

Trabajo Fin de Grado

VOLUMEN DEL MENISCO LAGRIMAL TRAS LA INSTILACIÓN DE LÁGRIMAS ARTIFICIALES

Autor/es

Alexa Michelle Huaracha Saldamando

Tutor/es

Antonio J. Mateo Orobia
Elena García Martín

Facultad de Ciencias / Grado en Óptica y Optometría
2018

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA LAGRIMAL	1
1.1.1 LA UNIDAD FUNCIONAL DE LA LÁGRIMA – UFL	1
1.1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA PELÍCULA LAGRIMAL	2
1.1.2.1 CAPAS DE LA PELÍCULA LAGRIMAL	2
1.1.2.2 MENISCO LAGRIMAL	3
1.2 DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE OJO SECO (EOS).....	4
1.3 EPIDEMIOLOGÍA	4
1.4 CAUSAS.....	5
1.5 CLASIFICACIÓN	5
1.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS – SEMIOLOGÍA	6
1.7 DIAGNÓSTICO	7
1.7.1 EXPLORACIÓN DE LA EOS ACUODEFICIENTE.....	7
1.8 TRATAMIENTO	11
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	11
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	12
3.2 SELECCIÓN DE PACIENTES	12
3.3 PREPARACIÓN Y PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN.....	12
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSIÓN.....	20
6. CONCLUSIONES	21
7. BIBLIOGRAFÍA.....	22

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EOS: Enfermedad de ojo seco

BUT: Tiempo de rotura lagrimal

DGM: Disfunción de las glándulas de Meibomio

GL: Glándula Lagrimal

NIBUT: Tiempo de rotura lagrimal no invasivo

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OSDA: Ojo seco con déficit acuoso

OSDI: Ocular Surface Disease Index

OSE: Ojo seco evaporativo

PHS: Estudio de salud entre médicos (Physicians' Health Study)

TMA: Área del menisco lagrimal

TMD: Profundidad del menisco lagrimal

TMH: Altura del menisco lagrimal

TMR: Radio de curvatura del menisco lagrimal

VML: Volumen del menisco lagrimal

UFL: Unidad funcional de la lágrima

WHS: Estudio de Salud de Mujeres (Women's Health Study)

1. INTRODUCCIÓN

Para el adecuado funcionamiento óptico y metabólico del ojo es indispensable tener una película lagrimal estable. La inestabilidad de la película lagrimal tiene un origen multifactorial, por tanto, es importante conocer y entender los conceptos, los fenómenos involucrados y las técnicas más precisas que permitan poder evaluar la película lagrimal. ^[1] Por ello, este trabajo se basará en el estudio de tomografía de coherencia óptica (OCT) del segmento anterior para el análisis de uno de los parámetros utilizados para el diagnóstico de ojo seco acuodeficiente, la evaluación del volumen del menisco lagrimal y, su modificación tras la instilación de un sustituto lagrimal en pacientes con ojos normales, entendiendo por ello, que se trata de pacientes sin sintomatología ni alteraciones en la superficie ocular. Con esta prueba se comprobará si con la OCT se puede llegar a realizar diagnósticos de la cantidad de lágrima, más precisos, que permitan optimizar el tratamiento.

A continuación, vamos a introducir algunos conceptos que nos permitan profundizar más en el tema expuesto.

1.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA LAGRIMAL

1.1.1 LA UNIDAD FUNCIONAL DE LA LÁGRIMA – UFL

La UFL está constituida por la superficie ocular, apéndices secretores y conexiones de innervación. De manera refleja, la UFL ayuda a alcanzar la homeostasis lagrimal (*Fig. 1*).

El funcionamiento óptimo de la superficie ocular implica tener una adecuada regulación neuro-anatómica. Los estímulos sensoriales de la superficie ocular son recogidos por las terminaciones libres corneo-conjuntivales y conducidas a través de la primera rama del nervio trigémino (oftálmica), hacia el tronco del encéfalo. Es allí donde las fibras aferentes realizan su conexión con otras áreas superiores del sistema nervioso central, y con el brazo eferente parasimpático a través del nervio facial para controlar la innervación de las glándulas lagrimales (principal y accesorias), glándulas de Meibomio y mantenimiento de la salud de las células corneales y conjuntivales. Además de las interacciones existentes del quinto par craneal con el sistema nervioso vegetativo (simpático y parasimpático), el séptimo par craneal (facial) también proporciona el control motor de la musculatura palpebral que permite su cierre y una frecuencia adecuada del parpadeo. El mantenimiento de los mecanismos de compensación de esta UFL posibilita una óptima extensión y aclaramiento de la película lagrimal. La lágrima es esencial para el mantenimiento de la salud de la superficie ocular, y es indispensable para su nutrición y defensa de los agentes externos a través de la respuesta inmune innata y adaptativa. A su vez, la película lagrimal proporciona el confort en el mecanismo de fricción del parpadeo, y una superficie óptima refractiva para el sistema óptico ocular. ^[2]

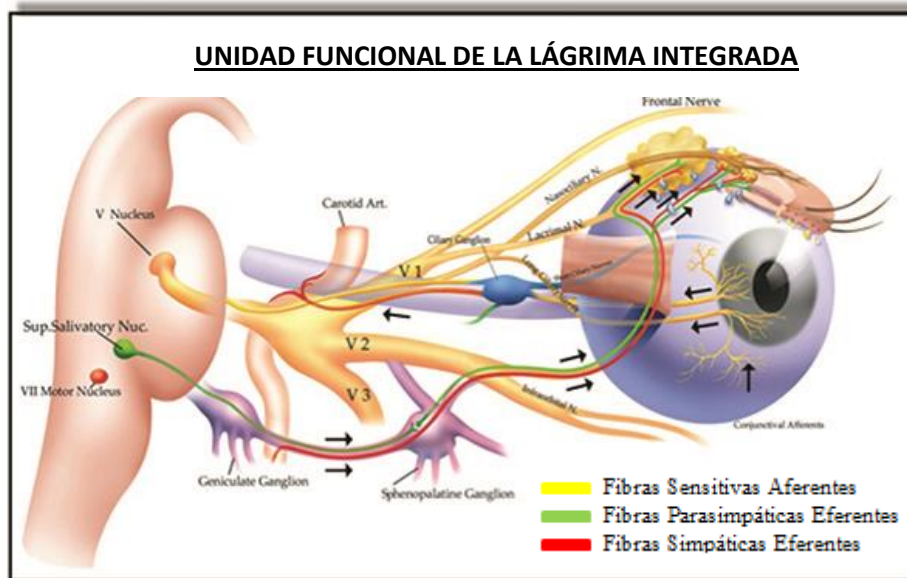


Figura 1: Unidad funcional de la lágrima

1.1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA PELÍCULA LAGRIMAL

1.1.2.1 CAPAS DE LA PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal está conformada por dos capas, una capa lipídica y una capa mucino-acuosa.

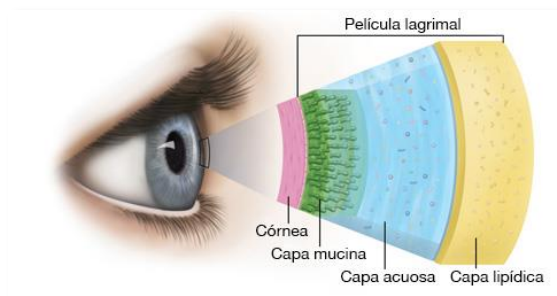


Figura 2: Capas de la película lagrimal

▪ CAPA LIPÍDICA

La capa lipídica se forma mayoritariamente por la secreción de las glándulas de Meibomio, aunque también participan en pequeña cuantía las glándulas de Zeiss y Moll. Por tanto, se puede decir, que esta capa deriva del depósito de meibo situado en los bordes palpebrales y se distribuye por la película lagrimal con cada parpadeo, impulsada por fuerzas de tensión superficial. Desempeña un papel fundamental en la estabilización de la película lagrimal. ^[2]

La capa lipídica está organizada en una capa interna de algunas moléculas de espesor, rica en lípidos polares y en algunos ácidos grasos de cadena larga, y una capa superficial de lípidos no polares.

La capa lipídica de la película lagrimal se forma en el movimiento ascendente de cada parpadeo cuando el lípido del depósito meibomiano inferior se extiende hacia arriba sobre la subfase acuosa de la película lagrimal preocular. ^[2]

▪ CAPA MUCINO – ACUOSA ^[2]

La capa mucoacuosa de la película lagrimal está formada por un componente acuoso y un gradiente de mucinas que permiten hacer humectable la superficie ocular. Las mucinas son glicoproteínas de alto peso molecular producidas por las células de la superficie ocular. Existen mucinas transmembrana (antiguo glicocáliz) que se anclan a esas células, y otras secretoras (solubles y formadoras de gel). La interacción de todos los componentes permiten formar una red que fija el componente acuoso con todos sus componentes de nutrición y defensa disueltos en él. La capa mucoacuosa tiene una función lubricante entre los párpados y el globo, y además de mantener la humectabilidad de la superficie ocular, también, atrapa las células epiteliales desprendidas, las células inflamatorias, los residuos y los microorganismos.

