



## Trabajo Fin de Grado

Título del trabajo:  
Evaluación clínica e instrumental de las glándulas de  
Meibomio en pacientes con glaucoma.

Title and subtitle:  
Clinical and instrumental evaluation of the  
meibomian glands in patients with glaucoma.

Autor/es

Cristina Murillo Vázquez

Director/es

Blanca Ferrández Arenas  
Diana Soriano Pina

Facultad de Ciencias  
Año 2018-2019

## **ÍNDICE**

### **1.INTRODUCCIÓN**

#### **1.1.SUPERFICIE OCULAR**

##### **1.1.1. DEFINICIÓN Y ANATOMÍA DE LA SUPERFICIE OCULAR**

##### **1.1.2. ENFERMEDAD DE LA SUPERFICIE OCULAR**

###### **1.1.2.1. ENFERMEDAD DE OJO SECO**

###### **1.1.2.2. DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO**

#### **1.2.GLAUCOMA**

##### **1.2.1. DEFINICIÓN**

##### **1.2.2. CLASIFICACIÓN**

##### **1.2.3. TRATAMIENTO**

#### **1.3.CAMBIOS EN LA SUPERFICIE OCULAR SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO TÓPICO DEL GLAUCOMA**

### **2.HIPÓPTESIS Y OBJETIVOS**

### **3.METODOLOGÍA**

#### **3.1.DISEÑO ESTUDIO**

#### **3.2.SELECCIÓN MUESTRA**

#### **3.3.CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

#### **3.4.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

#### **3.5.CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **3.6.PROTOCOLO EXPLORATORIO**

##### **3.6.1. OCULAR SURFACE DISEASE INDEX (OSDI)**

##### **3.6.2. EVALUACIÓN DE LA CAPA LIPÍDICA**

##### **3.6.3. MEIBOGRAFÍA**

##### **3.6.4. UNIÓN MUCO-CUTÁNEA.LÍNEA DE MARX**

##### **3.6.5. EXPLORACIÓN Y EXPRESIÓN DE LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO**

#### **3.7.RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **4.RESULTADOS**

### **5.DISCUSIÓN**

### **6.CONCLUSIONES**

### **7.BIBLIOGRAFÍA**

### **8.ANEXOS**

- **ANEXO I : DICTAMEN CEICA**
- **ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

## **ABREVIATURAS:**

- BAK: Cloruro de benzalconio.
- BUT: Tiempo de rotura lagrimal.
- CEICA: Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón.
- DEQ-5 Dry Eye Questionnaire.
- DEWS Dry Eye Workshop.
- DGM: Degeneración glándulas de Meibomio.
- EGS: Sociedad Europea del Glaucoma.
- EOS: Enfermedad de ojo seco.
- ESO: Enfermedad de la superficie ocular.
- GM: Glándulas de Meibomio.
- GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto.
- HTO: Hipertensión ocular.
- LC: Lente de contacto.
- LWE: Lid Wiper Epitheliopathy- epiteliospatía en limpiaparabrisas.
- MIGS: Minimally invasive glaucoma surgery – cirugía de glaucoma mínimamente invasiva.
- NO: Nervio óptico.
- OCT: Tomografía de coherencia óptica.
- OSDI: Ocular Surface Disease Index.
- PIO: Presión intraocular.
- SO: Superficie ocular.

## **1. INTRODUCCIÓN:**

### **1.1. SUPERFICIE OCULAR:**

#### **1.1.1. DEFINICION Y ANATOMÍA DE LA SUPERFICIE OCULAR:**

La superficie ocular es una estructura anatomo-funcional que está compuesta por epitelio conjuntival, epitelio corneal, glándulas principales lagrimales y accesorias, glándulas de Meibomio, película lagrimal, párpados y arcos neurales.<sup>1</sup>

La película lagrimal es una membrana encargada de proteger tanto a la córnea como a la conjuntiva de los agentes extrernos , y también tiene una función clave para nuestra salud visual , que es la de humedecer el ojo.<sup>1</sup>

*Los principales componentes de la superficie ocular son:*

- La córnea es de tejido avascular y transparente.<sup>2</sup> Es la primera lente del globo ocular, y permite, junto con el cristalino, enfocar las imágenes de forma nítida en la retina.<sup>3</sup>
- La conjuntiva es una membrana mucosa transparente, fina y flexible que se extiende desde la superficie interna de los párpados y la mayoría de la superficie externa del globo ocular, continuándose con la piel a nivel del borde palpebral y con la córnea en la unión córneo-escleral (limbo esclerocorneal) .<sup>4</sup>
- Película lagrimal: la película lagrimal es el componente que permanece más en contacto directo con el medio. Sus principales funciones son proteger y mantener la salud de la córnea y conjuntiva subyacentes.<sup>5</sup> Está formada por una capa lipídica, una capa muco-acuosa. La capa lipídica es la más externa y se secreta gracias a las glándulas de Zeiss y Moll en la base de las pestañas, y las de Meibomio en el tarso palpebral. Su espesor oscila entre 0,1 y 0,2 µm y la función principal de esta capa es evitar la evaporación de la lágrima. El componente acuoso está producido por las glándulas accesorias de Krausse y Wolfring y por la glándula lagrimal principal. Su espesor se encuentra entre 6,5 y 10 µm siendo la capa de mayor espesor de la película lagrimal. Entre sus funciones se encuentra la de aportar oxígeno al epitelio corneal y mantener lisa la superficie ocular. El componente mucínico está producida por las glándulas de Manz, células caliciformes o Globet y criptas de Henle.<sup>6</sup> Es la capa de menor espesor (0,02-0,04 µm).
- Glándulas lagrimales principal y accesoria: La glándula lagrimal principal secreta continuamente la parte acuosa de las lágrimas que humedecen, lubrican y protegen la superficie del ojo. El exceso de lágrimas drena a través de los puntos lagrimales hasta la cavidad nasal.<sup>7</sup> Por otro lado, las glándulas lagrimales accesorias, están formadas por las glándulas de Krause que están ubicadas en el fórnix superior, y en el tarso superior se encuentran las de Wolfring.<sup>8</sup>
- Glándulas de Meibomio: Las glándulas de Meibomio (GM) son glándulas sebáceas holocrinas modificadas cuyos acinos descargan todo su contenido en

el proceso de secreción. El producto de su secreción se envía a un depósito superficial de la piel del borde palpebral, justo anterior a la unión mucocutánea, y se extiende por la película lagrimal pre-corneal con cada parpadeo.

