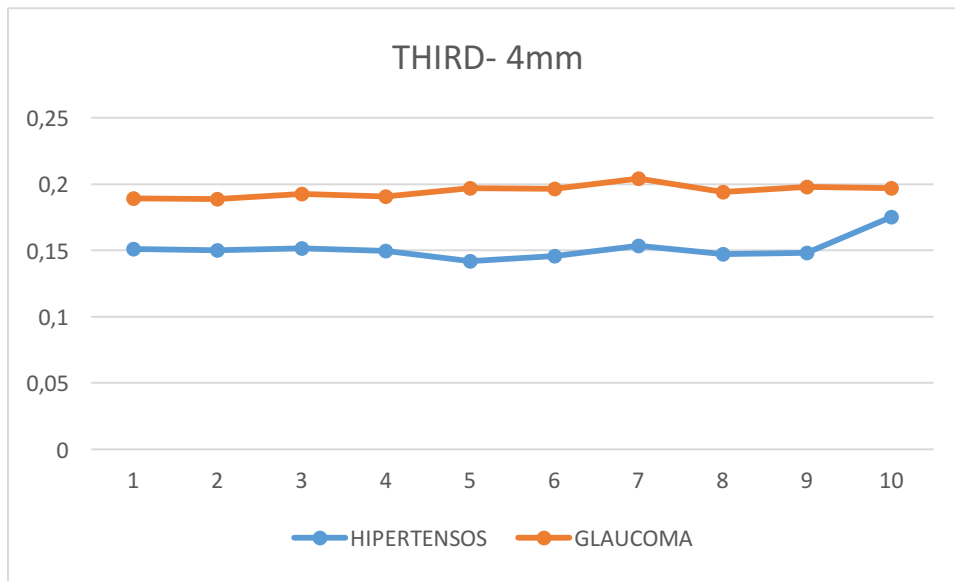


Gráfico 11. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

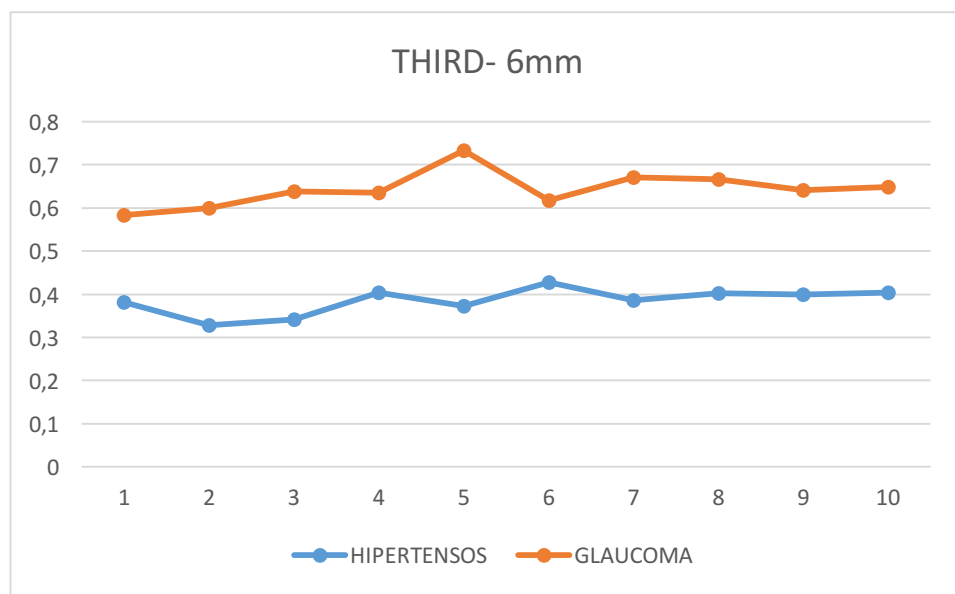


Tabla 37. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

<i>FORTH-4 mm</i>	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>FORTH -1</i>	0,08±0,04	0,10±0,08	0,045*
<i>FORTH -2</i>	0,08±0,03	0,10±0,10	0,125
<i>FORTH -3</i>	0,09±0,11	0,10±0,07	0,047*
<i>FORTH -4</i>	0,09±0,08	0,10±0,06	0,301
<i>FORTH -5</i>	0,08±0,04	0,10±0,07	0,137
<i>FORTH -6</i>	0,08±0,04	0,10±0,07	0,329
<i>FORTH -7</i>	0,09±0,04	0,11±0,08	0,186
<i>FORTH -8</i>	0,08±0,03	0,10±0,08	0,060
<i>FORTH -9</i>	0,08±0,04	0,10±0,07	0,093
<i>FORTH -10</i>	0,10±0,07	0,11±0,08	0,358

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, FORTH: Cuarto orden, mm: milímetros.

Tabla 38. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

<i>FORTH-6 mm</i>	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>FORTH -1</i>	0,36±0,22	0,49±0,48	0,352
<i>FORTH -2</i>	0,32±0,09	0,56±0,78	0,260
<i>FORTH -3</i>	0,33±0,11	0,63±0,91	0,128
<i>FORTH -4</i>	0,37±0,26	0,54±0,62	0,201
<i>FORTH -5</i>	0,36±0,23	0,60±0,82	0,065
<i>FORTH -6</i>	0,39±0,42	0,50±0,61	0,444
<i>FORTH -7</i>	0,37±0,26	0,60±0,83	0,476
<i>FORTH -8</i>	0,36±0,27	0,53±0,67	0,238
<i>FORTH -9</i>	0,36±0,34	0,52±0,65	0,141
<i>FORTH -10</i>	0,37±0,28	0,55±0,58	0,272

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, FORTH: Cuarto orden, mm: milímetros.

Gráfico 12. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

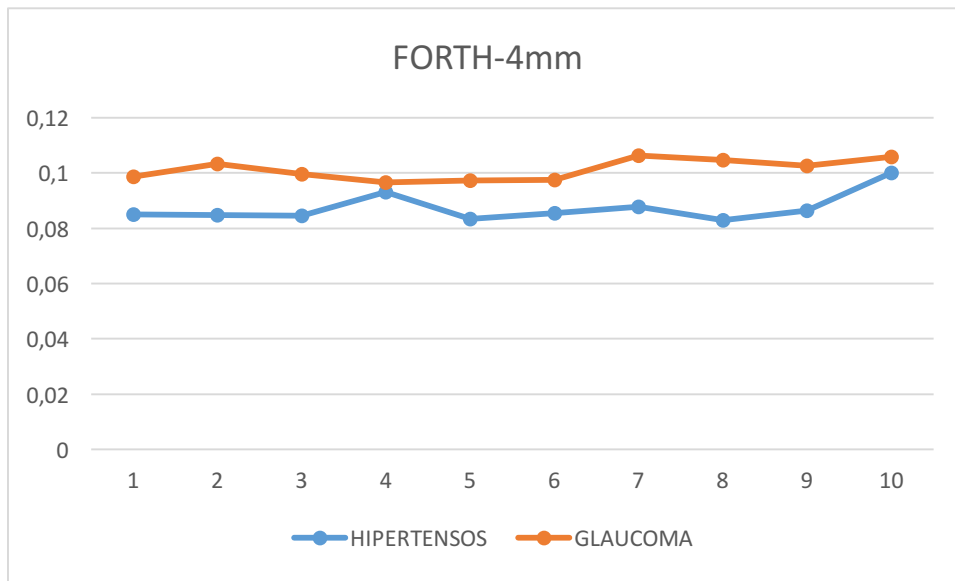
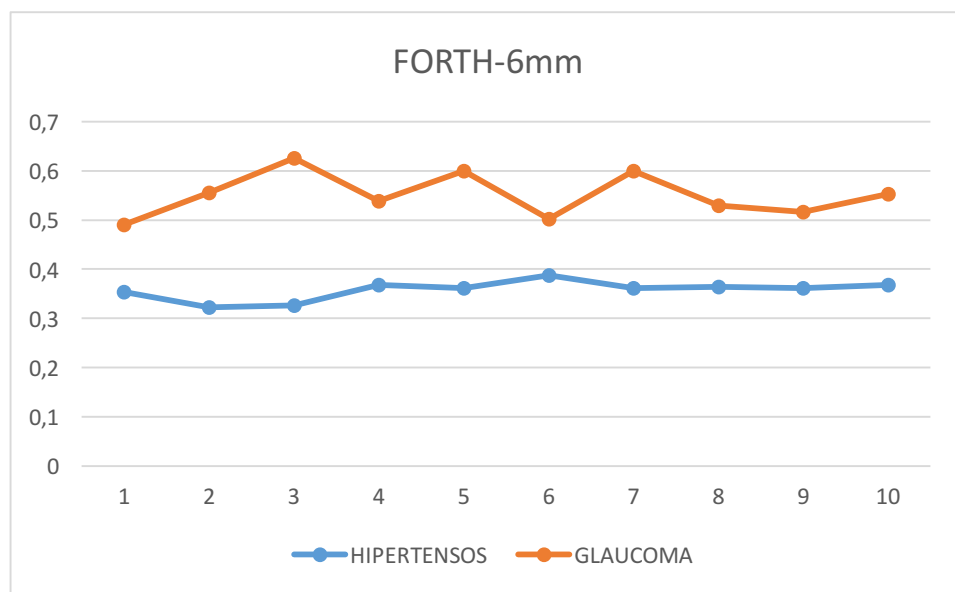


Gráfico 13. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma



OQAS II®

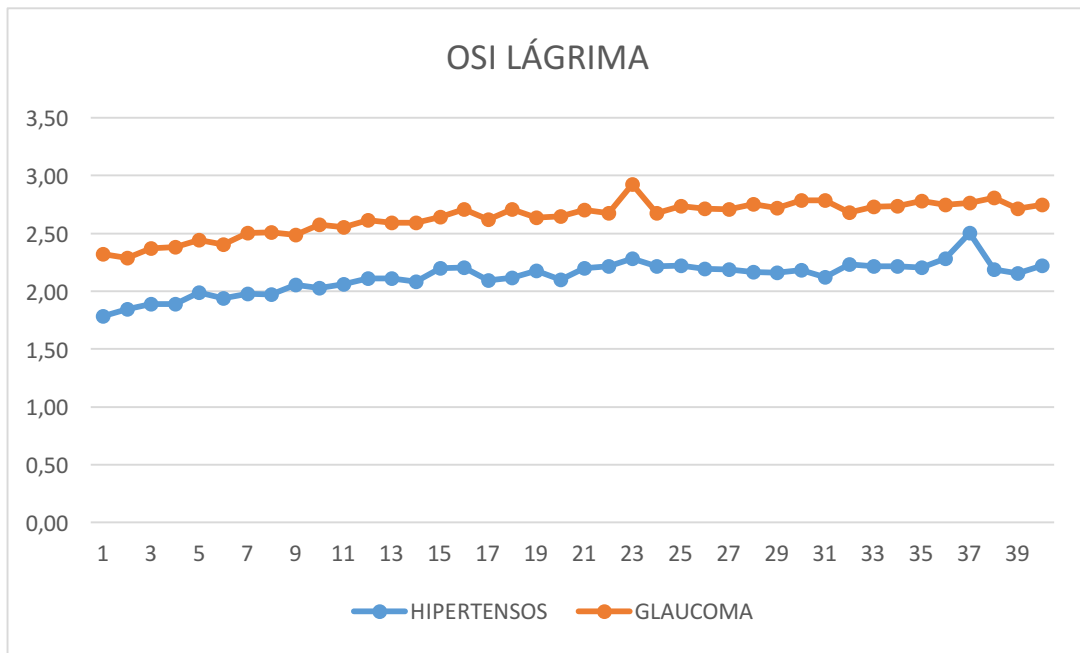
Los resultados de calidad óptica mediante técnica de doble paso entre el grupo Hipertensos sin tratamiento y el grupo Glaucoma se muestran en la tablas 39 y en el gráfico 14.

Tabla 39. Variables de calidad óptica aportadas por el OQAS II® entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma

	Grupo Hipertensos (n=92)	Grupo Glaucoma (n=131)	P
<i>OSI</i>	1,46±1,19	1,59±1,48	0,663
<i>PSF Rad 50%</i>	4,81±2,20	4,85±2,88	0,698
<i>PSF Rad 10%</i>	18,08±10,15	17,62±10,67	0,775
<i>PSF Ang 50%</i>	4,91±2,30	5,26±3,67	0,763
<i>PSF Ang 10%</i>	18,95±10,92	19,18±12,47	0,958
<i>AV 100%</i>	0,96±0,39	1,10±1,96	0,847
<i>AV 20%</i>	0,68±0,28	0,63±0,27	0,329
<i>AV 9%</i>	0,41±0,16	0,38±0,15	0,223
<i>SR</i>	0,16±0,05	0,15±0,05	0,193
<i>MTF cut-off</i>	28,82±11,61	27,59±11,51	0,651
<i>OSI TF</i>	2,30±1,58	2,43±1,94	0,920
<i>SD OSI TF</i>	0,46±0,53	0,45±0,57	0,695

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, OSI: Objective Scatter Index, PSF: Point Spread Function, Rad: radial, Ang: angular, AV: Agudeza Visual, SR: Strehl ratio, MTF: Función de Transferencia de Modulación, TF: Tear Film, SD: Standard Deviation.

Gráfico 14. . Medida del OSI lagrimal en 20 segundos cada 0,5 segundos en el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma



10.3.2. Grupo Tratamiento sin conservantes frente al grupo Tratamiento con conservantes

En las tablas 40 y 41 se muestran los valores de astigmatismo corneal en 4 y 6 mm de pupila. Todos los valores indicaron una mayor cantidad de astigmatismo corneal en el grupo Conservantes, pero únicamente se encontraron dos valores de astigmatismo con diferencias de $P < 0,05$ en el segundo 5 ($P=0,042$) y en el segundo 8 ($P=0,025$).

El resto de tablas no mostraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento sin conservantes frente a los que empleaban conservantes ni en las HOA (tablas 42 y 43), ni en las aberraciones de tercer orden (tablas 44 y 45), ni en las de cuarto orden (46 y 47).

En cuanto a los valores de calidad óptica aportados por el OQAS II® (tabla 48) se observa una diferencia en la AV al 100% de contraste ($P=0,030$) y en el SR ($P=0,033$) siendo menor en el grupo con conservantes. El SR nos indica que a menor valor mayor cantidad de aberraciones en el sistema óptico.

Aberrómetro KR-1W®

Los resultados de aberrometría corneal en 10 segundos con pupilas de 4 y 6 mm se muestran en las tablas 40-47 y en los gráficos 15-22.

Tabla 40. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

<i>Astigmatismo-4 mm</i>	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>Astigmatismo-1</i>	-0,90±0,60	-1,27±0,89	0,058
<i>Astigmatismo-2</i>	-1,07±0,83	-1,23±0,87	0,254
<i>Astigmatismo-3</i>	-0,99±0,64	-1,23±0,91	0,251
<i>Astigmatismo-4</i>	-0,98±0,63	-1,25±0,88	0,179
<i>Astigmatismo-5</i>	-0,95±0,63	-1,23±0,86	0,116
<i>Astigmatismo-6</i>	-0,94±0,57	-1,22±0,84	0,131
<i>Astigmatismo-7</i>	-0,93±0,54	-1,25±0,87	0,087
<i>Astigmatismo-8</i>	-0,92±0,52	-1,25±0,85	0,086
<i>Astigmatismo-9</i>	-0,93±0,53	-1,29±0,89	0,099
<i>Astigmatismo-10</i>	-0,95±0,54	-1,22±0,85	0,227

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm: milímetros.

Tabla 41. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

<i>Astigmatismo-6 mm</i>	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>Astigmatismo-1</i>	-0,85±0,61	-1,05±0,77	0,253
<i>Astigmatismo-2</i>	-1,15±1,40	-0,95±0,69	0,675
<i>Astigmatismo-3</i>	-1,07±1,16	-1,07±0,82	0,404
<i>Astigmatismo-4</i>	-0,73±0,45	-1,10±0,89	0,074
<i>Astigmatismo-5</i>	-0,86±1,23	-1,19±1,18	0,042*
<i>Astigmatismo-6</i>	-0,69±0,41	-1,09±1,14	0,058
<i>Astigmatismo-7</i>	-0,77±0,57	-1,03±0,92	0,180
<i>Astigmatismo-8</i>	-0,79±0,71	-1,15±1,03	0,025*
<i>Astigmatismo-9</i>	-0,73±0,39	-1,09±0,86	0,093
<i>Astigmatismo-10</i>	-0,75±0,46	-1,02±0,74	0,122

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm: milímetros.

Gráfico 15. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

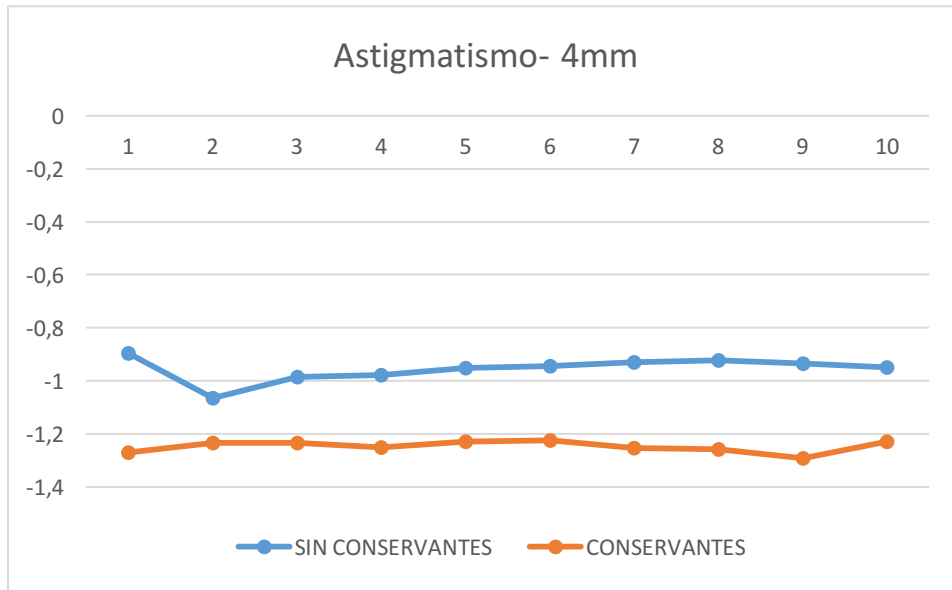


Gráfico 16. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

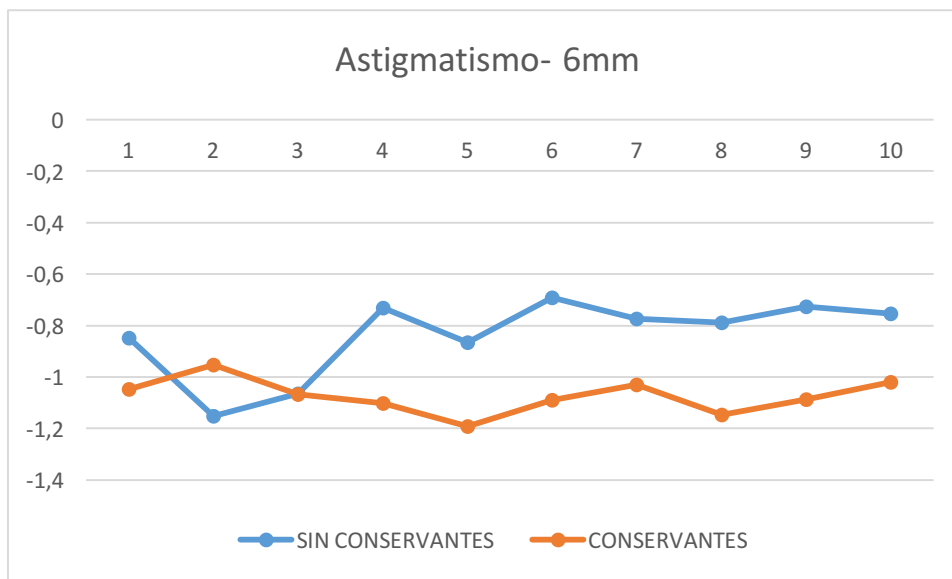


Tabla 42. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

<i>HOA-4 mm</i>	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>HOA -1</i>	0,20±0,08	0,22±0,14	0,833
<i>HOA -2</i>	0,26±0,28	0,22±0,13	0,278
<i>HOA -3</i>	0,21±0,08	0,22±0,14	0,712
<i>HOA -4</i>	0,21±0,07	0,22±0,12	0,672
<i>HOA -5</i>	0,21±0,08	0,22±0,14	0,600
<i>HOA -6</i>	0,21±0,06	0,23±0,15	0,859
<i>HOA -7</i>	0,20±0,07	0,24±0,17	0,731
<i>HOA -8</i>	0,21±0,08	0,24±0,17	0,755
<i>HOA -9</i>	0,21±0,08	0,23±0,15	0,752
<i>HOA -10</i>	0,20±0,08	0,24±0,15	0,605

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, HOA: Higher Order Aberrations, mm: milímetros.

Tabla 43. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

<i>HOA-6 mm</i>	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>HOA -1</i>	0,91±0,86	0,85±0,88	0,985
<i>HOA -2</i>	1,06±1,38	0,79±0,77	0,475
<i>HOA -3</i>	0,64±0,42	0,86±0,90	0,482
<i>HOA -4</i>	0,79±0,72	0,97±1,18	0,894
<i>HOA -5</i>	1,03±1,63	1,04±1,41	0,747
<i>HOA -6</i>	0,78±0,67	0,91±1,23	0,527
<i>HOA -7</i>	0,89±0,84	0,98±1,24	0,684
<i>HOA -8</i>	0,83±0,88	0,98±1,34	0,464
<i>HOA -9</i>	0,72±0,43	0,87±0,92	0,356
<i>HOA -10</i>	0,72±0,51	1,03±1,15	0,530

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, HOA: Higher Order Aberrations, mm: milímetros.

Gráfico 17. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

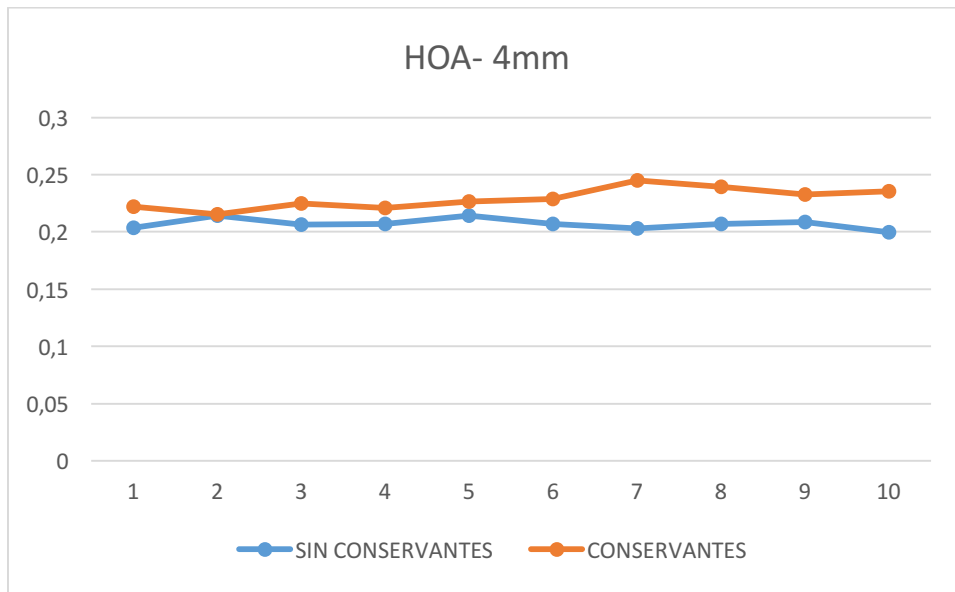


Gráfico 18. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

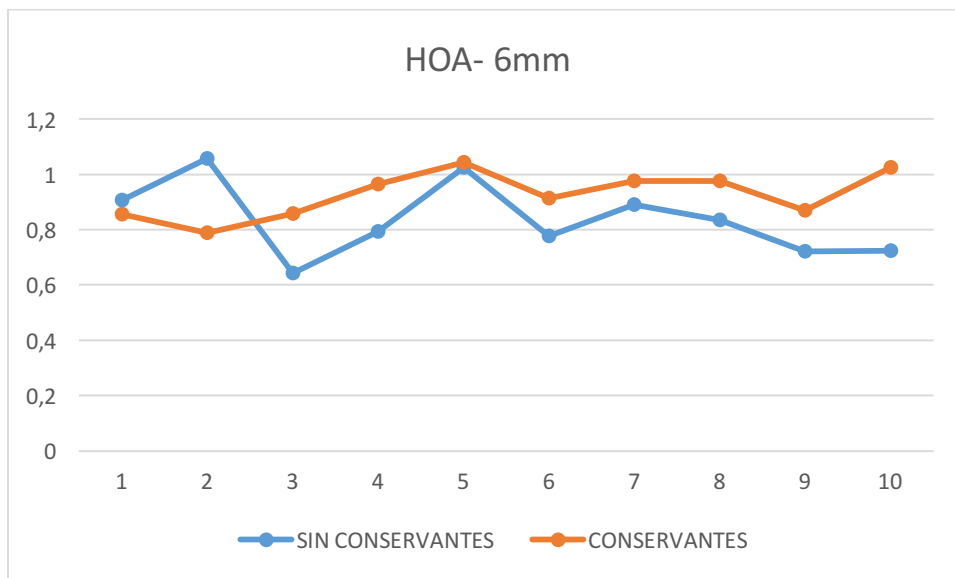


Tabla 44. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

<i>THIRD-4 mm</i>	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>THIRD -1</i>	0,18±0,08	0,19±0,12	0,652
<i>THIRD -2</i>	0,19±0,08	0,19±0,12	0,535
<i>THIRD -3</i>	0,18±0,08	0,20±0,12	0,872
<i>THIRD -4</i>	0,18±0,07	0,19±0,11	0,946
<i>THIRD -5</i>	0,19±0,08	0,12±0,01	0,936
<i>THIRD -6</i>	0,18±0,06	0,20±0,13	0,876
<i>THIRD -7</i>	0,18±0,07	0,21±0,14	0,571
<i>THIRD -8</i>	0,18±0,08	0,20±0,12	0,667
<i>THIRD -9</i>	0,18±0,08	0,20±0,13	0,627
<i>THIRD -10</i>	0,17±0,08	0,20±0,13	0,520

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, THIRD: Tercer orden, mm: milímetros.