La capa mucoacuosa contiene sales y proteínas procedentes de la glándula lagrimal (GL), de la conjuntiva y de la glándula de Meibomio. Las proteínas incluyen factores de crecimiento como los factores de crecimiento epidérmico y de hepatocitos, que son esenciales para el mantenimiento del epitelio. También existen proteínas de defensa, como la lisozima, la lactoferrina. Estas proteínas de origen lagrimal, están disminuidas en el ojo seco con déficit acuoso (OSDA), lo que hace que el ojo sea más vulnerable a la infección. Se cree que en el ojo seco evaporativo (OSE) el nivel de estas proteínas será normal, pero aún no hay estudios evidentes que lo confirmen.

1.1.2.2 *MENISCO LAGRIMAL* ^[2]

El menisco lagrimal son franjas de líquido acuoso que se encuentran en el ángulo situado entre el globo y los bordes palpebrales yuxtapuestos (*Fig.3*), que se forman debido a las fuerzas de tensión superficial al separarse los párpados en el movimiento ascendente del parpadeo.

La presión hidrostática negativa dentro de los meniscos nacentes extrae agua de la película lagrimal que se forma y hace que los dos compartimentos se separen a lo largo de una región de adelgazamiento inducido por el menisco.

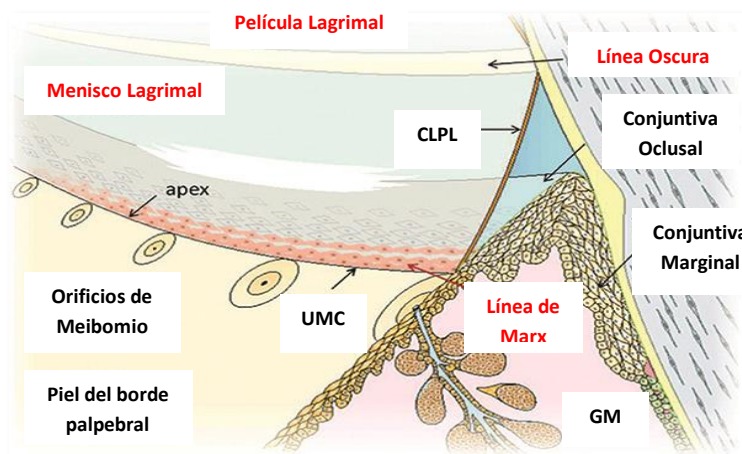


Figura 3: Visión esquemática del menisco lagrimal inferior y del borde palpebral. UMC (unión mucocutánea de la línea de Marx), GM (glándulas de Meibomio), CLPL (capa lipídica de la película lagrimal).

La presión hidrostática negativa dentro de los meniscos es la responsable de su superficie externa cóncava (*Fig. 3*) y se opone al flujo de salida de acuoso hacia los puntos lagrimales, por lo que el drenaje se limita aproximadamente a los primeros dos segundos del intervalo del parpadeo. Este efecto

se ve potenciado al disminuir el volumen del menisco, y puede desempeñar un papel de conservación en la enfermedad de ojo seco (EOS) por OSDA.

El volumen de los meniscos guarda una relación directa con el volumen total de líquido lagrimal y con el ritmo de secreción lagrimal. Dado que la altura y el radio de curvatura del menisco lagrimal están reducidos en el OSDA, su medición es valiosa para el diagnóstico de la EOS.

1.2 DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE OJO SECO (EOS)

En 2017 el *DRY EYE WORK SHOP (DEWS II)* definió ojo seco como “una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y acompañada de síntomas oculares, en los que la inestabilidad y la hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y el daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos”.^[3]

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

Dado que no existe un único test que permita diferenciar a las personas con ojo seco de las que no lo tienen, no es fácil determinar la incidencia y la prevalencia de la EOS. Además, al tratarse de una enfermedad sintomática, los pacientes deben de responder a una serie de cuestionarios en relación a los síntomas que presentan, el test más estandarizado es *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*.^[4]

Los estudios realizados para conocer la prevalencia del ojo seco están basados en diferentes definiciones, haciendo de este modo, más o menos estricto los resultados obtenidos. También, se realizaron en diferentes poblaciones del mundo, por lo que se puede ver diferencias potenciales de ojo seco según la región geográfica.^[5]

Algunos de los estudios más destacados son el *Estudio de salud en mujeres (WHS)*, el *Estudio de la salud entre médicos (PHS)* y *The Beaver Dam Eye Study*.

Los estudios **WHS** y **PHS (2007)** calcularon que para un total de 4,91 millones de personas de EEUU de 50 años; 3,23 millones de mujeres y 1,68 millones de hombres padecían ojo seco. Añadieron que decenas de millones de personas más, presentaban síntomas menos severos pero con una manifestación más episódica de la enfermedad, que solo se hace evidente durante el contacto con factores contribuyentes como puede ser el uso de lentes de contacto o baja humedad.^[5]

The Beaver Dam Eye Study (2017) estableció que en la población caucásica de edad entre 49 – 91 años que el 13.3% de individuos desarrollaron sintomatología de ojo seco en 5 años y el 21,6% lo hicieron en 10 años. La incidencia fue más alta en mujeres (25%) que en hombres (17.3%) en un periodo de tiempo de 10 años.^[6]

Para determinar la prevalencia demográfica, los datos que se disponen son muy limitados, aunque los datos del **WHS** sugieren que la prevalencia de los síntomas severos y/o diagnóstico del ojo seco pueden ser mayores en mujeres hispanas y asiáticas que entre las caucásicas.^[5]

En conclusión, la prevalencia de los estudios depende de la definición de ojo seco que se tenga en cuenta. Los datos de los estudios mencionados calculan que existe una mayor prevalencia de padecer ojo seco en las mujeres más que en hombres y, sobre todo en poblaciones hispanicas y asiáticas. Además, se debe tener en cuenta la edad así como otros factores predisponentes.^[5]

1.4 CAUSAS

Las causas del ojo seco se asocian a las diferentes alteraciones que se produce en la lágrima. Por tanto, se clasificaran según haya deficiencia en la secreción lagrimal (OSDA) o si se trata de OSE. En la Fig. 4 se pueden observar esta clasificación de las causas. ^[7]



Figura 4: Causas de la enfermedad de ojo seco.

1.5 CLASIFICACIÓN ^[8]

Para realizar la clasificación de ojo seco, obsérvese Fig. 5, se empieza con una evaluación de los síntomas, seguida de una revisión en busca de signos de enfermedad de la superficie ocular. La EOS se puede diferenciar de otras enfermedades de la superficie ocular a partir de una serie de preguntas de evaluación y pruebas auxiliares.

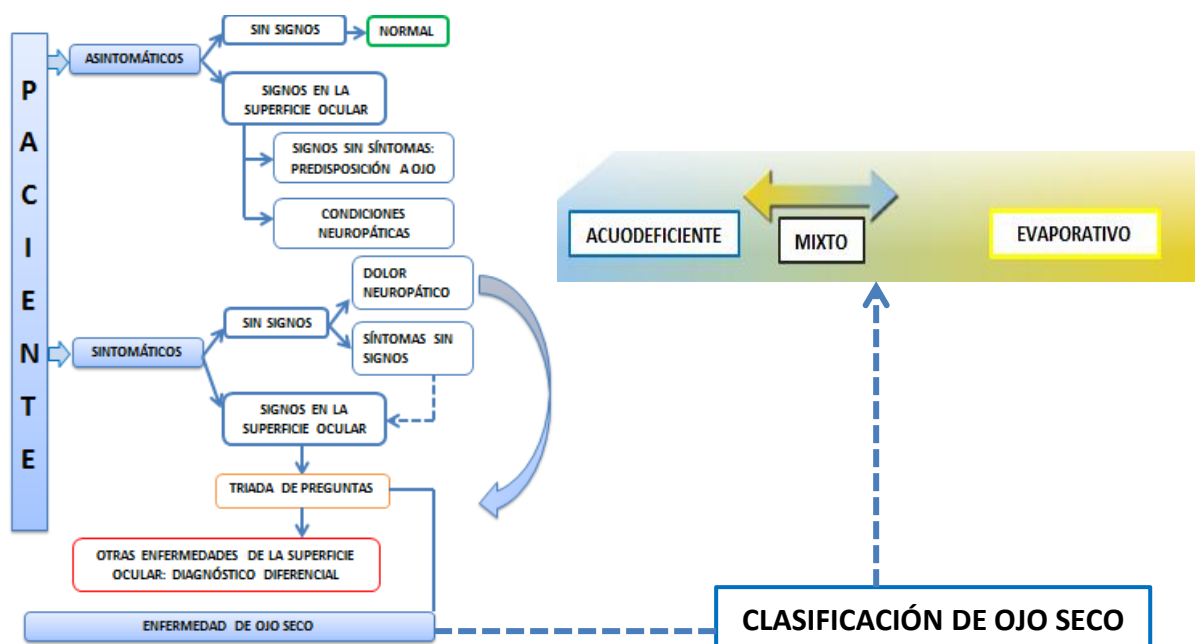


Figura 5: Clasificación para el diagnóstico de ojo seco

Los pacientes sintomáticos sin signos clínicos no están comprendidos en el grupo de EOS, sino que se diferencian en ojo seco preclínico o dolor neuropático (no se trata de una enfermedad de la superficie ocular). Por otra parte los pacientes asintomáticos que muestran signos se diferencian en pacientes con una mala sensibilidad corneal o aquellos con signos prodrómicos, que están en riesgo de desarrollar EOS manifiesta con el tiempo o por provocación, por ejemplo después de la cirugía oftálmica.