- Párpados: pliegue delgado de la piel que cubre y protege el ojo humano.
- Arco Neural: unidad funcional encargada de estimular la secreción de la lágrima y el parpadeo mediante reflejos neurales.

#### 1.1.2. *ENFERMEDAD DE LA SUPERFICIE OCULAR:*

La enfermedad de la superficie ocular (ESO) es generalmente es un conjunto de afecciones de la superficie ocular (SO), algunas de las cuales imitan en gran medida al EOS (enfermedad ojo seco), y que pueden ocurrir de forma simultánea. Debido a esta complejidad y al solapamiento de los signos y síntomas, el ojo seco con frecuencia se trata como un diagnóstico de exclusión.

Muchas enfermedades de la superficie ocular pueden estar vinculadas con la EOS, por lo que se necesita un gran enfoque del seguimiento para supervisar los signos y síntomas.<sup>9</sup>

##### 1.1.2.1. *ENFERMEDAD DE OJO SECO:*

Los miembros de TFOS DEWS II, basándose en la evidencia actual, definieron la naturaleza multifactorial de la EOS, y acordaron que el elemento unificador de la EOS es la pérdida de homeostasis de la película lagrimal. Este proceso condujo a la definición global perfeccionada de EOS de TFOS DEWS II, del siguiente modo:

"El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos."<sup>10</sup>

Los tipos de ojo seco se dividen en dos: acuodeficiente y evaporativo. El ojo seco acuodeficiente se produce debido a una disminución de la producción de la lágrima, generalmente del componente acuoso. Se clasifican según la asociación o no al síndrome de Sjögren. El ojo seco evaporativo se produce como su nombre indica por una rápida evaporación de la lágrima. Es el más frecuente y es causado principalmente por la disfunción de las glándulas de Meibomio<sup>11</sup>. Puede ser causado por factores intrínsecos (deficiencia de la grasa meibomiana, desórdenes en la apertura palpebral, disminución de la frecuencia de parpadeo o asociado a la acción de fármacos) o extrínsecos (deficiencia de la vitamina A, conservantes empleados en los colirios tópicos, uso de lentes de contacto, alergias).

El DEWS II también define el ojo seco iatrogénico resultante del uso de colirios y el empleo de conservantes para su conservación y mantenimiento. Afecta a gran número de pacientes en todo el mundo. El ojo seco puede ser causado por una variedad de

intervenciones iatrogénicas, incluyendo drogas tópicas o sistémicas, el uso de lentes de contacto, y procedimientos oftalmológicos quirúrgicos y no quirúrgicos.<sup>12</sup> Los agentes farmacológicos suelen causar frecuentemente la EOS, sobre todo en pacientes ancianos que reciben múltiples tratamientos.

Otra causa destacada de EOS iatrogénico es el uso de conservantes en los colirios, en especial del cloruro de benzalconio (BAK de sus siglas en inglés). Este conservante tiene efectos tóxicos y proinflamatorios que agravan o provocan la EOS. La EOS de origen iatrogénico más destacada es la relacionada con los tratamientos del glaucoma, como veremos posteriormente. En el informe TFOS DEWS II se afirma que el cambio a un producto sin conservantes mejora significativamente tanto los síntomas como la superficie ocular.<sup>10</sup>

Para el diagnóstico de la EOS, el DEWS II indica que debe existir sintomatología y al menos uno de los siguientes signos: hiperosmolaridad, disminución de la estabilidad de la película lagrimal y tinción corneal y/o conjuntival positiva.

Para ello se deben realizar varias pruebas. Comenzaremos investigando los antecedentes y factores desencadenantes (notan mejoría al parpadear, fumador, uso de lentes de contacto (LC) , toma medicamentos, etc. Para establecer la gravedad de los síntomas podemos realizar cuestionarios de síntomas validados como el OSDI® (Ocular Surface Disease Index.) que se basa en 12 preguntas, el McMonnies que evalúa la EOS en 14 preguntas ; DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire), que consta de 21 preguntas y evalúa la frecuencia , intensidad e impacto de síntomas y el SPEED ( formado de 4 apartados que evalúan los síntomas). Posteriormente, realizaremos una evaluación clínica en la lámpara de hendidura realizando una tinción con fluoresceína o verde lisamina, observando los párpados y pestañas, el enrojecimiento ocular, el menisco lagrimal y evaluando las glándulas de Meibomio (GM) y la línea de Marx y LWE (Lid Wiper Epitheliopathy- epitelopatía en limpiaparabrisas.) . También se puede realizar una evaluación instrumental y así observar la osmolaridad lagrimal, el tiempo de ruptura de la película lagrimal no invasivo, el patrón interferométrico de la capa lipídica de la película lagrimal o la meibografía .<sup>13</sup>

#### **1.1.2.2. DISFUCIÓN DE LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO:**

Las GM son unas glándulas sebáceas de gran tamaño situadas en las placas tarsales de los párpados. Dichas glándulas sintetizan y secretan activamente lípidos y proteínas que se distribuyen en los bordes superior e inferior del párpado. Los lípidos glandulares se esparcen en la película lagrimal, fomentando su estabilidad y evitando su evaporación.

Cada glándula de Meibomio se compone de múltiples acinos secretores que contienen meibocitos, díctulos laterales, un conducto central y un conducto excretor terminal que se abre en el margen posterior del párpado.

Las GM están densamente inervadas y su función está regulada por andrógenos, estrógenos, progestágenos, ácido retinoico, factores de crecimiento y, posiblemente,

por neurotransmisores. La salida de la secreción sebácea del borde palpebral se produce con la contracción muscular durante el movimiento del párpado.<sup>14</sup>

La disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) es una anomalía crónica y difusa de las glándulas meibomianas, comúnmente caracterizada por la obstrucción del conducto terminal y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular. Esto puede tener como resultado una alteración de la película lagimal, síntomas de irritación ocular, inflamación clínicamente aparente y enfermedades de la superficie ocular. Existen dos tipos: el hiposecretor y el obstructivo, dividiéndose este último entre cicatricial y no cicatricial.

La DGM es un problema constitucional y además existen varios factores que pueden agravarla, tales como uso de LC, EOS por deficiencia acuosa, la menopausia, envejecimiento, retinoides, antidepresivos, tratamiento postmenopáusico, etc.

