

# Cambios en los parámetros biológicos de la superficie ocular asociados al tratamiento médico del glaucoma

## **INDICE:**

1. Introducción.
  - 1.1. Glaucoma.
    - 1.1.1. Definición.
    - 1.1.2. Prevalencia en España.
    - 1.1.3. Tipos de glaucoma.
    - 1.1.4. Factores de riesgos oculares y no oculares.
    - 1.1.5. Clínica.
    - 1.1.6. Diagnostico.
    - 1.1.7. Tratamiento.
      - 1.1.7.1. Médico.
      - 1.1.7.2. Láser.
      - 1.1.7.3. Quirúrgico.
  - 1.2. Superficie ocular.
    - 1.2.1. Definición.
    - 1.2.2. Exploración.
    - 1.2.3. Tratamiento.
  - 1.3. Superficie ocular y glaucoma.
2. Hipótesis y objetivos.
  - 2.1. Hipótesis.
  - 2.2. Objetivos.
3. Material y métodos.
  - 3.1. Diseño del estudio.
  - 3.2. Selección de la muestra.
  - 3.3. Criterios de inclusión y exclusión.
  - 3.4. Consentimiento informado.
  - 3.5. Protocolo exploratorio.
    - 3.5.1. Osmolaridad lagrimal.
    - 3.5.2. Cuestionario de síntomas.
    - 3.5.3. Medida automatizada de parámetros de superficie ocular.
    - 3.5.4. Graduación de la tinción de la superficie ocular.

3.5.5. Flujo lagrimal reflejo.

3.5.6. Flujo lagrimal basal.

3.6. Recogida de datos y análisis estadístico.

4. Resultados.

5. Discusión.

6. Conclusiones.

7. Bibliografía.

8. Anexos.

## 1. Introducción.

### 1.1. **Glaucoma.**

#### 1.1.1. Definición.

El glaucoma se ha definido como una neuropatía óptica irreversible caracterizada principalmente por la alteración del campo visual y del nervio óptico (NO), donde el aumento de la presión intraocular (PIO) se ha considerado como principal riesgo de esta enfermedad<sup>1</sup>.

El glaucoma se caracteriza por la excavación paulatina de la cabeza del nervio óptico y el adelgazamiento del anillo neuroretiniano produciendo cambios histopatológicos en la papila, conllevando la pérdida de las células ganglionares y sus axones, dando lugar a defectos en el campo visual<sup>2</sup>.

Existen dos teorías a propósito de su origen, siendo la más contrastada la teoría mecánica. En ella se postula que existe un desequilibrio entre el volumen de humor acuoso producido y eliminado, generando una elevación de la presión intraocular y, secundariamente, el daño en el nervio óptico. La teoría vascular considera que existen factores que comprometen la perfusión sanguínea de la cabeza del NO causando daño isquémico y la consiguiente activación de la muerte celular programada.

#### 1.1.2. Prevalencia en España.

En España, el glaucoma es la segunda patología que causa ceguera irreversible, después de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE)<sup>3</sup> y su prevalencia se estima que el 2% de la población general lo padece, aumentando con los años. Siendo de un 5% en mayores de 70 años y de un 15% en mayores de 80 años<sup>4</sup>.

#### 1.1.3. Tipos de glaucoma.

El glaucoma puede clasificarse según sus características: anatómicas, gonioscópicas, bioquímicas, moleculares y genéticas, entre otras, teniendo cada una su denominación.

Aun así la clasificación más utilizada atiende al origen de la enfermedad clasificándolas en glaucoma de ángulo abierto, ángulo cerrado e infantil.

En condiciones normales se considera 20° el límite de normalidad, siendo un ángulo menor a esa cifra sospechoso de patología<sup>5</sup>.

La clasificación nombrada anteriormente también cuenta con pequeñas subdivisiones como se verá a continuación<sup>2</sup>.

## **Clasificación:**

### 1. Glaucoma de ángulo abierto:

1.1. Glaucoma primario de ángulo abierto(GPPA): No se asocia con enfermedades oculares ni sistémicas que aumenten la resistencia al drenaje del humor acuoso, suele asociarse a aumento de la PIO.

1.2. Glaucoma normotensional: Cuando la PIO esta dentro de los límites normales.

1.3. Glaucoma de ángulo abierto juvenil:GPAA en personas entre 10-30 años.

1.4. Glaucoma de ángulo abierto secundario: Aumento de la resistencia de la malla trabecular asociado a otras enfermedades: glaucoma pigmentario, facolitico, pseudoexfoliacion etc.

### 2. Glaucomaporcierrreangular:

2.1. Glaucoma por cierre angular primario con bloqueo pupilar relativo: Se restringe el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior a la anterior y el iris periférico contacta con la malla trabecular.

2.2. Cierre angular agudo: Aumento de la PIO debido a un bloqueo relativamente súbito de la malla trabecular.

2.3. Cierre angular subagudo. (Intermitente): Episodios repetidos del cierre del ángulo con síntomas leves y PIO elevada. A menudo precede cierre de ángulo agudo.

2.4. Cierre angular crónico: Elevación de PIO causada por el cierre permanente de una parte variable del ángulo de la cámara anterior a causa de sinequias anteriores periféricas.

2.5. Glaucoma por cierre angular secundario con bloqueo pupilar: Por ejemplo cristalino intumesciente, seclusión pupilar.

2.6. Glaucoma por cierre angular secundario sin bloqueo pupilar: Por ejemplo tumor del segmento posterior, efusión uveal.

2.7. Síndrome de iris en meseta.

### 3. Glaucoma infantil:

3.1. Glaucoma congénito: Glaucoma primario presente al nacer o en los primeros años de vida.

3.2. Glaucoma asociado a anomalías congénitas: Asociado a trastornos oculares como disgenesia del segmento anterior o aniridia, enfermedades sistémicas como la rubeola o el síndrome de Lowe.

3.3. Glaucoma secundario en lactantes y niños: Por ejemplo glaucoma secundario a retinoblastoma o traumatismos<sup>2</sup>.

#### 1.1.4. Factores de riesgo oculares y no oculares.

Los factores de riesgo nos dan información para elaborar estrategias de detección precoz y prevención, ya que una vez que hay una pérdida de campo visual esta será irreversible.

En sentido estricto, solo puede considerarse factor de riesgo si precede a la aparición de la enfermedad, por ello desde el punto de vista clínico, a veces, es difícil diferenciar entre enfermedad incipiente y normalidad<sup>2</sup>.

Podemos agrupar los factores de riesgo en oculares y no oculares.

#### Factores Oculares:

##### Presión intraocular (PIO):

La PIO elevada es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del glaucoma. El punto de corte para catalogar un ojo como normotensional o hipertensional se encuentra en 21 mmHg pero estudios han revelado que el riesgo a padecer glaucoma comienza a aumentar por encima de 17 mmHg, lo que hace cuestionar dicho punto de corte. También se ha llegado a considerar tener en cuenta la fluctuación del valor de la PIO a lo largo del día debido a las variaciones circadianas de la misma, aunque ha perdido fuerza después de los resultados del EMGT (Early Manifest Glaucoma Trial Group) que sugirieron no considerarla como un factor de riesgo independiente<sup>6</sup>.

##### Espesor corneal central:

Se considera un factor de riesgo la disminución del espesor central de la cornea. La importancia de este valor paquimétrico se centra en evitar el tratamiento en un falso hipertenso ocular y en detectar hipertensión ocular en pacientes con tonometría normal y paquimetrías bajas ya que el tonómetro de aplanación de Goldman se ve influenciado por el grosor corneal.

##### Relación excavación/disco:

Una relación excavación-disco grande (mayor a 0,5) supone un factor de riesgo aumentado para la progresión del glaucoma.

### Miopía Elevada:

Los sujetos miopes son 2-3 veces más propensos a desarrollar la enfermedad. Este hecho puede tener cierta relación con la dificultad que conlleva la interpretación del estudio de la papila y el campo visual en estos pacientes. <sup>1</sup>

### Hipermetropía:

Es un factor de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo cerrado.

### Otras características oculares:

Hemorragias papilares, laser confocal de barrido (HRT) basal alterado (ser definido fuera de los límites normales por la clasificación de regresión de Moorfields), síndrome de Pseudoexfoliación y traumatismos oculares entre otros.