En el lado derecho de la imagen se representa la clasificación etiológica del EOS y resalta las dos categorías predominantes y que no se excluyen mutuamente; el OSDA y el ojo seco OSE.

La evidencia epidemiológica y clínica sugiere que la preponderancia de la EOS es de naturaleza evaporativa, esto se refleja al final de la imagen, donde una mayor parte se corresponde al OSE. Aunque es posible que el OSDA pueda producirse sin signos obvios de OSE y viceversa, a medida que la EOS progresa, cada vez es más probable que las características del OSDA y el OSE se hagan evidentes.

El OSDA describe afecciones que afectan a la función de la glándula lagrimal. Se reconoce que el OSE incluye tanto las causas relacionadas con el párpado (por ejemplo, la Disfunción de glándulas de Meibomio - DGM y las relacionadas con el parpadeo) como las relacionadas con la superficie ocular (por ejemplo, relacionado con las mucinas y con las lentes de contacto).

1.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS – SEMIOLOGÍA

- Síntomas ^[9]

Los síntomas más habituales que refieren los pacientes son la sensación de cuerpo extraño, arenilla y de sequedad ocular. Otros síntomas que podemos encontrar son picor y escozor, así como visión borrosa transitoria. También, hay que tener en cuenta que existe un componente ambiental que puede agravar los síntomas en determinadas situaciones, como por ejemplo, la exposición a condiciones asociadas con un aumento de la evaporación lagrimal (aire acondicionado, viento...), uso de ordenador, etc.

- Signos

Los signos se pueden observar tras realizar las pruebas diagnósticas. Las más habituales son:

- **Test de osmolaridad lagrimal (Tearlab®):** Valor normal: 302 ± 2 mOsm/L. El punto de corte de sospecha de ojo seco está en 308 mOsm/L o una diferencia entre los dos ojos de más de 8 mOsm/L.
- **Meniscometría con Keratograph 5M:** El punto de corte para la sospecha de acuodeficiencia con este aparato es una medida del menisco lagrimal será menor a 0.18mm.
- **Hiperemia:** puede encontrarse enrojecimiento conjuntival (escala de McMonnies)
- **NIBUT** (tiempo de ruptura lagrimal no invasivo)/ **BUT** (tiempo de ruptura lagrimal) *con fluoresceína*: Valor menor a 10 segundos
- **Tinciones:** Con fluoresceína y verde de lisamina. Podemos encontrar erosiones, úlceras epiteliales...
- **Test de Schirmer:** Valores menores de 10mm /5 minutos
- **Alteraciones de las glándulas de Meibomio** en calidad y cantidad de la expresión palpebral.
- **Meibografía.**
- **Interferometría de la capa lipídica.**

1.7 DIAGNÓSTICO

Los objetivos de la *Subcomisión de Metodología Diagnóstica* fue determinar la batería de pruebas más eficaces para el diagnóstico de ojo seco y, que se traten de pruebas no invasivas como, por ejemplo, la meniscometría. Las pruebas de diagnóstico principales deben ser capaces de clasificar el ojo seco según la etiología que presenta, así como de excluir otras formas de enfermedad que puedan compartir síntomas o signos. Todo ello se puede resumir en la *Figura 6*.^[8]

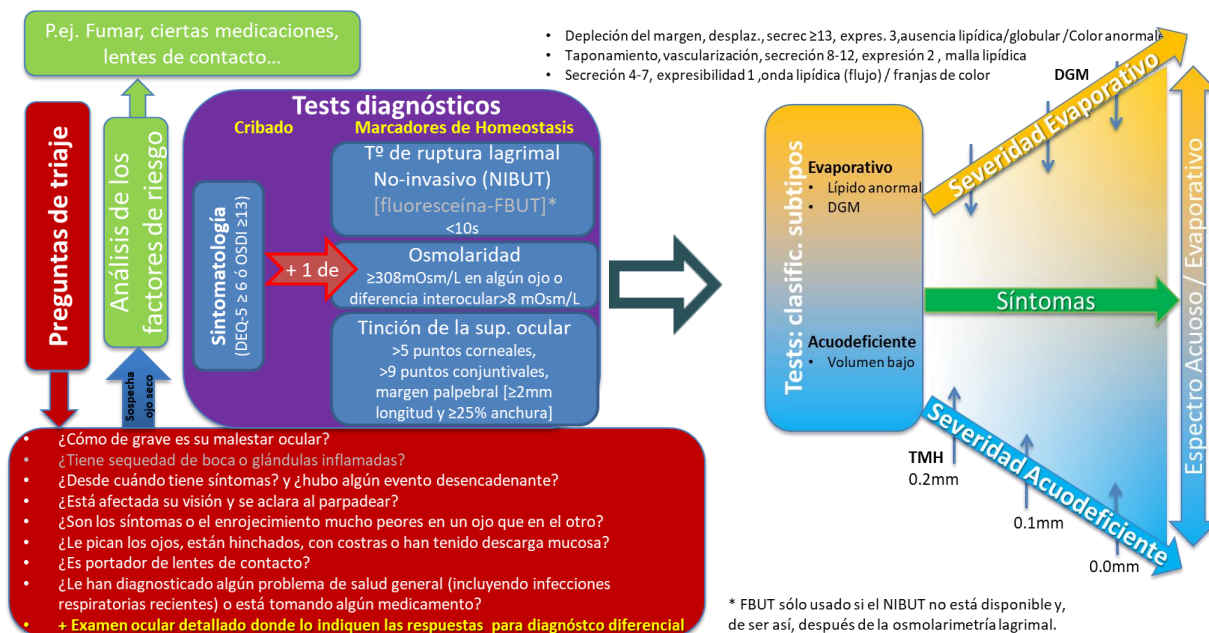


Figura 6: Procedimiento para el diagnóstico de ojo seco.

En este trabajo nos vamos a centrar específicamente en el estudio de la meniscometría por OCT, para la evaluación de ojo seco acuodeficiente.

1.7.1 EXPLORACIÓN DE LA EOS ACUODEFICIENTE

La exploración del OSDA se basa en explorar el volumen del menisco lagrimal. Clasificaremos las pruebas según si son clásicas o mediante la meniscometría y, expondremos las diferencias que nos podemos encontrar en ambas clasificaciones.

Se ha de tener en cuenta que para la detección de ojo seco se sugieren pruebas con una sensibilidad y valor predictivo p. positiva altos y evitar falsos negativos (sobrediagnóstico). Además, se intenta conseguir una mejor eficacia si la sensibilidad (índice de detección) es alta, con bajo índice de falsos positivos o alta especificidad y alta probabilidad de estar afectado si es positiva.

▪ **PRUEBAS CLÁSICAS**

I. Test de Schirmer: ^[10]

- Puntos en contra:

➤ Variabilidad de realización:

- Con ojos abiertos: Más evaporación, estímulo de la luz. (Fig. 7a)
- Con ojos cerrados (estándar): Tocaban las pestañas, mojan más la tira, estimulación.
- Instilación previa, secar bien el fórnix inferior
- Las tiras de schirmer alteran el resultado de las tinciones, ya que es una prueba invasiva.
- Lugar de apoyo de las tiras: irritarán más o menos
- Estimulación nasal (Fig. 7b)
- Condiciones ambientales y de estrés
- Diferente sensibilidad y aguante de los pacientes.