El paciente presenta síntomas como irritación, picor, visión borrosa, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. Los síntomas son típicamente más intensos por la mañana y la sensación de quemazón se intensifica en situaciones de menor parpadeo tales como uso prolongado de ordenador, conducción, etc. Entre las complicaciones de la DGM se encuentran los orzuelos internos o chalazón y queratitis flictenulares.

El tratamiento deberá ser regular y prolongado. La base del tratamiento es la higiene palpebral y los sustitutivos lagrimales. En casos asociados a ojo seco por deficiencia acuosa o casos de DGM graves o que se acompañen de complicaciones corneales, puede requerirse la asociación de tratamientos complementarios tales como corticoides o antibióticos tópicos, lágrimas artificiales sin conservantes, etc.<sup>5</sup>

## **1.2. GLAUCOMA:**

### **1.2.1. DEFINICIÓN:**

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva caracterizada por la pérdida de células ganglionares de la retina y defectos en la estructura papilar y en el campo visual.

Es una de las principales causas de ceguera en la sociedad industrializada, más de la mitad de los casos no se encuentran diagnosticados, y su mejor tratamiento es el diagnóstico precoz.<sup>15</sup> Su prevalencia crece enormemente a partir de los 50 años y el 40% de las consultas del oftalmólogo están relacionadas con dicha enfermedad.<sup>16</sup> Se estima que un 3% de la población mundial (44 millones de personas) entre 40 – 80 años tiene glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). La incidencia esperada en 2020 puede crecer hasta 65,5 millones de personas.<sup>15</sup>

Muchos son los factores de riesgo que se asocian al glaucoma, pero el más importante y sobre el que actúan la mayoría de los tratamientos que intentan modificar el curso de la enfermedad es la presión intraocular (PIO). El rango comúnmente aceptado para la presión intraocular es de 10-22 mmHg. Tanto la hipertensión ocular (HTO) como la fluctuación de la presión son factores de riesgo en lesión del nervio óptico (NO).

#### 1.2.2. CLASIFICACIÓN:

Existen varios sistemas de clasificación, pero los más usados son en dependencia del ángulo iridocorneal y en dependencia del mecanismo de producción del glaucoma. Basándonos en esto, calcificaríamos el glaucoma como:

- Glaucoma de ángulo abierto o ángulo cerrado.
- Glaucoma primario o secundario.

El glaucoma de ángulo abierto se caracteriza por la presencia de un ángulo abierto de la cámara anterior explorado mediante gonioscopia y una PIO normalmente elevada. Puede ser primario, el más común, que se produce cuando no hay ninguna otra enfermedad que lo cause. O secundario, cuando se produce por otra causa por ejemplo por la obstrucción que puede ser debida a un pigmento, neovasos, a material proteico...

En el glaucoma de cierre de ángulo agudo, la presión intraocular aumenta rápidamente debido a la obstrucción del flujo del humor acuoso por un cierre angular que puede ser primario o secundario.

Hay varios factores que conducen a la obstrucción de la salida del humor acuoso en el glaucoma de cierre de ángulo agudo, pero el principal factor de predisposición es la anatomía estructural de la cámara anterior y del ángulo iridocorneal.<sup>16</sup>

Por definición, los glaucomas primarios no están asociados con trastornos oculares o sistémicos conocidos y generalmente afectan a ambos ojos mientras que los glaucomas secundarios están asociados con trastornos oculares o sistémicos y con frecuencia son unilaterales

#### 1.2.3. TRATAMIENTO:

*El principal objetivo del tratamiento para el glaucoma es preservar la función visual y la calidad de vida y actualmente solo podemos conseguirlo disminuyendo la PIO. Cada paciente tiene su presión objetivo, siempre teniendo en cuenta el grado de avance de la enfermedad, la PIO inicial y la tolerancia al fármaco .<sup>17</sup>*

##### 1.2.3.1. TRATAMIENTO MÉDICO:

En el año 1870 surge la primera droga para el tratamiento del glaucoma: la pilocarpina. Desde entonces han ido surgiendo distintas familias de fármacos.<sup>18</sup> Actualmente encontramos 3 tipos de fármacos según su mecanismo de acción:

- Inhibidores de la producción de humor acuoso, a los que perteneces: betabloqueantes de uso tópico e inhibidores de la anhidrasa carbónica.
- Fármacos que aumentan la salida del humor acuoso, siendo estos los análogos de las prostaglandinas.

-Fármacos de acción dual, que son los α- adrenérgicos de uso tópico.<sup>19,20</sup>

#### **1.2.3.2. TRATAMIENTO LÁSER**

Existen distintos tipos dependiendo del tipo de glaucoma, como son la trabeculoplastia laser argón y selectiva, iridotomías e iridoplastia y normalmente son terapias intermedias entre el tratamiento médico y la cirugía.

#### **1.2.3.3. CIRUGÍA :**

Normalmente el tratamiento quirúrgico se reserva para pacientes cuya PIO no está bien controlada o a pesar de ello existe progresión de la enfermedad. Dentro de la cirugía, la trabeculectomía es el procedimiento gold-estandar aunque existen otros procedimientos como la esclerectomía profunda no perforante, los dispositivos valvulados y no valvulados y las nuevas técnicas mínimamente invasivas (MIGS).

### **1.3. CAMBIOS EN LA SUPERFICIE OCULAR SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO TÓPICO DEL GLAUCOMA:**

El ojo es especialmente sensible a la acción de los fármacos. Su rica vascularización hace que éste sea particularmente susceptible de presentar trastornos asociados, ya sea tras su administración tópica, local o sistémica.

Estos efectos pueden ser ligeros y transitorios como el deterioro de la acomodación, alteración de los reflejos de la pupila, disminución transitoria de la agudeza visual o alteración en la visión de los colores; o por el contrario puede tratarse de efectos más graves como son las anomalías de los movimientos oculares, glaucoma, cataratas o retinopatías.

Se ha de tener presente, que las reacciones adversas en la mayoría de los casos no son predecibles y que es necesario además, considerar una serie de factores que se encuentran asociados con un mayor riesgo de incrementar dichos efectos oculares como son: tratamientos de larga duración (especialmente en personas de edad avanzada), dosis elevadas de fármacos, alteraciones en el funcionalismo hepático o renal, la politerapia o factores genéticos, pudiendo existir variaciones hereditarias de la calidad o cantidad de las enzimas que afectan al metabolismo de los fármacos.<sup>21</sup>

Un colirio instilado en el ojo, se combina con la película lagrimal precorneal , quedando las moléculas de fármaco en contacto con el epitelio corneal. Solamente de un 1% a un 5% del principio activo penetra en los tejidos intraoculares.

El grado de absorción de un fármaco en el ojo dependerá:

1. Del peso molecular del principio activo(a mayor peso molecular menor absorción).
2. De las características físico-químicas del colirio, principalmente del balance lipofilia-hidrofilia.
3. De la integridad del epitelio corneal. Como hemos visto, la integridad del epitelio, dificulta la penetración del fármaco. En caso de afecciones oculares profundas, se utilizan inyecciones intraoculares.

Los conservantes ayudan a mejorar la penetrancia y absorción del fármaco .El cloruro de benzalconio es el conservante más utilizado en los colirios oftalmológicos. Sin embargo, se ha demostrado que es muy tóxico para la SO ya que emulsifica los lípidos de las paredes celulares rompiendo consecuentemente las uniones intercelulares.

El riesgo es aún mayor en pacientes con obstrucción de la vía lagrimal ya que el producto persiste durante más tiempo en contacto con la superficie ocular, por eso los pacientes que precisen tratamiento tópico crónico para el glaucoma, deberían según las guías de la sociedad europea de glaucoma, utilizar preparados sin conservantes.<sup>22</sup>

Los efectos secundarios de los medicamentos antiglaucoma tópicos y sus conservantes varían desde molestias oculares hasta alteraciones de la superficie ocular que amenazan la visión.

La hiperemia conjuntival, la disminución en la producción y función de las lágrimas y la queratitis punteada superficial se encuentran entre los signos más comunes que se observan en el examen clínico de rutina.

Los efectos adversos de las gotas oculares antiglaucoma tópicas interfieren con el tratamiento del glaucoma en dos niveles: primero, la incomodidad producida por las gotas oculares desalienta el cumplimiento del paciente; y, segundo, el tratamiento a largo plazo con gotas para los ojos se asocia con un mayor fracaso de la cirugía de filtración.

El mecanismo detallado de la respuesta inflamatoria y / o la toxicidad directa de las gotas oculares aún no se ha determinado, pero puede variar según las diferentes clases de gotas oculares, diferentes conservantes y la duración de los tratamientos.<sup>23</sup>

Los principales efectos secundarios de los colirios hipotensores dependiendo del principio activo son:

**1. Análogos de las prostaglandinas:** Irritación ocular, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, cambios morfológicos (aumento del grosor, longitud, número y oscurecimiento de las pestañas), hiperemia conjuntival y picor. También son frecuentes las lesiones epiteliales puntiformes transitorias (normalmente asintomáticas), sequedad ocular, conjuntivitis, blefaritis y dolor ocular. El aumento gradual de la pigmentación marrón en el iris con su uso prolongado es un cambio evidente en personas con iris de coloración mixta y en tratamientos de un solo ojo.

**2. Beta- bloqueantes:** Disminución de la producción lagrimal, visión borrosa transitoria, quemazón, escozor, blefaritis, conjuntivitis, queratitis, dolor ocular, parpadeo, sensación de cuerpo extraño, sequedad de ojos o eritema de los párpados. También se ha descrito ptosis, diplopia, edema macular, lagrimeo, fotofobia, cataratas o trastornos vasculares.

**3. Inhibidores de la anhidrasa carbónica:** Visión borrosa, ardor ocular, sensación de cuerpo extraño, hiperemia ocular. Menos frecuentes son: ojo seco, dolor ocular, secreción ocular, prurito ocular, queratitis, blefaritis, conjuntivitis, depósitos en el borde parpebral, sensación pegajosa, lagrimeo, fatiga ocular, folículos conjuntivales y visión anormal. Con menor frecuencia miopía transitoria, queratitis superficial punctata.

**4.  $\alpha$ -adrenérgicos:** Despues de la instilación puede producirse una reacción de intolerancia caracterizada por hiperemia ocular, prurito, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y edema de párpados y conjuntiva, probablemente de origen alérgico. Si se produce esta reacción se suele interrumpir el tratamiento.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:**

### Hipótesis:

Los fármacos tópicos para el glaucoma provocan una disfunción de las glándulas de Meibomio que podemos medir clínica e instrumentalmente.

### Objetivos:

1. Analizar la afectación de la disfunción de las glándulas de Meibomio en la calidad de vida de los pacientes con glaucoma utilizando el cuestionario de síntomas OSDI®.
2. Estudiar la interferometría de la capa lipídica en pacientes con y sin tratamiento para el glaucoma.
3. Comparar el grado de depleción de las glándulas de Meibomio entre pacientes con glaucoma e hipertensos sin tratamiento.
4. Evaluar la línea de unión mucocutánea de Marx en pacientes con tratamiento para el glaucoma y compararlo con un grupo de hipertensos sin tratamiento.
5. Analizar y comparar la cantidad y la calidad de la expresión de las glándulas de Meibomio mediante biomicroscopia entre ambos grupos.

### **3. METODOLOGÍA:**

#### *3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:*

El estudio se diseñó siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético de investigaciones clínicas de Aragón (CEICA) (anexo I). Todos los pacientes dieron su consentimiento para realizar el estudio.

#### *3.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:*

Se seleccionó de manera prospectiva un grupo control de 92 sujetos con HTO sin tratamiento, procedentes de las consultas del Hospital Universitario Miguel Servet y el Hospital de Nuestra Señora de Gracia, y un grupo de 131 glaucomatosos con tratamiento seleccionados desde las consultas de glaucoma del Hospital Universitario Miguel Servet.

#### *3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:*

- Grupo de hipertensos oculares sin tratamiento:
  - Mayores de edad.
  - Poseer HTO bilateral
  - Campo visual normal
  - Resultados normales en OCT.
  - No llevar y haber llevado tratamiento para la HTO.

Grupo glaucoma:

- Mayores de edad
- Glaucoma crónico bilateral con tratamiento desde al menos un año.

#### *3.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:*

Se excluyeron a todos aquellos pacientes que presentasen:

- Enfermedades generales no controladas.
- Tratamientos sistémicos que afecten a la superficie ocular.
- Enfermedades oculares activas.
- Uso de lágrimas artificiales.
- Uso de lentes de contacto

- Tratamientos con antiinflamatorios no esteroides, con corticoides, con ciclosporina o con otros antiinflamatorios tópicos.

### **3.5. CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

A todos los participantes del estudio con independencia del grupo al que pertenecieron se les entregó un consentimiento informado con la explicación de las pruebas que se les iba a realizar y los objetivos del estudio. Todos ellos firmaron el consentimiento y se llevaron una copia (anexo II).