### Factores No Oculares:

#### Edad:

Se considera que el riesgo de progresión en glaucoma aumenta con la edad, siendo rara la aparición de GPAA por debajo de los 40 años, y aumentando la incidencia y prevalencia cuando los sobrepasan. Esto se debe principalmente a que la presión intraocular aumenta con la edad<sup>1</sup> y además existe una pérdida de CFNR con los años.

#### Raza:

El riesgo de progresión de GPAA es mayor en raza negra. Este hecho puede guardar relación con una mayor vulnerabilidad de la cabeza del nervio óptico a la PIO. Además suelen presentar signos de la enfermedad de manera más temprana, tener una evolución más rápida y una menor respuesta a los tratamientos<sup>1</sup>. En la raza asiática hay un mayor riesgo de padecer un glaucoma de ángulo cerrado.

#### Género:

No existe un consenso respecto a la asociación del género con el glaucoma, hay estudios que revelan que existe un riesgo aumentado en mujeres y otros que afirman lo mismo en varones, lo que nos lleva a pensar que no existen diferencias significativas al respecto<sup>6</sup>.

### Herencia genética:

La agrupación familiar en el glaucoma es evidente hablándose en los últimos artículos de hasta un 75% y es sabido que los familiares de un paciente con glaucoma poseen hasta diez veces más de riesgo de padecer dicha enfermedad. No obstante se sabe que es una enfermedad difícil de estudiar genéticamente, ya que es un rasgo complejo, y en la mayoría de casos no muestra un claro patrón de herencia. Solo se han identificado cuatro genes que tienen relación con la enfermedad: MYOC/TIGR, CYP1B1, OPTN y WDR36.

### Migraña:

Se ha encontrado un riesgo de progresión de pacientes con glaucoma normotensional y migraña.<sup>6</sup>

### Diabetes Mellitus (tipo II):

Se ha demostrado que la diabetes tipo II se asocia a GPAA, aunque sigue siendo controvertida, ya que los diabéticos se someten a revisiones oculares frecuentes para descartar retinopatía diabética, lo que podría aumentar la probabilidad de aumentar el diagnóstico de GPAA<sup>2</sup>.

### Tensión Arterial:

Se ha relacionado la presión de perfusión sistólica baja y PIO baja y el uso de diuréticos sistémicos, con aumento del riesgo en el desarrollo de glaucoma.

### Enfermedades cardiovasculares:

La asociación de este tipo de patología con la PIO elevada, supone un aumento del riesgo de GPAA, debido a que pudiera ser que el daño del nervio óptico ocurra por una pobre perfusión del mismo<sup>6</sup>.

#### 1.1.5. Clínica.

El glaucoma es una enfermedad asintomática hasta estadios avanzados ya que respeta el haz papilo-macular.

La pérdida de las fibras nerviosas (axones de las células ganglionares) es el primer cambio producido en el nervio óptico desde el comienzo de la enfermedad. Esta pérdida comienza en el cuadrante ínfero-temporal, seguido de cuadrante supero-temporal de la papila y posteriormente la zona temporal más horizontal, siguiendo el cuadrante

nasal inferior y por último el sector nasal superior llegando en estadios finales a sustituir todo el tejido nervioso del nervio óptico por tejido glial. Destacar que cuanto mayor es la pérdida de fibras, mayor es la relación excavación disco<sup>6</sup>.

Nos centraremos en que apariencia debe tener una papila glaucomatosa y los cambios morfológicos-patológicos que ha padecido:

#### Contorno del Anillo neuroretiniano (ANR):

El ANR sufrirá un adelgazamiento progresivo, presentando las siguientes morfologías: pérdida difusa, localizada (muescas o sacabocados) o una combinación de ambas.

Este adelgazamiento puede ser en cualquier zona del anillo pero la más frecuente es en los polos superior e inferior. La excavación, que está relacionada con el ANR, aumenta en todas las direcciones, siendo más acusada en vertical en los polos superior e inferior.

#### Hemorragia y atrofia peripapilar:

En los pacientes glaucomatosos se han detectado también pequeñas hemorragias en las proximidades de la papila, lo que es signo de daño vascular local.

Se han dado casos de atrofas amplias en papilas con pérdida destacada de ANR, lo que tendríamos que valorar como dato accesorio más que como un signo claro ya que también se dan en ojos normales.

#### Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR):

Los defectos en sector son los principales que encontramos en la CFNR en el glaucoma incipiente. El adelgazamiento difuso de la capa de fibras se manifiesta con una pérdida de brillo y de la densidad de las estriaciones. Cuando aparece, las paredes de los vasos retinianos se hacen más nítidas y los vasos parecen estar en relieve en un fondo mate. La presencia de defectos verdaderos en la capa de fibras en la población es inferior al 3% por eso su presencia es muy indicativa de patología.

#### Relación excavación/papila:

Consiste en la relación que se obtiene al dividir el diámetro en vertical de la excavación y el diámetro también en vertical de la papila. Cuanto más se asemeje a 1 este valor más dañada se encontrara la papila ya que esto quiere decir que la excavación es más grande de lo normal y el ANR más pequeño.

Un cociente excavación /disco  $>0.65$  se encuentra en menos del 5% de la población<sup>6</sup>.

#### 1.1.6. Diagnostico.

Una vez que hemos visto los cambios que se producen en la papila óptica tras el desarrollo de la enfermedad, ahora tenemos que realizar un diagnostico precoz de la enfermedad para que el daño funcional del nervio óptico sea el menor posible, ya que una pérdida importante del tejido del nervio óptico será irrecuperable a pesar de la instauración de un tratamiento efectivo. Para este diagnostico nos serviremos de varias pruebas:

##### Tonometría:

Como hemos nombrado anteriormente la PIO es un factor de riesgo importante en el glaucoma pero no definitivo. La tonometría mide la PIO del ojo basándose en la relación existente entre la presión intraocular y la fuerza necesaria para deformar la forma normal de la cornea hasta un determinado punto. Esta deformidad se puede producir por indentación (Schiotz) o por aplanación (Maklakof y Goldmann). Siendo el gold estándar, el tonómetro de aplanación de Goldman.

##### Gonioscopia:

Hay dos tipos de gonioscopia, la gonioscopia indirecta con lente de Goldmann y la directa. En la gonioscopia directa se utiliza una lente gonioscopia de contacto con solución viscosa que permite que la luz de la cámara anterior pase a través de la cornea y se pueda visualizar el ángulo directamente<sup>5</sup>.

##### Pruebas morfológicas:

La valoración de la morfología del nervio óptico clásicamente se había valorado con observación funduscópica tanto directa como indirecta, fotografías de la papila y estereofotografías. Estas técnicas permitían realizar mediciones directas del diámetro papilar de excavación y de grosores de ANR, pero tienen limitaciones ya que es necesario tener gran experiencia y se pueden ver influenciadas por la subjetividad del observado<sup>6</sup>.

Conforme ha evolucionado la tecnología se han ido creando nuevas formas de medir el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina a partir de técnicas de imagen. Recientes trabajos sugieren que pueden

detectar el daño antes de que se vea reflejado en el campo visual. Estas tecnologías, con distintos principios de funcionamiento, son las siguientes:

GDX o polarímetro laser: La polarimetría laser nos permite obtener imágenes de la retina y medir el espesor de la CFNR basándose en las propiedades polarizantes de la misma. Esto es así porque los axones de la CFNR están ordenados paralelamente y contienen microtubulos y organelas cilíndricas, de tal manera que dotan a la CFNR birrefringencia.

Laser confocal del barrido (HRT):El Heidelberg Retinal Tomograph (HRT) o tomógrafo retiniano desarrollado por Heidelberg Engineering es un laser confocal de barrido cuya tecnología lo hace capaz de obtener y analizar imágenes tridimensionales del segmento posterior del ojo. Su principal aplicación es el análisis cuantitativo de la cabeza del nervio óptico donde el explorador debe de marcar los contornos del mismo<sup>6</sup>. El sistema utiliza un único haz diodo de luz de  $\lambda=670$  de una irradiación máxima de la retina de  $15\text{mW} \times \text{cm}^2$ .<sup>1</sup>

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):Es un instrumento óptico de gran precisión que proporciona imágenes de cortes transversales de la retina con una gran resolución axial: menos de  $10 \mu\text{m}$ .

El principio óptico en el que se basa es la interferometría de baja coherencia.