Tabla 45. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

<i>THIRD-6 mm</i>	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>THIRD -1</i>	0,55±0,46	0,59±0,62	0,770
<i>THIRD -2</i>	0,75±0,99	0,55±0,51	0,645
<i>THIRD -3</i>	0,59±0,75	0,65±0,80	0,495
<i>THIRD -4</i>	0,54±0,50	0,67±0,82	0,790
<i>THIRD -5</i>	0,72±1,17	0,74±1,01	0,840
<i>THIRD -6</i>	0,53±0,48	0,65±0,95	0,829
<i>THIRD -7</i>	0,63±0,62	0,69±0,91	0,927
<i>THIRD -8</i>	0,59±0,62	0,69±0,98	0,527
<i>THIRD -9</i>	0,50±0,26	0,69±0,89	0,504
<i>THIRD -10</i>	0,50±0,36	0,70±0,77	0,716

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, THIRD: Tercer orden, mm: milímetros.

Gráfico 19. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

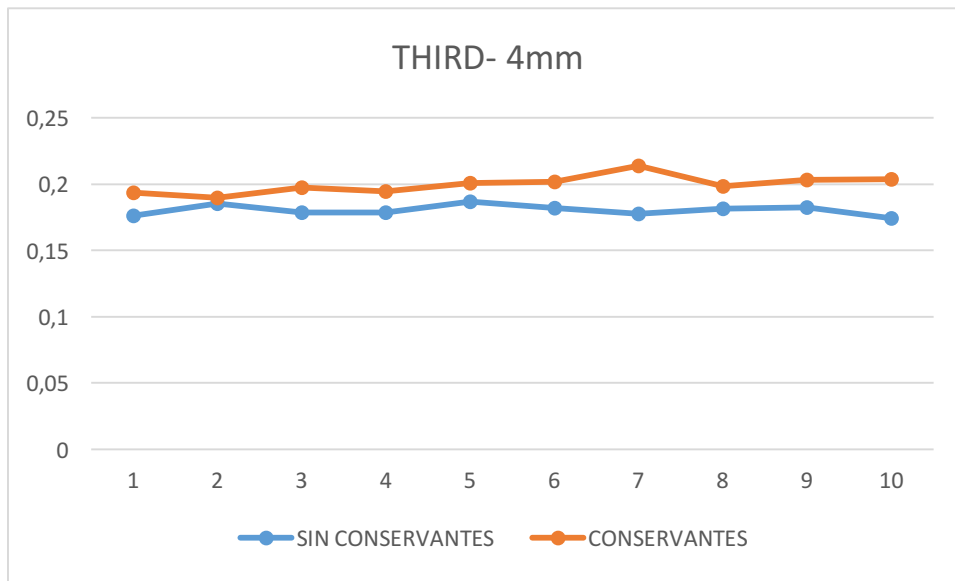


Gráfico 20. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

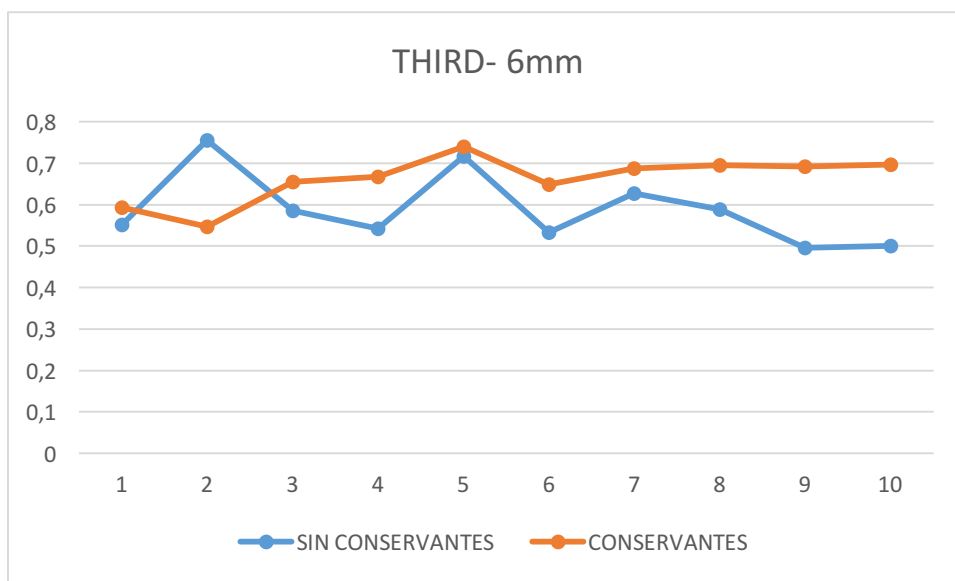


Tabla 46. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

<i>FORTH-4 mm</i>	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>FORTH -1</i>	0,09±0,04	0,10±0,09	0,634
<i>FORTH -2</i>	0,12±0,16	0,10±0,06	0,568
<i>FORTH -3</i>	0,09±0,04	0,10±0,08	0,804
<i>FORTH -4</i>	0,09±0,04	0,10±0,07	0,624
<i>FORTH -5</i>	0,10±0,05	0,10±0,07	0,519
<i>FORTH -6</i>	0,09±0,04	0,10±0,08	0,815
<i>FORTH -7</i>	0,09±0,04	0,11±0,10	0,769
<i>FORTH -8</i>	0,09±0,04	0,11±0,09	0,876
<i>FORTH -9</i>	0,09±0,04	0,11±0,08	0,952
<i>FORTH -10</i>	0,09±0,04	0,11±0,09	0,718

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, FORTH: Cuarto orden, mm: milímetros.

Tabla 47. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

<i>FORTH-6 mm</i>	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>FORTH -1</i>	0,47±0,38	0,50±0,51	0,873
<i>FORTH -2</i>	0,81±1,31	0,46±0,45	0,458
<i>FORTH -3</i>	0,80±1,27	0,57±0,74	0,654
<i>FORTH -4</i>	0,47±0,41	0,56±0,67	0,828
<i>FORTH -5</i>	0,59±0,92	0,60±0,80	0,758
<i>FORTH -6</i>	0,46±0,38	0,52±0,67	0,393
<i>FORTH -7</i>	0,51±0,45	0,63±0,93	0,759
<i>FORTH -8</i>	0,48±0,50	0,55±0,73	0,297
<i>FORTH -9</i>	0,40±0,23	0,56±0,74	0,747
<i>FORTH -10</i>	0,42±0,28	0,59±0,65	0,541

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, FORTH: Cuarto orden, mm: milímetros.

Gráfico 21. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

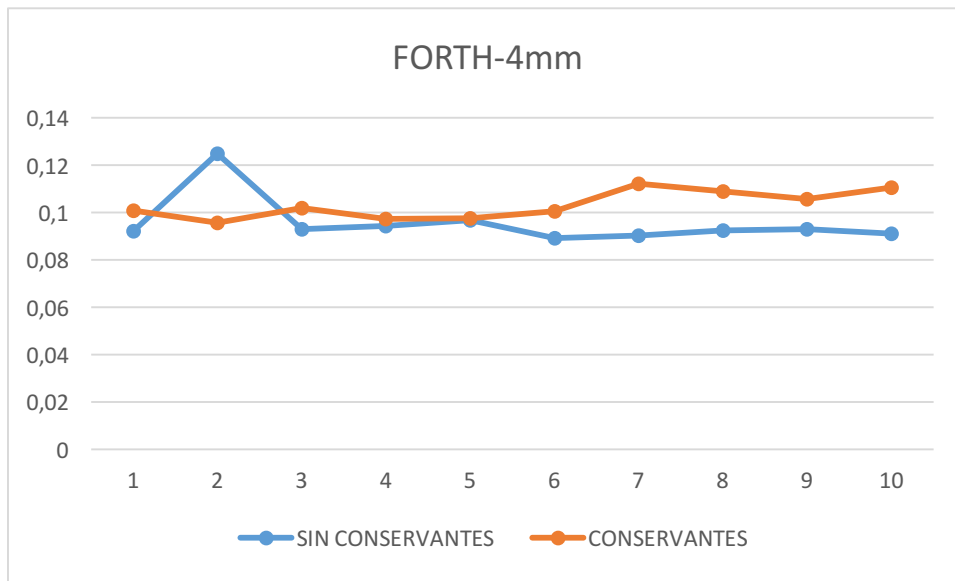
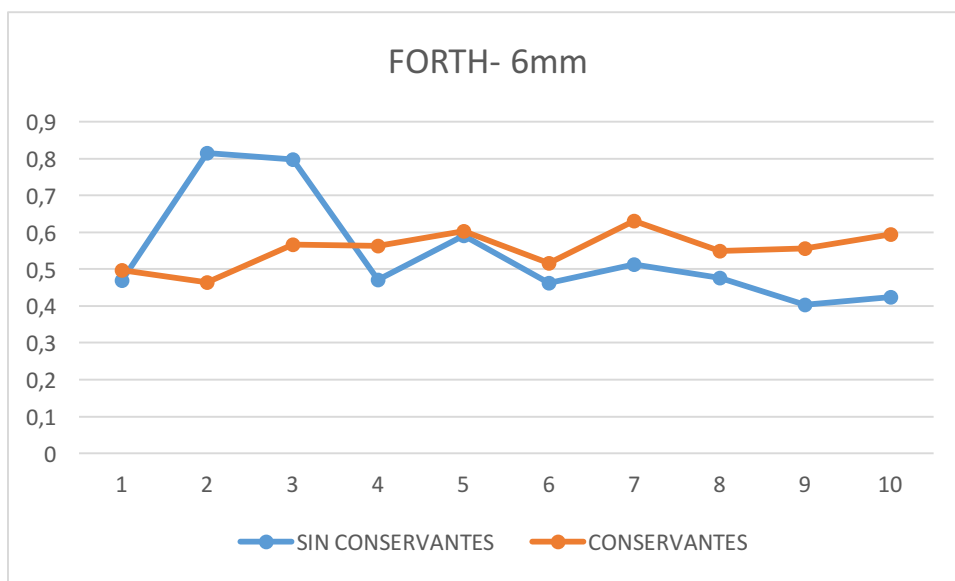


Gráfico 22. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes



OQAS II®

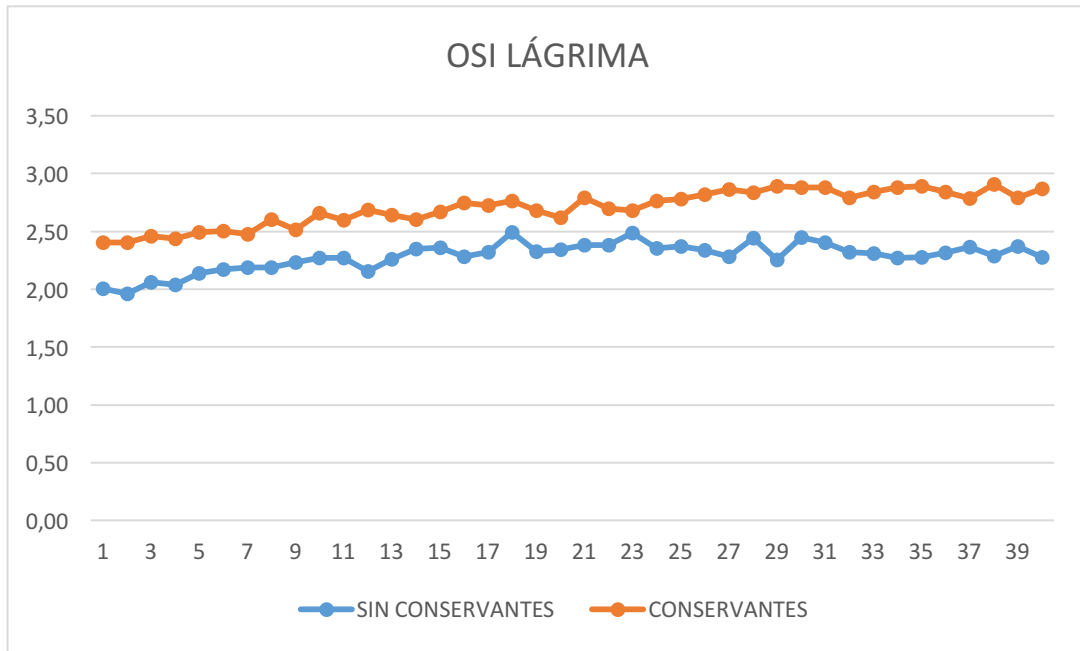
Los resultados de calidad óptica mediante técnica de doble paso entre el grupo de glaucoma Sin conservantes y el grupo glaucoma con Conservantes se muestran en la tabla 48 y en el gráfico 23.

Tabla 48. Variables de calidad óptica aportadas por el OQAS II® entre el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes

	Grupo Sin conservantes (n=38)	Grupo Conservantes (n=93)	P
<i>OSI</i>	1,49±1,38	1,72±1,62	0,426
<i>PSF Rad 50%</i>	4,58±2,58	5,12±3,15	0,243
<i>PSF Rad 10%</i>	16,87±10,79	18,11±10,83	0,353
<i>PSF Ang 50%</i>	5,22±3,74	5,44±3,72	0,384
<i>PSF Ang 10%</i>	17,72±12,20	19,93±12,71	0,277
<i>AV 100%</i>	1,60±3,58	0,88±0,38	0,030*
<i>AV 20%</i>	0,67±0,22	0,60±0,28	0,106
<i>AV 9%</i>	0,40±0,12	0,36±0,16	0,100
<i>SR</i>	0,16±0,04	0,14±0,05	0,033*
<i>MTF cut-off</i>	29,69±11,41	26,27±11,47	0,087
<i>OSI TF</i>	2,32±1,85	2,59±2,12	0,722
<i>SD OSI TF</i>	0,44±0,45	0,47±0,61	0,949

(**): significación estadística <0,001; (*): significación estadística <0,05, OSI: Objective Scatter Index, PSF: Point Spread Function, Rad: radial, Ang: angular, AV: Agudeza Visual, SR: Strehl ratio, MTF: Función de Transferencia de Modulación, TF: Tear Film, SD: Standard Deviation.

Gráfico 23. Medida del OSI lagrimal en 20 segundos cada 0,5 segundos en el grupo de glaucoma Sin conservantes en el tratamiento y el grupo con Conservantes



10.3.3. Grupo glaucoma con 1 colirio en el tratamiento frente al grupo glaucoma con 2 colirios en el tratamiento

En el análisis de la aberrometría no se encontraron diferencias significativas ni en el astigmatismo corneal, ni en las HOA, ni en las aberraciones de tercer orden ni en las de cuarto orden (tablas de 49 a 56) en ninguno de los dos diámetros de pupila.

En el análisis de los parámetros de calidad óptica aportados por el OQAS II® (tabla 57) existieron diferencias estadísticamente significativas con una $P < 0,001$ en la AV al 100%, al 20 % y al 9% de contraste, en el SR y en la MTF obteniendo valores inferiores en el grupo 2 Colirios. Por otro lado, se encontraron diferencias significativas con una $P < 0,05$ en el OSI ($P=0,012$), en la PSF radial al 50% ($P=0,005$), en la PSF angular al 50% ($P=0,009$) y en la PSF angular al 10% ($P=0,042$) con valores mayores en el grupo 2 Colirios. Todas estas diferencias indicaron una peor calidad óptica en el grupo 2 Colirios en comparación con el de 1 Colirio.

Aberrómetro KR-1W®

Los resultados del aberrometría corneal en 10 segundos con pupilas de 4 y 6 mm se muestran en las tablas 49-56 y en los gráficos 24-31.

Tabla 49. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

<i>Astigmatismo-4 mm</i>	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>Astigmatismo-1</i>	-1,08±0,77	-1,23±0,90	0,224
<i>Astigmatismo-2</i>	-1,13±0,84	-1,26±0,88	0,361
<i>Astigmatismo-3</i>	-1,14±0,83	-1,22±0,89	0,587
<i>Astigmatismo-4</i>	-1,30±0,80	-1,25±0,87	0,392
<i>Astigmatismo-5</i>	-1,10±0,76	-1,23±0,87	0,373
<i>Astigmatismo-6</i>	-1,09±0,71	-1,24±0,86	0,411
<i>Astigmatismo-7</i>	-1,09±0,73	-1,26±0,87	0,311
<i>Astigmatismo-8</i>	-1,11±0,72	-1,24±0,87	0,541
<i>Astigmatismo-9</i>	-1,14±0,78	-1,28±0,88	0,390
<i>Astigmatismo-10</i>	-1,14±0,74	-1,20±0,86	0,803

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm: milímetros.

Tabla 50. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

<i>Astigmatismo-6 mm</i>	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>Astigmatismo-1</i>	-1,00±0,75	-1,02±0,72	0,674
<i>Astigmatismo-2</i>	-1,13±1,16	-0,90±0,62	0,745
<i>Astigmatismo-3</i>	-1,17±1,06	-0,97±0,74	0,575
<i>Astigmatismo-4</i>	-0,97±0,89	-1,05±0,75	0,331
<i>Astigmatismo-5</i>	-1,16±1,43	-1,08±0,93	0,451
<i>Astigmatismo-6</i>	-1,02±1,29	-0,97±0,63	0,349
<i>Astigmatismo-7</i>	-1,01±1,01	-0,93±0,65	0,856
<i>Astigmatismo-8</i>	-1,08±1,20	-1,02±0,65	0,287
<i>Astigmatismo-9</i>	-0,99±0,87	-1,00±0,69	0,529
<i>Astigmatismo-10</i>	-0,94±0,71	-0,97±0,68	0,740

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm: milímetros.

Gráfico 24. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

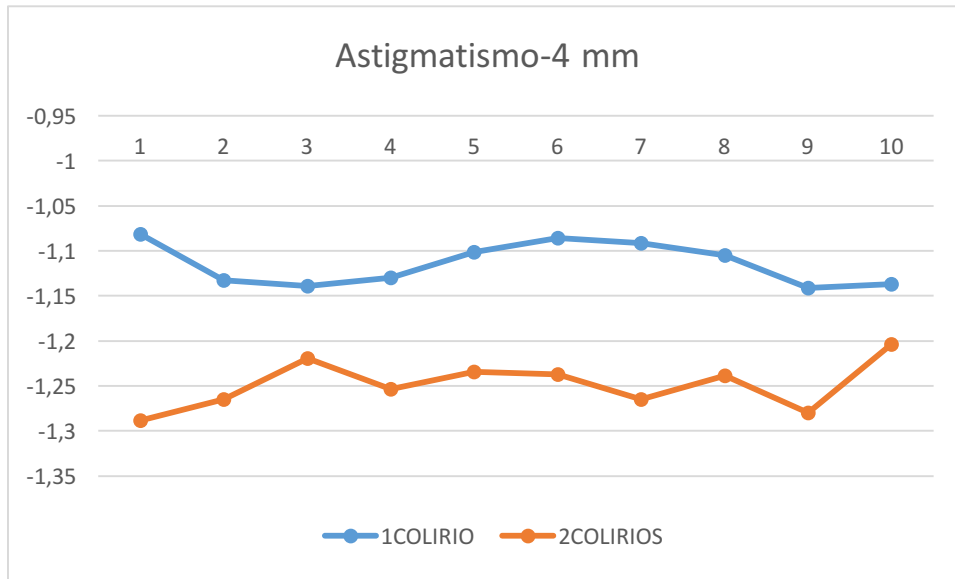


Gráfico 25. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

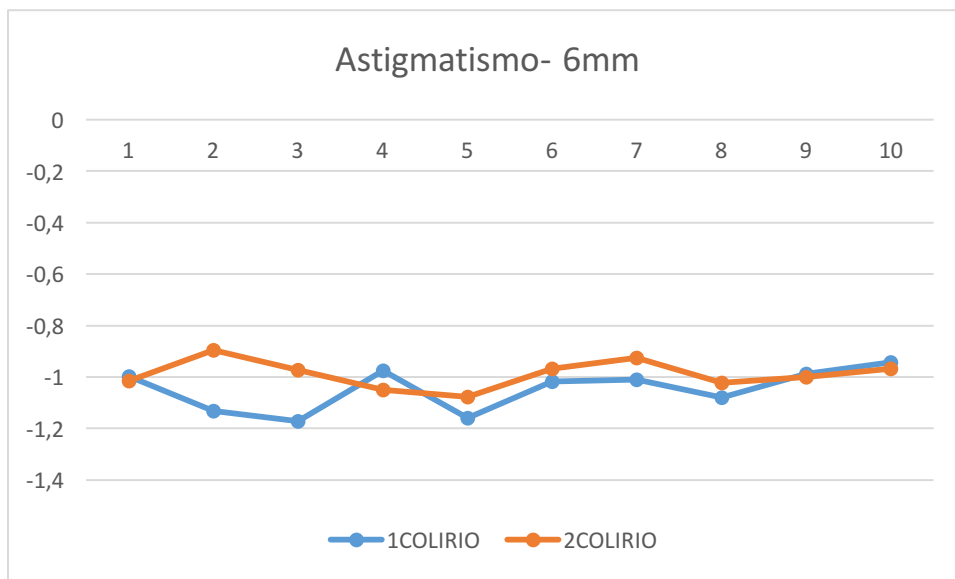


Tabla 51. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

<i>HOA-4 mm</i>	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>HOA -1</i>	0,21±0,12	0,22±0,14	0,333
<i>HOA -2</i>	0,24±0,23	0,22±0,12	0,764
<i>HOA -3</i>	0,22±0,12	0,22±0,13	0,901
<i>HOA -4</i>	0,22±0,13	0,21±0,10	0,786
<i>HOA -5</i>	0,23±0,15	0,21±0,10	0,883
<i>HOA -6</i>	0,24±0,16	0,20±0,08	0,475
<i>HOA -7</i>	0,25±0,18	0,22±0,11	0,497
<i>HOA -8</i>	0,24±0,16	0,23±0,15	0,990
<i>HOA -9</i>	0,24±0,16	0,21±0,10	0,746
<i>HOA -10</i>	0,24±0,17	0,21±0,10	0,758

(^{**}): significación estadística <0,001, (^{*}): significación estadística <0,05, HOA: Higher Order Aberrations, mm: milímetros.

Tabla 52. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

<i>HOA-6 mm</i>	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>HOA -1</i>	0,91±0,96	0,84±0,80	0,485
<i>HOA -2</i>	1,01±1,22	0,71±0,61	0,724
<i>HOA -3</i>	0,81±0,73	0,81±0,90	0,413
<i>HOA -4</i>	1,00±1,13	0,84±1,06	0,955
<i>HOA -5</i>	1,21±1,77	0,87±1,08	0,862
<i>HOA -6</i>	1,05±1,47	0,70±0,54	0,592
<i>HOA -7</i>	1,09±1,26	0,83±1,03	0,553
<i>HOA -8</i>	1,06±1,46	0,81±0,93	0,574
<i>HOA -9</i>	0,88±0,88	0,74±0,74	0,408
<i>HOA -10</i>	1,01±1,06	0,87±1,02	0,942

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, HOA: Higher Order Aberrations, mm: milímetros.