### **3.6. PROTOCOLO EXPLORATORIO:**

El protocolo que se llevó a cabo fue el mismo para todos los pacientes incluidos en el estudio. La sistemática de evaluación constó de una parte clínica en lámpara de hendidura para la exploración de las glándulas de Meibomio y línea de Marx y una parte instrumental mediante Keratograph 5M® para la realización de la meibografía e interferometría de la capa lipídica. Además los pacientes realizaron un cuestionario OSDI® para la evaluación de la gravedad de los síntomas.

El Keratograph 5M® de OCULUS es un topógrafo corneal avanzado con un queratómetro real integrado basado en la reflexión de discos de plácido y una cámara de color optimizada para imagen externa. Incluye el examen de las glándulas de Meibomio, el tiempo de ruptura de la película lagrimal de modo no invasivo, topografía corneal, la medición de la altura del menisco lagrimal y la interferometría de la capa lipídica.<sup>24</sup>

El protocolo exploratorio constó de las siguientes pruebas:

**3.6.1. Ocular surface disease index (OSDI) ®:** es un sencillo test creado para establecer una clasificación de ojo seco según su sintomatología y gravedad. Se fundamenta en 12 cuestiones, sobre situaciones relacionadas con la apreciación y sintomatología estimada por el paciente en la última semana. Se realiza la puntuación del test en función de las respuestas marcadas, y del número de respuestas contestadas por el paciente. Las puntuaciones más altas representan una mayor discapacidad.<sup>25</sup>

**3.6.2. Evaluación de la capa lipídica:** Se registró mediante un sistema de vídeo de 2-3 parpadeos, y se compararon los colores de la interferometría con una escala como la que definió Guillón y Guillón (figura 1).<sup>12</sup> realizado mediante Keratograph 5M®.

Colores (11)	Patrón Lipídico (9,10)
Gris a blanco (30-60 nm)	Ausente (0-13 nm)
Gris/ amarillo (75 nm)	Marmóreo abierto (13-50 nm)
Amarillo (90 nm)	Marmoreo cerrado (13-50 nm)
Amarillo/Marrón (106 nm)	Fluido (50-70 nm)
Marrón/Amarillo (120 nm)	Amorfo (80-90 nm)
Marrón (135 nm)	Coloreado (90-180 nm)
Marrón/Azul (150 nm)	Coloreando (90-180 nm)
Azul/Marrón (165 nm)	Coloreado (90-180 nm)
Azul (180 nm)	Coloreado (90-180 nm)

Figura 1. Clasificación del patrón interferométrico definido por Guillón y Guillón

3.6.3. Meibografía: La meibografía se estudió *in vivo* lo que nos permitió conocer las alteraciones anatómicas de las GM y su respuesta patológica de forma no invasiva. Se realizó una fotografía con el Keratograph 5M® mediante iluminación inflarosilla de 840 nm para la evaluación de las glándulas. En este tipo de prueba evertimos el párpado, primero el superior y luego el inferior, y se capturaron ambas imágenes(figura 2). Observamos las GM como agregados en forma de racimos de uva con acinos que se dirigen hacia el borde palpebral en línea recta o tortuosa y que son hiperreflektivos. El análisis cuantitativo del área de depleción de las GM se llevó a cabo mediante un programa calculador de áreas (ImageJ®). Se seleccionó el área total y el área glandular y se calculó el porcentaje de deplección de las glándulas de Meibomio.

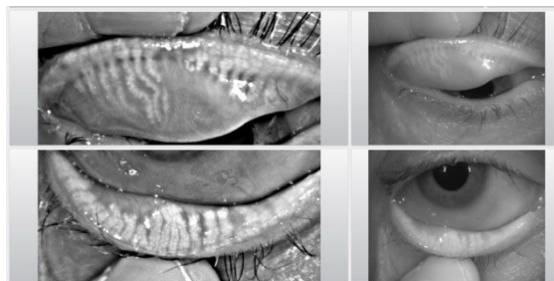


Figura 2. Meibografía del párpado superior e inferior obtenida con Keratograph 5M®

3.6.4. Unión muco-cutánea. Línea de Marx: Para la visualización de la línea de Marx se utilizó la lámpara de hendidura con luz blanca e iluminación difusa. Concretamente, se anotó en nasal, temporal y central. La puntuación se definió como: “0” si la línea se encontraba posterior a las glándulas de Meibomio, “1” si tocaban las glándulas de Meibomio, “2” si discurrían por las glándulas de Meibomio y “3” si la línea se encontraba anterior a las glándulas de Meibomio.



Figura 3. Línea de Marx que discurre por los orificios de las GM en párpado inferior

3.6.5. Exploración y expresión de las glándulas de Meibomio: La calidad de la secreción meibomiana se evalúo en cada una de las 8 glándulas del tercio central del párpado inferior en una escala del 0-3 para cada glándula: 0=secreción meibomiana clara; 1=secreción meibomiana turbia; 2=turbo con gránulos; 3=espeso, como la pasta de dientes .

La expresividad de la secreción meibomiana se evalúa en 5 glándulas: 0=todas las glándulas expresables; 1= 3-4 glándulas expresables; 2= 1-2 glándulas expresables; 3= ninguna glándula expresable.

### 3.6. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis estadístico se realizó utilizando el software del programa SPSS (versión 23.0, IBM Corporation, Somers, EEUU), tras recoger todos los datos en una base de Excel.

- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Para describir las características de los dos grupos estudio utilizamos la media y la desviación estándar.

- ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

Se comprobó el ajuste a la normalidad con el test de Kolmogorov -Smirnov. Ya qué la mayoría de las variables no siguieron una distribución normal se utilizaron test no paramétricos para la comparación entre ambos grupos. El nivel de significación estadística fue de p<0,05.

#### 4. RESULTADOS:

Para este estudio se seleccionaron 223 pacientes. Éstos fueron clasificados en dos grupos, el primero integrado por sujetos operados con HTO, y el segundo, con glaucoma.

- En el grupo de HTO se incluyeron 92 pacientes, de los cuales 35 eran hombres y 57 mujeres.
- En el grupo de glaucomatosos se incluyeron 131, de los cuales 64 eran hombres y 67 mujeres.