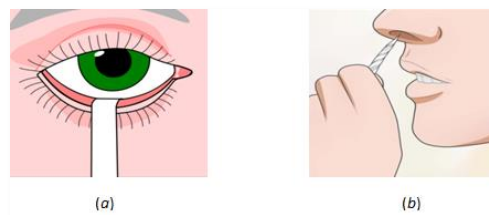


Figura 7: Test de Schirmer y variabilidad en la realización. (a) Tira de Schirmer en el párpado inferior central. (b) Estimulación nasal.

➤ Repetibilidad de los resultados

- Gran variación en un mismo sujeto, incluso en el mismo día, y en diferentes visitas.
- Más repetible en ojos secos muy severos (mala secreción).
- Hay pacientes en los que el resultado del test es mayor en la primera visita ante el estrés de la prueba.

➤ Tiempo necesario para su correcta realización

➤ Existen pruebas alternativas

➤ Falta de correlación con otras pruebas y con la severidad.

➤ Sólo sirve para detectar acuodeficiencia.

➤ Disminuye con la edad.

II. Rojo Fenol: ^[11,12]

Consiste en un hilo de algodón de 70mm de longitud impregnado con rojo de fenol. Se coloca en el tercio externo del párpado inferior, dejando que el hilo absorba la lágrima, y se retira a los 15 segundos (Fig. 8). El rojo de fenol, al ser un indicador de pH, vira el color de amarillo a rojo al contacto con la lágrima, de forma que la longitud del hilo impregnado de lágrima se puede medir fácilmente.

Es un método poco invasivo y requiere menos tiempo, además se cree que estimula mínimamente la secreción refleja. Esta prueba presenta un 25% de sensibilidad y un 93% de especificidad como método diagnóstico de EOS, con un punto de corte de 15 segundos y una longitud menor de 10mm. También, tiene peor repetibilidad que el test de Schirmer.

Cuando este test se utiliza para discriminar EOS acuodeficientes de los que no lo son, su sensibilidad y especificidad aumentan hasta un 85% y un 83%, respectivamente, tomando como punto de corte 20mm a los 120 segundos. Sin embargo, varios estudios previos establecen el punto de corte de este test entre 9 y 11mm a los 15 segundos.



Figura 8: Hilo rojo fenol - PRT

III. Nuevas tiras de meniscometría – SM Tube: ^[13]

Este test consiste en colocar la punta de la tira SM Tube (*Fig. 9*) en el borde del párpado inferior durante 5 segundos. Al cabo de este tiempo, la tira se teñirá con colorante azul. La longitud de la columna manchada cuantifica el volumen del menisco lagrimal. Es un método rápido y mínimamente invasivo. Este método tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 58%. Si este test, se realiza después del BUT con fluoresceína, la sensibilidad disminuye al 81% mientras que la especificidad aumenta al 99%.

Un ensayo clínico ha demostrado que el test SM Tube tiene una elevada correlación con el test de Schirmer, la altura del menisco lagrimal y el área del menisco, medidas tomadas con la tomografía de coherencia óptica (OCT), y el tiempo de rotura lagrimal (BUT).



Figura 9: Tira SM Tube

▪ PRUEBAS BASADAS EN LA MENISCOMETRÍA

I. Keratograph:

Es un instrumento que permite evaluar el volumen de la película lagrimal en dos planos (altura del menisco lagrimal [TMH]), su estabilidad (tiempo de ruptura lagrimal no invasivo con queratógrafo [NIBUT]) y la observación de las glándulas de Meibomio (Meiboscan).

Para la determinación del TMH (*Fig.10 b*), se captura una imagen con la cámara del Keratograph en iluminación infrarroja o blanca. Permite el registro de la imagen para futuras evaluaciones. Lleva incorporado una regla milimetrada para realizar las medidas correspondientes, por lo general el TMH se determina en línea con el centro de la pupila. El valor normal de la altura del menisco lagrimal es a partir de 0.10mm, considerándose un buen menisco lagrimal cuando el valor es superior a 0.20mm. ^[14]

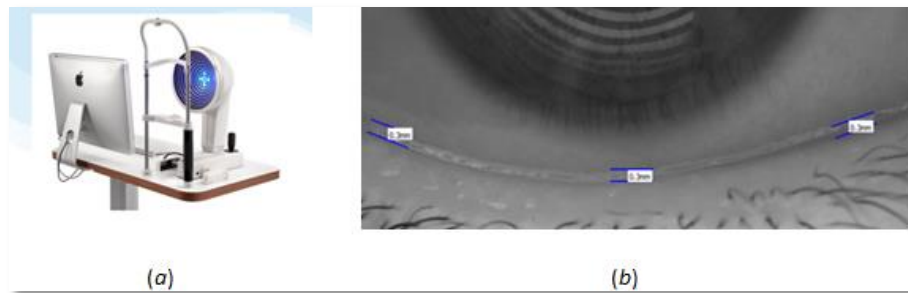


Figura 10: Medida de la altura del menisco lagrimal (TMH). (a) Keratograph 5M. (b) Altura de menisco lagrimal inferior obtenido con el Keratograph.

II. Tomografía de Coherencia Óptica – OCT: ^[12]

El OCT de segmento anterior permite obtener una imagen en profundidad del menisco lagrimal, permitiéndonos medir e interpretar distancias como el TMH, profundidad (TMD). Con estas dimensiones se puede realizar el cálculo del área del menisco lagrimal (TMA). Obsérvese Fig. 11.

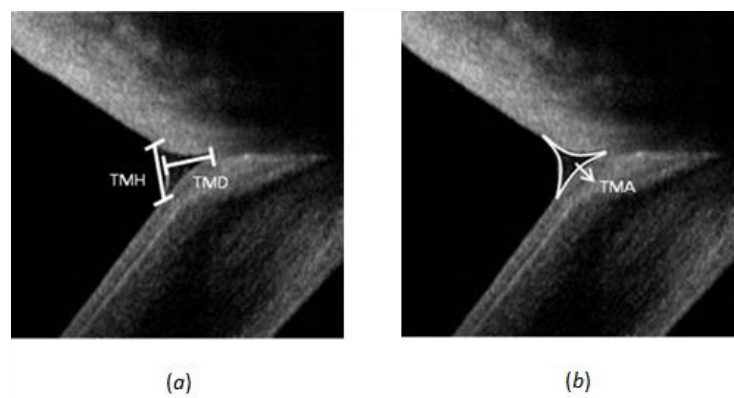


Figura 11: Menisco lagrimal obtenido con OCT. (a) Dimensiones del menisco: TMH está medida desde el extremo superior del menisco lagrimal que llega a la córnea y el extremo inferior del menisco lagrimal que llega a la conjuntiva inferior y, TMD medida entre el límite externo del menisco lagrimal y el ápice. (b) Área del menisco lagrimal (TMA).

El OCT aporta una serie de ventajas:

1. Obtención de imágenes de manera real, no invasiva, “in vivo”, obsérvese Fig. 12, sin la necesidad de la instilación de fluoresceína ni contacto con la superficie ocular. Algunos estudios han mostrado que la altura del menisco lagrimal se ve afectada tras la instilación de fluoresceína. El hecho de que no haya contacto alguno con el ojo a la hora de la adquisición de las imágenes evita el lagrimeo reflejo, y por tanto, modificaciones en la altura del menisco lagrimal. De este modo, garantizamos que la medida efectuada representa realmente el volumen de lágrima en condiciones naturales.
2. Rapidez de la técnica en la adquisición y almacenamiento de las imágenes.
3. Alta reproducibilidad en la medida de los datos.
4. Capacidad de cuantificar la altura del menisco lagrimal que nos permite realizar comparaciones a la hora de evaluar el diagnóstico y los efectos de los diferentes tratamientos sobre la superficie ocular y la vía lagrimal de una manera objetiva.

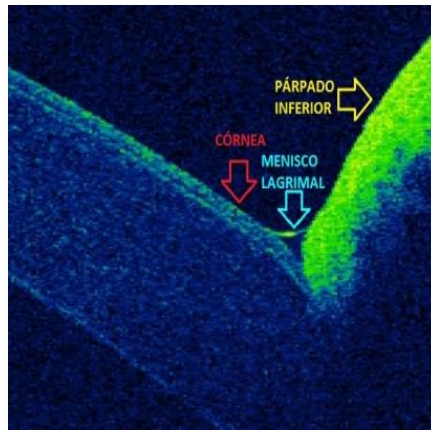


Figura 12: Menisco lagrimal obtenido mediante OCT

1.8 TRATAMIENTO ^[15]

El tratamiento para el ojo seco tiene un abordaje multidisciplinar, que se centra principalmente en eliminar o al menos disminuir los signos y síntomas asociados a esta enfermedad con el fin de restablecer homeostasis de la superficie ocular y la película lagrimal, y así mejorar la calidad de vida del paciente. Los diferentes tratamientos se pueden clasificar en:

1. Lágrimas artificiales: para estabilizar y lubricar la superficie ocular
2. Fármacos antiinflamatorios
3. Eliminación de factores agravantes del EOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La tomografía de coherencia óptica de segmento anterior permite medir el volumen del menisco lagrimal y registrar los cambios que se producen en él tras la instilación de lágrimas artificiales.