Gráfico 26. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

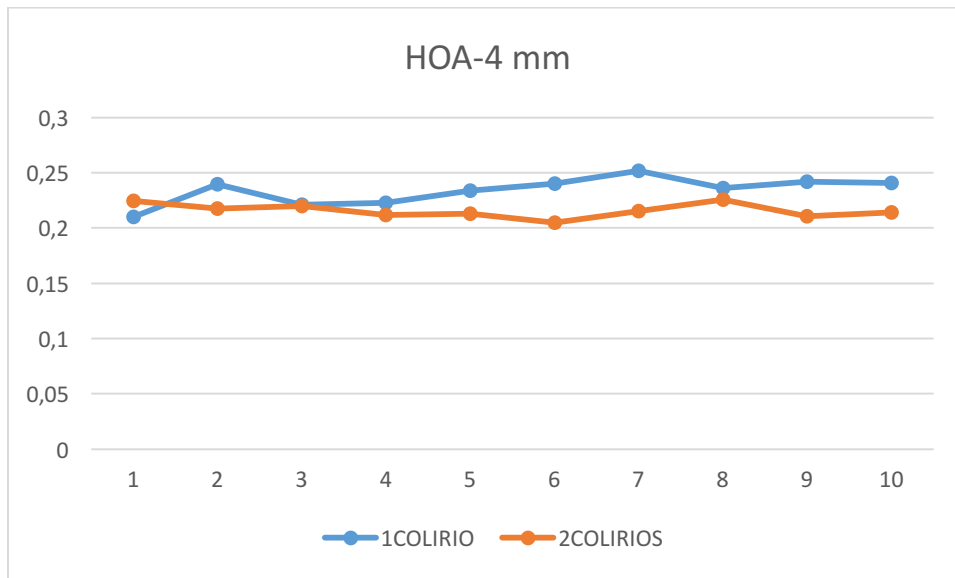


Gráfico 27. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

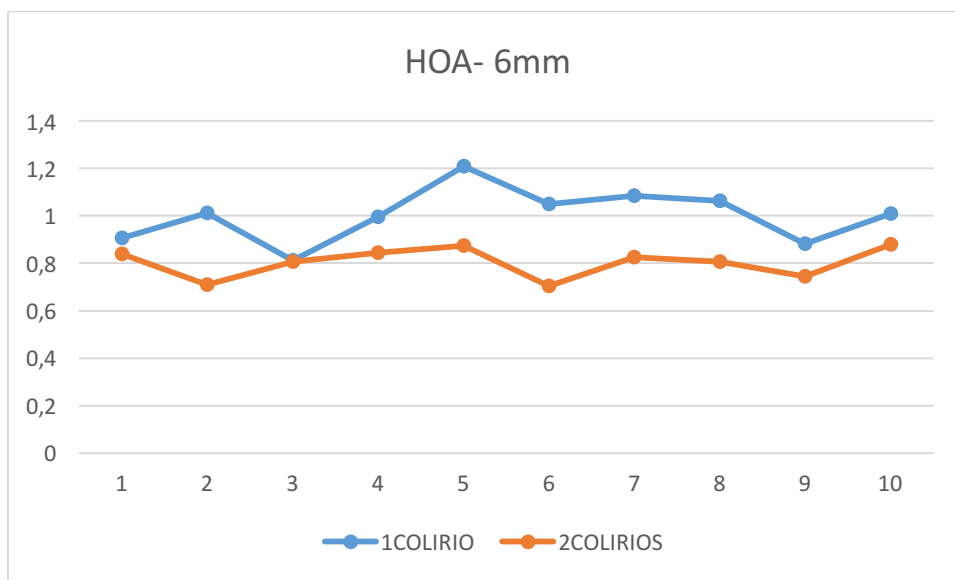


Tabla 53. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

<i>THIRD-4 mm</i>	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>THIRD -1</i>	0,18±0,12	0,19±0,11	0,355
<i>THIRD -2</i>	0,18±0,11	0,19±0,11	0,686
<i>THIRD -3</i>	0,19±0,11	0,19±0,12	0,746
<i>THIRD -4</i>	0,19±0,11	0,19±0,09	0,759
<i>THIRD -5</i>	0,21±0,13	0,19±0,10	0,948
<i>THIRD -6</i>	0,21±0,14	0,18±0,08	0,394
<i>THIRD -7</i>	0,22±0,15	0,19±0,11	0,359
<i>THIRD -8</i>	0,21±0,13	0,18±0,09	0,660
<i>THIRD -9</i>	0,22±0,14	0,18±0,09	0,466
<i>THIRD -10</i>	0,21±0,14	0,18±0,09	0,551

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, THIRD: Tercer orden, mm: milímetros.

Tabla 54. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

<i>THIRD-6 mm</i>	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>THIRD -1</i>	0,57±0,66	0,60±0,54	0,159
<i>THIRD -2</i>	0,71±0,87	0,50±0,36	0,895
<i>THIRD -3</i>	0,72±0,97	0,56±0,55	0,613
<i>THIRD -4</i>	0,68±0,80	0,59±0,71	0,709
<i>THIRD -5</i>	0,87±1,32	0,60±0,67	0,945
<i>THIRD -6</i>	0,74±1,15	0,49±0,33	0,989
<i>THIRD -7</i>	0,76±0,96	0,58±0,69	0,874
<i>THIRD -8</i>	0,74±1,07	0,59±0,68	0,794
<i>THIRD -9</i>	0,72±0,96	0,54±0,52	0,506
<i>THIRD -10</i>	0,67±0,71	0,61±0,69	0,885

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, THIRD: Tercer orden, mm: milímetros.

Gráfico 28. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

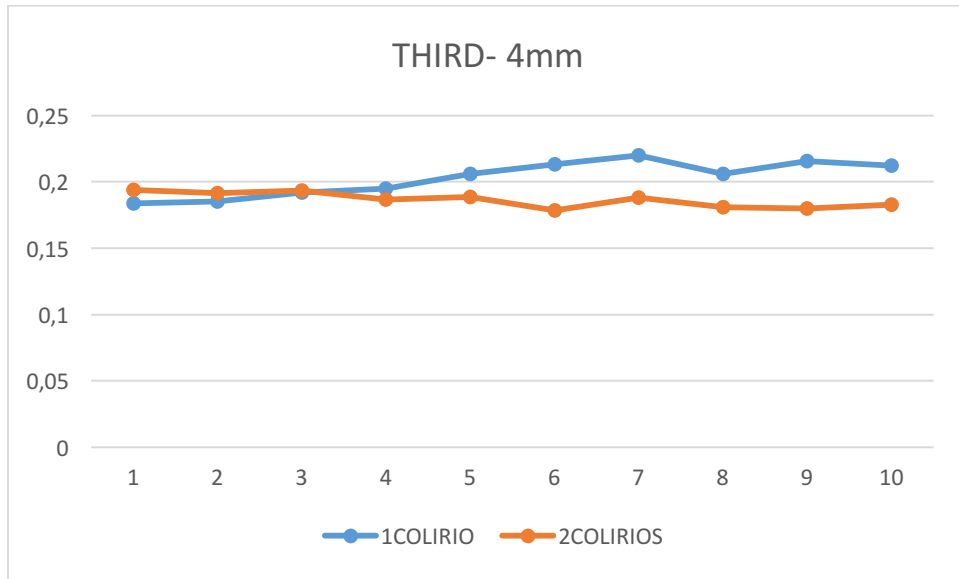


Gráfico 29. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

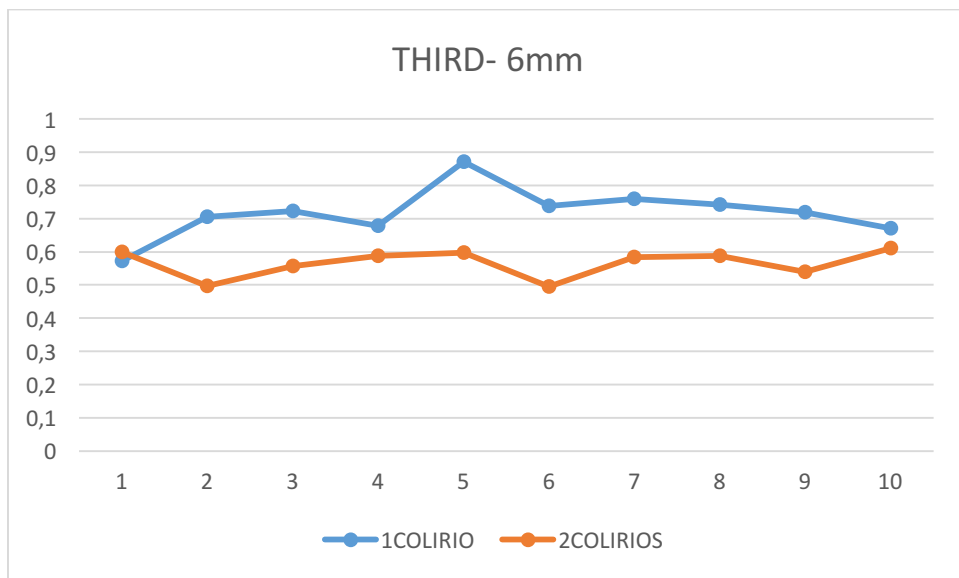


Tabla 55. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

<i>FORTH-4 mm</i>	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>FORTH -1</i>	0,09±0,05	0,10±0,10	0,743
<i>FORTH -2</i>	0,11±0,13	0,10±0,05	0,380
<i>FORTH -3</i>	0,10±0,07	0,10±0,07	0,737
<i>FORTH -4</i>	0,10±0,07	0,09±0,05	0,991
<i>FORTH -5</i>	0,10±0,08	0,09±0,05	0,972
<i>FORTH -6</i>	0,10±0,10	0,09±0,05	0,835
<i>FORTH -7</i>	0,12±0,11	0,10±0,05	0,949
<i>FORTH -8</i>	0,11±0,09	0,10±0,06	0,649
<i>FORTH -9</i>	0,10±0,09	0,10±0,06	0,571
<i>FORTH -10</i>	0,11±0,09	0,10±0,06	0,818

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, FORTH: Cuarto orden, mm: milímetros.

Tabla 56. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

<i>FORTH-6 mm</i>	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>FORTH -1</i>	0,51±0,50	0,48±0,48	0,948
<i>FORTH -2</i>	0,70±1,03	0,42±0,38	0,130
<i>FORTH -3</i>	0,78±1,15	0,48±0,54	0,400
<i>FORTH -4</i>	0,58±0,62	0,50±0,62	0,383
<i>FORTH -5</i>	0,68±0,96	0,52±0,67	0,337
<i>FORTH -6</i>	0,60±0,78	0,40±0,33	0,199
<i>FORTH -7</i>	0,62±0,68	0,58±0,97	0,541
<i>FORTH -8</i>	0,61±0,80	0,45±0,50	0,096
<i>FORTH -9</i>	0,59±0,81	0,43±0,42	0,284
<i>FORTH -10</i>	0,59±0,59	0,51±0,59	0,363

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, FORTH: Cuarto orden, mm: milímetros.

Gráfico 30. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

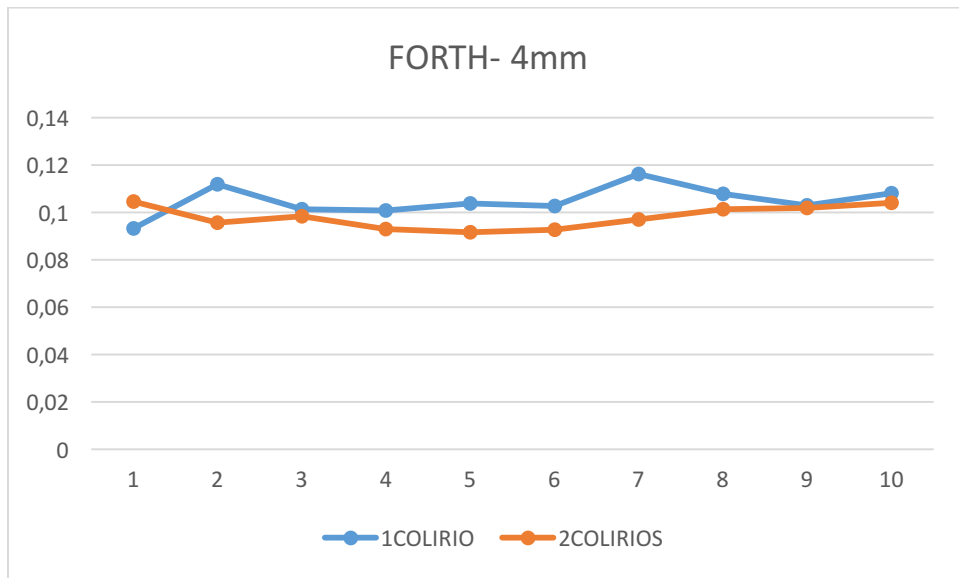
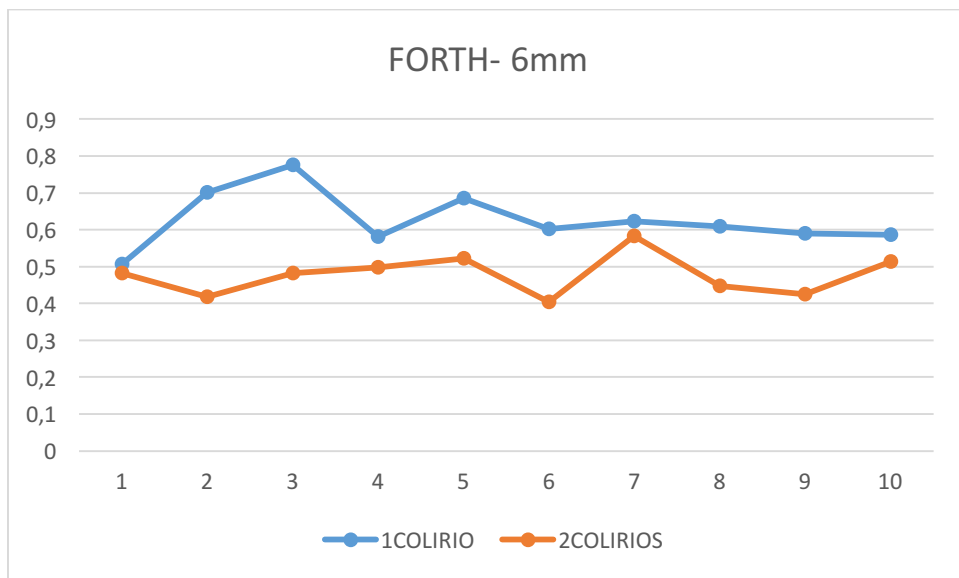


Gráfico 31. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento



OQAS II®

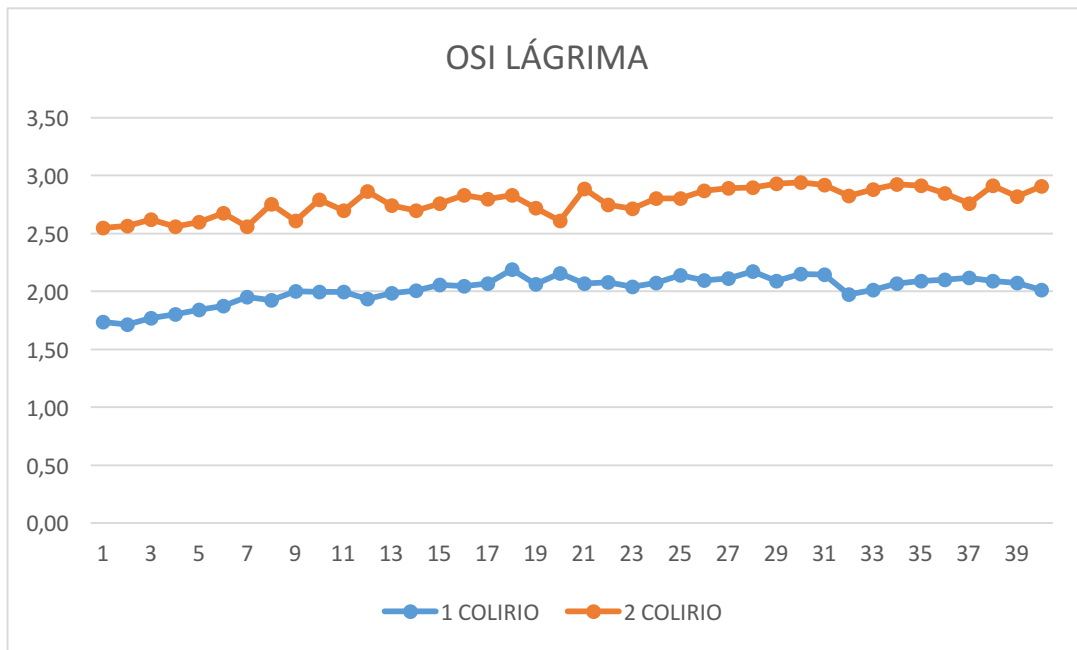
Los resultados de calidad óptica mediante técnica de doble paso entre los grupos de tratamiento 1 Colirio y 2 Colirios se muestran en la tabla 57 y en el gráfico 32.

Tabla 57. Variables de calidad óptica aportadas por el OQAS II® entre el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento

	Grupo 1 Colirio (n=61)	Grupo 2 Colirios (n=70)	P
<i>OSI</i>	1,24±0,92	1,91±1,78	0,012*
<i>PSF Rad 50%</i>	4,14±1,66	5,50±3,51	0,005*
<i>PSF Rad 10%</i>	16,57±9,94	18,63±11,30	0,084
<i>PSF Ang 50%</i>	4,64±2,87	5,84±4,19	0,009*
<i>PSF Ang 10%</i>	17,52±11,40	20,74±13,29	0,042*
<i>AV 100%</i>	1,43±2,83	0,80±0,37	<0,001**
<i>AV 20%</i>	0,73±0,25	0,54±0,25	<0,001**
<i>AV 9%</i>	0,43±0,13	0,33±0,15	<0,001**
<i>SR</i>	0,17±0,04	0,13±0,05	<0,001**
<i>MTF cut-off</i>	31,26±10,93	24,13±10,90	<0,001**
<i>OSI TF</i>	2,11±1,41	2,75±2,29	0,242
<i>SD OSI TF</i>	0,48±0,68	0,43±0,46	0,626

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, OSI: Objective Scatter Index, PSF: Point Spread Function, Rad: radial, Ang: angular, AV: Agudeza Visual, SR: Strehl ratio, MTF: Función de Transferencia de Modulación, TF: Tear Film, SD: Standard Deviation.

Gráfico 32. Medida del OSI lagrimal en 20 segundos cada 0,5 segundos en el grupo de glaucoma con 1 Colirio en el tratamiento y el grupo glaucoma 2 Colirios en el tratamiento



10.3.4. Grupo Tratamiento 1 frente a Tratamiento 2 frente a Tratamiento 3

En el análisis de la aberrometría no se encontraron diferencias significativas ni en el astigmatismo corneal, ni en las HOA, ni en las aberraciones de tercer orden, ni en las de cuarto orden (tablas de 58 a 65) en ninguno de los dos diámetros de pupila.

En el análisis de los parámetros de calidad óptica aportados por el OQAS II® (tabla 66) no encontramos diferencias significativas con $P < 0,001$. Encontramos diferencias con $P < 0,05$ en la AV al 100% ($P=0,021$), al 20 % ($P=0,009$) y al 9% ($P=0,014$) de contraste, en el SR ($P=0,016$) y en la MTF ($P=0,020$) obteniendo valores inferiores conforme aumentaba el número de principios activos en el tratamiento: el grupo Tratamiento 3 mostró valores inferiores que el grupo Tratamiento 2 y estos valores inferiores que el grupo Tratamiento 1.

Aberrómetro KR-1W®

Los resultados de aberrometría corneal en 10 segundos con pupilas de 4 y 6 mm se muestran en las tablas 58-65 y en los gráficos 33-40.

Tabla 58. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

<i>Astigmatismo-4</i> <i>mm</i>	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>Astigmatismo-1</i>	-1,04±0,80	-1,08±0,79	-1,28±0,87	0,459
<i>Astigmatismo-2</i>	-1,18±0,97	-1,07±0,76	-1,26±0,85	0,673
<i>Astigmatismo-3</i>	-1,08±0,79	-1,17±0,92	-1,21±0,85	0,838
<i>Astigmatismo-4</i>	-1,08±0,80	-1,15±0,84	-1,24±0,84	0,720
<i>Astigmatismo-5</i>	-1,08±0,81	-1,10±0,77	-1,22±0,84	0,739
<i>Astigmatismo-6</i>	-1,10±0,79	-1,11±0,78	-1,24±0,83	0,719
<i>Astigmatismo-7</i>	-1,11±0,78	-1,17±0,86	-1,23±0,83	0,842
<i>Astigmatismo-8</i>	-1,08±0,74	-1,13±0,77	-1,23±0,82	0,717
<i>Astigmatismo-9</i>	-1,14±0,86	-1,14±0,79	-1,27±0,84	0,750
<i>Astigmatismo-10</i>	-1,14±0,78	-1,08±0,74	-1,22±0,83	0,751

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm: milímetros.

Tabla 59. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

<i>Astigmatismo-6</i> <i>mm</i>	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>Astigmatismo-1</i>	-0,87±0,61	-1,04±0,83	-1,00±0,71	0,746
<i>Astigmatismo-2</i>	-1,11±1,34	-1,05±0,79	-0,89±0,60	0,561
<i>Astigmatismo-3</i>	-1,30±1,36	-1,05±0,75	-0,95±0,73	0,320
<i>Astigmatismo-4</i>	-0,81±0,57	-1,13±1,12	-1,05±0,73	0,349
<i>Astigmatismo-5</i>	-0,80±0,72	-1,29±1,55	-1,07±0,93	0,295
<i>Astigmatismo-6</i>	-0,83±0,62	-1,30±1,79	-0,96±0,60	0,278
<i>Astigmatismo-7</i>	-0,87±0,59	-1,16±1,30	-0,91±0,63	0,431
<i>Astigmatismo-8</i>	-0,78±0,54	-1,27±1,51	-1,03±0,63	0,206
<i>Astigmatismo-9</i>	-0,88±0,79	-1,09±1,00	-1,00±0,67	0,661
<i>Astigmatismo-10</i>	-0,82±0,51	-0,96±0,83	-0,99±0,67	0,648

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, mm: milímetros.