	<b>HTO</b>	<b>GLAUCOMA</b>
<b>MUJERES</b>	57	67
<b>HOMBRES</b>	35	64
<b>TOTAL</b>	92	131

Tabla 1. Clasificación de los diferentes grupos entre hombres y mujeres.

En las siguientes tablas se muestran las características clínicas e instrumentales de los dos grupos de estudio:

	<b>HTO</b>	
	<b>MEDIA</b>	<b>DE(±)</b>
<b>OSDI®</b>	21,00	20,14
<b>Capa lipídica</b>	99,29	43,85
<b>Meibografía párpado superior</b>	22,32	12,65
<b>Meibografía párpado inferior</b>	18,23	15,90
<b>Línea de Marx Nasal</b>	0,85	0,93
<b>Línea de Marx Central</b>	0,90	0,97
<b>Línea de Marx Temporal</b>	1,53	1,08
<b>Cantidad de las glándulas de Meibomio</b>	0,59	0,67
<b>Calidad de las glándulas de Meibomio</b>	0,47	0,54

Tabla 2. Parámetros clínicos e instrumentales en pacientes con HTO.

OSDI®= Ocular Surface Disease Index. DE= Desviación estándar. HTO= hipertensión ocular.

En el grupo de HTO la media del OSDI® fue de 21,00 puntos con una desviación estándar (DE) de  $\pm$  20,14. La capa lipídica tuvo una media de 99,29 con una DE  $\pm$  43,85. En la meibografía en párpado superior e inferior, obtuvimos una depleción media de 22,32 y 18,23, con una DE de  $\pm$  12,65 y  $\pm$  15,90 respectivamente. Evaluamos la línea de Marx en nasal, central y temporal, con una media respectivamente de 0,85; 0,90; y 1,53, y una DE de  $\pm$  0,93  $\pm$  0,97  $\pm$  1,08). Por último en la evaluación de la cantidad y calidad de las GM, se obtuvieron medias de 0,59 y 0,47 con una DE de  $\pm$  0,67 y  $\pm$  0,54 respectivamente.

En la tabla número 3 podemos observar los valores de los pacientes con glaucoma. El OSDI® tuvo una media de 25,69 y una DE  $\pm$  18,99. En la capa lipídica la media fue de 88,28 y la DE  $\pm$  47,05. En la meibografía en párpado superior e inferior se obtuvieron unos valores medios de 32,87 y 25,28 y una DE de  $\pm$  21,14 y  $\pm$  21,18 respectivamente. En cuanto a los valores de la línea de Marx en nasal, central y temporal, se obtuvieron unas medias respectivamente de 0,68; 1,02 y 1,63, con unas DE de  $\pm$  0,88,  $\pm$  0,89 y  $\pm$  0,92. Por último en la evaluación de la cantidad y calidad de las glándulas de Meibomio, se obtuvieron medias de 1,10 y 0,85 y una DE de  $\pm$  0,82 y  $\pm$  0,59.

	GLAUCOMA	
	MEDIA	DE( $\pm$ )
<b>OSDI®</b>	25,69	18,99
<b>Capa lipídica</b>	88,28	47,05
<b>Meibografía párpado superior</b>	32,87	21,14
<b>Meibografía párpado inferior</b>	25,28	21,18
<b>Línea de Marx Nasal</b>	0,68	0,88
<b>Línea de Marx Central</b>	1,02	0,89
<b>Línea de Marx Temporal</b>	1,63	0,92
<b>Cantidad de las glándulas de Meibomio</b>	1,10	0,82
<b>Calidad de las glándulas de Meibomio</b>	0,85	0,59

Tabla 3. Parámetros clínicos en pacientes con Glaucoma.

OSDI® = Ocular Surface Disease Index. DE= desviación estándar.

En la tabla 4 se muestra la comparación de los parámetros estudiados entre el grupo

de HTO y el grupo de Glaucoma. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en el OSDI® entre el grupo de HTO ( $21,00 \pm 20,14$ ) y el grupo Glaucoma ( $25,69 \pm 18,99$ ) con una significación estadística de  $p=0,016$ . En la capa lipídica encontramos diferencias entre el grupo de HTO ( $99,29 \pm 43,85$ ) y el grupo Glaucoma ( $88,28 \pm 47,05$ ) con una significación estadística de  $p=0,042$ . Hubo una menor depleción de las GM en los pacientes del grupo HTO con respecto al de Glaucoma, tanto en el párpado superior ( $22,32 \pm 12,65$  vs  $32,87 \pm 21,14$  respectivamente,  $p<0,01$ ) como en el párpado inferior ( $18,23 \pm 15,90$  vs  $25,28 \pm 21,18$ ,  $p=0,017$ ). Respecto al grado de evaluación de la cantidad de GM en funcionamiento se encontraron valores significativamente mayores en el grupo Glaucoma ( $1,10 \pm 0,82$ ) frente al grupo HTO ( $0,59 \pm 0,67$ ) con una  $p<0,01$ . Del mismo modo se encontraron diferencias en la calidad de la expresión de las glándulas de Meibomio entre ambos grupos ( $0,85 \pm 0,59$  en el grupo estudio vs  $0,47 \pm 0,54$  en el grupo control) con una significación estadística de  $p<0,01$ .

Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún valor de la línea de Marx (nasal  $p= 0,152$ , central,  $p=0,242$  y temporal,  $p=0,478$ ).

	<b>HTO</b>	<b>GLAUCOMA</b>			
	<b>MEDIA</b>	<b>DE(±)</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DE(±)</b>	<b>P</b>
<b>OSDI®</b>	21,00	20,14	25,69	18,99	<b>0,016</b>
<b>Capa lipídica</b>	99,29	43,85	88,28	47,05	<b>0,042</b>
<b>Meibografía párpado superior</b>	22,32	12,65	32,87	21,14	<b>0,000</b>
<b>Meibografía párpado inferior</b>	18,23	15,90	25,28	21,18	<b>0,017</b>
<b>Línea de Marx Nasal</b>	0,85	0,93	0,68	0,88	0,152
<b>Línea de Marx Central</b>	0,90	0,97	1,02	0,89	0,242
<b>Línea de Marx Temporal</b>	1,53	1,08	1,63	0,92	0,478
<b>Cantidad de las glándulas de Meibomio</b>	0,59	0,67	1,10	0,82	<b>0,000</b>
<b>Calidad de las glándulas de Meibomio</b>	0,47	0,54	0,85	0,59	<b>0,000</b>

Tabla 4. Comparación de los parámetros clínicos e instrumentales entre pacientes HTO y pacientes con glaucoma.

HTO=Hipertensión Ocular, DE=Desviación Estándar, p=nivel de significación estadística

## **5. DISCUSIÓN:**

Actualmente, la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS) recomienda como primer escalón terapéutico un agente hipotensor tópico y que su elección dependa no solo 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>26</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>27,28</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 o desconfort entre otros.<sup>29</sup> Como consecuencia, estos efectos locales, pueden limitar el cumplimiento del tratamiento <sup>30</sup> y secundariamente reducir la calidad de vida de los enfermos con glaucoma. <sup>31</sup>

La hiperemia conjuntival es su efecto secundario más frecuente con una incidencia muy variable entre distintos estudios<sup>32</sup>. Además, el uso crónico de estos medicamentos induce cambios inflamatorios sobre la córnea 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>33,34</sup> Además, estos efectos secundarios del BAK parecen guardar una relación dosis y tiempo dependiente. 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), el test Schirmer,tinción de la córnea y conjuntiva, etc. y son más evidentes en los tratamientos múltiples que en la monoterapia.<sup>35</sup>

En el estudio de Portela et al, compararon un grupo control con un grupo glaucoma y estudiaron la afectación producida en la SO por parte del tratamiento tópico. Dos de las pruebas que realizaron coincidentes con nuestro estudio, fueron el cuestionario OSDI® y la meibografía con keratograph 5M®. En ambos encontraron diferencias significativas; el OSDI® fue mayor en el grupo glaucoma; y en la meibografía hallaron un mayor grado de depleción en el grupo glaucoma al igual que nuestro estudio. <sup>36</sup>

El estudio de Saade CE et al. también realizaron el cuestionario OSDI®, y encontraron diferencias significativamente estadísticas, siendo mayor la sintomatología en el grupo glaucomatoso,al igual que en nuestro estudio.<sup>37</sup>

Kim JH et al, realizaron una investigación sobre la relación entre los medicamentos tópicos para el glaucoma, y la disfunción de las GM en pacientes con glaucoma de

edad temprana. También realizaron el BUT, la tinción de la superficie ocular y las puntuaciones de la línea de Marx. La prevalencia de DGM para los que usaban medicamentos tópicos para el glaucoma fue de un 82%, en cambio para el grupo control fue del 52%. El grado de DGM y la puntuación de la línea de Marx se correlacionaron significativamente, aunque la duración del uso de medicamentos tópicos para el glaucoma y la gravedad de la DGM no mostraron ninguna correlación significativa.<sup>38</sup>

En el estudio de Itoh et al. evaluaron el cambio de tratamiento de uso tópico con conservantes a un tratamiento sin conservantes en un muy pequeño número de pacientes con glaucoma. Encontraron diferencias significativas en la línea de Marx, a diferencia de nuestro estudio. Esto puede ser debido a que compararon a los los mismos pacientes antes y después del cambio de tratamiento (con y sin conservantes) sin embargo, en nuestro estudio comparamos a pacientes con glaucoma y tratamiento con conservantes versus pacientes hipertensos que nunca han llevado tratamiento.<sup>39</sup>

En el estudio de Arita et al. no encontraron diferencias significativas en la meibografía, cosa que en nuestro estudio sí que aparecían. Lo realizan mediante meibografía de no contacto de parado superior e inferior, realizando una graduación de de 0 (no hay perdida de glándulas) a 3 (pérdida total de las glándulas).El hecho de no realizarse la medición del área de depleción de las GM con la misma metodología puede explicar las diferencias con nuestro estudio. También observaron la calidad del meibum (lo puntúa de 0-3) y lo dividen por grupos, dependiendo del tratamiento que lleven.<sup>39</sup>

Con nuestros resultados y otros que aparecen en la literatura, podemos observar las diferencias que hay en la SO entre pacientes que llevan tratamiento tópico para el glaucoma y aquellos que no llevan. A la luz de estos estudios se demuestra la afectación de la SO y de las GM en aquellos pacientes tratados tópicamente para el glaucoma, especialmente en aquellos que usan conservantes.

## **6. CONCLUSIONES:**

- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cuestionario Ocular Surface Disease Index, siendo mayor en el grupo de glaucoma.
- Se obtuvieron valores significativamente menores en la interferometría de la capa lipídica en el grupo de glaucoma respecto al grupo control.
- Se observaron diferencias en el grado de depleción de la meibografía, tanto de párpado inferior como superior, siendo significativamente mayor en el grupo de glaucoma.
- En la evaluación de la línea de Marx no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las áreas.
- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación de la calidad y cantidad de expresión de las glándulas de Meibomio, obteniendo valores superiores en ambos casos en el grupo glaucoma.

## **7. BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.López Alemany A. Superficie ocular. En : Superficie Ocular y Biomateriales: Lentes de Contacto. Xàtiva: Editorial Ulleye, 2011
- 2.Cornea [Internet]. Sisbib.unmsm.edu.pe. 2019 [cited 12 January 2019]. Available from:  
[http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/tomo\\_iv/cornea.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/tomo_iv/cornea.htm)
- 3.Anatomía del ojo - SOCV - Sociedad Oftalmológica de la Comunidad Valenciana [Internet]. SOCV - Sociedad Oftalmológica de la Comunidad Valenciana. 2019 [cited 12 January 2019]. Available from: <http://www.socv.org/anatomia-del-ojo/>
- 4.Carratalá Ferre S. Degeneraciones y tumores conjuntivales. Gaceta , artículo científico. <file:///C:/Users/Administrador/Downloads/cientifico%202.pdf>
- 5.Garg A, Sheppard J, Donnenfeld E, Meyer D, Mehta C. Fisiopatología de la película lagrimal. Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular: Diagnóstico y tratamiento en Xerodacriología Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2008.
- 6.Rubén Velázquez Guerrero . Antatomía de la lágrima y córnea. FIACLE
- 7.Victoria de Rojas [Internet]. Victoria de Rojas. 2019 [cited 12 January 2019]. Available from: <https://www.victoriaderojas.es/especialidades/parpados/disfuncion-de-glandulas-de-meibomio/>
- 8.Murube de Castillo J. 1982 , Dacriología Básica. Weil HA, Dacriología Básica: diagnóstico y Tratamiento de sus afecciones 1987 .
- 9.TFOS DEWS II REPORT - Definition and Classification - TFOS - Tear Film & Ocular Surface Society [Internet]. Tfosdewsreport.org. 2019 [cited 12 January 2019]. Available from: [http://www.tfosdewsreport.org/report-definition\\_and\\_classification/48\\_36/en/](http://www.tfosdewsreport.org/report-definition_and_classification/48_36/en/)
- 10.Craig JP, et al , TFOS DEWS II Definition & Classification Report , The Ocular Surface ( 2017) , <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
- 11.Ojo seco [Internet]. IMO. 2018 [cited 20 June 2019]. Available from:

<https://www.imo.es/es/ojo-seco> .