El software del OCT ofrece protocolos de análisis específicos para analizar cada protocolo de exploración. Estos protocolos se dividen en cuantitativos (medidas objetivas) y de proceso de imagen (usan algoritmos matemáticos para ayudar con el análisis visual de la imagen explorada). También nos da una serie de datos relacionados con el espesor medio de la CFNR total, en cuadrantes y sectores los compara con una distribución normal al igual que el HRT.

#### 1.1.7. Tratamiento.

##### 1.1.7.1. Médico.

Las gotas oftálmicas que se utilizan para controlar el glaucoma reducen la presión ocular aumentando el drenaje del humor acuoso o disminuyendo su producción. Los fármacos para tratar el glaucoma se clasifican en función de su ingrediente activo:

##### 1. Agonista alfa.

Los antagonistas alfa actúan tanto para disminuir la producción de líquido como para aumentar su drenaje.

##### 2. Betabloqueantes.

Los betabloqueantes actúan disminuyendo la producción de líquido intraocular.

### 3. Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) reducen la presión ocular disminuyendo la producción de líquido intraocular.

### 4. Colinérgico (miótico)

Estos medicamentos reducen la presión ocular aumentando el drenaje de líquido intraocular a través de la red trabecular.

### 5. Medicamentos combinados.

Los medicamentos combinados pueden ofrecer una alternativa para los pacientes que necesitan más de un tipo de medicamento.

### 6. Análogos de la prostaglandina.

Los análogos de la prostaglandina actúan aumentando el flujo saliente de líquido intraocular del ojo. Son efectivos para disminuir la presión intraocular en personas que tienen glaucoma de ángulo abierto.<sup>7</sup>

#### 1.1.7.2. Láser.

El tratamiento láser de glaucoma ayudan a reducir la PIO en el ojo. La cantidad de tiempo durante la cual la PIO se mantendrá baja depende del tipo de tratamiento láser, del tipo de glaucoma, la edad, la raza y muchos otros factores. Algunas personas podrían necesitar que se repita la cirugía para controlar mejor la PIO.

El tipo de tratamiento láser dependerá de la forma de glaucoma y de su gravedad. Los láseres generan un haz de luz focalizado que puede producir una quemadura o abertura muy pequeña en el tejido del ojo, según la intensidad del haz de luz.

Las siguientes son las cirugías láser más frecuentes para tratar el glaucoma.

#### 1. Trabeculoplastia selectiva con láser (TSL)

Para el tratamiento del GPAA.

La TSL usa un láser que funciona a niveles muy bajos de energía. Trata células específicas “selectivamente” y deja intactas las partes no tratadas de la red trabecular. Por este motivo, es posible repetir la TSL de manera segura.

La TSL puede representar una alternativa para quienes no han recibido un tratamiento satisfactorio con Trabeculoplastia con láser de argón o tratamiento tópico para disminuir la presión.

#### 2. Trabeculoplastia con láser de argón (TLA)

Para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).

Consiste en aplicar el láser directamente sobre la zona de filtración del ojo, el trabéculo, con el fin de aumentar el flujo de salida del humor acuoso, y, así, disminuir la presión intraocular. La TLA ha disminuido de

manera satisfactoria la presión ocular en hasta un 75 % de los pacientes tratados.

### 3. Trabeculoplastia con láser de Micropulse (TLM)

TLM proporciona los mismos efectos reductores de la presión como TSL y TLA, siendo este, un procedimiento relativamente nuevo.

### 4. Iridotomía periférica con láser (IPL)

Para el tratamiento de ángulos estrechos y glaucoma de ángulo estrecho. La IPL hace un pequeño orificio en el iris para permitir que retroceda del canal de líquido de modo de ayudar a drenar líquido.

### 5. Ciclofotocoagulación con láser

Se trata de una alternativa a la microcirugía filtrante que normalmente se emplea más adelante en el tratamiento.<sup>8</sup>

#### 1.1.7.3. Quirúrgico.

Cuando los medicamentos y la cirugía láser no reducen de manera adecuada la presión ocular, los médicos suelen recomendar un procedimiento llamado microcirugía filtrante.

En la microcirugía filtrante, se realiza un pequeño orificio de drenaje en la esclerótica, en un procedimiento llamado trabeculectomía o una esclerostomía. El nuevo orificio de drenaje permite que el líquido fluya fuera del ojo hacia una ampolla de filtración que se forma por debajo de la conjuntiva y ayuda a disminuir la presión ocular. Esto previene o reduce los daños al nervio óptico.<sup>9</sup>

## **1.2. Superficie ocular.**

### 1.2.1. Definición.

El concepto de superficie ocular incluye a todas las estructuras oculares y anejos que se encuentran en contacto con el exterior. El epitelio corneal es una estructura muy peculiar que requiere un sistema de mantenimiento y defensa para permitir al ojo su relación con el exterior, y que le provea de una humectación constante. De hecho, puede decirse que la conjuntiva, los párpados y el aparato lagrimal están dirigidos fundamentalmente hacia ese mantenimiento.

Desde el punto de vista anatómico, la superficie ocular incluye el epitelio mucoso limitado por la piel del borde libre de los párpados, lo que incluye la córnea y la conjuntiva. La interdependencia de las estructuras integradas en este sistema y su influencia sobre el epitelio corneal y en definitiva sobre la córnea y el globo ocular hace que tengan una gran importancia en la salud del ojo.

La integridad de la superficie ocular está asegurada por una fuerte relación entre el epitelio corneal y la película lagrimal pre-corneal.<sup>10</sup>

### 1.2.2. Exploración.

La exploración se tiene que realizar en todas las estructuras oculares de la superficie ocular, así como, de manera objetiva y subjetiva. De manera subjetiva se realizan a través de una buena anamnesis y de cuestionarios que realiza el paciente.

De manera objetiva los test que podemos utilizar son los siguientes:

#### 1. Signos exploratorios con lámpara de hendidura:

- Aumento de la frecuencia del parpadeo.
- Congestión conjuntival querática y periquerática.
- Inflamación de los bordes palpebrales.
- En la córnea deben buscarse epitelopatías caracterizadas por opacidades, alteraciones del epitelio, pannus subepiteliales, erosiones del epitelio, queratitis punctata sobre todo en la mitad inferior y filamentos adheridos a la córnea.
- La conjuntiva expuesta suele mostrar hiperemia con inyección querática o periquerática.
- La película lagrimal precorneal puede mostrar falta de brillo, que es indicativo de escasez de la misma. El menisco suele ser escaso
- Los márgenes palpebrales pueden aparecer irregulares (tilosis) por inflamaciones y meibomitis crónicas o agudas, lo que dificulta el flujo del menisco lagrimal. El margen puede estar enrojecido, con vascularización inflamatoria de dirección antero- posterior (telangiectasias). Sobre la superficie puede haber escamas o úlceras. También puede haber un exceso de grasa. Los orificios de las glándulas de Meibomio pueden aparecer obstruidos.

#### Pruebas para el análisis cuantitativo y cualitativo de la lágrima:

##### Test de Schirmer:

Existen tres formas para la realización de esta prueba:

- - Schirmer sin anestesia: Consiste en colocar una tira de papel de filtro en la cuenca lagrimal entre la mitad externa del párpado inferior y la conjuntiva bulbar del ojo. El paciente permanece parpadeando de forma normal durante 5 minutos. Durante la exploración no deben haber luces fuertes ni corrientes de aire. A los 5 minutos se retira la tira y se anotan los milímetros lineales humedecidos en la parte de tira no introducida tras el parpadeo. Se considera normal un valor superior a 10 mm de la tira.
- - Schirmer con anestesia: Se anestesia tópicamente la cuenca lagrimal y a continuación se colocan las tiras de papel. Se

consideranormal mojar 15 mm o más. La prueba mide la secreción basal incrementada por el reflejo trigeminal naso-lacrimal.

- – Schirmer con estimulación nasal: Es de gran utilidad a la hora de distinguir entre pacientes con Síndrome de Sjögren de aquellos con no Sjögren. En los pacientes no Sjögren presentan un considerable aumento de la secreción lagrimal, mientras que casi no hay cambios ante la estimulación en los pacientes con Síndrome de Sjögren.

#### Osmolaridad:

Es una prueba que mide la estabilidad de la película lagrimal, determinada por el número de moles de partículas osmóticamente activas por litro de lágrima (mOsm/litro). El estudio de la osmolaridad de la película lagrimal es de utilidad, pues sus valores son directamente proporcionales a la severidad del cuadro del ojo seco.