Gráfico 33. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

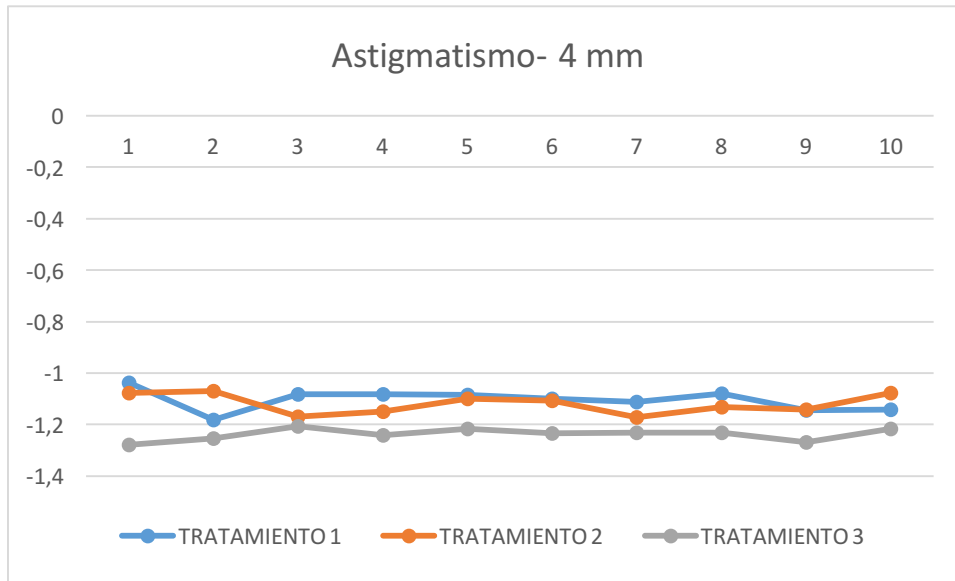


Gráfico 34. RMS del astigmatismo corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

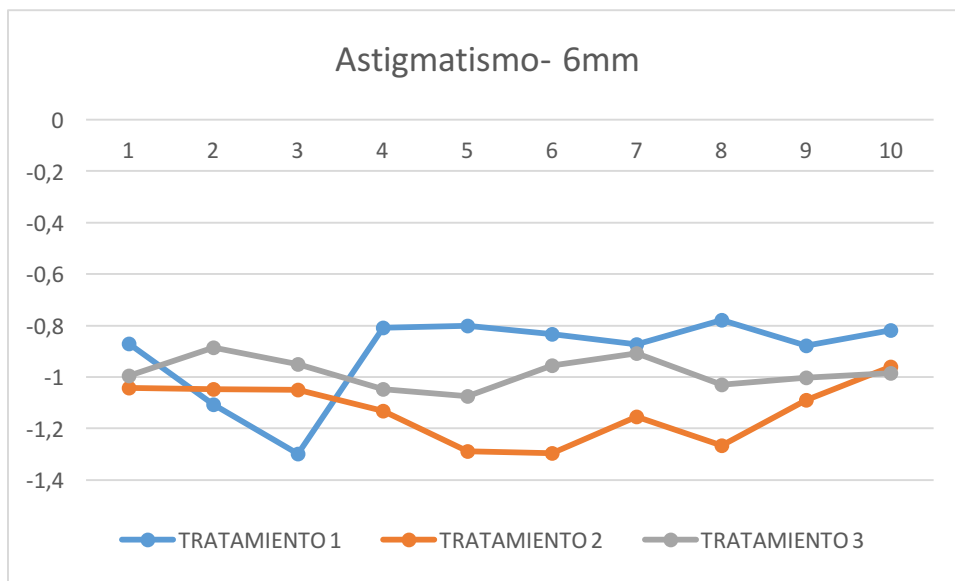


Tabla 60. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

<i>HOA-4 mm</i>	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>HOA -1</i>	0,23±0,16	0,20±0,10	0,23±0,13	0,726
<i>HOA -2</i>	0,27±0,31	0,22±0,15	0,22±0,10	0,419
<i>HOA -3</i>	0,22±0,11	0,23±0,15	0,22±0,12	0,858
<i>HOA -4</i>	0,21±0,10	0,24±0,16	0,21±0,09	0,516
<i>HOA -5</i>	0,22±0,10	0,25±0,18	0,21±0,09	0,416
<i>HOA -6</i>	0,22±0,10	0,26±0,21	0,21±0,08	0,287
<i>HOA -7</i>	0,23±0,13	0,28±0,23	0,21±0,10	0,157
<i>HOA -8</i>	0,22±0,11	0,26±0,20	0,22±0,15	0,579
<i>HOA -9</i>	0,24±0,15	0,25±0,18	0,21±0,09	0,367
<i>HOA -10</i>	0,25±0,17	0,25±0,19	0,21±0,09	0,370

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, HOA: Higher Order Aberrations, mm: milímetros.

Tabla 61. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

<i>HOA-6 mm</i>	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>HOA -1</i>	0,79±0,78	1,01±1,10	0,83±0,81	0,676
<i>HOA -2</i>	0,79±1,01	1,08±1,14	0,72±0,62	0,255
<i>HOA -3</i>	0,56±0,34	1,02±0,86	0,81±0,92	0,180
<i>HOA -4</i>	0,88±0,91	1,16±1,36	0,88±1,09	0,544
<i>HOA -5</i>	0,81±0,69	1,36±1,86	0,90±1,10	0,240
<i>HOA -6</i>	0,86±0,82	1,31±1,99	0,72±0,54	0,114
<i>HOA -7</i>	0,98±1,00	1,18±1,47	0,84±1,05	0,494
<i>HOA -8</i>	0,71±0,48	1,32±1,86	0,83±0,95	0,154
<i>HOA -9</i>	0,70±0,58	1,30±1,12	0,79±0,79	0,184
<i>HOA -10</i>	1,03±1,15	1,09±1,07	0,89±1,04	0,748

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, HOA: Higher Order Aberrations, mm: milímetros.

Gráfico 35. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

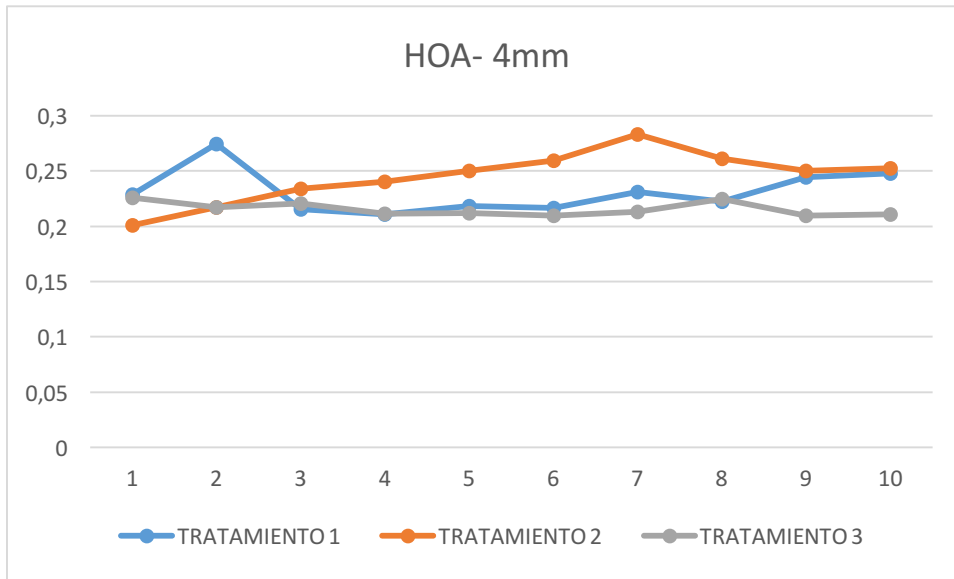


Gráfico 36. RMS de las aberraciones de alto orden totales (HOA) corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

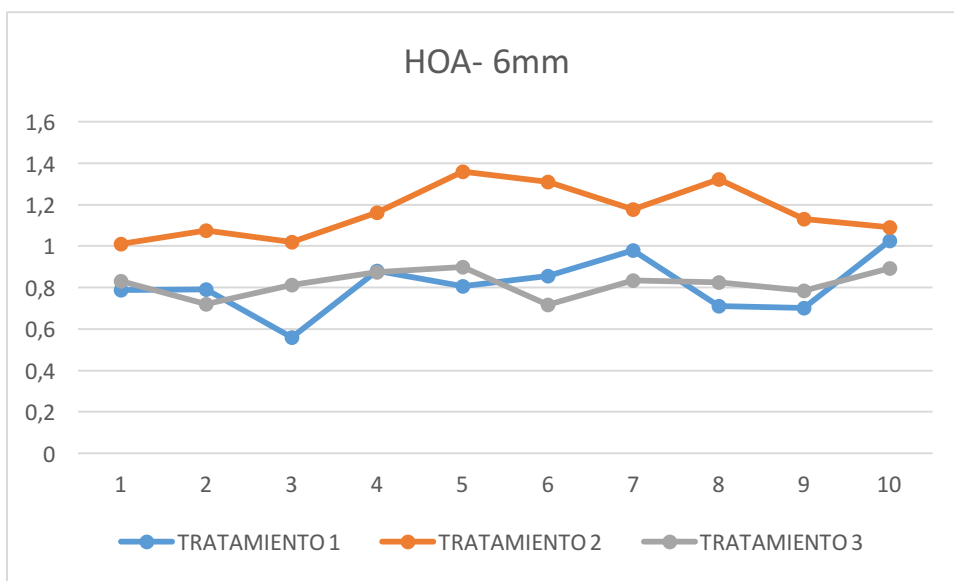


Tabla 62. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

<i>THIRD-4 mm</i>	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>THIRD -1</i>	0,20±0,15	0,17±0,10	0,19±0,10	0,725
<i>THIRD -2</i>	0,19±0,09	0,19±0,13	0,19±0,10	0,987
<i>THIRD -3</i>	0,19±0,10	0,20±0,14	0,19±0,11	0,900
<i>THIRD -4</i>	0,19±0,09	0,21±0,14	0,19±0,09	0,633
<i>THIRD -5</i>	0,20±0,10	0,22±0,15	0,19±0,09	0,571
<i>THIRD -6</i>	0,20±0,09	0,23±0,18	0,18±0,08	0,323
<i>THIRD -7</i>	0,20±0,11	0,24±0,19	0,19±0,10	0,183
<i>THIRD -8</i>	0,19±0,09	0,23±0,17	0,18±0,08	0,199
<i>THIRD -9</i>	0,22±0,14	0,22±0,16	0,18±0,08	0,244
<i>THIRD -10</i>	0,22±0,15	0,22±0,16	0,18±0,08	0,248

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, THIRD: Tercer orden, mm: milímetros.

Tabla 63. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

<i>THIRD-6 mm</i>	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>THIRD -1</i>	0,40±0,26	0,70±0,81	0,60±0,54	0,294
<i>THIRD -2</i>	0,55±0,70	0,75±0,81	0,51±0,37	0,259
<i>THIRD -3</i>	0,77±1,32	0,71±0,63	0,56±0,56	0,535
<i>THIRD -4</i>	0,58±0,59	0,82±1,00	0,61±0,72	0,474
<i>THIRD -5</i>	0,57±0,57	0,98±1,41	0,62±0,68	0,189
<i>THIRD -6</i>	0,58±0,57	0,94±1,57	0,51±0,33	0,141
<i>THIRD -7</i>	0,68±0,73	0,83±1,16	0,60±0,70	0,555
<i>THIRD -8</i>	0,50±0,48	0,93±1,36	0,60±0,69	0,179
<i>THIRD -9</i>	0,71±1,15	0,79±0,87	0,57±0,55	0,529
<i>THIRD -10</i>	0,64±0,69	0,76±0,78	0,62±0,70	0,759

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, THIRD: Tercer orden, mm: milímetros.

Gráfico 37. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

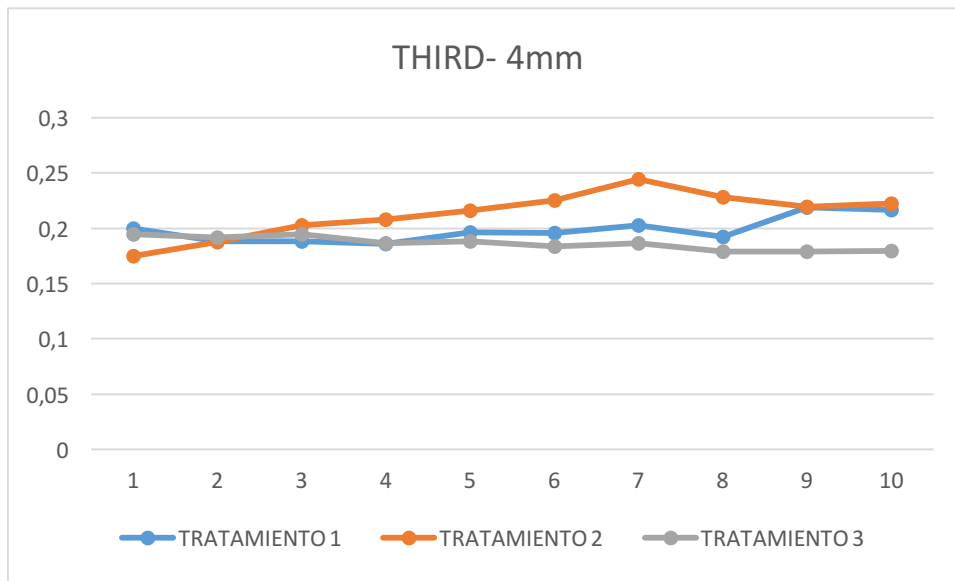


Gráfico 38. RMS de las aberraciones de tercer orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

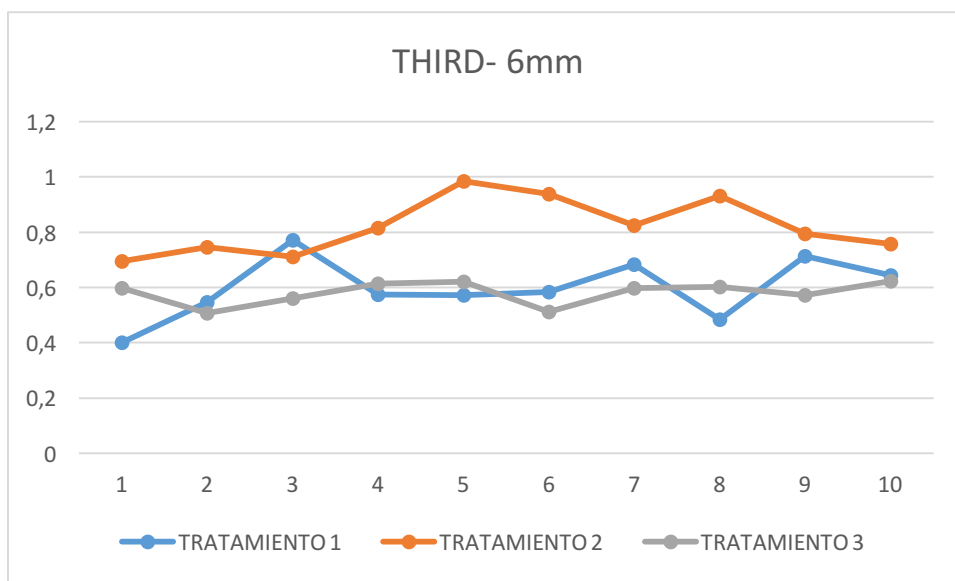


Tabla 64. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

<i>FORTH-4 mm</i>	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>FORTH -1</i>	0,10±0,06	0,09±0,05	0,10±0,10	0,815
<i>FORTH -2</i>	0,13±0,17	0,10±0,09	0,09±0,05	0,315
<i>FORTH -3</i>	0,10±0,07	0,11±0,08	0,10±0,07	0,667
<i>FORTH -4</i>	0,09±0,05	0,11±0,10	0,09±0,04	0,275
<i>FORTH -5</i>	0,09±0,04	0,12±0,11	0,09±0,04	0,142
<i>FORTH -6</i>	0,09±0,04	0,12±0,13	0,09±0,05	0,264
<i>FORTH -7</i>	0,11±0,08	0,13±0,14	0,09±0,05	0,176
<i>FORTH -8</i>	0,10±0,07	0,12±0,12	0,10±0,06	0,649
<i>FORTH -9</i>	0,10±0,06	0,11±0,11	0,10±0,06	0,830
<i>FORTH -10</i>	0,12±0,09	0,11±0,11	0,10±0,06	0,730

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, FORTH: Cuarto orden, mm: milímetros.

Tabla 65. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

<i>FORTH-6 mm</i>	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>FORTH -1</i>	0,40±0,21	0,60±0,64	0,47±0,49	0,427
<i>FORTH -2</i>	0,74±1,32	0,63±0,66	0,42±0,39	0,230
<i>FORTH -3</i>	1,04±1,63	0,59±0,47	0,48±0,56	0,049*
<i>FORTH -4</i>	0,54±0,52	0,66±0,73	0,51±0,64	0,615
<i>FORTH -5</i>	0,47±0,31	0,77±1,01	0,53±0,69	0,284
<i>FORTH -6</i>	0,51±0,44	0,77±1,05	0,41±0,33	0,104
<i>FORTH -7</i>	0,58±0,55	0,67±0,79	0,59±1,00	0,915
<i>FORTH -8</i>	0,42±0,26	0,74±1,01	0,46±0,52	0,152
<i>FORTH -9</i>	0,63±1,01	0,62±0,59	0,44±0,44	0,426
<i>FORTH -10</i>	0,62±0,66	0,61±0,58	0,52±0,60	0,736

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, FORTH: Cuarto orden, mm: milímetros.

Gráfico 39. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 4mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

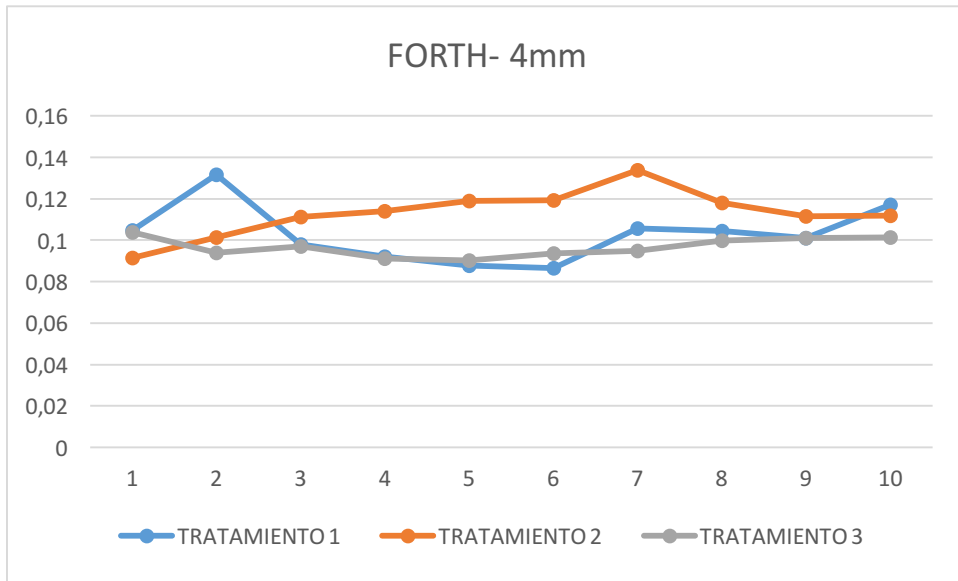
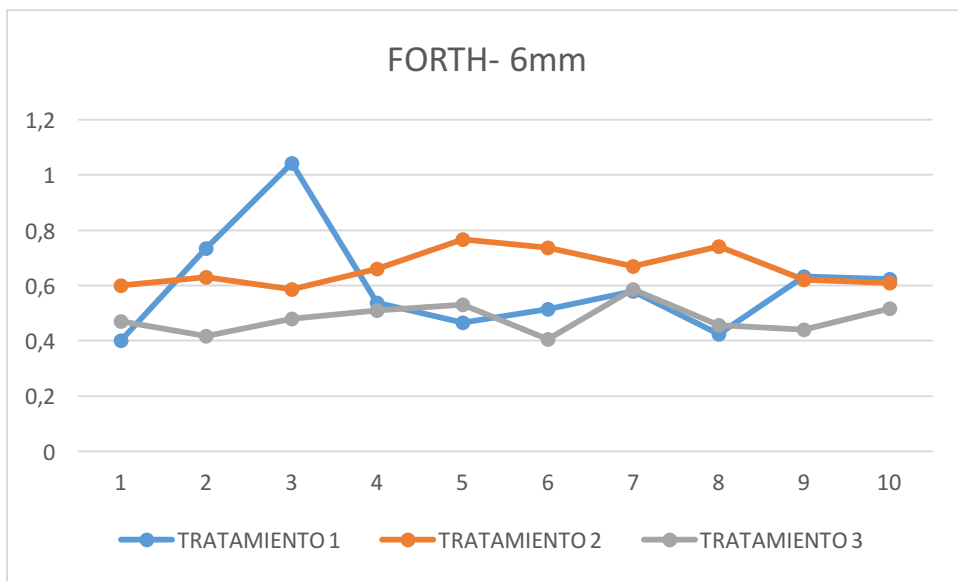


Gráfico 40. RMS de las aberraciones de cuarto orden corneal en 10 segundos en pupila de 6mm en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento



OQAS II®

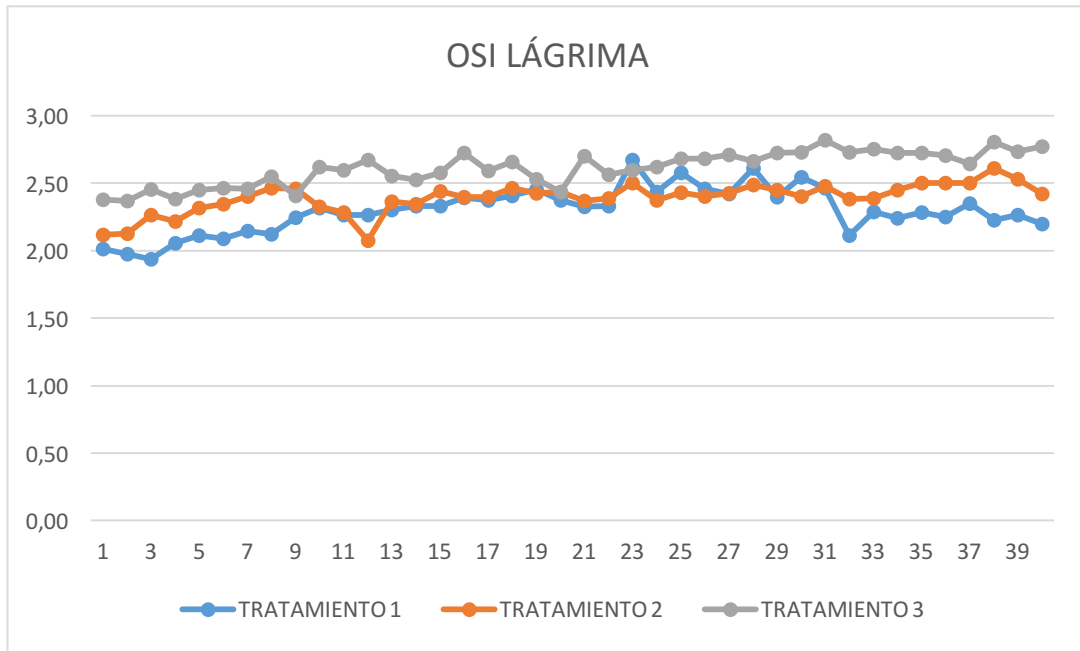
Los resultados de calidad óptica mediante técnica de doble paso entre los grupos de glaucoma divididos por tipos de tratamiento se muestran en la tabla 66 y en el gráfico 41.

Tabla 66. Variables de calidad óptica aportadas por el OQAS II® entre los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

	Grupo Tratamiento 1 (n=28)	Grupo Tratamiento 2 (n=28)	Grupo Tratamiento 3 (n=66)	P
<i>OSI</i>	1,21±0,88	1,75±1,93	1,76±1,52	0,151
<i>PSF Rad 50%</i>	4,24±1,55	5,18±4,09	5,12±2,78	0,172
<i>PSF Rad 10%</i>	16,37±8,47	18,56±13,80	18,36±10,42	0,300
<i>PSF Ang 50%</i>	4,37±1,76	5,54±4,82	5,42±3,26	0,121
<i>PSF Ang 10%</i>	17,47±9,78	19,44±14,97	20,64±12,79	0,193
<i>AV 100%</i>	1,04±0,32	0,98±0,40	0,83±0,37	0,021*
<i>AV 20%</i>	0,71±0,22	0,68±0,31	0,56±0,25	0,009*
<i>AV 9%</i>	0,42±0,12	0,40±0,17	0,34±0,15	0,014*
<i>SR</i>	0,16±0,04	0,16±0,05	0,14±0,05	0,016*
<i>MTF cut-off</i>	31,20±9,83	29,26±11,89	25,07±11,09	0,020*
<i>OSI TF</i>	2,36±1,73	2,43±2,29	2,56±1,96	0,589
<i>SD OSI TF</i>	0,65±0,89	0,30±0,28	0,43±0,47	0,144

(**): significación estadística <0,001, (*): significación estadística <0,05, OSI: Objective Scatter Index, PSF: Point Spread Function, Rad: radial, Ang: angular, AV: Agudeza Visual, SR: Strehl ratio, MTF: Función de Transferencia de Modulación, TF: Tear Film, SD: Standard Deviation.