12. Guillon JP, Guillon M. Tear film examination of the contact lens patient. Optician 1993; 206: 21-29
- 13.James S. Wolffsohn, FCOptom Chair, Reiko Arita , Robin Chalmers , Ali Djalilian, , Murat Dogru , Kathy Dumbleton, MCOptom , Preeya K. Gupta, Paul Karpecki , Sihem Lazreg, Heiko Pult, MSc (Optom) , Benjamin D. Sullivan , Alan Tomlinson, FCOptom , Louis Tong , Edoardo Villani , Kyung Chul Yoon , Lyndon Jones, FCOptom , Jennifer Craig, MCOptom. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report .
- 14.Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron, Ben J. Glasgow, Murat Dogru, Kazuo Tsubota, Michael A. Lemp y David A. Sullivan . TFOS informe del taller internacional sobre la Disfunción de las glándulas de Meibomio.
- 15.Agrawal P, y Bradshaw S E. Systematic Literature Review of Clinical and Economic Outcomes of Micro-Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) in Primary Open-Angle Glaucoma. Ophthalmology and therapy. 2018;7:1-25.
- 16.Sánchez J G, López F M H. Actualización en el Tratamiento del Glaucoma. Sociedad Española de Oftalmología. 2003;6.
- 17.Fernández Argones L, Miqueli Rodríguez M, Piloto Díaz, I, et al. ¿Hemos avanzado en el tratamiento médico del glaucoma?.Revista Cubana de Oftalmología. 2010;23(1):145-155.Lasuperficieocular.com. 2019 [cited 12 January 2019]. Available from:  
[http://lasuperficieocular.com/resources/documents/guias\\_ojo\\_seco\\_SESOC\\_THEA.pdf](http://lasuperficieocular.com/resources/documents/guias_ojo_seco_SESOC_THEA.pdf)
- 18.Sánchez J G, López F M H. Actualización en el Tratamiento del Glaucoma. Sociedad Española de Oftalmología. 2003;6.
- 19.Galindo-Ferreiro A, Sánchez-Tocino H, Fernández-Muñoz M, Iglesias Cortiñas D. Análisis coste-eficacia hipotensora de los fármacos antiglaucomatosos más utilizados.Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2004; 79(8):379-384.
20. Department of Ophthalmology, Mount Sinai Medical Center, New York, New York 10029, USA. Penny.Asbell@mssm.edu . Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface.
- 21.Neelu Gupta, Presidente Tin Aung, Nathan Congdon, Tanuj Dada, Fabian Lerner, Sola Olawoye, Serge Resnikoff, Ningli Wang, Richard Wormald . Consejo internacional de oftalmología. Guías para el cuidado oftalmológico del Glaucoma..

- 22.lacrmal G. Glándula lacrimal: MedlinePlus enciclopedia médica ilustración [Internet]. Medlineplus.gov. 2019 [cited 12 January 2019]. Available from: [https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp\\_imagepages/19671.htm](https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19671.htm)
23. European Glaucoma Society. Terminología y pautas para el glaucoma. 3O edición Savona:Dogma, 2008.
- 24.S.L. O. OCULUS Keratograph 5M-Topografía-Características destacadas-OCULUS Iberia S.L. [Internet]. Oculus.de. 2019 [cited 12 January 2019]. Available from: <https://www.oculus.de/es/productos/topografia/keratograph-5m/caracteristicas-destacadas/>
- 25.Consejo General Ópticos Optometristas. Apps , OSDI  
<http://www.cgcoo.es/apps/osdi>
- 26.Camras CB, United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a sixmonth, masked, multicenter trial in the United States. Ophthalmology. 1996;103:138-147.
27. Parrish RK, Palmer P, Sheu WP;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.
- 28.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 hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Exp Ophthalmol. 2006;34:755-764.
- 29.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.
- 30.Freeman EE, Munoz B, West SK, Jampel HD, Friedman DS. Glaucoma and quality of life: the Salisbury eye evaluation. Ophthalmology. 2008;115:233-238.
- 31.Stjernschantz JW. From PGF2 alpha-isopropyl ester to latanoprost: a review of the development of Xalatan. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:1134-1145.
- 32.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.
- 33.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.
- 34.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.
- 35.Yalvac IS, Gedikoglu G, Karagoz Y, Akgun U, Nurozler A, Koc F, Kasim R, Duman S. Effects of antiglaucoma drugs on the ocular surface. ActaOphthalmol Scand. 1995;73:246-248.
- 36.[Portela RC, Fares NT, Machado LF, São Leão AF, de Freitas D, Paranhos A Jr, Prata TS, Gracitelli CPB](#). Evaluation of Ocular Surface Disease in Patients With Glaucoma: Clinical Parameters, Self-report Assessment, and Keratograph Analysis.[J Glaucoma](#). 2018 Sep;27(9):794-801.
- 37.Saade CE, Lari HB, Berezina TL, Fechtner RD, Khouri AS. Topical glaucoma therapy and ocular surface disease: a prospective, controlled cohort study. Can J Ophthalmol 2015;50(2):132-136 .
- 38.Kim JH, Shin YU , Seong M , Cho HY , Kang MH . Eyelid Changes Related to Meibomian Gland Dysfunction in Early Middle-Aged Patients Using Topical Glaucoma Medications. Cornea. 2018 Apr;37(4):421-425.
- 39.Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250:1181–1185.

## 8.ANEXOS :

### – ANEXO I: DICTAMEN CEICA:



Departamento de Salud

#### Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

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

24 de febrero de 2016

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

#### CERTIFICA

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

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

**Investigador Principal: Vicente Polo Llorens. HU Miguel Servet**

**Versión protocolo: febrero/2016**

**Versión hoja de información y consentimiento: febrero/2016**

**2º.** Considera que

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

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

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



María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

– ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

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

**Yo:**  
*(Poner nombre y apellidos)*

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

**He hablado con:**

**(Nombre del investigador)**

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

*Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio*

**Firma del participante**

**Fecha**

Firma del investigador

Fecha