#### Análisis de la estabilidad de la película:

##### Tiempo de ruptura lagrimal:

También se le denomina BUT (de sus siglas en inglés Break-up time). Se trata del periodo transcurrido entre un parpadeo y la primera aparición de un islote de desecación corneal. Para la realización de la prueba se instila una gota de fluoresceína en el fondo del saco conjuntival inferior. A continuación se observa al paciente en la lámpara de hendidura bajo la luz de cobalto y se mide el tiempo que pasa desde la apertura palpebral hasta la aparición del punto de sequedad. Este parámetro es un buen indicador de la inestabilidad de la película lagrimal, pero no aclara cuál es el factor deficitario. El tiempo normal de ruptura de la película lagrimal debe ser superior a 10 segundos.

#### Análisis de la superficie ocular:

##### Tinción con fluoresceína:

Tras la instilación de fluoresceína podemos observar la superficie corneal desnudada de epitelio ya que este colorante tiene la capacidad de teñir las zonas de la superficie corneal donde el epitelio está ausente. Asimismo, la fluoresceína permite una mejor visualización del tamaño del menisco lagrimal y de los filamentos mucosos. Para la visualización de la fluoresceína se precisa de luz azul cobalto.

##### Verde de lisamina:

Es otra tinción que se ha desarrollado posteriormente al rosa de bengala introduciéndose como colorante vital en 1973. Es un derivado de la fluoresceína que presenta las mismas características de tinción que el rosa de bengala: tiñe las

células degeneradas y los filamentos de moco presentes en la película lagrimal. Sin embargo presenta dos ventajas frente a éste, que son el mayor contraste de colores para vasos sanguíneos y hemorragias (verde frente a rojo) y el hecho de que no presenta reacciones adversas de intolerancia y toxicidad.<sup>11</sup>

### 1.2.3. Tratamiento.

El tratamiento cuando se produce una alteración en la superficie ocular producida por la disfunción de la lágrima se puede dividir en diferentes partes:

#### 1. Tratamiento ambiental:

Entre las medidas higiénicas cabe mencionar el evitar las corrientes de aire, la sequedad ambiental y la contaminación.

#### 2. Medidas higiénicas y tratamiento físico del ojo:

1. Parpadeo forzado: Se trata de una medida útil que debe repetirse varias veces a lo largo del día para expulsar el contenido de estas glándulas al borde libre palpebral.

2. El masaje de los párpados: es otra medida que aumenta la liberación de los componentes acuoso, mucínico y lípido de la lágrima. c) Las compresas calientes suelen aplicarse como tratamiento de la blefaritis, ya que el calor que se transmite al sebo de las glándulas de Meibomio lo hace más fluido y facilita su salida. La temperatura de la compresa debe ser sólo algo superior a la del ambiente y esta técnica debe hacerse varias veces a lo largo del día. La aplicación de compresas calientes puede hacerse como paso previo a la limpieza mecánica de las glándulas, potenciado así su eficacia.

3. La limpieza mecánica de las glándulas de meibomio.

#### 4. Tratamiento sustitutivo: lágrimas artificiales:

El tratamiento sustitutivo con lágrimas artificiales y lubricantes es actualmente la terapia más utilizada para el ojo seco. La utilización de las mismas no sólo hace que el paciente esté más cómodo sino que también aporta otros beneficios; así algunos estudios han demostrado que la utilización de lágrimas suaviza la superficie corneal y la hace más regular, pudiendo contribuir a una mejora en la visión.

No obstante, este tipo de tratamiento tiene sus limitaciones: la lágrima natural tiene una composición muy compleja con agua, sales, hidrocarburos, proteínas y lípidos que son muy difíciles de remedar por un tratamiento sustitutivo.

## 5. Oclusión del sistema de drenaje:

La oclusión de los puntos lagrimales o de los canaliculos evita el drenaje de la lágrima y es en la actualidad el tratamiento no farmacológico más utilizado para el ojo seco.

Esta técnica se ha utilizado para mejorar la cantidad y calidad del componente acuoso, mejorando los síntomas y signos del ojo seco y reduciendo la frecuencia de administración con que se precisan las lágrimas artificiales.

## 6. Nuevas alternativas:

1. Vitamina A tópica: La vitamina A es un factor esencial para el crecimiento epitelial normal y su déficit puede provocar sequedad de la superficie ocular y queratinización en los casos severos. El retinol está presente en la lágrima y las glándulas lagrimales son las que lo aportan. Parece que aunque los derivados de la vitamina A tópica son capaces de revertir la metaplasia escamosa y la queratinización de la superficie ocular, esto ocurre sólo en los casos severos de ojo seco ya que en la mayoría de los ojos secos moderados no tiene lugar estos cambios en la superficie ocular. No se debe confundir con determinados tratamientos de acné con derivados del retinol que son causa de ojo seco.

2. Suero autólogotópico: Su administración ha sido propuesta por algunos autores dado que aporta vitamina A, EGF y TGF- $\beta$ . Se ha demostrado que su utilización diluido al 20% en suero salino durante 4 semanas mejora la tinción de rosa de bengala y fluoresceína en pacientes con ojo seco. Está indicado sobre todo en pacientes con enfermedad severa sobre todo si se asocia con defectos epiteliales persistentes.

3. Ciclosporina Tópica: debido al origen inflamatorio del ojo seco, al menos en parte, su uso como antiinflamatorio e inmunomodulador mejora tanto el ojo seco ligado al Síndrome de Sjögren como el no Sjögren.

## 1.3. Superficie ocular y glaucoma.

El glaucoma es una enfermedad crónica que frecuentemente requiere de tratamiento a largo plazo con colirio tópico ocular hipotensivo. El uso de medicamentos antiglaucomatosos con conservantes se ha asociado con enfermedades de la superficie ocular<sup>12</sup>.

El conservante más utilizado en los colirios antiglaucomatosos es el cloruro de benzalconio (BAC), que pertenece a los amonios cuaternarios, siendo un conservante utilizado para mantener soluciones tópicas estériles, que ha demostrado tener efectos adversos sobre la cornea y la conjuntiva. El BAC es capaz de inducir la toxicidad celular y el daño ocular en una forma dosis-dependiente. Es un agente antimicrobiano que actúa desnaturalizando proteínas y alterando las membranas citoplásmicas hasta el punto de provocar citolisis. Esta propiedad se ha empleado también para facilitar la penetración de fármacos a través del epitelio, es decir como vehículo de los antiglaucomatosos para penetrar en cámara anterior,

desnaturalizando el epitelio corneal. El BAC se ha asociado con pérdida de células caliciformes, aumento de la deposición del colágeno subepitelial y con la infiltración en la sustancia propia de células inflamatorias y se ha demostrado disminuir la estabilidad de la película pre corneal por un efecto detergente en la capa lipídica que puede llevarnos a una queratitis punteada o incluso una úlcera corneal<sup>13</sup>.

## 2. Hipótesis y objetivos.

### 2.1. Hipotesis:

Los pacientes con en tratamiento tópico para el glaucoma presentan alteraciones objetivas y subjetivas de la superficie ocular en comparación con un grupo de pacientes hipertensos sin tratamiento.

### 2.2. Objetivos:

1. Comparar los síntomas subjetivos entre pacientes con o sin tratamiento para el glaucoma mediante el ocular Surface Disease Index (OSDI).
2. Evaluar la hiperemia conjuntival con el keratograph 5M en pacientes con tratamiento tópico para el glaucoma en comparación con el grupo de HTO sin tratamiento.
3. Comparar la depleción de la grandulas de Meibomio con el keratograph 5M en pacientes con y sin tratamiento.
4. Evaluar la superficie ocular mediante la tinción con verde de lisamina y basándonos en la escala Oxford entre pacientes con tratamiento tópico para el glaucoma en comparación con el grupo de HTO sin tratamiento.
5. Analizar la secreción lagrimal refleja mediante la prueba de SchirmerI y II en pacientes con y sin tratamiento para el glaucoma.

## 3. Material y métodos.

### 3.1. Diseño del estudio.

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

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

### 3.2. Selección de la muestra.

Para la realización de este estudio se han evaluado 118 ojos de 59 pacientes en el grupo hipertensos y 80 ojos de 40 pacientes en el grupo glaucoma seleccionados de manera prospectiva desde la unidad de glaucoma del Hospital

Miguel Servet de Zaragoza. Estos pacientes fueron escogidos o rechazados en base a los siguientes criterios de inclusión y de exclusión.