Gráfico 41. Medida del OSI lagrimal en 20 segundos cada 0,5 segundos en los grupos de glaucoma agrupados por tratamiento

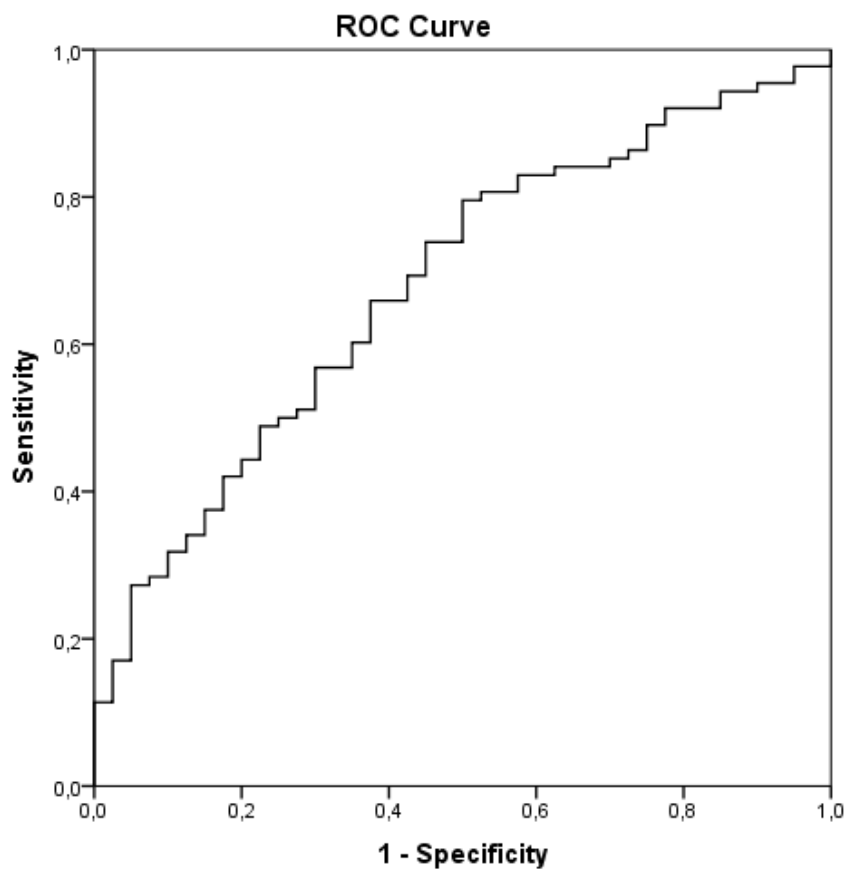


10.3.5. Regresión logística para la detectar la presencia de ojo seco mediante los parámetros de calidad óptica de la superficie ocular

Mediante la regresión logística se encontró que el OSI y el valor de corte de la MTF tienen la capacidad predictiva para detectar la enfermedad del ojo seco relacionado con los parámetros ópticos de la superficie ocular en el grupo Glaucoma ($P=0,003$ y $P=0,021$ respectivamente).

El área bajo la curva ROC (figura 31) fue de 0,680.

Figura 31. Área bajo la curva ROC de los parámetros de calidad óptica



En la regresión logística realizada para el grupo de Hipertensos no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros de calidad óptica para detectar la presencia de ojo seco.

11. Discusión

El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial cuyo objetivo de tratamiento es la reducción de la PIO para evitar daños glaucomatosos a nivel de NO y defectos en el CV. La primera elección de tratamiento es la instilación de fármacos mediante colirios hipotensores. El uso de fármacos tópicos para reducir la presión intraocular puede inducir efectos adversos locales y sistémicos en pacientes con glaucoma. El tratamiento a largo plazo puede producir una mala tolerabilidad y adherencia debido a la exposición a los fármacos y a los conservantes utilizados en los colirios para el glaucoma.¹⁶³ El tratamiento de primera elección suelen ser los análogos de las prostaglandinas, debido al menor número de instilaciones y a los menores efectos sistémicos secundarios en comparación con otros, y a una mayor eficacia hipotensora.⁴ Aunque estos fármacos apenas tienen efectos sistémicos, pueden presentar efectos secundarios locales como hiperemia conjuntival, pigmentación del iris, aumento de las pestañas y síntomas clínicos como ardor, picor o malestar entre otros.

Estudios previos han demostrado que el tratamiento a largo plazo afecta a la superficie ocular, produciendo EOS y, con mayor frecuencia, ojo seco evaporativo como la DGM.^{164,165} La DGM y el daño en el borde del párpado son frecuentes en pacientes con glaucoma.^{123,139} Además de la afectación palpebral, los principios activos del tratamiento producen daños en la superficie como son la queratitis punteada superficial, inestabilidad de la película lagrimal, alergia ocular, penfigoide, queratitis por herpes simple o descompensación corneal.¹²² También se ha demostrado que el uso de BAK y otros conservantes dañan la superficie ocular.^{135,145,166,167} El daño y los efectos secundarios producidos por los principios activos y conservantes pueden empeorar la sintomatología, la adherencia al tratamiento y la calidad de vida¹⁶³.

Además, la enfermedad de la superficie ocular puede producir fallos en la cirugía del glaucoma: la integridad de la superficie ocular es importante en la cicatrización postoperatoria y en el buen funcionamiento de la cirugía del glaucoma.¹⁶⁸ Esta integridad de la superficie puede verse comprometida por la propia cirugía, de ahí la importancia de una SO prequirúrgica adecuada.¹⁶⁹ Para solucionar este problema, actualmente se dispone de colirios y lágrimas artificiales sin conservantes.¹⁷⁰

El presente estudio tiene como objetivo comparar el estado de la superficie ocular en pacientes glaucomatosos con tratamiento para el mismo frente a pacientes con hipertensión ocular sin tratamiento mediante el estudio biomicroscópico de la superficie ocular, pruebas automatizadas de parámetros de superficie ocular, cuestionarios de

calidad de vida, test de Schirmer, test de aclaramiento lagrimal y pruebas objetivas de calidad óptica.

11.1. Discusión de los datos demográficos de la muestra

La muestra se compuso de dos grandes grupos diferenciados, un grupo de hipertensos oculares sin tratamiento previo y un grupo de pacientes con glaucoma en tratamiento tópico para el mismo, cumpliendo los requisitos de los criterios de inclusión y exclusión. Ninguno de ellos se había sometido a cirugías previas para el glaucoma. El grupo Glaucoma se dividió en subgrupos según la presencia o no de conservantes en el tratamiento, el número de gotas hipotensoras que se instilaban al día y el tipo de tratamiento en base a los principios activos que empleaban.

El sexo femenino es un factor de riesgo importante en el desarrollo de la enfermedad de ojo seco debido en gran parte a los efectos de las hormonas. En general, el sexo y las hormonas desempeñan un papel importante en la regulación de la superficie ocular y en la diferencia de la prevalencia de la enfermedad de ojo seco entre hombres y mujeres.¹⁷¹ Nuestra muestra presenta una distribución homogénea en cuanto al sexo tanto en el grupo de Hipertensos como en el grupo de Glaucoma.

La edad avanzada se da con frecuencia tanto en la enfermedad de la SO como en la enfermedad de glaucoma.¹⁷² En nuestra población no encontramos diferencias ni entre el grupo Glaucoma y el grupo Hipertensos ($P=0,316$), ni en la comparación del grupo sin conservantes en el tratamiento y con conservantes ($P=0,076$) ni entre el grupo 1 Colirio y 2 Colirios ($P=0,06$). Al dividir la muestra por grupo de tratamiento, tampoco hubo diferencias entre el grupo Tratamiento 1 y Tratamiento 2 ($P=0,651$), ni entre el grupo Tratamiento 1 y Tratamiento 3 ($P=0,453$) ni entre el grupo Tratamiento 2 y Tratamiento 3 ($P=0,731$).

En el presente estudio se analizó la presencia de la enfermedad de ojo seco para después predecir mediante una regresión logística que variables detectan el ojo seco. Para definir la enfermedad en nuestra muestra se tuvo en cuenta la recomendación del DEWS II para la detección de la EOS, empleando las variables sintomatología y uno de los marcadores de homeostasis: NIBUT, osmolaridad lagrimal y tinción de la superficie ocular.¹⁰³ En nuestra muestra se detectó un 62% de sujetos que presentaron ojo seco y un 38% que no presentaron la enfermedad.

El grupo Control o de Hipertensos mostraron un 48% de pacientes que no presentaron ojo seco y un 52% que presentaron ojo seco. En el grupo Glaucoma la presencia de pacientes con ojo seco fue mayor, obteniendo un porcentaje del 69%. En los subgrupos del grupo Glaucoma, se observó una tendencia similar al grupo general, pero destacamos que en el grupo de Conservantes y 2 Colirios el porcentaje de pacientes que presentaron la enfermedad de ojo seco superaba el 70% mientras que en el de Sin conservantes y 1 Colirio no llegaban al 70%. En cuanto al tipo de tratamiento registramos mayor porcentaje de ojo seco conforme aumentamos el número de principios activos del tratamiento (en el grupo Tratamiento 3 mayor porcentaje que en el grupo Tratamiento 2 y este a su vez mayor porcentaje de padecer EOS que el grupo Tratamiento 1)

Estos primeros datos nos dieron una idea de cómo el grupo Glaucoma puede presentar más signos clínicos de enfermedad de la SO que el grupo Hipertensos, y que la presencia de conservantes o aumentar el número de colirios o de principios activos en el tratamiento puede afectar más a la superficie ocular.^{173,174}

11.2. Discusión de los parámetros biológicos de la superficie ocular

Para evaluar los parámetros biológicos de la superficie ocular hemos realizado un análisis de la sintomatología mediante cuestionarios de calidad de vida (OSDI y SANDE), un análisis de las medidas automatizadas de la superficie ocular (osmolaridad lagrimal y test del Keratograph 5M®), un análisis de las tinciones vitales de la superficie ocular con diferentes escalas (medida del BUT, tinción de la línea de Marx y escalas de tinción NEI, Oxford y Van Bijsterveld), un análisis de la secreción de las glándulas de Meibomio y un análisis de la producción lagrimal y aclaramiento lagrimal.

Todas las variables se compararon entre un grupo de hipertensos sin tratamiento y un grupo glaucoma con tratamiento tópico. Además, el grupo glaucoma fue dividido y se compararon los subgrupos sin conservantes en el tratamiento frente a tratados con conservantes, tratados con 1 colirio frente a tratados con 2 colirios y tratados únicamente con prostalgandinas (Tratamiento 1), frente a tratados con prostaglandinas más otro principio activo (Tratamiento 2) y frente a tratados con prostaglandinas y dos o más principios activos añadidos (Tratamiento 3).

11.2.1. Análisis de la sintomatología mediante cuestionario de calidad de vida

La calidad de vida de los pacientes con glaucoma puede verse reducida debido al uso crónico de colirios hipotensores.¹⁷⁵ La enfermedad en sí, así como el tratamiento médico pueden tener un gran impacto en la calidad de vida del paciente, afectando al bienestar del paciente y llegando a provocar ansiedad. Conocer la calidad de vida del paciente glaucomatoso y la sintomatología asociada al tratamiento médico puede mejorar la adherencia al mismo.¹⁷⁶ Existen diversidad de cuestionarios que evalúan la calidad de vida relacionada con daños en la SO en pacientes con glaucoma.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

El cuestionario OSDI es la prueba más frecuentemente utilizada para evaluar la sintomatología y la calidad de vida en pacientes con afectación de la SO. En pacientes glaucomatosos con ojo seco evaporativo se ha encontrado un aumento en la sintomatología evaluada con este cuestionario.^{139,180} Varios estudios han demostrado que los pacientes con glaucoma con tratamiento tópico muestran una mayor puntuación de sintomatología al evaluarlo con el cuestionario OSDI® y al compararlos con sujetos con glaucoma no tratados o con individuos control^{22,129,179,181,182}. A pesar de que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cuestionario OSDI aplicando la corrección de Bonferroni, se observó un aumento de este valor en los pacientes con glaucoma en comparación con el grupo Control ($P < 0,05$). De acuerdo con los datos de nuestro estudio, Baffa y cols. y Lee y cols. tampoco encontraron diferencias en la sintomatología OSDI en pacientes con glaucoma en comparación con grupos controles, a pesar de mostrar mayores síntomas en el grupo de glaucomatosos.^{183,184}

El cuestionario SANDE es usado con menos frecuencia en los estudios de detección del ojo seco en pacientes con glaucoma, pero al ser un cuestionario rápido y sencillo podría emplearse en las consultas de glaucoma para detectar la frecuencia y gravedad de los síntomas y hacer un seguimiento rápido de la EOS asociada al tratamiento médico del glaucoma. Este test se ha correlacionado de manera significativa con el test de OSDI en estudios como el de Amparo y cols., empleados para la detección del ojo seco.⁹⁹ En el cuestionario SANDE se observó un aumento significativo de la gravedad de los síntomas en los pacientes tratados frente a los no tratados ($P < 0,001$), al igual que demuestran en otros estudios.¹⁸⁵

Estudios como el de Camp y cols. o el de Tirpack y cols. determinaron que al incrementar el número de medicación para el glaucoma se asociaba una mayor frecuencia

de síntomas graves de ojo seco y una disminución de la calidad de vida.^{186,187} Pisella y cols. también encontraron diferencias en la sintomatología producida por el uso de conservantes en la medicación para el glaucoma.¹⁸⁸ A diferencia de estos y de otros estudios,^{189,190} no hemos encontrado diferencias en la sintomatología al aumentar el número de colirios hipotensores, ni al utilizar conservantes tópicos, ni al aumentar el número de principios activos en el tratamiento. Estos hallazgos pueden explicarse por la hipoestesia corneal que sufren los pacientes con glaucoma que utilizan la instilación crónica de estos colirios.^{191,192} El DEWS II ya define en su clasificación de ojo seco que se pueden presentar discrepancias entre signos y síntomas puesto que podemos encontrarnos ante pacientes que presenten signos de ojo seco secundario a la medicación tópica antiglaucomatosa pero no tener asociada una sintomatología debido a un daño del nervio corneal secundario a una enfermedad de ojo seco de larga duración.¹⁰³

11.2.2. Análisis de las medidas automatizadas de la superficie ocular

En cuanto a la osmolaridad, no encontramos diferencias entre el grupo Hipertensos y el grupo Glaucoma, ni al comparar los subgrupos de glaucoma. Lee et al. demostraron un aumento de la osmolaridad en los pacientes sometidos a tratamiento tópico para el glaucoma en comparación con los controles.¹³⁶ Otros estudios han demostrado la influencia de los tratamientos médicos antiglaucoma en la osmolaridad y la correlación con el número de instilaciones y el número de instilaciones de colirios con conservantes.^{193,194} Pathak Ray y cols. demostraron como el tratamiento médico para el glaucoma aumentaba la osmolaridad al comparar un grupo de glaucomatosos tratados con farmacología tópica frente a un grupo de sujetos control (sin glaucoma ni medicación). Obtuvieron también menores valores de osmolaridad en un grupo con la enfermedad de glaucoma operados mediante trabeculectomía en comparación con el grupo de tratados mediante fármacos hipotensores.¹⁹⁵

La prueba de osmolaridad es muy dependiente del estado personal del paciente y de las condiciones ambientales como la temperatura, la humedad y la contaminación; y de las condiciones geográficas como la altitud, por lo que esta alta variabilidad de la prueba y el test estadístico tan exigente que hemos utilizado (test no paramétrico y corrección para comparaciones múltiples) pueden explicar el hecho de que no se hayan encontrado diferencias en nuestro estudio para la osmolaridad.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸

En el presente estudio, encontramos una altura del menisco lagrimal (TMH) nasal menor en el grupo de Glaucoma ($0,35 \pm 0,19$ mm) frente al grupo Control ($0,61 \pm 0,29$ mm), lo mismo que en el TMH temporal ($0,37 \pm 0,17$ y $0,58 \pm 0,19$ mm respectivamente) con una $P < 0,001$. Además, encontramos valores significativamente más altos en el TMH nasal en el grupo Sin conservantes ($0,44 \pm 0,22$ mm) en comparación con el grupo Conservantes ($0,32 \pm 0,19$ mm). Portela et al. que emplearon la misma técnica de medida que nuestro estudio en la meniscometría y, en concordancia con nuestros hallazgos, demostraron valores de TMH más pequeños en el punto central en relación con el centro de la pupila con Keratograph en el grupo de glaucoma en comparación con los controles.¹⁹⁹

Además del Keratograph, existen otras técnicas de medida para evaluar la TMH. Pérez-Bartolome et al. estudiaron el TMH inferior medido por OCT con el calibrador del módulo del segmento anterior.²⁰⁰ Ellos no encontraron diferencias en el TMH entre el grupo de glaucoma y el grupo de control. Estas discordancias entre estudios pueden ser

debido a que las técnicas de medida del menisco lagrimal son dependientes del examinador, y de los factores ambientales y personales que afectan a la producción de la lágrima. Aunque la medida mediante Keratograph y la medida con OCT son fiables, existe una pobre concordancia entre las dos pruebas de medida del menisco lagrimal.²⁰¹

El NIBUT se evaluó con el Keratograph 5M® mediante el primer tiempo de ruptura de la película lagrimal y el tiempo de ruptura lagrimal promedio. En el presente estudio no se encontraron diferencias entre los grupos evaluados.

Cada vez se evalúa más el NIBUT mediante medidas automatizadas como el Keratograph® debido a la aceptable repetibilidad y reproducibilidad en los resultados.²⁰² Como nuestros resultados, Pérez-Bartolome y cols no encontraron diferencias en el NIBUT promedio entre un grupo de pacientes con glaucoma tratado con medicación tóptica y un grupo control.²⁰⁰ A diferencia de nuestro estudio, Guarnieri y cols. encontraron diferencias tanto en el primer tiempo de ruptura como en el tiempo promedio, obteniendo valores significativamente más bajos en el grupo glaucoma que en el grupo control.²⁰³ También Portela describe una disminución del NIBUT en el grupo de glaucoma tratados con medicación tópica.¹⁹⁹ Estas diferencias entre estudios puede ser debida al parpadeo que distribuye la película lagrimal por la SO; dependerá de la frecuencia de parpadeo, de parpadeos incompletos, de la fricción del parpadeo o de la viscosidad de la película lagrimal al inicio del parpadeo.

La interferometría suele medirse mediante interferómetro o lámpara de hendidura. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas, pero observamos valores menores en el grupo glaucoma ($88,28 \pm 47,05$ nm) en comparación con el grupo control ($99,29 \pm 43,85$ nm) y en el grupo 2 colirios ($83,36 \pm 48,16$ nm) al compararlo con el grupo 1 colirio ($93,75 \pm 45,85$ nm). También observamos unos valores decrecientes en la interferometría conforme aumenta la combinación de principios activos en el tratamiento; el grupo Tratamiento 3 ($78,86 \pm 47,89$ nm) presenta un valor inferior que el grupo Tratamiento 2 ($90,00 \pm 46,90$ nm) y éste un valor menor que el grupo Tratamiento 1 ($103,93 \pm 38,71$ nm). Aunque la tendencia sea ésta, no se llegó a la diferencia

estadísticamente significativa, tanto en la comparación entre el grupo Control con el grupo Glaucoma, como en la comparación por grupos de tratamientos.

Al igual que en este estudio, otros autores hallaron valores inferiores de grosor de la capa lipídica en un grupo con glaucoma en comparación con un grupo de control.^{183,204,205} Lee y cols. evaluaron el grosor de la capa lipídica mediante el interferómetro LipiView®. Como nosotros, encontraron una disminución en el grosor de la capa lipídica en pacientes con glaucoma. Además, asociaron una disminución de la misma con el aumento de medicamentos para el glaucoma y con una mayor duración del tratamiento.²⁰⁶

El no encontrar diferencias en nuestro estudio pero tener la misma tendencia que otros puede ser debido a la subjetividad del observador al clasificar el patrón lipídico (por no ser comparables al no emplear los mismos dispositivos), o por nuestra exigencia del test estadístico no paramétrico.

La hiperemia o enrojecimiento conjuntival es el signo más frecuente en los pacientes con glaucoma tratados con medicamentos tópicos. De las pruebas automatizadas realizadas en el presente estudio, el enrojecimiento quizá sea la prueba más objetiva al no depender del observador ni de la distribución de la lágrima por la SO.

En el grupo de Glaucoma observamos valores de hiperemia significativamente mayores ($P < 0,001$) que en el grupo Hipertensos en los cinco valores que aporta el Keratograph 5M®: promedio, BT, BN, LT y LN. Al comparar por número de colirios en el tratamiento, encontramos un valor significativamente mayor en el grupo 2 Colirios en el enrojecimiento promedio ($1,58 \pm 0,51$) en comparación con el grupo 1 Colirio ($1,20 \pm 0,42$), lo mismo que ocurre en el enrojecimiento BN ($1,71 \pm 0,53$ frente a $1,24 \pm 0,44$ respectivamente). En la comparación por tipos de tratamiento, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la hiperemia promedio ($P < 0,001$) entre el grupo Tratamiento 1 y Tratamiento 3, y entre el grupo Tratamiento 2 y el grupo Tratamiento 3; en la hiperemia BT ($P = 0,001$) entre los grupos Tratamiento 2 y Tratamiento 3; en la hiperemia BN ($P < 0,001$) entre los 3 grupos; y en la hiperemia LN ($P = 0,001$) entre los grupos Tratamiento 2 y Tratamiento 3.

De acuerdo con nuestro estudio, Pérez-Bartolomé y cols. encontraron una puntuación de la hiperemia mayor en el grupo con tratamiento para el glaucoma en comparación con un grupo control y una relación de mayor enrojecimiento al aumentar el número de colirios. Además, encontraron una asociación de las prostaglandinas con el enrojecimiento exceptuando la puntuación de la hiperemia LN.²⁰⁷ En nuestro estudio encontramos que un tratamiento combinado de prostaglandinas y dos o más principios activos es un factor predisponente a un mayor enrojecimiento conjuntival, como también describen Honrubia y cols. en su estudio.²⁰⁸

Varios estudios demuestran la eficacia de los fármacos hipotensores sin conservantes en la mejora de la hiperemia conjuntival^{141,166,207} Quizá no encontramos diferencias debido al tamaño de la muestra: nuestra muestra sin conservantes es más pequeña que la muestra con conservantes.

En este estudio analizamos la imagen meibográfica mediante el software del Keratograph 5M® con el que obtenemos el grado de depleción y mediante el programa semiobjetivo IJ® con el que calculamos el porcentaje de depleción de las glándulas. Entre todas las comparaciones que se realizaron, sólo encontramos diferencias significativas en el porcentaje de depleción de las GM del párpado superior en el grupo de Glaucoma ($32,87 \pm 21,14$ %) en comparación con el grupo Hipertensos ($22,32 \pm 12,66$ %), obteniendo una mayor área de depleción en el grupo Glaucoma. No obtuvimos diferencias significativas en la meibografía entre los distintos grupos de tratamiento.

La depleción de las GM y el daño en el párpado son comunes en los pacientes con glaucoma.^{123,139} Los estudios anteriores analizan sólo la meibografía del párpado superior, pero la tendencia es evaluar la meibografía del párpado inferior además de calcular el meiboscore como la suma de las puntuaciones de ambos párpados. La mayoría de ellos analizan sólo la meibografía superior, y de forma similar a nuestro estudio, los pacientes con glaucoma mostraron un aumento de la depleción de las GM en el párpado superior en comparación con el grupo de control.^{164,180,199} Estudios como el de Arita y cols., Cho y cols. o Lee y cols. encontraron valores más elevados de meiboscore en pacientes con glaucoma.^{165,180,204}

11.2.3. Análisis de las tinciones vitales de la superficie ocular

En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en el BUT en ninguna de las comparaciones entre grupos. Entre el BUT y el NIBUT existe una relación directa al ser pruebas que miden la estabilidad de la película lagrimal; al no haber encontrado diferencias en el NIBUT, eran esperables estos resultados del BUT.

El BUT o FBUT es una prueba que se ve influida por la instilación de fluoresceína. Mathews y cols. tampoco encontraron diferencias en el BUT al comparar un grupo glaucoma con un grupo de sospechosos de la enfermedad.²⁰⁹ A diferencia de nuestro estudio, existen estudios que demuestran una disminución de la estabilidad lagrimal mediante esta prueba en sujetos con medicación tópica para el glaucoma.^{166,180}

En cuanto a la tinción corneal y conjuntival, encontramos diferencias significativas en la escala NEI y en la escala Oxford entre el grupo Glaucoma y el grupo Hipertensos ($4,37 \pm 2,61$ y $1,52 \pm 1,55$ en la escala NEI; $1,49 \pm 1,13$ y $0,77 \pm 0,80$ en la escala Oxford respectivamente). En el resto de comparaciones entre los subgrupos tratados, no encontramos diferencias.

La tinción corneal y conjuntival son signos característicos en los pacientes tratados con fármacos contra el glaucoma.¹²³ Se ha demostrado en varios estudios el daño epitelial inducido por la apoptosis celular en pacientes con tratamiento de glaucoma al compararlos con grupos de sujetos sin glaucoma.^{180,184,199,200,209}

No encontramos diferencias en la LM entre el grupo Control y el grupo Glaucoma, pero sí en el Marx central entre los grupos con y sin conservantes ($1,20 \pm 0,90$ y $0,58 \pm 0,72$ respectivamente) y en el Marx temporal entre los grupos 1 Colirio y 2 Colirios ($1,32 \pm 0,97$ y $1,90 \pm 0,81$ respectivamente).

La LM se localiza posteriormente a los orificios meibomianos en los casos normales. En la DGM, la línea de unión mucocutánea se desplaza en dirección anterior.⁸² La LM (especialmente la temporal) puede verse influida por la frecuencia de dosificación de conservantes en el tratamiento hipotensor intraocular. La alteración de la posición de la unión mucocutánea conlleva una modificación de la posición y estabilidad del menisco

lagrimal en el borde del párpado y, a su vez, el cambio en la humectabilidad de la zona puede alterar la correcta salida del meibum a través de los orificios de las glándulas meibomianas.

Como en nuestro estudio, diversos autores han demostrado anormalidades en el borde libre palpebral, incluyendo la LM en pacientes con glaucoma tratados con medicación tópica. En estos estudios se diagnosticó ojo seco evaporativo por DGM en los pacientes con glaucoma.^{164,165,210}

11.2.4. Análisis de la secreción de las glándulas de Meibomio

En cuanto a la secreción del meibum de los orificios de las glándulas de Meibomio, encontramos diferencias estadísticamente significativas tanto en la calidad como en el grado de obstrucción de las glándulas entre el grupo Glaucoma y el grupo Hipertensos. En el resto de comparaciones no se encontraron diferencias significativas en estos parámetros. Como hemos observado, los pacientes con glaucoma mostraron un aumento de la depleción de las GM. En el grado de obstrucción de las glándulas observamos un aumento en el grupo Glaucoma ($1,11 \pm 0,82$) en comparación con el grupo Hipertensos ($0,59 \pm 0,67$) meibum. En la calidad del meibum se observa una expresión más sólida y turbia en el grupo Glaucoma ($0,85 \pm 0,59$) frente al grupo Hipertensos ($0,47 \pm 0,54$). La expresión del meibum y la meibografía no difirieron significativamente entre los distintos grupos de tratamiento.

Otros autores definen la puntuación como una composición de calidad y cantidad. Varios estudios han hallado valores más elevados de meiboscore y meibum score en pacientes con glaucoma.^{165,180,204} Arita y cols. estudiaron la expresión del meibum con la misma escala de medida que el presente estudio y, como nosotros, encontraron diferencias entre el grupo Glaucoma y el grupo Control, y no encontraron diferencias entre grupos de tratamiento.¹⁶⁴

11.2.5. Análisis de la producción y aclaramiento lagrimal

Al analizar la producción lagrimal y el aclaramiento lagrimal, no encontramos diferencias entre las muestras evaluadas. En el aclaramiento destacamos dos valores en la comparación del grupo glaucoma y el grupo control: a los 20 y a los 30 minutos, el color de la tira de Schirmer presentó un mayor aclaramiento en el grupo control que en el grupo glaucoma con una $P=0,015$ y $P=0,003$ respectivamente. Esto indica un retraso en la eliminación de fluoresceína de la superficie ocular en los pacientes con glaucoma, por tanto, se puede producir un retraso en la eliminación de la medicación tópica. Esto podría explicar por qué encontramos mayores daños en la superficie ocular en el grupo de glaucoma frente al grupo de hipertensos.

En el test de Schirmer de producción lagrimal no hemos encontrado diferencias significativas entre grupos. Este test es una prueba recomendada para confirmar el ojo seco por deficiencia acuosa en casos graves, pero en casos de ojo seco evaporativo secundario a DGM es muy variable ya que en este tipo de ojo seco se ve más afectada la calidad de la lágrima que la cantidad.¹⁰³ Como hemos visto anteriormente el tratamiento médico para el glaucoma produce ojo seco evaporativo secundario a DGM, por lo que no encontrar diferencias significativas en la producción lagrimal puede ser debido a este motivo.

Alfonso y cols. demostraron que una disminución del aclaramiento lagrimal es un factor de riesgo en la irritación ocular, incluso en sujetos con Schirmer normal. Además correlacionó el índice de aclaramiento lagrimal con la disfunción de glándulas de Meibomio y con una disminución de la sensibilidad corneal y conjuntival.²¹¹ Se ha observado que el Timolol reduce el aclaramiento lagrimal y como se ve influido por el uso de conservantes.^{130,212} En el test de Schirmer, los estudios publicados no encuentran diferencias entre pacientes con glaucoma y pacientes control.^{195,209} Sin embargo, al eliminar los conservantes del tratamiento médico para el glaucoma, estos autores observan una mejora tanto del aclaramiento lagrimal como del test de Schirmer.^{166,213}

11.3. Discusión de los parámetros de calidad óptica en la superficie ocular

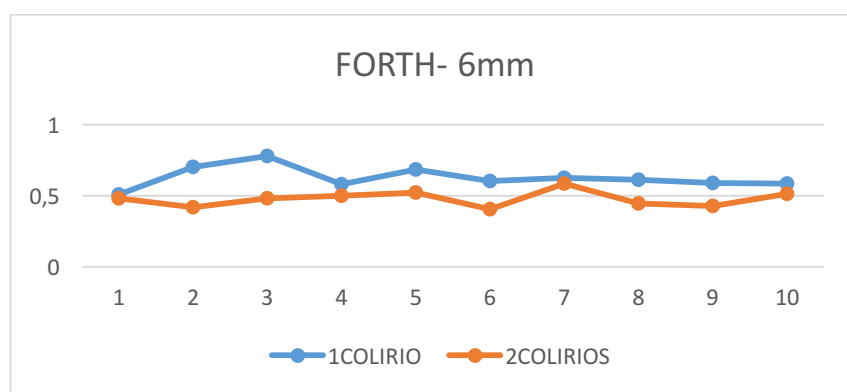
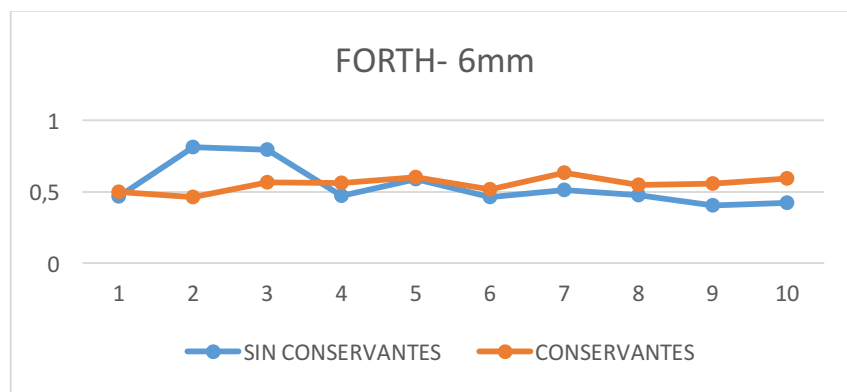
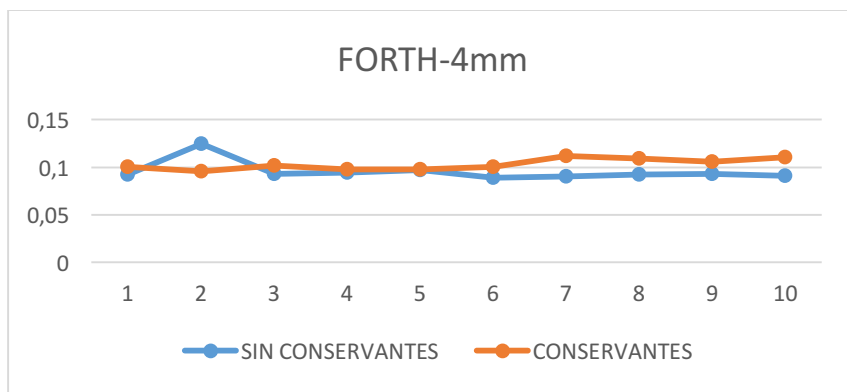
En el presente estudio hemos comparado las aberraciones de la película lagrimal que aporta el aberrómetro KR-1W® y la calidad óptica mediante el instrumento de doble paso OQAS II® entre un grupo de hipertensos sin tratamiento y un grupo glaucoma con tratamiento tópico. Además, el grupo glaucoma fue dividido y se compararon los subgrupos sin conservantes en el tratamiento frente a tratados con conservantes, tratados con 1 colirio frente a tratados con 2 colirios y tratados únicamente con prostaglandinas (Tratamiento 1), frente a tratados con prostaglandinas y otro principio activo (Tratamiento 2) y frente a tratados con prostaglandinas y 2 o más principios activos (Tratamiento 3).

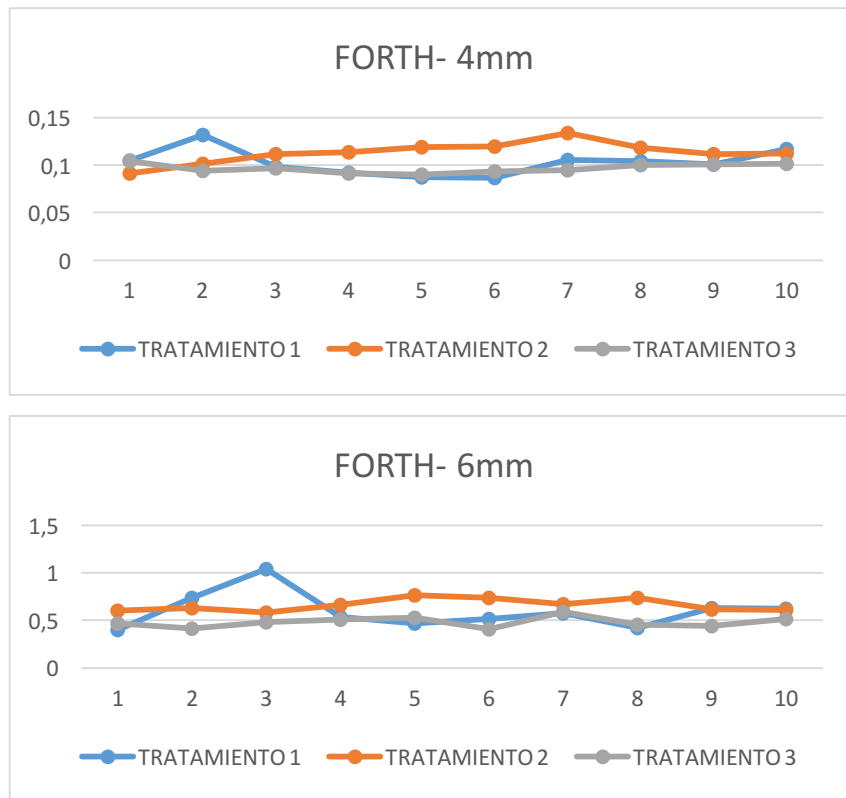
11.3.1. Discusión de las aberraciones corneales

En cuanto a las aberraciones ópticas estudiadas, el grupo Glaucoma presentó un aumento en las aberraciones “astigmatismo”, en las aberraciones de alto orden “HOA” y en las “aberraciones de tercer orden” en los dos tamaños de pupila examinados, con respecto al grupo de Hipertensos sin tratamiento. Las aberraciones con mayor diferencia estadística fueron las de tercer orden con pupila de 6 mm. En el resto de comparaciones entre grupos no se encontraron diferencias en ninguna de las aberraciones (ni entre los grupos comparados por uso de conservantes, ni por número de colirios en el tratamiento y entre los grupos de tratamiento).

La SO, y en concreto la película lagrimal precorneal juegan un papel óptico importante en la calidad visual.²¹⁴ En nuestro estudio, se analizan las aberraciones corneales durante 10 segundos, es decir se ha realizado una evaluación de las aberraciones dinámica, viéndose influidas directamente con la calidad óptica de la película lagrimal. Por tanto, cuando hablamos de aberraciones corneales podemos denominarlas también aberraciones de la lágrima. Diversos estudios han demostrado como una inestabilidad de la película lagrimal o cualquier interrupción de la misma producen un aumento de las aberraciones del sistema óptico, como el astigmatismo irregular, reduciendo la calidad de la imagen retiniana.^{215,216} Koh y col. demostraron que el aumento de las aberraciones de alto orden puede deberse a una superficie ocular alterada por queratitis superficial punteada.²¹⁷ En nuestro estudio, el grupo Glaucoma presenta, como hemos visto en los

parámetros clínicos, una SO más comprometida que el grupo Hipertensos sin tratamiento, y por ello se puede explicar un aumento de las aberraciones en el grupo Glaucoma. Por otro lado, Nemeth y col. estudiaron la dinámica de la película lagrimal y llegaron a la conclusión de que la película lagrimal se estabiliza entre los 3 y 10 segundos tras el parpadeo.²¹⁸ En nuestra muestra, podemos observar que las aberraciones de cuarto orden disminuyen en los segundos 3-4 en los grupos donde no hemos encontrado diferencias significativas y que clínicamente menos comprometida se ve la superficie ocular. Es decir, lo encontramos en el grupo Sin conservantes con pupila de 4 mm y de 6 mm, en el grupo 1 Colirio con pupila de 6 mm y en el grupo Tratamiento 1 en pupila de 4 mm y de 6 mm como se observa en las gráficas.





Koh y Maeda disminuyeron esa limitación realizando la aberrometría durante 30 segundos realizando un parpadeo en cada segundo. Estas no son las condiciones reales de parpadeo, pero consideraron que era la manera más real de medir las aberraciones de la película lagrimal.²¹⁹ En nuestro estudio se pidió que parpadeasen antes de realizar la medida y dejaran de parpadear durante los 10 segundos posteriores. Denoyer y col., realizaron la medida del mismo modo que nuestro estudio y encontraron como en los pacientes con ojo seco las aberraciones de tercer orden se encontraban incrementadas.²²⁰

11.3.2. Discusión de la calidad óptica mediante técnica de doble paso

En los valores aportados por el OQAS II® no se encontraron diferencias significativas entre el grupo Hipertensos sin tratamiento y el grupo Glaucoma. El valor del OSI fue mayor en el grupo Glaucoma, pero no fue significativo.

El grupo Conservantes presentó una AV al 100% de contraste y un SR menor que el grupo Sin conservantes, con una $P= 0,03$ en ambos parámetros. Este hecho puede explicarse por el aumento del OSI en el grupo Conservantes ($1,72\pm 1,62$) respecto al grupo Sin conservantes ($1,49\pm 1,38$) aunque no se encontraron diferencias en este valor.

El grupo tratado con 2 Colirios presentó diferencias estadísticamente significativas en todos los valores excepto en la PSF radial al 10% y los valores del OSI lagrimal, lo que indica una peor calidad óptica respecto al grupo tratado con 1 Colirio. El OSI fue significativamente mayor en el grupo 2 Colirios ($1,91\pm 1,78$) respecto al grupo 1 Colirio ($1,24\pm 0,92$). Lo mismo ocurre en los valores de PSF radial al 50% ($5,50\pm 3,51$ frente a $4,14\pm 1,66$), en la PSF angular al 50% ($5,84\pm 4,19$ y $4,64\pm 2,87$ respectivamente) y en la PSF angular al 10% ($20,74\pm 13,29$ en el grupo 2 Colirios y $17,52\pm 11,40$ en el grupo 1 Colirio), todas las comparaciones con una $P<0,05$. Además, en el grupo tratado con 2 Colirios encontramos valores significativamente inferiores de AV, de SR y de MTF cut-off que en el grupo tratado con 1 Colirio ($P<0,001$). Un aumento de la dispersión intraocular (OSI), implica una distribución de las intensidades en la imagen retiniana mayor (aumento de la PSF), lo que conlleva a un SR y valor de corte de la MTF menor y por tanto una peor AV en todos los contrastes. Podemos afirmar que el grupo 2 Colirios presenta una calidad óptica peor que se ve influida por aberraciones oculares, aunque en las aberraciones de la lágrima no hayamos encontrado diferencias significativas respecto al grupo tratado con 1 Colirio.

En las comparaciones de la calidad óptica aportada por el OQAS II® entre los grupos de Tratamiento 1, 2 y 3, encontramos diferencias significativas en la AV al 100%, al 20% y al 9% de contraste, en el SR y en la MTF cut-off. En los 5 parámetros se observó que al aumentar el número de principios activos que acompañan a las prostaglandinas, disminuye el valor de cada uno de ellos. Es decir, podemos afirmar que, en nuestra muestra, al aumentar el número de principios activos en el tratamiento para el glaucoma, la calidad óptica disminuye.

En la técnica de doble paso, la luz que forma la imagen atraviesa todas las superficies ópticas del ojo dos veces, por tanto, se verá afectada por todas las superficies incluida la película lagrimal. El instrumento nos aporta una medida de la estabilidad lagrimal con el módulo OSI Tear Film, donde durante 20 segundos proporciona valores del OSI en intervalos de 0,5 segundos. En nuestro estudio no se observan diferencias en el valor medio y desviación del OSI de la lágrima (OSI TF) en ninguna de las comparaciones. Se ha estudiado este incremento del OSI con el tiempo en pacientes con ojo seco como una medida del tiempo de rotura de la película lagrimal.^{221,222} Clínicamente en nuestra muestra no se han encontrado diferencias en el NIBUT ni en el BUT, hecho que se relaciona con no haber encontrado diferencias en el OSI TF.

En nuestro estudio, no encontramos diferencias en el OSI en ninguna comparación entre grupos. En la comparación entre el grupo Hipertensos sin tratamiento y el grupo Glaucoma, no encontramos diferencias en ningún parámetro que pudiese indicarnos una disminución de la calidad óptica. En contraposición a nuestro estudio, Pérez-Bartolomé y col.²²³ encontraron un índice de dispersión ocular mayor en el grupo glaucoma que en su grupo control. Wang y col. encontraron una calidad óptica menor en hipertensos oculares frente a un grupo control sin hipertensión ocular en los parámetros MTF cut-off, en el SR y en la AV 100%, 20% y 9%.²²⁴ El OQAS II® es un instrumento de medida objetivo, pero depende de parámetros oculares como la transparencia de medios. Aunque nuestras muestras de hipertensos y glaucomas no presentaron opacidades de cristalino, es posible que cualquier irregularidad en los medios puedan alterar el resultado final y por ello no encontrar diferencias entre estos grupos.

11.4. Discusión de la regresión logística para detectar variables que predicen la enfermedad de ojo seco

Como hemos comentado antes, se definió la variable “Ojo seco” para realizar una regresión logística que nos predijese con qué variables podemos detectar la EOS. Tanto en los parámetros biológicos como en los de calidad óptica, no encontramos en el grupo Hipertensos ninguna variable que nos predijese la enfermedad. Esto puede ser debido a que en la muestra de Hipertensos aproximadamente el 50% presentaban ojo seco y el otro 50% no.

Sin embargo, en el grupo Glaucoma fue más evidente la presencia de la enfermedad, un 69% de los pacientes la presentaron. En este grupo, no encontramos variables que predijesen la enfermedad de ojo seco entre los parámetros biológicos de la SO, sin embargo, sí encontramos dos variables de calidad óptica con capacidad predictiva: el OSI y el MTF cut-off.

Al realizar la regresión logística en toda la muestra en busca de factores biológicos que nos ayuden a detectar la EOS, encontramos cuatro variables: Marx central, Marx temporal, la cantidad de expresión del meibum y la calidad de expresión del meibum. Como hemos comentado durante el análisis del estudio, los pacientes con glaucoma tienden a desarrollar ojo seco evaporativo asociado a DGM. Estas cuatro variables encontradas, son claves en la detección de dicha patología, por tanto, podemos utilizarlas para predecir la enfermedad de ojo seco asociado a DGM.

11.5. Discusión general y limitaciones

En los últimos años se ha estudiado la toxicidad de los conservantes en la superficie ocular. El BAK, el conservante más utilizado, induce toxicidad celular en el epitelio corneal y conjuntival, pérdida de estabilidad de la película lagrimal debido a su efecto detergente sobre la capa lipídica y reacciones inmunoalérgicas.¹²³ Sin duda, además de reducir el uso de conservantes en los fármacos para el glaucoma y los lubricantes artificiales, aquellos pacientes que requieran tratamiento para el glaucoma podrían beneficiarse de otro tipo de terapias dirigidas más específicamente a mejorar la EOS como las terapias físicas que utilizan calor, la terapia con IPL e incluso los sustitutos oculares lipídicos en caso de asociar DGM.²²⁵ De hecho, no todos los medicamentos tópicos para el glaucoma tienen sustitutos sin conservantes (dorzolamida, brinzolamida y algunos tratamientos combinados como travoprost-timolol no tienen colirios sin conservantes), pero la mayoría de los tratamientos tienen fórmulas sin conservantes. Como hemos visto en este estudio, el aumento de principios activos en el tratamiento también supone un factor de riesgo en la EOS. Existen tratamientos quirúrgicos mínimamente invasivos para el control del glaucoma que pueden ayudar a disminuir la PIO y a retrasar la aplicación de medicación tópica o incluso a sustituirla para proteger la SO.^{226,227}

Nuestro estudio muestra cómo podemos predecir la EOS en pacientes con glaucoma con pruebas biológicas y ópticas. Realizando estas pruebas en consulta, podemos prevenir la enfermedad de la SO producida por el uso de conservantes y tratarla precozmente, disminuyendo los problemas asociados a los mismos.

En definitiva, este estudio muestra que el uso de gotas hipotensoras produce cambios en la superficie ocular y empeora los síntomas. Es importante identificar la enfermedad de ojo seco en pacientes tratados con fármacos para el glaucoma para mejorar la adherencia, la calidad de vida y reducir las complicaciones asociadas al tratamiento médico, como un posible fracaso en la cirugía del glaucoma.

Los puntos débiles o limitaciones del estudio fueron los siguientes: (1) el tamaño de la muestra que utilizó el tratamiento del glaucoma sin conservantes es pequeño, (2) algunas pruebas del protocolo de investigación son estrictamente objetivas pero dependen de la subjetividad del examinador, aunque sólo un explorador experto evaluó todas las pruebas para minimizar la subjetividad, (3) no tuvimos una muestra suficientemente grande de sujetos con tratamiento sin prostaglandinas para estudiar el estado de la

superficie ocular, (4) deberíamos haber estudiado el mismo tipo de principio activo con conservantes y sin conservantes para evaluar sus efectos en la superficie ocular. Para futuros estudios, sería interesante comparar los resultados en función de los tipos de principios activos administrados.

12. Conclusiones

Tras el análisis, discusión y exposición de los resultados del presente trabajo de investigación, podemos afirmar las siguientes conclusiones:

1. El tratamiento médico para el glaucoma produce un aumento de la sintomatología, sin verse afectada por la presencia de conservantes, por el número de colirios o por el tipo de tratamiento.
2. La concentración de soluto en lágrima (osmolaridad lagrimal) no se ve influida por los colirios hipotensores tópicos.
3. La altura del menisco lagrimal se encuentra disminuida por el tratamiento médico para el glaucoma y por la presencia de conservantes, pero no se ve influida por el aumento del número de colirios ni de principios activos en el tratamiento.
4. El uso de fármacos hipotensores oculares tópicos no influye en el tiempo de ruptura lagrimal.
5. Los colirios hipotensores oculares no afectan al espesor de la capa lipídica de la película lagrimal, aunque la tendencia es a disminuir con el uso de tratamiento.
6. El grado de hiperemia conjuntival es el signo más evidente del daño que producen los colirios hipotensores, observándose un incremento del enrojecimiento con el uso de medicación, con el aumento del número de colirios y con el aumento del número de principios activos.
7. El uso de colirios antiglaucomatosos produce una mayor depleción de las glándulas de Meibomio y una afectación del grado de expresión del meibum (secreción turbia y disminución del funcionamiento de las glándulas de Meibomio), sin verse afectados estos parámetros por la presencia de conservantes, por el número de colirios o por el tipo de tratamiento.
8. La medicación tópica para el glaucoma produce un aumento de la tinción epitelial de la superficie ocular.
9. El uso de conservantes y el aumento del número de colirios en el tratamiento del glaucoma produce una anteriorización de la línea de Marx.

10. El análisis de la secreción lagrimal basal y refleja no se ve afectada por la instilación de colirios para el glaucoma, ni produce un retraso en el aclaramiento lagrimal, aunque en esta última prueba encontramos una tendencia de mayor aclaramiento en sujetos sin tratamiento.
11. Las aberraciones corneales de astigmatismo, de alto orden y de tercer orden se incrementan con el uso de fármacos tópicos para el glaucoma. No encontramos influencia del tipo de tratamiento sobre las aberraciones corneales.
12. La agudeza visual simulada al 100%, al 20% y al 9% de contraste, la razón de Strehl y el valor de corte de la función de transferencia de modulación se ven disminuidos al aumentar el número de colirios.