OBJETIVOS

1. Evaluar si la tomografía de coherencia óptica de segmento anterior permite calcular el valor indirecto del volumen del menisco lagrimal y comparar los cambios producidos en el mismo.
2. Cuantificar los valores medios de altura del menisco lagrimal (TMH), profundidad del menisco lagrimal (TMD) y área del menisco lagrimal (TMA), obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior, para sujetos sin alteraciones de la superficie ocular en el párpado inferior.
3. Cuantificar la altura (TMH), profundidad (TMD) y área del menisco lagrimal (TMA) obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior en el párpado inferior de sujetos sanos.
4. Analizar, mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior, el cambio que se produce en el menisco lagrimal tras la instilación de lágrima artificial con ácido hialurónico a la concentración 0,1% en sujetos sin patología de la superficie ocular.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico y prospectivo. Se incluyeron 30 sujetos, hombres y mujeres de edad comprendida entre 20 – 30 años que no presentan síntomas ni clínica de ojo seco. Se realizó un análisis para evaluar la superficie ocular.

3.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

Para la selección de los pacientes se incluyeron 60 ojos de 30 sujetos sin sintomatología ni signos clínicos de ojo seco. Todos los pacientes eran mayores de 18 años. Se les explicó el protocolo del estudio de forma detallada y firmaron un consentimiento informado.

Para la realización de las pruebas se siguieron una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión

- Personas de ambos sexos mayores de 18 años de edad para otorgar el consentimiento legal.
- La puntuación en el cuestionario OSDI debe ser menor o igual a 13 puntos.
- Sin tinción corneal
- El NIBUT obtenido con el Keratograph debe ser mayor a 10 segundos.

Criterios de Exclusión

- OSDI mayor o igual a 13
- Tinción corneal mayor o igual a 1 en el sistema Oxford
- Sujetos con tratamientos con colirios que modifiquen la superficie ocular (antiglaucomatosos, antiinflamatorios).
- Patologías sistémicas no controladas: hipertensión, diabetes...
- Cualquier enfermedad ocular activa: uveítis, infecciones oculares, úlceras corneales...
- Sujetos intervenidos en cirugía refractiva u operada del ojo en el último año.
- Portadores de lentes de contacto
- NIBUT menor de 10 segundos
- Consumo de drogas o alcohol
- Embarazo

3.3 PREPARACIÓN Y PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

Los pacientes fueron evaluados en una primera visita. El orden de las exploraciones se siguió de forma rigurosa para así, poder minimizar el efecto que las pruebas pudieran ejercer sobre la superficie ocular. Las pruebas menos invasivas se realizaron antes que las más invasivas de tal forma que las primeras no pudieran alterar los resultados de las sucesivas.

El protocolo que se siguió fue el siguiente:

- Cuestionarios de calidad de vida

Los sujetos completaron el cuestionario OSDI para constatar la gravedad de la sintomatología en la última semana, la cual se valoró con la *Ec.1*. Valora la calidad de vida mediante 12 apartados que evalúan el disconfort, incapacidad y desencadenantes que provoca el ojo seco, como puede ser: viento, humedad, ambiente seco y aire acondicionado. En cada apartado los pacientes deben indicar con

cuánta frecuencia han presentado síntomas en la última semana: *siempre, casi siempre, alguna vez, raramente o nunca*.

La escala se valora de 0 – 100. Cuánto más alta sea la cifra, mayor gravedad. En función del resultado se clasifica como: *normal, leve, moderada y severo* (Tabla 1).^[12]

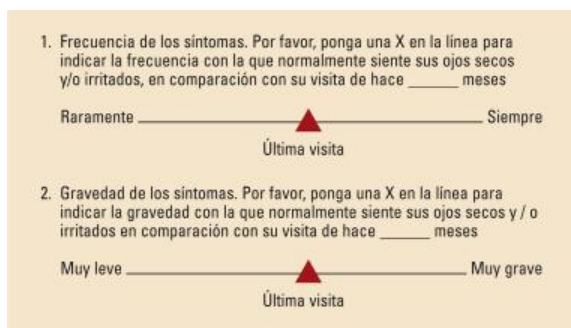
$$\text{Valor OSDI} = \frac{[(\sum \text{puntuaciones preguntas respondidas}) \times 25]}{(n^{\circ} \text{ preguntas respondidas})}$$

Ec.1: Fórmula para obtener la puntuación en el cuestionario OSDI

Tabla 1: Clasificación del grado de EOS según la puntuación obtenida en OSDI

Puntuación	De 0 a 12	De 13 a 22	De 23 a 32	De 33 a 100
Grado de severidad	Normal	Leve	Moderado	Severo

También realizamos la escala analógica SANDE (Symptom Assessment in Dry Eye) en la que se evalúan 2 ítems: la frecuencia y la gravedad de los síntomas (Fig. 13). La persona marca con en una línea de 10cm la valoración de los síntomas en una escala de 0 a 10 (0 se corresponde con la ausencia de síntoma y 10 es la máxima frecuencia).



1. Frecuencia de los síntomas. Por favor, ponga una X en la línea para indicar la frecuencia con la que normalmente siente sus ojos secos y/o irritados, en comparación con su visita de hace _____ meses

Raramente _____ Siempre

Última visita

2. Gravedad de los síntomas. Por favor, ponga una X en la línea para indicar la gravedad con la que normalmente siente sus ojos secos y/o irritados en comparación con su visita de hace _____ meses

Muy leve _____ Muy grave

Última visita

Figura 13: Escala analógica SANDE

▪ Keratograph 5M (Oculus®)

Mediante este instrumento se pudo obtener las medidas automatizadas del NIBUT, obsérvese Fig. 14. Es un topógrafo corneal avanzado con un queratómetro real integrado y una cámara de color optimizada para imagen externa. Se extrajeron los datos del tiempo de la primera rotura lagrimal, el tiempo medio y el tiempo máximo sin parpadear.^[14]

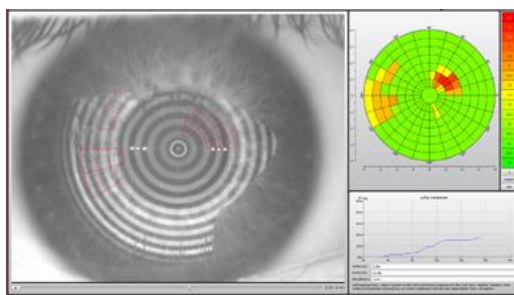


Figura 14: NIBUT obtenido mediante el Keratograph 5M

▪ **Tomografía de Coherencia óptica – OCT de Segmento Anterior**

Las imágenes del menisco lagrimal fueron tomadas con el **3D OCT – 1 Maestro (Topcon)**. Se explicó al sujeto la manera de posicionarse y de mirar al punto de fijación, para que el sistema se alinease con el eje visual.

Utilizando la imagen proporcionada por el instrumento, se pidió a la persona que se mantuviera en esa posición, y se desplazó el sistema en sentido vertical, de manera que el corte tomográfico se produjera a nivel del menisco inferior localizado a las 7 horas respecto de la córnea (*Fig. 15*). En el instante previo a tomar la medida se pidió al sujeto que parpadeara para homogeneizar la distribución de la película lagrimal. ^[12] Se repitió el mismo procedimiento para obtener la medida del menisco lagrimal superior. Todas las medidas fueron tomadas en las mismas condiciones de iluminación, primero sin lágrima artificial y después con la instilación de la lágrima artificial sin conservantes (*Hylo – Comod* ® al 0.1%) después de 5 minutos.

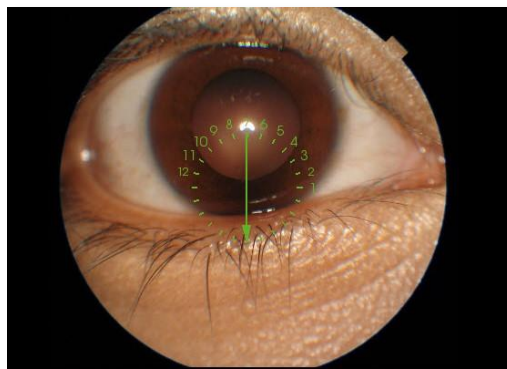


Figura 15: Posición vertical (7 horas) del menisco lagrimal del párpado inferior

Los parámetros se obtuvieron con el caliper que ofrece el propio instrumento. Se obtuvieron las siguientes medidas:

- Altura del menisco – TMH
- Profundidad del menisco – TMD
- Altura del segmento

Todas estas medidas se pueden ver representadas en la *Fig. 16*.