### 3.3.Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

1. Personas de ambos sexos mayores de 18 años de edad para otorgar el consentimiento legal.
2. Presencia de glaucoma crónico bilateral o presencia de hipertensión ocular bilateral con perimetría automatizada normal y estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica normal.
3. Obtención de la firma del consentimiento informado antes de cualquier procedimiento del estudio.
4. Posibilidad de completar el curso del estudio y cumplir adecuadamente con las instrucciones que se le den.
5. Obtención en la escala SANDE de una puntuación  $>4$  y/o Hiperemia  $> 1$  en la escala JENVIS obtenida mediante el keratograph 5M.

Criterios de exclusión:

- 1 Enfermedad general que produzcan enfermedad de la superficie ocular (p. ej., enfermedades autoinmunes, gota, osteoporosis o enfermedad tiroidea).
- 2 Enfermedad general (p. ej., hipertensión, diabetes ) no controlada.
- 3 Tratamientos sistémicos que produzcan ojo seco como son:
  - a Bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, antiangina, antihipertensivos (ej. Atenolol, Practolol, Propranolol)
  - b Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y tranquilizantes (ej. Amitriptilina, Doxepina)
  - c Antihistamínicos (ej. Loratadina, Clemastina, Hydroxyzina, Ceterizina, Fexofenidina)
  - d Inmunosupresores Alquilantes (ej. Busulfán, Ciclofosfamida)
  - e Antimuscarínicos (ej. Antidiarreicos)
  - f Diuréticos (ej. Triamterene)
  - g Hipnóticos, opiáceos
  - h Anticonceptivos orales
  - i Ttos para el acné (isotretinoína)
- 4 Uso de lágrimas artificiales o derivados hemáticos tópicos en el último mes.
- 5 Cirugías oculares previas.
- 6 Uso de tratamiento tópico con AINES, CORTICOIDES, Ciclosporina u otros antiinflamatorios tópicos en el último mes.
- 7 Uso de lentes de contacto.
- 8 Cualquier enfermedad ocular activa (p. ej., uveítis, infecciones oculares).

- 9 Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
- 10 Falta de colaboración para realizar las pruebas.
- 11 Malposiciones palpebrales.
- 12 Enfermedad o estado del paciente que, en opinión del investigador, aumente significativamente su riesgo, interfiera los resultados del estudio o dificulte notablemente la participación del enfermo en el estudio.

#### 3.4. Consentimiento informado:

A todos los participantes, con independencia del grupo de clasificación, se les solicitó permiso para ser incluidos en el estudio mediante un consentimiento informado en el que se explicaban las exploraciones y las pruebas complementarias a las que iban a ser sometidos, así como las posibles consecuencias de los resultados que pudieran aparecer.

También se dejó constancia de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento del mismo, sin perjuicio alguno de cara a la asistencia facultativa que pudieran precisar.

A lo largo del período del estudio se comentaron los resultados obtenidos a los integrantes del mismo, y esta información fue tenida en cuenta a la hora de tomar decisiones diagnósticas y/o terapéuticas.

#### 3.5 Protocolo exploratorio.

##### 3.5.1 Osmolaridad lagrimal:

La osmolaridad lagrimal se medirá al inicio del protocolo empleando el sistema de osmolaridad TearLab (TearLab Corp San Diego, CA, USA) para recopilar y analizar la impedancia eléctrica de una muestra lagrimal. Se recogerá una muestra de 50 nL del menisco lagrimal inferior y se obtendrá la lectura de la osmolaridad en miliosmoles por litro (mOsm/L). El valor de corte es de 308 mOsm/L.

##### 3.5.2. Cuestionario de síntoma:

Se realizará el cuestionario OSDI. 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. 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:

$$\text{OSDI} = [(\sum \text{Puntuaciones preguntas respondidas}) \times 100] / [(n^\circ \text{ preguntas respondidas}) \times 4]$$

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

### 3.5.3. Medida automatizada de parámetros de superficie ocular:

Se realizará mediante el Keratograph 5M (OculusOptikgeräteGmbH). Se tomarán valores de:

1) Enrojecimiento bulbar y limbal según escala JENVIS (0 - 4) proporcionada por el software.

2) Valoración de la depleción de las glándulas de Meibomio mediante la meibografía por infrarrojos y un programa semiobjetivo de análisis fotográfico (ImageJ, open source).

### 3.5.4. Graduación de la tinción de la superficie ocular:

A continuación instilaremos una gota de verde de lisamina al 0,5 % que tiñe la mucina y las células epiteliales degeneradas. Utilizaremos la escala de Oxford en la que se gradúa de 0 a 5 la tinción con verde de lisamina tanto en córnea como conjuntiva. Evaluaremos la tinción en la zona expuesta y no expuesta. Su visualización se realiza con la lámpara de hendidura y luz blanca.

### 3.5.5. Flujo lagrimal reflejo:

Para evaluar el flujo lagrimal reflejo realizaremos la prueba de Schirmer I sin anestesia. Se instilan 5 microlitros de fluoresceína al 2%. Tras secar los fórnices conjuntivales, se procede a colocar las tiras de papel de Schirmer 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 lee el resultado al minuto y a los 5 minutos. Posteriormente realizaremos la estimulación nasal con un bastoncillo (Prueba de Schirmer II) y recogeremos la medición resultante.

### 3.5.6. Flujo lagrimal basal:

Para evaluar el flujo lagrimal basal realizaremos la prueba de Schirmer I con anestesia instilando 5 microlitros de Fluotest® (2,5 mg/ml Fluoresceína sódica + 4 mg/ml Oxibuprocáinahidrocloruro, Alcon, España). Tras secar los fórnices conjuntivales, se procede a colocar las tiras de papel de Schirmer en el margen inferior del párpado entre el medio y el tercio exterior del mismo. Se lee el resultado a los 5 minutos.

## 3.6 Recogida de datos y análisis estadístico:

Todos los análisis estadísticos se realizarán 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).

#### Estadística descriptiva:

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

#### Estadística analítica:

Se comprobó el ajuste a la normalidad de las siguientes variables a estudio mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se comprobaron las diferencias de los parámetros analizados mediante la T de Student, ya que todas las variables del estudio siguieron una distribución normal. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando la p fue menos de 0,05.

### 4. Resultados.

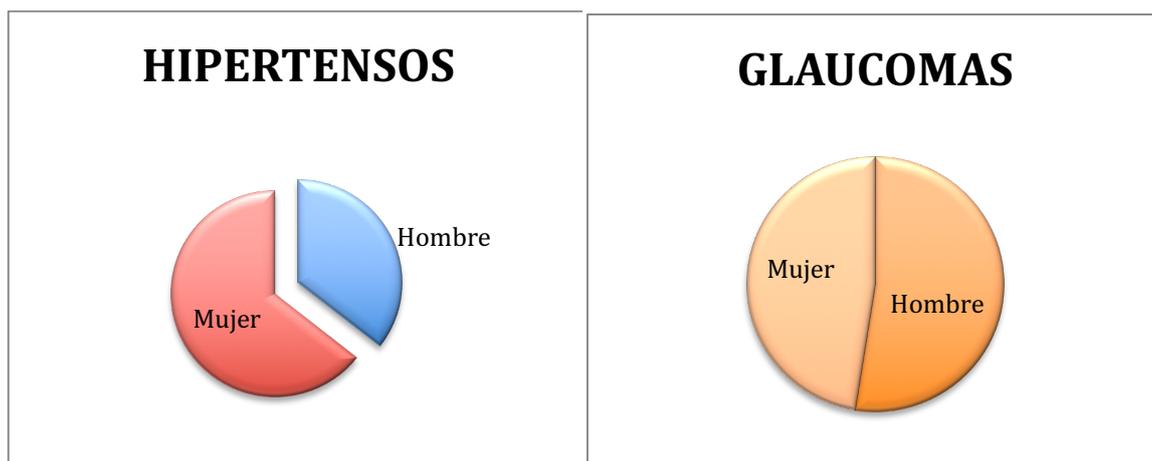
Se seleccionaron 118 ojos de 59 pacientes en el grupo hipertensos y 80 ojos de 40 pacientes en el grupo glaucoma.

Previamente, a la realización de cualquier análisis, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar el ajuste a la normalidad de las variables estudiadas, y se comprobó que todas siguieron una distribución normal. Así, para comparar las medias entre ambos grupos se utilizó un test paramétrico: la t de Student.