13. Bibliografía

- (1) Murthy G, Ariga M, Singh M, George R, Sarma P, Dubey S, et al. A deep dive into the latest European Glaucoma Society and Asia-Pacific Glaucoma Society guidelines and their relevance to India. *Indian journal of ophthalmology* 2022 Jan 01,;70(1):24-35.
- (2) Jost G, Jonas B, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, et al. *glaucoma. Seminar* 2017 -11-11;390.
- (3) Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2014 May 14,; 311 (18): 1901-1911.
- (4) European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 5TH edition 2020.
- (5) Tham Y, BSc Hons, Li X, BSc, Wong, Tien Y., FRCS, PhD, Quigley HA, MD, Aung, Tin, FRCS (Ed), PhD, Cheng, Ching-Yu, MD, PhD. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology (Rochester, Minn.)* 2014 Nov 01,;121(11):2081-2090.
- (6) Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British journal of ophthalmology* 2006 Mar 01,;90(3):262-267.
- (7) Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *British journal of ophthalmology* 1996 May 01,;80(5):389-393.
- (8) Kamalipour A, Moghimi S, Eslani M, Nishida T, Mohammadzadeh V, Micheletti E, et al. A Prospective Longitudinal Study to Investigate Corneal Hysteresis as a Risk Factor of Central Visual Field Progression in Glaucoma. *American journal of ophthalmology* 2022 Aug 01,;240:159-169.
- (9) Song BJ, Aiello LP, Pasquale LR. Presence and Risk Factors for Glaucoma in Patients with Diabetes. *Curr Diab Rep* 2016 Dec 01,;16(12):124.
- (10) Ko F, Boland MV, Gupta P, Gadkaree SK, Vitale S, Guallar E, et al. Diabetes, Triglyceride Levels, and Other Risk Factors for Glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2008. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2016 Apr 01,;57(4):2152-2157.

- (11) Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CGD. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. *Journal of Clinical Medicine* 2020 Mar 11,;9(3):761.
- (12) Fujiwara K, Yasuda M, Hata J, Nakano S, Hashimoto S, Ueda E, et al. Prevalence of Glaucoma and Its Systemic Risk Factors in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *Translational vision science & technology* 2022 Nov 15,;11(11):11.
- (13) Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in Primary Open-Angle Glaucoma Prevalence by Age, Gender, and Race: A Bayesian Meta-Analysis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006 Oct 01,;47(10):4254-4261.
- (14) Douglass A, Dattilo M, Feola AJ. Evidence for Menopause as a Sex-Specific Risk Factor for Glaucoma. *Cell Mol Neurobiol* 2023 Jan 01,;43(1):79-97.
- (15) Thomas R, Loibl K, Parikh R. Evaluation of a glaucoma patient. *Indian Journal of Ophthalmology* 2011 Jan 01,;59 Suppl(7):S43-S52.
- (16) Konstas AG, Kahook MY, Araie M, Katsanos A, Quaranta L, Rossetti L, et al. Diurnal and 24-h Intraocular Pressures in Glaucoma: Monitoring Strategies and Impact on Prognosis and Treatment. *Adv Ther* 2018 Nov 01,;35(11):1775-1804.
- (17) Medeiros FA, Pinheiro A, Moura FC, Leal BC, Susanna RJ. Intraocular Pressure Fluctuations in Medical versus Surgically Treated Glaucomatous Patients. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics* 2002 Dec 01,;18(6):489-498.
- (18) Morgan A, Harper J, Hosking S, Gilmartin B. The effect of corneal thickness and corneal curvature on pneumatonometer measurements. *Curr Eye Res* 2002; 25:107-112.
- (19) Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study (OHTS). *Ophthalmology* 2001 -10;108(10):1779.
- (20) Bhan A, Browning AC, Shah S, Hamilton R, Dave D, Dua HS. Effect of Corneal Thickness on Intraocular Pressure Measurements with the Pneumotonometer, Goldmann Applanation Tonometer, and Tono-Pen. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002 May 01,;43(5):1389-1392.

- (21) Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal Thickness and Age-Related Biomechanical Properties of the Cornea Measured with the Ocular Response Analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5337-5347.
- (22) Thomas R, Thomas S, Chandrashekar G. Gonioscopy. *Indian J Ophthalmol* 1998;46:255-61.
- (23) Fingeret M, Medeiros FA, Susanna R, Weinreb RN. Five rules to evaluate the optic disc and retinal nerve fiber layer for glaucoma. *Optometry (Saint Louis, Mo.)* 2005 Nov;76(11):661-668.
- (24) Chang R, Chu Z, Burkemper B, Lee G, Fard A, Durbin M, et al. Effect of Scan Size on Glaucoma Diagnostic Performance Using OCT Angiography En Face Images of the Radial Peripapillary Capillaries. *Journal of glaucoma* 2019 May;28(5):465-472.
- (25) Geevarghese A, Wollstein G, Ishikawa H, Schuman JS. Optical Coherence Tomography and Glaucoma. *Annual review of vision science* 2021 Sep 15;7(1):693-726.
- (26) Hart WM, Burde RM. Three-Dimensional Topography of the Central Visual Field. *Ophthalmology* 1028;90(8):1028-38.
- (27) Sharma P, BS, Sample PA, PhD, Zangwill LM, PhD, Schuman JS, MD. Diagnostic Tools for Glaucoma Detection and Management. *Survey of ophthalmology* 2008 Nov 01;53(6):S17-S32.
- (28) Park SC, MD, De Moraes CG, MD, Teng CCW, MD, Tello C, MD, Liebmann JM, MD, Ritch R, MD. Initial Parafoveal Versus Peripheral Scotomas in Glaucoma: Risk Factors and Visual Field Characteristics. *Ophthalmology (Rochester, Minn.)* 2011 Sep 01;118(9):1782-1789.
- (29) Kosior-Jarecka E, Wróbel-Dudzińska D, Łukasik U, Żarnowski T. Ocular and Systemic Risk Factors of Different Morphologies of Scotoma in Patients with Normal-Tension Glaucoma. *Journal of Ophthalmology* 2017 Jan 01;2017:1480746-6.
- (30) Brusini P, MD, Johnson CA, PhD. Staging Functional Damage in Glaucoma: Review of Different Classification Methods. *Survey of ophthalmology* 2007 Mar 01;52(2):156-179.

- (31) Sharma P, BS, Sample PA, PhD, Zangwill LM, PhD, Schuman JS, MD. Diagnostic Tools for Glaucoma Detection and Management. *Survey of ophthalmology* 2008 Nov 01,;53(6):S17-S32.
- (32) Xu X, Ichida JM, Allison JD, et al. A comparison of koniocellular, magnocellular and parvocellular receptive field properties in the lateral geniculate nucleus of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J Physiol* 2001;531:203-18
- (33) De Moraes, C. Gustavo, MD, MPH, Hood DC, PhD, Thenappan A, BA, Girkin, Christopher A., MD, MSPH, Medeiros, Felipe A., MD, PhD, Weinreb RN, MD, et al. 24-2 Visual Fields Miss Central Defects Shown on 10-2 Tests in Glaucoma Suspects, Ocular Hypertensives, and Early Glaucoma. *Ophthalmology (Rochester, Minn.)* 2017 Oct 01,;124(10):1449-1456.
- (34) Wu Z, Medeiros FA, Weinreb RN, Girkin CA, Zangwill LM. Comparing 10-2 and 24-2 Visual Fields for Detecting Progressive Central Visual Loss in Glaucoma Eyes with Early Central Abnormalities. *Ophthalmology Glaucoma* 2019;2(2):95.
- (35) Traynis I, De Moraes CG, Raza AS, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Prevalence and Nature of Early Glaucomatous Defects in the Central 10° of the Visual Field. *JAMA ophthalmology* 2014 Mar 01,;132(3):291-297.
- (36) Frisen L. High-pass resolution perimetry: a clinical review. *Documenta ophthalmologica* 1993 Jan 01,;83(1):1-25.
- (37) Sample PA, Bosworth CF, Weinreb RN. Short-Wavelength Automated Perimetry and Motion Automated Perimetry in Patients With Glaucoma. *Archives of ophthalmology (1960)* 1997 Sep 01,;115(9):1129-1133.
- (38) Tyler C, Hardage L, Stamper R. The Temporal Visuogram in Ocular Hypertension and its Progression to Glaucoma. *Journal of glaucoma* 1994;3 Suppl 1(Supplement 1):S65-72.
- (39) Hu R, Wang C, Gu Y, Racette L. Comparison of Standard Automated Perimetry, Short-Wavelength Automated Perimetry, and Frequency-Doubling Technology Perimetry to Monitor Glaucoma Progression. *Medicine* 2016 Feb 01,;95(7):e2618.

- (40) Bengtsson B, Heijl A. Diagnostic Sensitivity of Fast Blue–Yellow and Standard Automated Perimetry in Early Glaucoma. *Ophthalmology (Rochester, Minn.)* 2006 Jul 01,;113(7):1092-1097.
- (41) Sample PA, Medeiros FA, Racette L, Pascual JP, Boden C, Zangwill LM, et al. Identifying Glaucomatous Vision Loss with Visual-Function-Specific Perimetry in the Diagnostic Innovations in Glaucoma Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006 Aug 01,;47(8):3381-3389.
- (42) Shah NN, Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Sample PA, Hoffmann EM, et al. Combining Structural and Functional Testing for Detection of Glaucoma. *Ophthalmology (Rochester, Minn.)* 2006 Sep 01,;113(9):1593-1602.
- (43) Hu R, Wang C, Racette L. Comparison of matrix frequency-doubling technology perimetry and standard automated perimetry in monitoring the development of visual field defects for glaucoma suspect eyes. *PLoS ONE* 2017 -05-18;12(5).
- (44) Henry E, Newby DE, Webb DJ, Hadoke PWF, O'Brien CJ. Altered Endothelin-1 Vasoreactivity in Patients with Untreated Normal-Pressure Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006 Jun 01,;47(6):2528-2532.
- (45) Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, Wiermann A, Wlodarsch P, Praga R, et al. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *British journal of ophthalmology* 2006 Oct 01,;90(10):1245-1248.
- (46) Bagetta G, Nucci C. Primary congenital glaucoma. *New Trends in Basic and Clinical Research of Glaucoma: a Neurodegenerative Disease of the Visual System - Part B* The Netherlands: Elsevier; 2015. p. 177-189.
- (47) Elksne E, Baumane K, Ozolins A, Valeina S. The Epidemiological and Clinical Findings from the Latvian Registry of Primary Congenital Glaucoma and Evaluation of Prognostic Factors. *Medicina* 2021 -01-07;57(1).
- (48) Cheng J, Zong Y, Zeng Y, Wei R. The Prevalence of Primary Angle Closure Glaucoma in Adult Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014 Jul 24,;9(7):e103222.

- (49) Kondkar AA. Updates on Genes and Genetic Mechanisms Implicated in Primary Angle-Closure Glaucoma. TACG 2021 -03;Volume14:89.
- (50) Parivadhini A, Lingam V. Management of Secondary Angle Closure Glaucoma. Journal of Current Glaucoma Practice 2014 Jan 01,;8(1):25-32.
- (51) Beidoe G, Mousa SA. Current primary open-angle glaucoma treatments and future directions. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.) 2012 Jan 01,;6(default):1699-1707.
- (52) Kulkarni SV, Damji KF, Buys YM. Medical management of primary open-angle glaucoma: Best practices associated with enhanced patient compliance and persistency. Patient Preference and Adherence 2008 Nov 01,;2(default):303-314.
- (53) Killer HE, Pircher A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. Eye (London) 2018 May 01,;32(5):924-930.
- (54) Liu Q, Liu C, Cheng W, Feng X, Li H, Yang X, et al. Clinical analysis of secondary glaucoma in Central China. Scientific reports 2023 May 25,;13(1):8439.
- (55) Holló G, Katsanos A, Konstas AG. Management of exfoliative glaucoma: challenges and solutions. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.) 2015 Jan 01,;9(default):907-919.
- (56) Niyadurupola N, Broadway DC. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma a major review. Clinical & experimental ophthalmology 2008 Dec;36(9):868-882.
- (57) Scuderi G, Contestabile MT, Scuderi L, Librando A, Fenicia V, Rahimi S. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: a review and update. Int Ophthalmol 2019 Jul 01,;39(7):1651-1662.
- (58) Senthil S, Dada T, Das T, Kaushik S, Puthuran G, Philip R, et al. Neovascular glaucoma - A review. Indian journal of ophthalmology 2021 Mar 01,;69(3):525-534.
- (59) Maiya AS, RB, Bh M, Patil M. Lens-induced glaucoma in the rural population: Is cataract surgery in one eye a boon or bane? Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology ;3(1).

- (60) Yaakub A, Abdullah N, Siti Raihan I, Ahmad Tajudin LS. Lens-induced glaucoma in a tertiary centre in northeast of Malaysia. *Malays Fam Physician* 2014;9(2):48-52
- (61) Kalogeropoulos D, Sung VC. Pathogenesis of Uveitic Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2018 Sep-Dec;12(3):125-138.
- (62) Tarlan B, Kıratlı H. Uveal Melanoma; Current Trends in The Diagnosis and Management. *Turk Oftalmoloji Dergisi* 2016 Jun 01,;46(3):123-137.
- (63) Singh M, Durairaj P, Yeung J. Uveal Melanoma: A Review of the Literature. *Oncol Ther* 2018 Jun 01,;6(1):87-104
- (64) Dohlman C, Zhou C, Lei F, Cade F, Regatieri C, Črnej A, et al. Glaucoma After Corneal Trauma or Surgery—A Rapid, Inflammatory, IOP-Independent Pathway. *Cornea* 2019 Dec;38(12):1589-1594.
- (65) Konstas AGP, Quaranta L, Bozkurt B, Katsanos A, Garcia-Feijoo J, Rossetti L, et al. 24-h Efficacy of Glaucoma Treatment Options. *Adv Ther* 2016 Apr 01,;33(4):481-517.
- (66) Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Deutsches Ärzteblatt international* 2020 Mar 27,;117(13):225-234.
- (67) Singh K, Shrivastava A. Medical management of glaucoma: Principles and practice. *Indian Journal of Ophthalmology* 2011 Jan 01,;59 Suppl(7):S88-S92.
- (68) Schmidl D, Schmetterer L, Garhöfer G, Popa-Cherecheanu A. Pharmacotherapy of Glaucoma. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics* 2015 Mar;31(2):63-77.
- (69) Dikopf MS, Vajaranant TS, Edward DP. Topical treatment of glaucoma: established and emerging pharmacology. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2017 Jun 13,;18(9):885-898.
- (70) Khaw PT, Shah P, Elkington AR. ABC of Eyes: Glaucoma-2: Treatment. *BMJ. British medical journal (International ed.)* 2004 Jan 17,;328(7432):156-158.
- (71) Subbulakshmi S, Kavitha S, Venkatesh R. Prostaglandin analogs in ophthalmology. *Indian journal of ophthalmology* 2023 May 01,;71(5):1768-1776.

- (72) Sutton A, Gouws P, Ropo A. Tafluprost, a new potent prostanoid receptor agonist: a dose-response study on pharmacodynamics and tolerability in healthy volunteers. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2008 Aug 01,;46(8):400-406.
- (73) Pozarowska D. Safety and tolerability of tafluprost in treatment of elevated intraocular pressure in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology* 2010 Jan 01,;4(default):1229-1236.
- (74) Lama PJ. Systemic adverse effects of Beta-adrenergic Blockers: An evidence-based assessment. *American Journal of Ophthalmology* 2002 -11;134(5):749.
- (75) Kanski JJ. Carbonic anhydrase inhibitors and osmotic agents in glaucoma. Carbonic anhydrase inhibitors. *Br J Ophthalmol.* 1968 Aug;52(8):642-3.
- (76) Tanna AP, Johnson M. Rho Kinase Inhibitors as a Novel Treatment for Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology (Rochester, Minn.)* 2018 Nov 01,;125(11):1741-1756.
- (77) Kanski JJ. Miotics. *Br J Ophthalmol.* 1968 Dec;52(12):936-7.
- (78) Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The ocular surface* 2017 Jul;15(3):366-403.
- (79) McMonnies CW. The clinical and experimental significance of blinking behavior. *Journal of Optometry* 2020 Apr 01,;13(2):74-80.
- (80) Chidi-Egboka NC, Jalbert I, Chen J, Briggs NE, Golebiowski B. Blink Rate Measured In Situ Decreases While Reading From Printed Text or Digital Devices, Regardless of Task Duration, Difficulty, or Viewing Distance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023 -02-10;64(2).
- (81) Greiner JV, Glonek T, Korb DR and colleagues. Volume of the Human and Rabbit Meibomian Gland System. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:339-343.
- (82) Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011 Mar 01,;52(4):1938-1978.

- (83) Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The ocular surface* 2017 Jul;15(3):438-510.
- (84) Mishima S, Maurice D. The Oily Layer of the Tear Film and Evaporation from the Corneal Surface. *Exp Eye Res* 1961;1:39-45.
- (85) Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian Gland Dysfunction in Chronic Blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-85.
- (86) Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Experimental Eye Research* 2004 Mar 01;78(3):347-360.
- (87) Butovich IA, Wojtowicz JC, Molai M. Human Tear Film and Meibum. Very long chain wax esters and (O-acyl)-omega hydroxy fatty acids of meibum. *J Lipid Res* 2009;50:2471-85.
- (88) Shaw A, Collins M, Davis B, Carney L. Eyelid Pressure: Inferences From Corneal Topographic Changes. *Cornea* 2009 Feb;28(2):181-188.
- (89) Norn MS. Vital Staining of the Canaliculus Lacrimalis and the Palpebral Border (Marx' Line). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1966;44:948-59.
- (90) Efron N, Brennan NA, Morgan PB, Wilson T. Lid Wiper Epitheliopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;53:140-74.
- (91) Knop E, Korb DR, Blackie CA, Knop N. The Lid Margin is an Underestimated Structure for Preservation of Ocular Surface Health and Development of Dry Eye Disease. *Dev Ophthalmol* 2010;45:108-22.
- (92) Alam J, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Immune - Goblet cell interaction in the conjunctiva. *The ocular surface* 2020 Apr 01;18(2):326-334.
- (93) Ablamowicz AF, Nichols JJ. Concentrations of MUC16 and MUC5AC using three tear collection methods. *Mol Vis*. 2017 Jul 28;23:529-537. PMID: 28761326; PMCID: PMC5534489.
- (94) Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 1442-1443.

- (95) Dua, Harminder S., MD, PhD, Faraj, Lana A., MD, MSc, Said, Dalia G., MD, FRCS, Gray T, MSc, Lowe, James, MD, FRCPath. Human Corneal Anatomy Redefined. *Ophthalmology* (Rochester, Minn.) 2013 Sep 01,;120(9):1778-1785.
- (96) Sridhar M. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian Journal of Ophthalmology* 2018 Feb 01,;66(2):190-194.
- (97) Guillon JP, Guillon M. Tear film examination of the contact lens patient. *Optician* 1993; 206: 21-29.
- (98) Wang MTM, Xue AL, Craig JP. Comparative Evaluation of 5 Validated Symptom Questionnaires as Screening Instruments for Dry Eye Disease. *JAMA Ophthalmology*. 2019 Feb 1;137(2):228-229.
- (99) Amparo, F, Schaumberg, DA, Dana, R. Comparison of Two Questionnaires for Dry Eye Symptom Assessment. *Ophthalmology* (Rochester, Minn.) 2015 Jul 01,;122(7):1498-1503.
- (100) Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Archives of Ophthalmology*. 2000;118(5):615-21.
- (101) Gulati A, Sullivan R, Buring JE, et al. Validation and repeatability of a short questionnaire for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142:125–31.
- (102) Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf*. 2007; 5:50–7.
- (103) Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The ocular surface* 2017 Jul;15(3):539-574.
- (104) Raj A, Dhasmana R, Nagpal RC. Anterior Segment Optical Coherence Tomography for Tear Meniscus Evaluation and its Correlation with other Tear Variables in Healthy Individuals. *Journal of clinical and diagnostic research* 2016 May 01,;10(5):NC01-NC04.
- (105) Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H. The relationship between tear meniscus regularity and conjunctival folds. *Optom Vis Sci* 2014;91:1037e44.

- (106) Kashkouli MB, Pakdel F, Amani A, Asefi M, Aghai GH, Falavarjani KG. A modified Schirmer test in dry eye and normal subjects: open versus closed eye and 1-minute versus 5-minute test. *Cornea*. 2010; 29 (4): 384-7
- (107) Prabhasawat P, Tseng SCG. Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *British journal of ophthalmology* 1998 Jun 01,;82(6):666-675.
- (108) Kaye SB, Sims G, Willoughby C, Field AE, Longman L, Brown MC. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 193-199.
- (109) Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benítez del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear Osmolarity in the Diagnosis and Management of Dry Eye Disease. *American journal of ophthalmology* 2011 May 01,;151(5):792-798.e1.
- (110) Kumar N, Praveen M, Narasimhan R, Khamar P, Souza S, Sinha-Roy A, et al. Tear biomarkers in dry eye disease: Progress in the last decade. *Indian journal of ophthalmology* 2023 Apr 01,;71(4):1190-1202.
- (111) Binotti W, Bayraktutar B, Ozmen M, Cox S, Hamrah P. A Review of Imaging Biomarkers of the Ocular Surface. *Eye & contact lens* 2020 Mar;46 Suppl 2(2):S84-S105.
- (112) Garcia-Resua C, Pena-Verdeal H, Minones M, Giraldez MJ, Yebra-Pimentel E. Interobserver and intraobserver repeatability of lipid layer pattern evaluation by two experienced observers. *Contact lens & anterior eye* 2014 Dec 01,;37(6):431-437.
- (113) García-Resúa C, Fernández MJ, González Penedo M, Calvo D, Penas M, Yebra-Pimentel E. New Software Application for Clarifying Tear Film Lipid Layer Patterns. *Cornea* 2013 Apr;32(4):538-546.
- (114) Pult H, Nichols JJ. A Review of Meibography. *Optometry and vision science* 2012 May 01,;89(5):E760-E769.
- (115) Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The ocular surface* 2017 Jul;15(3):276-283.

- (116) Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Definition and Classification Subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Vision Science*. 2011;52: 1930–7.
- (117) Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on the Epidemiology of, and Associated Risk Factors for, MGD. *Investigative Ophthalmology & Vision Science*. 2011;52:1994–2005.
- (118) Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The ocular surface* 2017 Jul;15(3):575-628.
- (119) Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *The ocular surface* 2017 Jul;15(3):511-538.
- (120) Lee S, Kim MK, Choi HJ, Wee WR, Kim DM. Comparative cross-sectional analysis of the effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Advances in Therapy*. 2013 Apr;30(4):420-429.
- (121) Inoue K, Okugawa K, Kato S, Inoue Y, Tomita G, Oshika T, et al. Ocular Factors Relevant to Anti-Glaucomatous Eyedrop-Related Keratoepitheliopathy. *Journal of glaucoma* 2003 Dec;12(6):480-485.
- (122) Anwar Z, Wellik S, Galor A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations. *Current opinion in ophthalmology* 2013 Mar;24(2):136-143.
- (123) Servat JJ, Bernardino CR. Effects of Common Topical Antiglaucoma Medications on the Ocular Surface, Eyelids and Periorbital Tissue. *Drugs Aging* 2011 Apr 01;28(4):267-282.
- (124) Agnifili L, Fasanella V, Costagliola C, et al. In Vivo Confocal Microscopy of Meibomian Glands in Glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97:343–9.
- (125) Scelfo C, ElSheikh RH, Shamim MM, Abbasian J, Ghaffarieh A, Elhusseiny AM. Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients. *Current eye research* 2023 Mar 04;48(3):219-230.