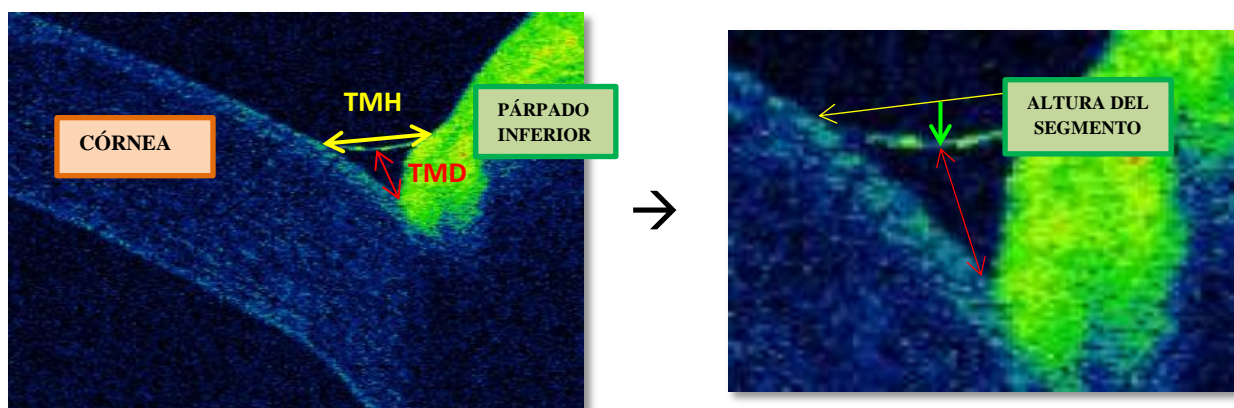


Figura 16: Parámetros obtenidos en la imagen del menisco lagrimal.

Para ilustrar las medidas obtenidas, se puede observar la siguiente imagen (Fig. 17).

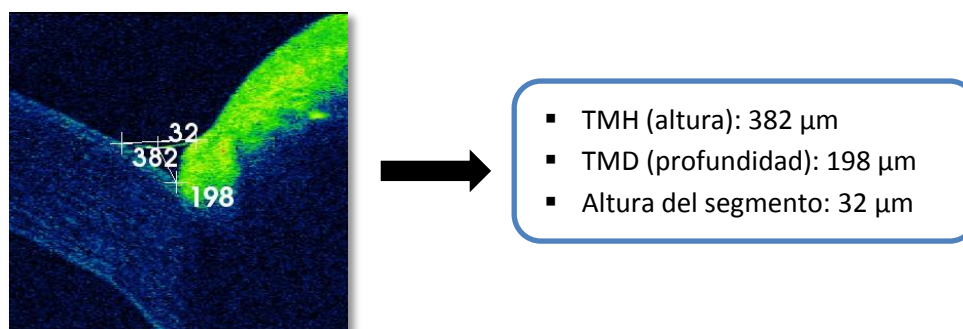


Figura 17: Medidas reales del menisco lagrimal.

Para el cálculo del área del menisco lagrimal (TMA), previamente se tuvo que calcular el radio del menisco (TMR) y la longitud de arco mediante ecuaciones matemáticas. Para ello, se aproximó la imagen del menisco lagrimal a un triángulo para poder realizar los cálculos necesarios.

La lágrima artificial que se usó en este estudio recibe el nombre comercial de *Hylo – Comod®*, según el laboratorio farmacéutico oftalmológico *Brill Pharma*, con una concentración al 0.1%. Es una lágrima estandarizada sin conservantes, de alto peso molecular que contiene ácido hialurónico.

El ácido hialurónico es un glucosaminoglucano, cuya composición química se basa en la repetición de cadenas largas de disacáridos. Es el componente principal de la sustancia básica del fluido sinovial (fluido que lubrica en las articulaciones) así como del humor vítreo. La función biológica más importante del ácido hialurónico, es la retención de agua, por esta razón, tiene la capacidad de crear en la superficie del ojo una película lubricante e hidratante. ^[16]

▪ Tinción de la superficie corneal

La integridad de la superficie ocular, se analizó mediante la tinción con fluoresceína. Para su medición se utilizó la escala Oxford, cuya puntuación va de 0 a V (Fig. 15), nos permite cuantificar la existencia de defectos epiteliales corneales y conjuntivales. Los grados que se puede obtener son: 0 sin tinción, I tinción mínima, II tinción leve, III tinción moderada, IV tinción marcada, V tinción total.






PANEL	GRADO	DESCRIPTOR VERBAL
	0	Ausente
	I	Mínimo
	II	Leve
	III	Moderado
	IV	Marcado
	V	Grave

Figura 18: Escala Oxford para cuantificar la tinción conjuntival y corneal.

4. RESULTADOS

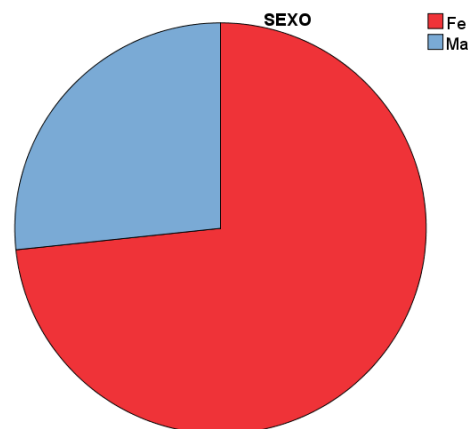
Para el análisis se cogió una muestra de 60 ojos de una edad comprendida entre 20 – 30 años. Como se puede observar, tanto en la *Gráfica 1* como en la *Tabla 2* se puede ver que la mayoría se corresponde con el sexo femenino. Todos los datos fueron analizados con el programa SPSS.

Tabla 2: Número de personas de cada sexo

SEXO	Frecuencia
Femenino	22,00
Masculino	8,00
Total	30,00

Tabla 3: Datos estadísticos de la edad

EDAD (años)	
Media \pm SD	23,37 \pm 3,29
Mediana	22,00
Rango	21,0 – 33,00



Gráfica 1: Análisis de sector circular correspondiente al sexo

Con los datos recogidos mediante el OCT, se pasó a comprobar si se ajustaban a la normalidad. Para ello, se realizó el test de **Kolmogorov – Smirnov**, el cual nos dice que si el p – valor es superior a 0.05 (p – valor < 0.05), esa muestra no se ajusta a la normalidad. En la *Tabla 4*, se puede observar que el p-valor de algunas variables no se ajusta a la normalidad, como es el caso de TMA, TMR y la longitud de arco. Este test, se realizó tanto para el párpado superior como para el inferior, sin y con instilación de lágrima artificial (*Hylo Comod®*). En todos los casos, obtuvimos que las variables no se ajustaban a la normalidad.

Por tanto, se decidió usar test no paramétricos para tener más fiabilidad estadística en nuestros resultados, se prefirió ser más exigentes pero tener más consistencia estadística.

Tabla 4: Test de normalidad de Kolmogorov – Smirnov para el párpado inferior sin instilación de lágrima.

TEST DE KOLMOGOROV – SMIRNOV						
	TMH [μm]	TMD [μm]	TMA [μm ²]	TMR [μm]	Altura segmento [μm]	Longitud Arco [μm]
Sig. Asintótica Bilateral	0.200	0.200	0.019	0.02	0.200	0.200

LEYENDA

- **TMH:** Altura del menisco lagrimal
- **TMD:** Profundidad del menisco lagrimal
- **TMA:** Área del menisco lagrimal
- **TMR:** Radio del menisco lagrimal

Una vez que se decidió usar test no paramétricos, se realizó la estadística descriptiva para conocer los valores de la media, mediana, desviación estándar y rango tanto del párpado inferior como el superior (Tablas 5 y 6).