No existieron diferencias entre sexos en ambos grupos, como se puede observar:

	Hipertensos		Glaucomas	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Hombres	21	35,6	21	52,4
Mujeres	38	64,4	19	47,5
Total	59	100	40	100

**Tabla1. Distribución por sexos de la muestra.**



**Figura 1. Diferencias de sexo en la muestra que han realizado el estudio.**

A continuación se analizaron los datos con el test paramétrico T-student para la comparación entre grupos. El nivel de significación estadística que se tomó fue  $p < 0.05$ .

	HTO		Glaucoma		Significación
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	
edad	57,53	10,886	69,23	10,303	,000
n_colirios	0,00	0,000	1,63	,537	,000
conservantes	0,00	0,000	,81	,393	,000
meses_tto	0,00	0,000	108,22	71,472	,000
osm	303,25	41,626	305,91	13,825	,581
osdi	21,0258	19,87265	26,2526	19,07834	,066
enroj_keratog	1,003	,3158	1,361	,5352	,000
deplec_ps	20,5321	13,86239	25,0497	16,24626	,037
oxford	,71	,752	1,13	,998	,001
schirR_5min	19,68	10,721	19,81	10,750	,931
schirB_5min	13,21	8,566	14,20	8,539	,426
pio	21,48	2,331	17,59	3,239	,000

**Tabla 2. Comparación de la exploración de parámetros de superficie ocular entre hipertensos sin tratamiento y glaucomas con tratamiento.**

Grupo HTO:

Este grupo estuvo formado por un total de 118 ojos, pertenecientes a 59 sujetos, 38 mujeres y 21 varones.

La edad media del grupo HTO fue de  $57,53 \pm 10,886$  años, siguiendo una distribución ajustada a la normalidad.

La osmolaridad (osm) media fue  $303,25 \text{ mOsm} \pm 41,626$  y el OSDI medio  $21,0258 \pm 19,87265$ .

El enrojecimiento medio fue  $1,003 \pm 0,3158$  y la depleción de las glándulas de Meibomio media fue de  $20,5321 \% \pm 13,86239$ .

La tinción Oxford media fue de  $0,71 \pm 0,754$  y la PIO media fue de  $21,48 \text{ mmHg} \pm 2,331$ .

El test de Schirmer reflejo medio fue de  $19,68 \pm 10,721$  y el test de Schirmer basal medio es de  $13,21 \pm 8,566$ .

Grupo glaucoma:

Este grupo estuvo formado por un total de 80 ojos, pertenecientes a 40 sujetos, 19 mujeres y 21 varones.

La edad media del grupo glaucoma fue de  $69,23 \pm 10,303$  años, siguiendo una distribución ajustada a la normalidad.

La osmolaridad (osm) media fue  $305,91 \pm 13,825$  y el OSDI medio  $26,2526 \pm 19,07834$ .

El enrojecimiento medio fue  $1,361 \pm 0,5253$  y la depleción de las glándulas de Meibomio media fue de  $25,0497 \pm 16,24626$ .

La tinción Oxford media fue de  $1,13 \pm 0,998$  y la PIO media fue de  $17,59 \pm 3,239$ .

El test de Schirmer reflejo medio fue de  $19,81 \text{ mm} \pm 10,75$  y el test de Schirmer basal medio es de  $14,20 \text{ mm} \pm 8,539$ .

En la osmolaridad y en el cuestionario OSDI no encontramos diferencias estadísticamente significativas ya que la  $p > 0,05$  entre ambos grupos.

El enrojecimiento mostró un valor mayor en los sujetos glaucoma, existiendo diferencias estadísticamente significativas con los sujetos HTO (enrojo grupo glaucoma  $1,361$  frente al  $1,003$  del grupo HTO con  $p=0,000$ ).

La depleción de las glándulas de Meibomio fue mayor en el grupo glaucoma, mostrando estadísticas significativas entre ambos grupos ( $p=0,037$ ).

La tinción Oxford mostró un valor mayor en los sujetos glaucoma, existiendo diferencias estadísticamente significativas con los sujetos HTO ( $p=0,001$ ).

La PIO fue menor en los sujetos glaucoma que en los sujetos HTO, mostrando resultados estadísticamente significativos ( $p=0,000$ ).

También se estudió la correlación entre los diferentes test mediante el test de correlación de Spearman para el conjunto de pacientes ( $N=198$ ), siendo una alta correlación aquella más próximas a la unidad.

El resultado obtenido fue que existió una fuerte correlación del enrojecimiento con la edad, con el número de colirios y con los conservantes.

Por último, se realizó la comparación con t de Student de los ojos con glaucoma que llevan 1 colirio ( $n=29$ ) frente a los que llevan 2 colirios ( $n=49$ ).

	Mean difference	Std. Deviation	p*
osm	1,878	3,268	0,567
osdi	-6,4699	4,4572	0,562
enrojkeratog	-0,3036	0,1173	<b>0,012</b>
deplecps	-1,12876	3,78559	0,766
oxford	-0,279	0,234	0,237
schirR_5min	-3,327	1,775	0,187
schirB_5min	-5,457	1,921	<b>0,006</b>
pio	-0,92	0,833	0,274

**Tabla 4. Comparación con la t de Student de los ojos con glaucoma que llevan un colirio (n= 29) frente a los que llevan 2 colirios (n=49). p<0,05**

Se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en el enrojecimiento (p=0,012) y test de Schirmer basal (p=0,006), siendo mayor en los sujetos glaucoma que usan 2 colirios.

**5. Discusión.**

El glaucoma crónico es una neuropatía óptica crónica y progresiva. Es la segunda causa de ceguera en los países industrializados afectando a 60 millones de personas y se estima que el 50 % de los casos de glaucoma no están diagnosticados. La presión intraocular es el principal factor de riesgo de la enfermedad y el único que podemos modificar reduciendo hasta la mitad el riesgo de progresión de glaucoma cuando logramos descender la presión intraocular en un 20% <sup>14</sup>. Actualmente, la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS) recomienda como primer escalón terapéutico un agente hipotensor tópico y que su elección dependa no sólo del perfil de eficacia y seguridad del medicamento sino también de la calidad de vida del paciente, del coste generado y de su futuro cumplimiento <sup>15</sup>.

El empleo de fármacos hipotensores oculares supone un tratamiento crónico diario y en muchas ocasiones se debe recurrir a la combinación de varios colirios. Todos los tratamientos empleados en el glaucoma, pueden desencadenar efectos adversos locales y sistémicos. Los análogos de las prostaglandinas son fármacos de primera elección en el tratamiento de glaucoma crónico y el incremento progresivo de su uso junto con su favorable perfil de seguridad los ha convertido en los líderes del tratamiento en monoterapia <sup>16,17</sup>. A pesar de que son fármacos que apenas presentan efectos sistémicos pueden presentar efectos secundarios locales como hiperemia conjuntival, pigmentación de iris, aumento de las pestañas y se manifiestan clínicamente como ardor, picor ódisconfort entre otros <sup>19</sup>. Como consecuencia, estos efectos locales, pueden limitar el cumplimiento del tratamiento <sup>20</sup> y secundariamente reducir la calidad de vida de los enfermos con glaucoma <sup>21</sup>.

La hiperemia conjuntival es su efecto secundario más frecuente con una incidencia muy variable entre distintos estudios <sup>22</sup>. Otro de los efectos secundarios descritos en la inducción de episodios de uveitis y edema macular secundario en pacientes con riesgo de reactivación de procesos inflamatorios (<sup>23</sup>. Además el uso crónico de estos medicamentos inducen cambios inflamatorios sobre la cornea y conjuntiva.

En la formulación de colirios tópicos antiglaucomatosos, el cloruro de benzalconio (BAK) es el conservante más extendido que incorporan y son muchos los estudios tanto in vivo como in vitro que muestran los efectos dañinos sobre el

epitelio corneal y conjuntival <sup>24,25,26</sup>. Además, estos efectos secundarios del BAK parecen guardar una relación dosis y tiempo dependiente.

Son múltiples los estudios que demuestran el efecto perjudicial tanto a nivel de la película lagrimal como sobre el epitelio conjuntival y corneal. Los efectos tóxicos de los antiglaucomatosos con BAK en distintas proporciones han sido analizados mediante el estudio de la estabilidad de la película lagrimal (BUT) como con el test Schirmer, y son más evidentes en los tratamientos múltiples que en la monoterapia <sup>27</sup>.