- (126) Banitt M, Jung H. Ocular Surface Disease in the Glaucoma Patient. *International ophthalmology clinics* 2018;58(3):23-33.
- (127) Saini M, Vanathi M, Dada T, Agarwal T, Dhiman R, Khokhar S. Ocular surface evaluation in eyes with chronic glaucoma on long term topical antiglaucoma therapy. *International Journal of Ophthalmology* 2017 Jun 18,;10(6):931-938.
- (128) Bergonzi C, Giani A, Blini M, Marchi S, Luccarelli S, Staurengi G. Evaluation of Prostaglandin Analogue Effects on Corneal Keratocyte Density Using Scanning Laser Confocal Microscopy. *Journal of glaucoma* 2010 Dec;19(9):617-621.
- (129) Demirel S, Doganay S, Gurses I, Iraz M. Toxic-Inflammatory Effects of Prostaglandin Analogs on the Ocular Surface. *Ocular immunology and inflammation* 2013 Feb 01,;21(1):13-18.
- (130) Shimazaki J, Hanada K, Yagi Y, Yamagami J, Ishioka M, Shimmura S, et al. Changes in ocular surface caused by antiglaucomatous eyedrops: prospective, randomised study for the comparison of 0.5% timolol v 0.12% unoprostone. *British journal of ophthalmology* 2000 Nov 01,;84(11):1250-1254.
- (131) Voicu L, Salim S. New strategies for the management of ocular surface disease in glaucoma patients. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021;32(2):134–140.
- (132) Vasile P. Ocular surface – a complex and vulnerable adoptive environment for topical glaucoma treatment. *Rom J Ophthalmol.* 2016;60(3):153–157.
- (133) Skalicky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular Surface Disease and Quality of Life in Patients With Glaucoma. *American journal of ophthalmology* 2012;153(1):1-9.e2.
- (134) Martinez-de-la-Casa JM, Perez-Bartolome F, Urcelay E, Santiago JL, Moreno-Montañes J, Arriola-Villalobos P, Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Feijoo J. Tear cytokine profile of glaucoma patients treated with preservative-free or preserved latanoprost. *Ocul Surf.* 2017 Oct;15(4):723-729.
- (135) Aguayo Bonniard A, Yeung JY, Chan CC, Birt CM. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016 Jul 18:1-11.

- (136) Lee SY, Wong TT, Chua J, Boo C, Soh YF, Tong L. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolarity. *Eye (Lond)*. 2013 Oct;27(10):1142-1150.
- (137) Clouzeau C, Godefroy D, Riancho L, Rostène W, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro. *Molecular Vision* 2012;18:851-863.
- (138) Ramli N, Supramaniam G, Samsudin A, Juana A, Zahari M, Choo M. Ocular Surface Disease in Glaucoma: Effect of Polypharmacy and Preservatives. *Optometry and vision science* 2015 Sep;92(9):e222-e226
- (139) Uzunozmanoglu E, Mocan MC, Kocabeyoglu S, Karakaya J, Irkec M. Meibomian Gland Dysfunction in Patients Receiving Long-Term Glaucoma Medications. *Cornea*. 2016 Aug;35(8):1112-1116.
- (140) Figus M, Agnifili L, Lanzini M, Brescia L, Sartini F, Mastropasqua L, Posarelli C. Topical preservative-free ophthalmic treatments: an unmet clinical need. *Expert Opin Drug Deliv*. 2021;18(6):655–672.
- (141) Harasymowycz P, Hutnik C, Rouland J, Negrete FJM, Economou MA, Denis P, et al. Preserved Versus Preservative-Free Latanoprost for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension: A Post Hoc Pooled Analysis. *Adv Ther* 2021 Jun 01;38(6):3019-3031.
- (142) Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the Short-Term Effects on the Human Corneal Surface of Topical Timolol Maleate With and Without Benzalkonium Chloride. *Journal of glaucoma* 2003 Dec;12(6):486-490.
- (143) Wong TT, Aung T, Ho CL. Ocular surface status in glaucoma and ocular hypertension patients with existing corneal disorders switched from latanoprost 0.005% to tafluprost 0.0015%: comparison of two prostaglandin analogues with different concentrations of benzalkonium chloride. *Clin Experiment Ophthalmol* 2018 -06-26;46(9):1028.
- (144) Charles S Tressler, Richard Beatty, Michael A Lemp. Preservative use in topical glaucoma medications *Ocular Surface*. 2011 Jul;9(3):140-58.

- (145) Steven DW, Alaghband P, Lim KS. Preservatives in glaucoma medication. *British journal of ophthalmology* 2018 Nov 01;102(11):1497-1503.
- (146) Atchison D, Smith G. Continuous gradient index and shell models of the human lens. *Vision Res. A* 1995;35(18):2529-38.
- (147) Jaeken B, Lundström L, Artal P. Peripheral aberrations in the human eye for different wavelengths: off-axis chromatic aberration. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision* 2011 Sep 01;28(9):1871-1879.
- (148) Albarrán C, Ponst AM, Lorente A, Months R, Artigas JM. Influence of the tear film on optical quality of the eye. *Contact Lens and Anterior Eye* 1997;20(4):129.
- (149) Montes-Mico R, Alio JL, Munoz G, Charman WN. Temporal Changes in Optical Quality of Air-Tear Film Interface at Anterior Cornea after Blink. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004 Jun 01;45(6):1752-1757.
- (150) Thibos LN. Wavefront data reporting and terminology. *Journal of Refraction Surgery*. 2001;17: S578-83
- (151) Hampson KM, Turcotte R, Miller DT, Kurokawa K, Males JR, Ji N, et al. Adaptive optics for high-resolution imaging. *Nat Rev Methods Primers* 2021 -10-14;1(1).
- (152) Plaza-Puche AB, Salerno LC, Versaci F, Romero D, Alio JL. Clinical evaluation of the repeatability of ocular aberrometry obtained with a new pyramid wavefront sensor. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Nov.
- (153) Thibos LN. Principles of Hartmann-Shack aberrometry. *Journal of Refractive Surgery*. 2000 Sep-Oct;16(5):S563-5.
- (154) Molebny VV, Panagopoulou SI, Molebny SV, Wakil YS, Pallikaris IG. Principles of ray tracing aberrometry. *Journal of Refractive Surgery*. 2000 Sep-Oct;16(5):S572-5.
- (155) Webb RH, Penney CM, Sobiech J, Staver PR, Burns SA. SSR (spatially resolved refractometer): a null-seeking aberrometer. *Applied Optics* 2003 Feb 01;42(4):736-744.
- (156) Liang J, Grimm B, Goelz S, Bille JF. Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann-Shack wave-front sensor. *Journal of the*

Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision 1994 Jul 01,;11(7):1949-1957.

(157) Diaz-Douton F, Benito A, Pujol J, Arjona M, Guell JL, Artal P. Comparison of the Retinal Image Quality with a Hartmann-Shack Wavefront Sensor and a Double-Pass Instrument. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006 Apr 01,;47(4):1710-1716.

(158) Xu C, Xue T, Wang Q, Zhou Y, Huang J, Yu A. Repeatability and Reproducibility of a Double-Pass Optical Quality Analysis Device. *PLoS ONE* 2015 Feb 03,;10(2):e0117587.

(159) Artal P. Understanding aberrations by using double-pass techniques. *Journal of Refractive Surgery*. Sep-Oct;16(5):S560-2.

(160) Artal P, Benito A, Pérez GM, Alcón E, De Casas A, Pujol J, et al. An Objective Scatter Index Based on Double-Pass Retinal Images of a Point Source to Classify Cataracts. *PLoS ONE* 2011 Feb 04;6(2):e16823.

(161) Korb DR, Baron DF, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Hermosa JL, Leahy CD, Glonek T, Greiner JV. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea* 1994; 13: 354-359.

(162) Guillon JP. Abnormal lipid layers: Observation, differential diagnosis and classification. *Lacrimal Gland, Tear Film and Dry Eye Síndromes* 2. pp. 309-313.

(163) Joseph A, Pasquale LR. Attributes Associated with Adherence to Glaucoma Medical Therapy and its Effects on Glaucoma Outcomes: An Evidence-Based Review and Potential Strategies to Improve Adherence. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(1):86-90.

(164) Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Comparison of the Long-term Effects of Various Topical Antiglaucoma Medications on Meibomian Glands. *Cornea* 2012;31:1229–34.

(165) Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Effects of Long-term Topical Anti-glaucoma Medications on Meibomian Glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1181–5.

(166) Lester M, Telani S, Frezzotti P, Motolese I, Figus M, Fogagnolo P, Perdicchi A; Beta-Blocker Study Group. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with

and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014 Aug;30(6):476-481.

(167) Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol.* 2007 May-Jun;17(3):341-349.

(168) Baudouin C. Ocular Surface and External Filtration Surgery: Mutual Relationships. *Dev Ophthalmol.* 2017;59:67-79

(169) Sagara H, Sekiryu T, Noji H, et al. Meibomian Gland Loss Due to Trabeculectomy. *Jpn J Ophthalmol* 2014; 58:334–41.

(170) Nordmann JP, Akesbi J. Improve adherence in glaucoma patients: a doctor's duty. *J Fr Ophtalmol.* 2011 Jun;34(6):403-408.

(171) Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *The ocular surface* 2017 Jul 01;15(3):284-333.

(172) Radenkovic M, Stankovic-Babic G, Jovanovic P, Djordjevic-Jocic J, Trenkic-Bozinovic M. Ocular surface disease incidence in patients with open-angle glaucoma. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo* 2016;144(7-8):376-383.

(173) Fechtner R, Godfrey D, Budenz D, Stewart J, Stewart W, Jasek M. Prevalence of Ocular Surface Complaints in Patients With Glaucoma Using Topical Intraocular Pressure-Lowering Medications. *Cornea* 2010 Jun;29(6):618-621.

(174) Rossi GCM, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk Factors to Develop Ocular Surface Disease in Treated Glaucoma or Ocular Hypertension Patients. *European journal of ophthalmology* 2013 May 01;23(3):296-302.

(175) ROSSI GCM, PASINETTI GM, SCUDELLER L, BIANCHI PE. Ocular Surface Disease and Glaucoma: How to Evaluate Impact on Quality of Life. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics* 2013 May 01;29(4):390-394.

(176) Quaranta L, Riva I, Gerardi C, Oddone F, Floriano I, Konstas AGP. Quality of Life in Glaucoma: A Review of the Literature. *Adv Ther* 2016 Jun 01;33(6):959-981.

- (177) Rossi GCM, Tinelli C, Pasinetti GM, Milano G, Bianchi PE. Dry Eye Syndrome-Related Quality of Life in Glaucoma Patients. *European journal of ophthalmology* 2009 Jul 01;;19(4):572-579.
- (178) Paulino Costa V, Marcon M, Pedrosa R, Filho G, Freire R, Malta S. The prevalence of ocular surface complaints in Brazilian patients with glaucoma or ocular hypertension. *Arq Bras Oftalmol* 2013;76(4):221.
- (179) Ocansey S, Antiri EO, Abraham CH, Abu EK. Dry eye symptom questionnaires show adequate measurement precision and psychometric validity for clinical assessment of vision-related quality of life in glaucoma patients. *PloS one* 2023 Mar 24;;18(3):e0283597.
- (180) Lee TH, Sung MS, Heo H, Park SW. Association between Meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma. *PLoS One*. 2018 Jan 31;13(1):e0191398.
- (181) Pult H. Relationships Between Meibomian Gland Loss and Age, Sex, and Dry Eye. *Eye Contact Lens*. 2018 Nov;44 Suppl 2:S318-S324.
- (182) Guarnieri A, Carnero E, Bleau A, Alfonso-Bartolozzi B, Moreno-Montañés J. Relationship between OSDI questionnaire and ocular surface changes in glaucomatous patients. *Int Ophthalmol* 2020 Mar 01;;40(3):741-751.
- (183) Lee SY, Lee H, Bae HW, et al. Tear Lipid Layer Thickness Change and Topical Anti-glaucoma Medication Use. *Optom Vis Sci* 2016;93:1210–7.
- (184) Baffa LDP, Ricardo JRDS, Dias AC, Módulo CM, Braz AM, Paula JS, et al. Tear film and ocular surface alterations in chronic users of antiglaucoma medications. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2008 Feb 01, 71(1):18-21.
- (185) Hommer A, Schmidl D, Kromus M, Bata AM, Fondi K, Werkmeister RM, Baar C, Schmetterer L, Garhöfer G. Effect of changing from preserved prostaglandins to preservative-free tafluprost in patients with glaucoma on tear film thickness. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Jul;28(4):385-392.

- (186) Camp A, Wellik SR, Tzu JH, Feuer W, Arheart KL, Sastry A, et al. Dry eye specific quality of life in veterans using glaucoma drops. *Contact lens & anterior eye* 2015 Jun 01;38(3):220-225.
- (187) Tirpack AR, Vanner E, Parrish JM, Galor A, Hua H, Wellik SR. Dry Eye Symptoms and Ocular Pain in Veterans with Glaucoma. *JCM* 2019 -07-22;8(7).
- (188) Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002 Apr;86(4):418-423.
- (189) Sun MJ, Rubin GS, Akpek EK, Ramulu PY. Impact of Glaucoma and Dry Eye on Text-Based Searching. *Transl Vis Sci Technol.* 2017 Jun 29;6(3):24.
- (190) Park S, Lee J, Kook MS. Efficacy, Safety and Patient-Reported Outcomes with Preservative-Free (PF) Tafluprost or PF-Dorzolamide/Timolol Compared with Preserved Latanoprost: A Prospective Multicenter Study in Korean Glaucoma Patients with Ocular Surface Disease. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 2022 Feb 07;15(2):201.
- (191) Patel BC, Tullo AB. Corneal sensation in acute angle closure glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1988 Feb;66(1):44-46.
- (192) Riss B, Drobec P. Corneal sensitivity in chronic open-angle glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1981 Dec;179(6):467-469.
- (193) Labbé A, Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea.* 2012 Sep;31(9):994-999.
- (194) Janulevičienė I, Derkač I, Grybauskienė L, Paulauskaitė R, Gromnickaitė R, Kuzmienė L. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:103-109.
- (195) Pathak Ray V, Paidimarri S, Konda N, Malhotra V. Evaluation of the ocular surface in asymptomatic glaucoma patients on topical medications and following trabeculectomy - A cross-sectional study. *Indian journal of ophthalmology* 2023 Apr 01;71(4):1521-1525
- (196) López-Miguel A, Tesón M, Martín-Montañez V, Enríquez-de-Salamanca A, Stern ME, Calonge M, González-García MJ. Dry eye exacerbation in patients exposed to

desiccating stress under controlled environmental conditions. *Am J Ophthalmol.* 2014 Apr;157(4):788-798.

(197) Torricelli AA, Novaes P, Matsuda M, Braga A, Saldiva PH, Alves MR, Monteiro ML. Correlation between signs and symptoms of ocular surface dysfunction and tear osmolarity with ambient levels of air pollution in a large metropolitan area. *Cornea.* 2013 Apr;32(4):e11-15.

(198) Willmann G, Schatz A, Fischer MD, Schommer K, Zrenner E, Bartz-Schmidt ku, Gekeler F, Gekeler K. Exposure to high altitude alters tear film osmolarity and breakup time. *High Alt Med Biol.* 2014 Jun;15(2):203-207.

(199) Portela RC, Fares NT, Machado LF, São Leão AF, de Freitas D, Paranhos A Jr, Prata TS, Gracitelli CPB. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma: Clinical parameters, Self-report assessment, and Keratograph analysis. *J Glaucoma.* 2018 Sep;27(9): 794-801.

(200) Pérez-Bartolomé F, Martínez-de-la-Casa JM, Arriola-Villalobos P, Fernández-Pérez C, Polo V, García-Feijó J. Ocular Surface disease in patients under topical treatment for glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2017 Nov 8;27(6):694-704.

(201) Chen M, Wei A, Xu J, Zhou X, Hong J. Application of Keratograph and Fourier-Domain Optical Coherence Tomography in Measurements of Tear Meniscus Height. *JCM* 2022 -02-28;11(5).

(202) Tian L, Qu J, zhang X, Sun X. Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease. *Journal of Ophthalmology* 2016 Jan 01,;2016:8013621-6.

(203) Guarnieri A, Carnero E, Bleau A, López de Aguilera Castaño N, Llorente Ortega M, Moreno-Montañés J. Ocular surface analysis and automatic non-invasive assessment of tear film breakup location, extension and progression in patients with glaucoma. *BMC Ophthalmology* 2020 Jan 06,;20(1):12.

(204) Cho WH, Lai IC, Fang PC, et al. Meibomian Gland Performance in Glaucomatous Patients with Long-term Instillation of IOP-lowering Medications. *J Glaucoma* 2018;27:176–83.

- (205) Maeng KJ, Lee K, Kim S, Park CK, Kim EW, Lee SY, et al. Effects of Glaucoma Medication on Dry Eye Syndrome and Quality of Life in Patients with Glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2021;35(6):467.
- (206) Lee S, Lee J, Kim S, Jung J, Shin J. Effect of topical glaucoma medication on tear lipid layer thickness in patients with unilateral glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology* 2019 Aug 01;67(8):1297-1302.
- (207) Pérez Bartolomé F, Martínez de la Casa JM, Arriola Villalobos P, Fernández Pérez C, Polo V, Sánchez Jean R, García Feijoó J. Ocular Redness Measured with the Keratograph 5M in Patients Using Anti-Glaucoma Eye Drops. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(5):643-650.
- (208) Honrubia F, García-Sánchez J, Polo V, de la Casa JMM, Soto J. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *British journal of ophthalmology* 2009 Mar 01;93(3):316-321.
- (209) Mathews PM, Ramulu PY, Friedman DS, Utine CA, Akpek EK. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2241-2248.
- (210) Kim J, Shin Y, Seong M, Cho H, Kang M. Eyelid Changes Related to Meibomian Gland Dysfunction in Early Middle-Aged Patients Using Topical Glaucoma Medications. *Cornea* 2018 Apr;37(4):421-425
- (211) Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SCG, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999 -04;106(4):803.
- (212) Kuppens EV, de Jong CA, Stolwijk TR, de Keizer RJ, van Best JA. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *British journal of ophthalmology* 1995 Apr 01;79(4):339-342.
- (213) Giménez-Gómez R, García-Catalán MR, Gallardo-Galera JM. Aclaramiento lagrimal y sintomatología ocular en pacientes tratados con prostaglandinas sin conservantes. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2013 Mar;88(3):88-91.

- (214) Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76:157e8.
- (215) Koh S, Maeda N, Kuroda T, Hori Y, Watanabe H, Fujikado T, et al. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *American Journal of Ophthalmology* 2002 -07;134(1):115.
- (216) Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear breakup in human eyes. *Investive Ophthalmology Vision Science*. 2000;41:4117–4123.
- (217) Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Bessbo K, Hori Y, et al. Serial Measurements of Higher-Order Aberrations after Blinking in Patients with Dry Eye. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49(1):133-138.
- (218) Ne'meth J, Erde'lyi B, Csa'ka'ny B, et al. High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43:1783–1790.
- (219) Koh S, Maeda N. Wavefront Sensing and the Dynamics of Tear Film. *Cornea* 2007 Oct;26 Suppl 1(9 Suppl 1):S41-S45.
- (220) Denoyer, Alexandre, MD, PhD, Rabut G, OD, Baudouin, Christophe, MD, PhD. Tear Film Aberration Dynamics and Vision-Related Quality of Life in Patients with Dry Eye Disease. *Ophthalmology (Rochester, Minn.)* 2012 Sep 01,;119(9):1811-1818.
- (221) Benito A, PhD, Pérez GM, PhD, Mirabet S, MD, Vilaseca M, PhD, Pujol J, PhD, Marín, José M., MD, PhD, et al. Objective optical assessment of tear-film quality dynamics in normal and mildly symptomatic dry eyes. *Journal of cataract and refractive surgery* 2011 Aug 01,;37(8):1481-1487.
- (222) Kobashi H, Kamiya K, Yanome K, Igarashi A, Shimizu K. Longitudinal Assessment of Optical Quality and Intraocular Scattering Using the Double-Pass Instrument in Normal Eyes and Eyes with Short Tear Breakup Time. *PLoS ONE* 2013 Dec 06,;8(12):e82427.
- (223) Pérez-Bartolomé F, Martínez de la Casa JM, Arriola-Villalobos P, Fernández-Pérez C, García-Feijoó J. Intraocular light scatter in patients on topical intraocular pressure-lowering medication. *European Journal of Ophthalmology* 2018 Nov;28(6):652-661

(224) Wang Y, Yang Y, Huang L, Wang B, Han Y, Yan J. Optical Quality and Related Factors in Ocular Hypertension: Preliminary Study. *Journal of Ophthalmology* 2016 Jan 01,;2016:3071036-5.

(225) Romero JM, Biser SA, Perry HD, et al. Conservative Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Eye Contact Lens* 2004;30:14–9.

(226) Fuente-García C, Muñoz-Negrete F, de Dompablo E, Moreno-Montañés J, Rebolleda G. Changes in ocular surface after withdrawal of anti-glaucoma medications following non-penetrating deep sclerectomy. *Indian journal of ophthalmology* 2022 May 01,;70(5):1626-1633.

(227) Jones L, Maes N, Qidwai U, Ratnarajan G. Impact of minimally invasive glaucoma surgery on the ocular surface and quality of life in patients with glaucoma. *Ther Adv Ophthalmol. eCollection* 2023 Jan-Dec

14. Anexos

Anexo I. Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) PI15/0250



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI15/0250

14 de octubre de 2015

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 14/10/2015, Acta N° 16/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Estudio de la superficie ocular en pacientes sospechosos de glaucoma.

Investigador Principal: Vicente Polo Llorens. HU Miguel Servet

Versión protocolo: v1.0, julio/2015

Versión hoja de información a los participantes y consentimiento informado: v1.0, julio/2015

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 14 de octubre de 2015

Fdo:

Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Anexo II. Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) PI16/0028



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI16/0028

24 de febrero de 2016

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 24/02/2016, Acta N° 04/2016 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Estudio del estado inflamatorio de la superficie ocular mediante biomarcadores en pacientes con glaucoma.

Investigador Principal: Vicente Polo Llorens. HU Miguel Servet

Versión protocolo: febrero/2016

Versión hoja de información y consentimiento: febrero/2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento de obtención del consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del estudio.

Lo que firmo en Zaragoza, a 24 de febrero de 2016

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Anexo III. Consentimiento informado

Información al Paciente Título del estudio:

“Estudio de la superficie ocular en pacientes sospechosos de glaucoma”.

“Estudio del estado inflamatorio de la superficie ocular mediante biomarcadores en pacientes con glaucoma”.

Este formulario de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor, pregunte a su doctor o al personal del estudio cualquier palabra o información que no entienda claramente.

INTRODUCCIÓN.

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee. La decisión de participar en el estudio es voluntaria y en cualquier momento podrá retirarse del mismo. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para su tratamiento. Se le informará de cualquier novedad que pudiera afectar a su deseo de participar en el estudio. Si su médico cree que es mejor para usted, podrá retirarlo del estudio con o sin su consentimiento.

ANTECEDENTES Y OBJETIVO.

Se le ha detectado que tiene hipertensión en ambos ojos. Con este estudio, pretendemos determinar el estado de su superficie ocular y las implicaciones en su calidad de vida.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO.

Si tiene interés en participar en el estudio, durante la primera visita se recogerá información sobre su historia clínica / oftalmológica, medicación que utiliza, e información personal, para asegurar que cumple unos criterios específicos. Si cumple los requisitos del estudio, las pruebas se realizarán en un mínimo de dos visitas en un periodo de 2 meses. En la primera visita se realizará una exploración estructural del estado de su superficie ocular y dos cuestionarios de calidad de vida.

En la segunda visita se realizarán medidas automatizadas de su calidad visual y pruebas de aclaramiento lagrimal.

EFFECTOS SECUNDARIOS/RIESGOS.

No dude en preguntar al médico sobre cualquier duda que presente sobre las exploraciones que se le van a realizar. No existen problemas descritos en la realización de estas pruebas. Los colirios utilizados pueden provocar una irritación ocular pasajera. Muy raramente puede aparecer una reacción alérgica.

RIESGOS IMPREVISTOS

Además de estos riesgos, podrían existir otros imprevisibles. En caso de cualquier problema de salud debe informar al médico inmediatamente, tanto si sospecha que puede estar relacionado con el estudio como si no cree que lo esté.

CONFIDENCIALIDAD

Su información del estudio se registrará en formularios. Los responsables del estudio, Comité Ético y autoridades sanitarias pueden revisar su documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley 15/99). Los resultados podrán publicarse pero su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es voluntaria. Si decide no participar o se retira en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que de otra manera tendría.

TERMINACIÓN PRECOZ

Como en cualquier estudio, existe la posibilidad de que el estudio finalice de forma precoz o que su participación finalice antes de la visita final sin su consentimiento.

NUEVOS HALLAZGOS

Si aparecen nuevos hallazgos en el estudio que pudieran afectar su deseo de participar, o afectar a su salud tanto durante como después de su participación en este estudio, el médico del estudio se lo notificará. Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

Consentimiento informado.

Título del estudio: “Estudio de la superficie ocular en pacientes sospechosos de glaucoma”.

Yo: (Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio: 1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha

Fecha

Consentimiento informado.

Titulo del estudio: “Estudio del estado inflamatorio de la superficie ocular mediante biomarcadores en pacientes con glaucoma.”

Yo: *(Poner nombre y apellidos)*

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio: 1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha

Fecha