Tabla 5: Estadística descriptiva del párpado inferior

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA – PÁRPADO INFERIOR				
	Media	Mediana	Desviación Estándar	Rango
TMH [μm]	264,03	261,50	72,85	116,00 – 472,00
TMD [μm]	190,03	187,00	51,52	85,00 – 363,00
TMA [μm²]	25518,66	23151,61	13865,13	4642,02 – 77533,05
TMR [μm]	402,84	373,17	196,53	98,04 – 1008,57
Altura Segmento [μm]	24,12	24,50	5,630	11,00 – 38,00
Longitud de arco [μm]	270,27	267,50	72,42	122,53 – 476,42
TMH Gota [μm]	272,53	262,00	69,71	152,00 – 470,00
TMD Gota [μm]	198,62	193,50	51,19	116,00 – 374,00
TMA Gota [μm²]	27150,48	23776,18	14055,67	9640,22 – 86154,60
TMR Gota [μm]	411,95	364,17	229,22	150,28 – 1282,75
Altura Segmento Gota [μm]	25,58	25,50	6,00	13,00 – 41,00
Longitud de arco Gota [μm]	279,41	268,85	69,01	155,92 – 472,74

LEYENDA

- **TMH:** Altura del menisco lagrimal
- **TMD:** Profundidad del menisco lagrimal
- **TMA:** Área del menisco lagrimal
- **TMR:** Radio del menisco lagrimal

Tabla 6: Estadística descriptiva del párpado superior

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA – PÁRPADO SUPERIOR				
	Media	Mediana	Desviación Estándar	Rango
TMH [μm]	252,42	254,00	57,65	120,00 – 387,00
TMD [μm]	168,23	170,00	43,81	88,00 – 279,00
TMA [μm^2]	21003,61	20488,82	10081,67	6252,83 – 51877,52
TMR [μm]	321,99	306,42	108,50	144,96 – 660,54
Altura Segmento [μm]	26,92	27,00	7,30	10,00 – 47,00
Longitud de arco [μm]	260,28	263,87	58,88	123,72 – 400,12
TMH Gota [μm]	258,75	250,50	56,30	149,00 – 402,00
TMD Gota [μm]	170,08	170,00	41,91	102,00 – 282,00
TMA Gota [μm^2]	21553,48	19518,83	9732,00	8800,25 – 54565,61
TMR Gota [μm]	343,73	297,02	179,23	105,02 – 1386,17
Altura Segmento Gota [μm]	27,25	28,00	5,76	12,00 – 41,00
Longitud de arco Gota [μm]	266,74	257,24	55,97	165,64 – 408,34

LEYENDA

- **TMH:** Altura del menisco lagrimal
- **TMD:** Profundidad del menisco lagrimal
- **TMA:** Área del menisco lagrimal
- **TMR:** Radio del menisco lagrimal

Por otra parte, se realizó un estudio comparativo entre las variables tomadas antes de instilar lágrima artificial y las de después. Para ello, utilizamos el test de Wilconxon.

En el test de Wilconxon, se obtiene el p – valor el cual nos indica la correlación entre ambas variables, por ejemplo, TMH antes de la gota con TMH después de la gota. La correlación de las variables será mayor cuando el valor de p sea inferior a 0.05 (p – valor < 0.05).

Tabla 7: Comparación de resultados antes y después de instalar lágrima artificial – Párpado Inferior

PÁRPADO INFERIOR			
	<i>Media ± SD Antes de la gota</i>	<i>Media ± SD Después de la gota</i>	<i>P – Valor</i>
TMH [μm]	264,03 ± 72,85	272,53 ± 69,71	0,220
TMD [μm]	190,03 ± 51,52	198,62 ± 51,19	0,210
TMA [μm²]	25518,66 ± 13865,13	27150,48 ± 14055,67	0,310
TMR [μm]	402,84 ± 196,53	411,95 ± 229,22	0,910
Altura Segmento [μm]	24,12 ± 5,630	25,58 ± 6,00	0,120
Longitud de arco [μm]	270,27 ± 72,42	279,41 ± 69,01	0,180

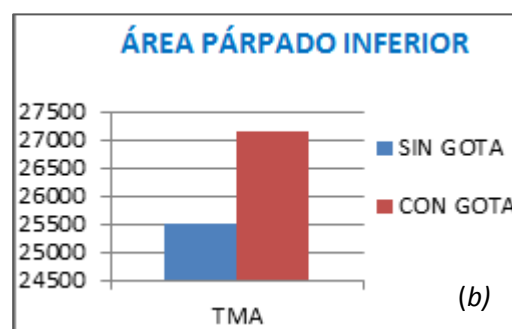
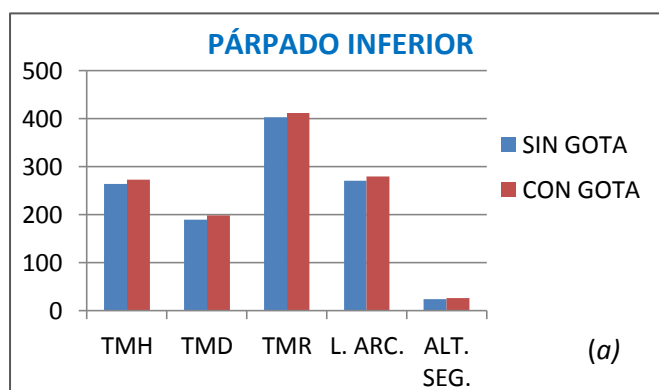
Tabla 8: Comparación de resultados antes y después de instalar lágrima artificial – Párpado Superior

PÁRPADO SUPERIOR			
	<i>Media ± SD [μm] Antes de la gota</i>	<i>Media ± SD [μm] Después de la gota</i>	<i>P – Valor</i>
TMH [μm]	252,42 ± 57,65	258,75 ± 56,30	0,380
TMD [μm]	168,23 ± 43,81	170,08 ± 41,91	0,860
TMA [μm²]	21003,61 ± 10081,67	21553,48 ± 9732,00	0,600
Radio menisco [μm]	321,99 ± 108,50	343,73 ± 179,23	0,260
Altura Segmento [μm]	26,92 ± 7,30	27,25 ± 5,76	0,532
Longitud de arco [μm]	260,28 ± 58,88	266,74 ± 55,97	0,380

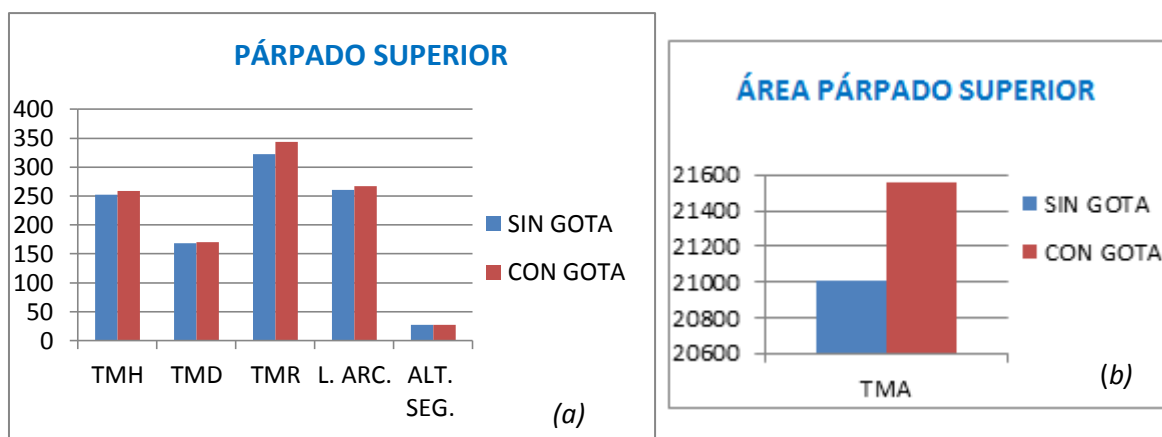
LEYENDA

- **TMH:** Altura del menisco lagrimal
- **TMD:** Profundidad del menisco lagrimal
- **TMA:** Área del menisco lagrimal
- **TMR:** Radio del menisco lagrimal

Observando las Tablas 7 y 8 vemos que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las variables comparadas. Aun así, si miramos las Gráficas 2 y 3, en los valores de la media antes y después de la gota, se produce un ligero aumento con respecto a los que teníamos anteriormente.



Gráfica 2: (a) Comparación de altura (TMH), profundidad (TMD), radio (TMR), longitud de arco (L. ARC.) y altura del segmento (ALT.SEG.) antes y después de instilar Hylo – Comod® en el párpado inferior. (b) Comparación del área del menisco lagrimal (TMA) sin gota y con gota después de 5 minutos.



Gráfica 3: (a) Comparación de altura (TMH), profundidad (TMD), radio (TMR), longitud de arco (L. ARC.) y altura del segmento (ALT.SEG.) antes y después de instilar Hylo – Comod® en el párpado superior. (b) Comparación del área del menisco lagrimal (TMA) sin gota y con gota después de 5 minutos.

5. DISCUSIÓN

A partir de una población normal, de edad comprendida entre 20 – 30 años, definimos el volumen del menisco lagrimal normal. Todos los parámetros han sido tomados en la parte central para evitar oscilaciones, ya que el párpado presenta una cierta curvatura.

Las medidas fueron tomadas antes y después de la instilación de la lágrima artificial, dejando actuar durante 5 minutos. La lágrima que se instaló es una lágrima estandarizada de Ácido Hialurónico sin conservantes. Dado que sus enlaces de hidroxilo retienen agua, se puede llegar a pensar que en un sujeto normal podría sufrir un aumento en el volumen lagrimal.^[16]

En condiciones normales de las células de la superficie ocular, película lagrimal normal y la unión mucocutánea normal, la gota de ácido hialurónico no modifica los valores de TMH, TMD, TMA... aunque no sabemos el tiempo de retención. Luego, las condiciones de ácido hialurónico incluso su tensión superficial puede ser comparable a la de la lágrima fisiológica. La tensión superficial de la lágrima es 43-46 mN/m y la tensión superficial del ácido hialurónico es, para 25°C ambientales y 46% de humedad, 71 Din/cm.^[17] La tensión superficial disminuye con la temperatura, por tanto, como la córnea está aproximadamente a 30°C la tensión superficial será algo menor.

En condiciones patológicas, por EOS en las que pueden estar alteradas la secreción lagrimal, la capa lipídica, las células de la superficie ocular y la línea de Marx; los valores del menisco y su comportamiento de este ante la instilación de una gota variarán. Por ello, este trabajo es un punto de partida para próximos estudios realizados sobre esta línea de investigación.

La metodología descrita en este estudio, presenta algunas limitaciones, como considerar que la sección del menisco se ajusta a un triángulo y asumir la continuidad e igualdad del tamaño del menisco a lo largo de todo el párpado inferior. Aun así, se considera interesante el poder desarrollar una metodología que permita la evaluación cuantitativa y directa del menisco lagrimal de forma no invasiva.

En cuanto a los resultados obtenidos, observamos en el apartado *número 4 – Resultados* que la variación no es estadísticamente significativa, este hecho no significa que sean malos resultados.

Podemos observar en los *Gráficos 2 y 3* que se produce un incremento de los parámetros estudiados (TMH, TMD, TMA...), por tanto, se podría pensar que al realizar un estudio con un número mayor de sujetos los resultados serían estadísticamente significativos.

Es de esperar que en personas con OSDA, con reducción del menisco lagrimal, su incremento en los valores estudiados tras la instilación de una lágrima artificial sea mayor e incluso pueda llegar a ser significativo. Un estudio realizado por *Savini y col.* observaron una reducción significativa en la altura del menisco lagrimal en pacientes con deficiencia acuosa, TMH: 0.13 ± 0.07 mm, con respecto al grupo control normal obteniendo un valor TMH: 0.25 ± 0.08 mm.^[18] Por tanto, el cálculo del VML con OCT de segmento anterior podría llegar a ser una prueba válida y complementaria para el estudio de la sequedad ocular.

Bitton y col. estudiaron la variabilidad de la altura del menisco lagrimal mediante OCT, su estudio consistió en un examen a 10 sujetos a los cuales les realizaron 10 exploraciones consecutivas del menisco central inferior. Llegaron a la conclusión que los valores del volumen de TMH son similares a los reportados en la literatura (valor de TMH 270 μ m).^[19]

Otro estudio, como el de *Llorente Guillemot, A. (2010)*, se basó en valorar el volumen del menisco lagrimal con OCT y compararlo con el Test de Schirmer. Este estudio también se realizó a 10 sujetos normales, de los cuales se obtuvieron 3 tomogramas consecutivos del menisco central inferior. En este estudio, tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del volumen del menisco lagrimal. En cuanto a la comparación entre las medidas obtenidas con el OCT y el test de Schirmer, se obtuvo una correlación estadísticamente significativa ($p > 0.001$).^[12]

No existen estudios que nos confirmen los valores normales del volumen del menisco lagrimal obtenido mediante OCT tras la instilación de lágrimas artificiales.

6. CONCLUSIONES

1. La tomografía de coherencia óptica de segmento anterior permite calcular el valor indirecto del volumen del menisco lagrimal y comparar los cambios producidos en el menisco lagrimal en diferentes contextos clínicos.
2. Los valores medios de altura del menisco lagrimal (TMH), profundidad del menisco lagrimal (TMD) y área del menisco lagrimal (TMA) obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior para sujetos sin alteraciones de la superficie ocular en el párpado inferior fueron $264,03 \pm 72,85$ μ m; $190,03 \pm 51,52$ μ m; y $25518,66 \pm 13862,13$ μ m² respectivamente.
3. Las mediciones de altura (TMH), profundidad (TMD) y área del menisco lagrimal (TMA) mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior para sujetos sin patología de la superficie ocular en el párpado superior fueron menores a los obtenidos en el párpado inferior; concretamente se obtuvieron valores medios de $252,42 \pm 57,65$ μ m, $168,23 \pm 43,81$ μ m, y $21003,61 \pm 10081,67$ μ m².
4. Tras la instilación de lágrima artificial con ácido hialurónico a la concentración 0,1%, no se observaron cambios estadísticamente significativos en los valores de altura (TMH), profundidad (TMD) y área del menisco lagrimal (TMA), tanto en el párpado superior como inferior, si bien se observó un incremento del volumen del menisco lagrimal en general.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Mayorga MT. Estabilidad de la película lagrimal precorneal. Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular [Internet]. 2009; 7 (2): p. 141 – 56.
- [2] Bron A, S. de Paiva C, Chauhan S, Bonini S, Gabison E, Jain S, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology report. The Ocular Surface. 2017; 15: p. 438 – 510.
- [3] Nelson JD, Craig J, Akpek E, Azar D, Belmonte C, Bron A, et al. TFOS DEWS II Introduction. The Ocular Surface. 2017; 15: p. 269 – 75.
- [4] Kantor A. Actualización Clínica en Ojo Seco para el Médico no Oftalmólogo. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2010; 21 (6): p. 883 – 90.
- [5] Smith JA, Albeitz J, Begley C, Caffery B, Nichols K, Schaumberg D, et al. Epidemiología de la enfermedad de ojo seco: Informe del Subcomité de definición y clasificación del Taller internacional sobre ojo seco (2007) [Internet]. The Ocular Surface. 2007; 5 (2): p. 76 – 91.
- [6] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report [Internet]. The Ocular Surface. 2017; 15: p. 334 – 65.
- [7] Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks G, Kinoshita S, et al. Definición y clasificación de la Enfermedad del ojo seco: Informe del Subcomité de definición y clasificación del Taller internacional sobre ojo seco (2007) [Internet]. The Ocular Surface. 2007; 5 (2): p. 76 – 91.
- [8] Craig J, Nichols K, Akpek E, Caffery B, Dua H, Ki Joo C, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. The Ocular Surface [Internet]. 2017; 15: p. 276 – 83.
- [9] Susmita S, Tarjani S, Yogesh C. Características Clínicas de ojo seco. En: Ashok G, Sheppard J, Donnenfeld E, Meyer D, Mehta C, Alcocer A. Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. España: Editorial Medica Panamericana, 2008. p. 53 – 6.
- [10] Wolffsohn J, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. The Ocular Surface. 2017; 15: p. 539 – 74.
- [11] Pinto Fraga FJ, Garrote Rodríguez JJ, Abengózar Vela A, Calonge Cano M, González García MJ. Técnicas diagnósticas para el síndrome de ojo seco (I) [Internet]. Gaceta Optometría y Óptica Oftálmica. 2011; (465): p. 1 – 9.
- [12] Llorente Guillemot A. Valoración del volumen del menisco lagrimal con Tomografía de Coherencia Óptica. Validación y comparación con el Test de Schirmer. Gaceta Óptica [Internet]. 2010; (451): p. 18 – 26.
- [13] Shinzawa M1, Dogru M, Miyasaka K, Shimazaki J, Sekiryu T. Application of CASIA SS-1000 optical coherence tomography tear meniscus imaging in testing the efficacy of new strip meniscometry in dry eye diagnosis. Eye Contact Lens. 2017 [Epub ahead of print].
- [14] Koh S, Jager T. Guía del diagnóstico integral de Ojo Seco con el Keratograph 5M de Oculus [Internet]. 1º edición. China: 2015. p. 1 - 55
- [15] Santodomingo J. Ojo seco. Gaceta Óptica [internet]. (426): p. 20 – 5.
- [16] Melo Ruiz V, Cuamatzi Tapia O. Bioquímica de los procesos metabólicos [Internet]. Barcelona: Reverté; 2006.
- [17] JM T. Tensión superficial de la lágrima. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. [Internet]. 2006; 81(7): p. 363 – 6.
- [18] Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear Meniscus Evaluation by Optical Coherence Tomography. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina [Internet]. 2006; 37 (2): p. 112 – 8.
- [19] Bitton E, Keech A, Simpson T, Jone L. Variability of the analysis of tear meniscus height by optical coherence tomography. Optometry and Vision Science [Internet]. 2007; 84 (9): p. 903 – 8.