Observamos que en nuestro estudio se cumplieron nuestras hipótesis, siendo los resultados obtenidos concordantes con los diferentes estudios que se han realizado, ya que, en la comparación del grupo de hipertensos con el grupo de glaucomatosos obtuvimos diferencias significativas en el enrojecimiento, depleción de las glándulas de Meibomio y tinción Oxford en el grupo de glaucomatosos (siendo los valores en el enrojecimiento, depleción de las glándulas de Meibomio y tinción Oxford mayores en el grupo glaucoma), mientras que, en la osmolaridad y cuestionario OSDI no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Puede ser debido a que la osmolaridad es una prueba muy dependiente del ambiente de la habitación, estado personal del paciente y el tiempo atmosférico y el cuestionario OSDI es una test subjetivo que depende de las sensaciones del paciente.

Cabe destacar como posible continuación al estudio el cambio de tratamiento del grupo de glaucomatoso a colirios sin conservantes y lágrimas artificiales Premium y ver la evolución del estado de su superficie ocular, así como la posterior comparación entre ambos grupos, el grupo de glaucomatosos con tratamiento con conservantes y el grupo de glaucomatosos con tratamiento sin conservantes.

## 6. Conclusiones.

1. No existen diferencias entre pacientes con o sin tratamiento en el ocular Surface Disease Index (OSDI).
2. La hiperemia conjuntival medida con el keratograph 5M es mayor en pacientes que reciben tratamiento tópico para el glaucoma que en el grupo de HTO sin tratamiento.
3. La depleción de la grandulas de Meibomio con el keratograph 5M en pacientes con tratamiento tópico es mayor que en paciententes del grupo HTO sin tratamiento.
4. La evaluación de la superficie ocular mediante la tinción con verde de lisamina basándonos en la escala Oxford entre pacientes con tratamiento tópico para el glaucoma es mayor que en pacientes del grupo de HTO sin tratamiento.

5. La secreción lagrimal refleja mediante la prueba de Schirmer I y II en pacientes con y sin tratamiento para el glaucoma no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

## 7. Bibliografía.

1. Mendez Hernandez, C. *Análisis morfológico y funcional de la capa de fibras nerviosas en glaucoma*. 2006 [tesis doctoral]. Universidad de la Laguna. P 3-131.
2. American Academy of Ophthalmology. *Glaucoma*. Sección 10. Barcelona: Elsevier, 2008, p 3-83
3. Pinilla, I. Apuntes Tema 5 Optometría geriátrica. UNIZAR. 2015.
4. Cristina Rieger Reyes, Belen Simón Lobera. *Fármacos que exacerban el glaucoma*. Publicado 15-11-2011. [Consulta: 28 de Marzo 2016]. Disponible: <http://es.slideshare.net/aduyan/20111115glaucoma-farmacosppt>
5. Verges, C. *El glaucoma, avances en el diagnóstico y el tratamiento* [blog]. [Consulta: 2016 Marzo 28] Disponible en :<<http://elglaucoma.com/2012/10/08/glaucoma-por-cierre-angular-una-urgencia-grave-que-se-puede-prevenir/>>
6. Güerri Monclus, N. *Relación estructura-función en el glaucoma: estudio topográfico de correlación entre los espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina y la perimetria automatizada convencional*[tesis doctoral]. Universidad de Zaragoza. 2015. p 20- 182.
7. Glaucoma ResearchFoundation. San Francisco. [Consulta 30 de Marzo del 2016]. Disponible en : <http://www.glaucoma.org/es/guia-de-medicamentos.php>
8. Glaucoma ResearchFoundation. San Francisco. [Consulta 30 de Marzo del 2015]. Disponible en : <http://www.glaucoma.org/es/cirugia-laser.php>
9. Glaucoma ResearchFoundation. San Francisco. [Consulta 30 de Marzo del 2015]. Disponible en : <http://www.glaucoma.org/es/cirugia-de-glaucoma.php>
10. Jimenez R. *Concepto de superficie ocular*. Publicado 21-02-2014. [Consulta: 5 de Abril 2016]. Disponible en:<http://www.clinicagma.com/blog/concepto-de-superficie-ocular/>
11. Vico, E y Benítez del Castillo, JM. *Ojo seco*. Unidad de Superficie e Inflamación Ocular Hospital Clínico San Carlos Madrid.
12. Vital P. Costa. *Repercusiones en el Tratamiento Médico Del Glaucoma, Enfermedad de la Superficie Ocular: Perspectiva y Manejo*. Publicado 26-03-2013. [Consulta: 6 de Abril 2016]. Disponible: <https://vision2020la.wordpress.com/2013/03/26/repercusiones-en-el-tratamiento-medico-del-glaucoma-enfermedad-de-la-superficie-ocular-perspectiva-y-manejo/>
13. Fernández Jiménez-Ortiz H, Toledano Fernández N, Fernández Escamez CS, Perucho Martínez S, Crespo Carballés MJ. The effects of ocular hypotensive drugs on the cornea: an in vivo analysis with confocal microscopy. Arch Soc Esp Oftalmol. 2013 Nov;88(11):423-32..
14. Kass M, Heuer D, Higginbotham E et al. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines the topical ocular hypotensive

medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *ArchOphthalmol*. 2002;120:701-713.

15. European Glaucoma Society. Terminología y pautas para el glaucoma. 3ª edición Savona:Dogma, 2008.

16. Camras CB, United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hipertensión and glaucoma: a six-month, masked, multicenter trial in the United States. *Ophthalmology*. 1996;103:138-147.

17. Parrish RK, Palmerg P, SheuWP;XLT Study Group. A comparison of latanoprost, brimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized masked-evaluator multicenter study. *Am J ophthalmol*. 2003;135:688-703.

18. Joel S. Schuman, MD. Antiglaucoma medication: a review of safety and tolerability issues related to their use. *ClinTher* 2000;22:167-208.

19. Li N, Chen XM, Zhou Y, Wei ML Yao X. Travoprost compared with other prostaglandin analogues or timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hipertensión: meta-analysis of randomized controlled trials. *ClinExpOphthalmol* 2006;34:755-764.

20. Day DG, Sharpe ED, Atkinson MJ, Stewart JA, Stewart WC. The clinical validity of the treatment satisfactory survey for intraocular pressure in ocular hypertensive and glaucoma patients. *Eye*. 2006;20:583-590.

21. Freeman EE, Muñoz B, West SK, Jampel HD, Friedman DS. Glaucoma and quality of life: the Salisbury eye evaluation. *Ophthalmology*. 2008;115:233-238.

22. Stjernschantz JW. From PGF2 alpha-isopropyl ester to latanoprost: a review of the developmet of Xalatan. *InvestOphthalmol Vis Sci*. 2001;42:1134-1145.

23. Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *SurvOphtalmol*. 2002;47: S203—S218.

24. Malvitte L, Montange T, Vejux A, et al. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:29-32.

25. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:418-423.

26. Pisella PJ, Fillacier K, Elena PP, Debasch C, Baudouin C. Comparison of the effect of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic Res*. 2000;32:3-8.

27. Yalvac IS, Gedikoglu G, Karagöz Y, Akgün U, Nurözler A, Koc F, Kasim R, Duman S. Effects of antiglaucoma drugs on the ocular surface. *ActaOphthalmol Scand*. 1995;73:246-248.

## 8. Anexos.

### **Anexo I. Información al Paciente**

#### **Título del estudio:**

*“Estudio de la superficie ocular en pacientes sospechosos de 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.

## **Anexo II. Consentimiento informado.**

**Titulo 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:***

***1° Cuando quiera***

***2° Sin tener que dar explicaciones***

***3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos***

***Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio***

**Firma del participante**

**Fecha**

Firma del investigador

Fecha

### **Anexo III. Cuestionario OSDI.**

El Test OSDI (ocular surfacediseaseindex) es un test sencillo creado para establecer una gravedad y clasificación del ojo seco según su sintomatología.

Conteste a las siguientes preguntas marcando la casilla que mejor represente su respuesta:

**¿Ha experimentado alguna de las siguientes alteraciones durante la última semana?**

	FRECUENCIA				
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi nunca	Nunca
Sensibilidad a la luz					
Sensación de arenilla					
Dolor de ojos					
Visión borrosa					
Mala visión					

**¿Ha tenido problemas en los ojos que le han limitado o impedido realizar alguna de las siguientes acciones durante la última semana?**

	FRECUENCIA				
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi nunca	Nunca
Leer					
Conducción nocturna					
Trabajar con ordenador o cajero automático					
Ver la televisión					

**¿Ha sentido incomodidad en los ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana?**

	FRECUENCIA				
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi nunca	Nunca
Viento					
Lugares con humedad (muy secos)					
Aire acondicionado					

## Anexo IV. Hoja evaluación superficie ocular.

Número de Visita:

### PROTOCOLO SG 1: Superficie y Glaucoma

Nombre y apellidos:

NHC:

Teléfono:

F. Nacimiento:

Fecha de Visita:

#### 1º) OSMOLARIDAD LAGRIMAL

rec. lab.

- OSM OD:

- OSM OI:

Esperar al menos 5 minutos para realizar la siguiente prueba. Mientras, el paciente rellena los cuestionarios.

#### 2º) ANAMNESIS Y CUESTIONARIOS.

-CUESTIONARIO OSDI:

(Leve- Moderado-Grave)

(13-22 / 23-32 / 33-100)

-ESCALA VISUAL DE SÍNTOMAS:

-Frecuencia:

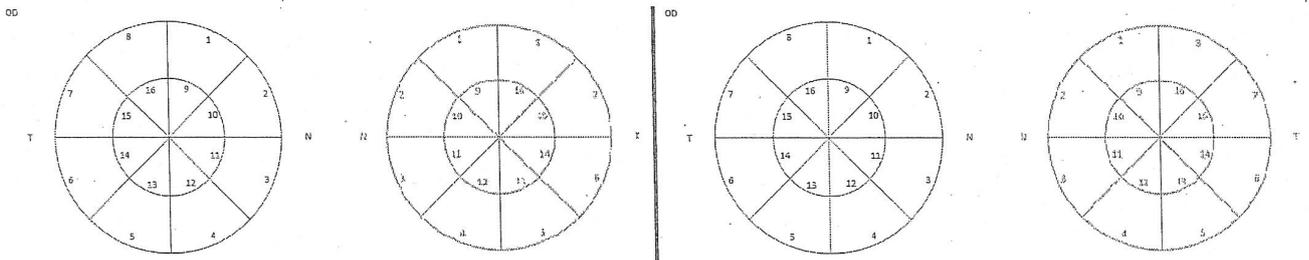
-Calidad de vida

#### 3º) MENISCO LAGRIMAL (Keratograph® IR). ESCOTÓPICO:

	OD	OI
NASAL		
CENTRO		
TEMPORAL		
CORTE Córnea TEMPORAL		
CORTE Córnea NASAL		
CONJUNTIVOCHALASIS (SÍ/NO)		

4º) NIBUT (Keratograph® IR). ESCOTÓPICO (hasta 20s. Empezar por ojo con mayor osmolaridad):

		OD	OI
Medida 1	Primer tiempo rotura		
	Tiempo medio		
	Zona de rotura		
	Corte al 10%		
	Corte al 20%		
	Corte al 30%		
	Corte al 40%		
	Corte al 50%		
Medida 2	Primer tiempo rotura		
	Tiempo medio		
	Zona de rotura		
	Corte al 10%		
	Corte al 20%		
	Corte al 30%		
	Corte al 40%		
	Corte al 50%		



5º) Capa lipídica (Vídeo 2-3 parpadeos Interferometría)

	Grado
OD	
OI	

Color	LIPID LAYER THICKNESS (nm)	Letter Grade
Blue	180	A
Blue/Brown	165	A-
Brown/Blue	150	B+
Brown	135	B
Brown/Yellow	120	B-
Yellow/Brown	105	C+
Yellow	90	C
Grey/Yellow	75	C-
Grey	60	D+
Grey/White	45	D
White	30	F

6º) Enrojecimiento (Keratograph®). ESCOTÓPICO:

ENROJECIMIENTO		OD	OI
	Promedio		
	B.Temporal		
	B.Nasal		
	L.Temporal		
	L.Nasal		

7º) Topografía (Keratograph®)

	OD	OI		OD	OI
Rh			Axis h		
Rv			Axis v		
K1			Astig.		
K2			Diám. corneal		
Km					
exc h					
exc v					

8º) Meibografía (Keratograph®). ESCOTÓPICO.

MEIBOGRAFÍA OD		SUP	INF
	Área con glándulas		
	Área deplecionada		
	Tortuosidad		
	Grado de depleción (depl/(depl+gland))x100		

OD:

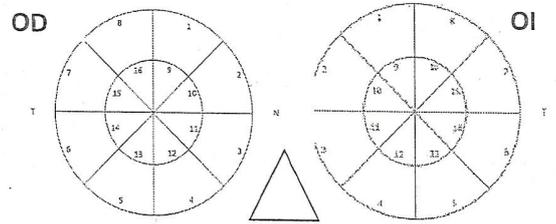
MEIBOGRAFÍA OI		SUP	INF
	Área con glándulas		
	Área deplecionada		
	Tortuosidad		
	Grado de depleción (depl/(depl+gland))x100		

OI:

9º) BUT. Con Fluoresceína al 2% con pipeta de 5 µl; sin anestésico (esperar 20s):

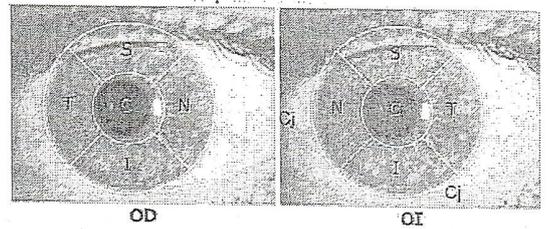
	OD	OI
Tiempo 1		
Tiempo 2		
Tiempo 3		
Media		
Parpadeo (Normal/ Anormal)		

Zona de Rotura:



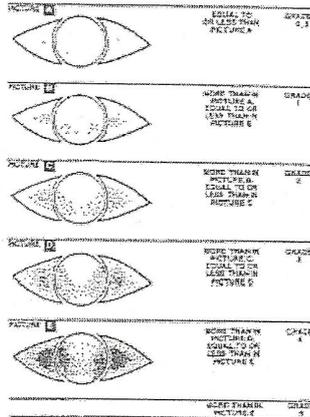
10º) Escala NEI/Industry workshop tinción corneal con fluoresceína (De 0 a 15):

	OD	OI
Temporal(0-3)		
Superior(0-3)		
Nasal(0-3)		
Inferior(0-3)		
Central(0-3)		
Total(0-15)		



[Grading of corneal fluorescein staining]

The Grade 0 corresponds to none staining data



11º) VERDE DE LISAMINA:

11.1. Escala de Oxford (0 - 4):

	OD	OI
Zona expuesta		
Zona no expuesta		
Global		

11.2. Escala Van Bijsterveld (0 - 3):

Van Bijsterveld		
	OD	OI
Temporal		
Central		
Nasal		
Total		

OD						OS					
Temporal bulbar conjunctiva	Corneal area	Superior 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											
□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □											
Global Score = A+B+C =			Global Score = C+B+A =								

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

12º) Unión muco-cutánea. Línea de Marx (0 - 3).

	Nasal	Centro	Temporal
OD			
OI			

Grados:

0: posterior a los orificios de las GM

1: toca parte de la línea

2: discurren por ella

3: anterior a los orificios de las GM

Telangiectasias (Sí/No):

13.1º) SCHIRMER Secar antes bien los fórnicos conjuntivales

- SCHIRMER REFLEJO (sin anestésico + secar)

OD: /1 min / 5min con estimulación nasal

OI: /1min / 5 min con estimulación nasal

14º) PIO (fluotest):

-OD:

-OI:

13.2º) SCHIRMER BASAL (Tras instilar Fluotest + secar)

OD: /1 min / 5min

OI: /1 min / 5 min

15º) Exploración y expresión de las glándulas de Meibomio:

(media del PS y PI)	OD	OI
<b>Cantidad de expresión(0-3)</b>		
<b>Calidad(0-3)</b>		
<b>-Cantidad:</b>	<b>-Calidad:</b>	
Grado 0: Funcionan todas	Grado 0: Normal, claro o transparente	
Grado 1: De 3 a 4	Grado 1: Secreción espesa o turbia	
Grado 2: De 1 a 2	Grado 2: Granular: turbia con detritus	
Grado 3: Ninguna	Grado 3: Semisólida	

Observaciones: