



Trabajo Fin de Grado

Revisión bibliográfica de la alteración de la superficie
ocular en pacientes con glaucoma

Bibliographic review of the alteration of the ocular
surface in patients with glaucoma

Autor

María Mérida Valero

Director/es

Blanca Ferrández Arenas

Diana Soriano Pina

Grado de óptica y optometría
Facultad de ciencias / Universidad de Zaragoza
2019-2020

Resumen

El glaucoma puede definirse como una neuropatía óptica progresiva multifactorial asociada a cambios morfológicos característicos del nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas de la retina con pérdida del campo visual y asociado con frecuencia, pero no siempre, a una presión intraocular elevada. Actualmente, el método para tratar dicha patología es el tratamiento farmacológico, que consisten en el uso de medicamentos hipotensores tópicos. El objetivo de este trabajo se basa en la realización de una revisión bibliográfica para analizar los cambios y alteraciones que provocar dichos medicamentos sobre la superficie ocular.

Abstract

Glaucoma can be defined as a multifactorial progressive optic neuropathy associated with characteristic morphological changes of the optic nerve and in the retinal nerve fiber layer with loss of the visual field and frequently, but not always, associated with elevated intraocular pressure. Currently, the method to treat this pathology is pharmacological treatment, which consists of the use of topical hypotensive drugs. The objective of this work is based on the performance of a bibliographic review to analyze the changes and alterations that these medications cause on the ocular surface.

ÍNDICE

	PÁGINAS
INTRODUCCIÓN	1 - 5
GLAUCOMA	1 - 3
SUPERFICIE OCULAR.....	4 - 5
RELACIÓN ENTRE LA SUPERFICIE OCULAR Y EL GLAUCOMA	5
OBJETIVOS	6
MÉTODOS	6 - 9
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	6 - 7
CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN	7 - 8
EXTRACCIÓN DE DATOS	8 - 9
RESULTADOS	9 - 11
DISCUSIÓN	12 - 18
CONSECUENCIAS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON GLAUCOMA	12 - 14
DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA SUPERFICIE OCULAR.....	14 - 15
CONSERVANTES	15 - 17
CALIDAD ÓPTICA.....	17 - 18
CALIDAD DE VIDA.....	18
CONCLUSIÓN	19
BIBLIOGRAFÍA	20 - 21
ANEXOS	22 - 23

Abreviaturas

AV: Agudeza visual

BAK: Cloruro de benzalconio

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto

GPAC: Glaucoma primario de ángulo cerrado

NO: Nervio óptico

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSDI: Ocular Surface Disease Index

PIO: Presión intraocular

PQ: Polyquad

SO: Superficie ocular

SOS: Síndrome de ojo seco

TBUT: Tear-film break-up time

INTRODUCCIÓN

Glaucoma

El glaucoma puede definirse como una neuropatía óptica progresiva multifactorial asociada a cambios morfológicos característicos del nervio óptico (NO) y en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) con pérdida del campo visual y asociado con frecuencia, pero no siempre, a una presión intraocular elevada.¹

Es una de las principales causas mundiales de pérdida de visión irreversible y una de las causas evitables más frecuentes de ceguera. Debido a que puede permanecer asintomático hasta una etapa relativamente tardía, el diagnóstico se retrasa con frecuencia, por lo que, es de gran importancia el diagnóstico precoz para evitar la progresión de la neuropatía.

Se estima que en el 2020 el número de personas afectadas con glaucoma ronda alrededor de 70 millones de personas, donde las personas de ascendencia asiática y africana son las más afectadas. Se espera que esta prevalencia aumente a unos 111.8 millones de personas en 2040. En un estudio realizado en 2013 se obtuvo que la prevalencia general del glaucoma para la población de 40 a 80 años rondaba el 3.54%. Mientras que las encuestas a nivel global sugieren que solo del 10% al 50% de las personas con glaucoma están diagnosticadas.²⁻⁴

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se trata de la segunda causa de pérdida visual más extendida, afectando entre un 2% y un 8% de la población mundial, solo por detrás de las cataratas.

El glaucoma se puede clasificar según la existencia de factores asociados en:

— Glaucomas primarios

Los glaucomas primarios se pueden subdividir según el mecanismo que afecta a la salida del humor acuoso en:

- Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o crónico simple

El GPAA es una neuropatía óptica progresiva en la que se puede observar un aumento de la presión intraocular (PIO) causando daño a nivel de la cabeza del NO y en la CFNR debido a la pérdida de células ganglionares y sus axones, lo que manifiesta defectos en el campo visual. No obstante, el ángulo camerular se observa abierto y de aspecto normal.

Es la forma más frecuente y común de glaucoma.

Al inicio es una patología asintomática e indolora, por lo que, en muchos casos, se detecta en fase avanzada cuando existe una pérdida del CV clara y eso puede llevar a la ceguera.

En el GPAA los criterios diagnósticos son la PIO mayor de 20 mmHg, ángulo abierto, aumento de la excavación del NO y cambios en el CV compatibles para el glaucoma. En el inicio de la enfermedad se produce una pérdida del CV periférico y mucho después de la visión central. Por ello, es una enfermedad inicialmente asintomática puesto que el paciente se da cuenta de que empieza a ver mal cuando la visión periférica está muy deteriorada.

- Glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC)

Este glaucoma se debe a una obstrucción de la salida del humor acuoso como consecuencia de la oclusión, parcial o total, del ángulo camerular. Esta oclusión provoca un aumento de la PIO que deriva en cambios en la anatomía ocular y que causa enrojecimiento ocular, edema corneal, inflamación e intenso dolor ocular y de cabeza.

Tiene diversas formas clínicas, el glaucoma primario de ángulo cerrado agudo, subagudo o crónico.

Este tipo de glaucoma se desarrolla rápidamente y, al contrario que el glaucoma primario de ángulo abierto, el GPAC es un glaucoma sintomático, Al igual que en el GPAA es muy importante la detección y el tratamiento precoz para bajar la tensión ocular, puesto que de no tratarse también podría llegar a provocar una ceguera irreversible.

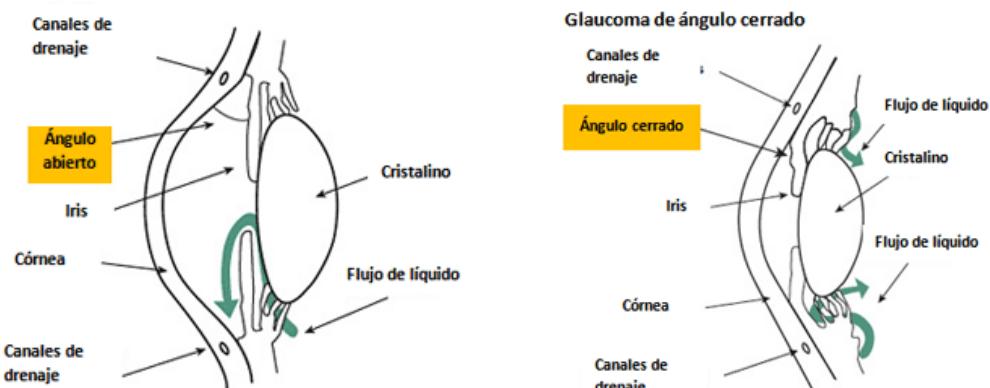


Fig. 01. Anatomía de la cámara anterior en el glaucoma de ángulo abierto y cerrado, respectivamente.⁵

— Glaucomas secundarios

Estos glaucomas están asociados a patologías oculares o sistémicas que provocan la disminución del drenaje del humor acuoso.

Entre los que se encuentran el glaucoma pseudoexfoliativo, el glaucoma pigmentario, el glaucoma inflamatorio, el neovascular, etc.

— Glaucoma congénito

Este tipo de glaucoma se caracteriza por estar asociado a anomalías oculares congénitas, que se encuentran en el nacimiento, y que son las responsables del aumento de la PIO.

La edad es el principal factor de riesgo, puesto que a partir de los 40 años la posibilidad de padecer glaucoma aumenta progresivamente. Entre los factores de riesgo también se encuentran la PIO, la herencia, la raza y los defectos refractivos, como la miopía y la hipermetropía. En personas con antecedentes familiares de glaucoma es muy importante un seguimiento para una posible detección y diagnóstico precoz de la enfermedad puesto que se ha observado que existen genes relacionados con la enfermedad.

Se puede diagnosticar mediante distintas pruebas como la tonometría, la gonioscopía, la campimetría y/o la oftalmoscopía.

Un elevado número de pacientes que tienen diagnosticado glaucoma desarrollan ceguera bilateral o dan lugar a una pérdida notable del campo visual de ambos ojos.¹

Los objetivos del tratamiento del glaucoma son detener o ralentizar la progresión del daño, mantenimiento o mejora de la calidad de vida y evitar o minimizar los efectos secundarios. Para ello, las opciones de tratamiento son llevar a cabo la reducción de la PIO, la actuación sobre el flujo sanguíneo o la neuroprotección.

El tratamiento se basa en tres pilares: el farmacológico, el láser y la cirugía filtrante. Estos tratamientos pueden aplazar o paralizar la progresión de los daños causados debido al glaucoma, pero no pueden revertir el daño causado hasta el momento del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento con láser es reducir la producción del HA y/o facilitar la salida del mismo con el fin de conseguir que el aumento de la presión no cause daño alguno. Entre los tratamientos con láser podemos encontrar la trabeculoplastia láser que actúa sobre la malla trabecular con el fin de reducir la PIO.

El tratamiento quirúrgico conlleva posibles complicaciones graves para el paciente, por lo que se utilizará en casos en los que ni el tratamiento médico ni el tratamiento con láser consigan retrasar o detener la evolución de la enfermedad. También se indica el tratamiento quirúrgico en excepciones como cuando la enfermedad está avanzada, se ha producido un incumplimiento del tratamiento farmacológico o por intolerancias. La trabeculectomía es el tratamiento quirúrgico de elección en el glaucoma.

La PIO es el único factor de riesgo del glaucoma que se puede tratar. El objetivo del tratamiento farmacológico para el glaucoma es disminuir la PIO lo suficiente para prevenir y evitar las probabilidades de progresión y las complicaciones originadas por la excesiva PIO. Para ello, hay que conseguir llegar a la PIO objetivo, es decir, al nivel máximo de PIO que no contribuye a la progresión del daño glaucomatoso utilizando diversos fármacos tópicos hipotensores como los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los análogos de las prostaglandinas, los betabloqueantes y los α-2 agonistas adrenérgicos. Si estos medicamentos tópicos son efectivos reduciendo la PIO, los pacientes utilizan los fármacos indefinidamente y eso puede ser un inconveniente en la salud de la superficie ocular.

Superficie ocular

La conjuntiva, el limbo esclero-corneal, la capa epitelial de la córnea, la película lagrimal y los anejos oculares son las estructuras del globo ocular que forman la entidad anatomo-funcional denominada superficie ocular (SO). Estas estructuras permiten que el globo ocular pueda estar en contacto con el exterior y ayudan a mantener una visión correcta y nítida. El buen funcionamiento de las distintas estructuras que conforman la SO posibilita la correcta actividad de los mecanismos homeostáticos de regulación de la película lagrimal y la SO. Debido a esto, la SO será una superficie transparente, lisa y con un buen papel óptico, puesto que las primeras superficies refractivas del globo ocular son la película lagrimal y la córnea.⁶

La conjuntiva es la capa mucosa delgada y transparente que reviste la zona interna de los párpados y la zona anterior del globo ocular, sin llegar a recubrir la córnea. Las patologías de la conjuntiva son las conjuntivitis, lesiones conjuntivales como la pingüécula o el pterigón o tumores conjuntivales. Todas ellas se pueden manifestar mediante la hiperemia, hemorragias, edemas o quemosis, membranas, reacciones tisulares, secreción y/o linfoadenopatía.

El epitelio corneal poliestratificado no queratinizado es la capa más externa de la córnea, la cual descansa sobre una membrana basal. Algunos signos de las patologías corneales son erosiones o queratitis epitelial puntiforme, filamentos, neovascularización superficial, pannus y/o úlceras.

La película lagrimal está formada por la capa externa de lípidos, la capa media acuosa y la capa interna mucosa. Su función es humedecer, preservar, lubricar, nutrir y auxiliar en la rehabilitación y cicatrización del tejido epitelial que conforma la SO. La hidratación de la SO se produce gracias a la lágrima y la protege cubriendo a la superficie expuesta con una capa o película que se renueva constantemente.

Si el sistema lagrimal es inestable dará lugar a la alteración de la unidad funcional lagrimal lo que provocará una deficiencia cuantitativa y cualitativa de la película lagrimal. Esta deficiencia puede ser producida por defectos en la humectación, en la evaporación de la lágrima, en la secreción de la misma y en su distribución.⁷

La unidad funcional lagrimal está compuesta por todas las glándulas lagrimales, la estática y dinámica de los párpados, el sistema de drenaje lagrimal y la red neuronal, inervación y neurotransmisores, que inerva a estas estructuras. La alteración de esta unidad origina un aumento de la osmolaridad de la lágrima, una pérdida del mecanismo homeostático, e inflamación de la SO, provocando así el síndrome de ojo seco (SOS).⁷

El SOS, se define, según el informe del Subcomité para Metodologías de Diagnóstico del Ojo Seco (DEWS II), como una enfermedad multifactorial de la SO, 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 SO, la inflamación y daño de la SO, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos.⁸

El DEWS II clasifica el ojo seco en: ojo seco por deficiencia de secreción acuosa (asociada o no al síndrome de Sjögren) y ojo seco evaporativo (debido a causas intrínsecas o extrínsecas).

Además clasifica un tercer subtipo de ojo seco, el ojo seco mixto, como combinación de los dos anteriores.



Fig. 02. Esquema de la clasificación del síndrome de ojo seco.

Relación del glaucoma y la superficie ocular

Al utilizar los medicamentos tópicos hipotensores para tratar el glaucoma, los pacientes suelen mostrar signos de ojo seco iatrogénico como una película inestable, inadecuada cantidad de lágrima y mala salud de la SO. Los principios activos pueden producir cambios en la SO de los pacientes con glaucoma como hiperemia conjuntival, queratopatía punctata, ojo seco, anestesia corneal, blefaroconjuntivitis alérgica, sensación de quemazón, picor y cuerpo extraño.¹

Se ha observado que algunos conservantes, como el cloruro de benzalconio, utilizados para conservar y prevenir el posible desarrollo o crecimiento microbiano en las gotas oculares en multidosis origina inestabilidad de la película lagrimal debido a la alteración de la capa lipídica, y daño de las células epiteliales corneales y conjuntivales, provocando inflamación de la SO.⁹

Cabe destacar, que los sujetos con glaucomas primarios de ángulo abierto no detectados y, por lo tanto, no tratados tienen mayor riesgo de sufrir enfermedades de la SO, provocada por la menor tasa de renovación basal de la lágrima.⁶

En la actualidad, los problemas que causan sobre la SO los medicamentos que se utilizan para tratar el glaucoma son un inconveniente importante para los pacientes, puesto que estos pueden incumplir el tratamiento por las molestias generadas. Desde el momento de la detección del glaucoma es necesario realizarle al paciente un examen oftalmológico y optométrico completo para poder proporcionar el tratamiento más apropiado para el paciente y poder prevenir las complicaciones tanto de la enfermedad como de los posibles problemas que puedan surgir con algunos tratamientos.

En lo referente a los inconvenientes provocados por los conservantes utilizados en los fármacos hipotensores, como la toxicidad corneal o la inestabilidad que causa en la película lagrimal, existen estrategias revisadas en las que se aumenta la calidad de vida del paciente mejorando los efectos adversos de algunos conservantes. Una de las soluciones que se propone es utilizar otros conservantes que sean menos perjudiciales para la SO, como el Polyquad, o pautar medicamentos tópicos hipotensores que no lleven conservantes.¹⁰ También es favorable para la SO la utilización de sustitutos lagrimales.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo se centra en la investigación, estudio y análisis de la evidencia científica existente relacionada con la alteración de la SO provocada por los tratamientos farmacológicos utilizados en pacientes con glaucoma.

Para conseguir el objetivo principal del trabajo que se ha mencionado en el párrafo anterior, es necesario alcanzar diferentes objetivos específicos como:

- Comprender las características principales del glaucoma y los diversos tratamientos farmacológicos con los que se trata el glaucoma para conseguir disminuir la PIO.
- Conocer y saber diagnosticar las diferentes alteraciones de la SO. Para ello, es necesario entender el procedimiento de las diversas pruebas existentes para el diagnóstico, como son el cuestionario de OSDI, el test de Schirmer, la osmolarimetría, el test del tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT), las tinciones corneales o la evaluación de las glándulas de Meibomio.
- Comprender las manifestaciones anómalas que pueden producir los conservantes en la SO y las patologías que pueden provocar dichos conservantes.
- Entender lo que pueden ocasionar las alteraciones en la SO y/o el glaucoma en la calidad de vida del paciente.
- Analizar la relación entre la alteración de la SO y la calidad óptica.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

La investigación se basó en la búsqueda de artículos sobre la alteración de la SO provocada por el tratamiento farmacológico para el glaucoma a través de las bases de datos de PubMed, Cochrane o la base de datos de tesis doctorales Teseo, durante el periodo de tiempo de enero a mayo de 2020.

PubMed es una interfaz que proporciona una búsqueda de diversas bases de datos en la que el idioma predominante es el inglés, por lo que, a la hora de realizar la búsqueda se deben proporcionar los términos de interés en dicho idioma para obtener mayor número de documentos.

La biblioteca Cochrane es una colección de base de datos para revisiones sistemáticas en la atención médica, en la que el idioma predominante es el inglés pero también se puede acceder en español.

Teseo es una base de datos de Ministerio de Educación de las Tesis Doctorales realizadas en las universidades españolas y por ello el idioma principal es el español, aunque también se puede realizar la búsqueda en inglés.

Las palabras clave que se ha utilizado en este estudio han sido "glaucoma", "ocular surface", "preservatives", "excipients" y "compliance treatment". Para la búsqueda de la información, se utilizaron estas palabras claves por ser las más idóneas en relación al tema y los objetivos del trabajo. Las palabras fundamentales en la búsqueda fueron "glaucoma" y "ocular surface" puesto que son las enfermedades y/o patologías en las que se basó la revisión bibliográfica del trabajo. En cuanto a "preservatives", "excipients" y "compliance treatment" son palabras relacionadas con los objetivos del trabajo y aquellas que disminuyeron el número de artículos en la búsqueda puesto que especificaron sobre qué es lo que se quería averiguar exactamente del glaucoma y de la SO. En las búsquedas que se realizaron en las diferentes bases de datos utilizadas se especificó que dichas palabras debían aparecer en el título de los artículos, en el abstract o en las palabras claves.

En la búsqueda se utilizaron operadores booleanos para realizar búsquedas simultáneas de varias palabras claves. Es decir, si se quiere encontrar artículos sobre el glaucoma y la SO se debe teclear en la caja de búsqueda de PubMed "glaucoma AND ocular surface". Con ello se consigue que en los resultados de la búsqueda se encuentren artículos que engloban ambos términos a la vez. Es decir, ambos términos deben aparecer en el artículo o en los campos de búsqueda seleccionados. El título del artículo, el abstract y el texto completo son algunos de los campos.

Criterios de inclusión y exclusión

Una vez realizada la búsqueda necesaria se revisaron los títulos y abstract de los trabajos, exceptuando aquellos artículos que no contenían abstract. Al no incluir dicho contenido se procedió una revisión del texto completo.

Los criterios de inclusión tenidos en cuenta en el momento de examinar los resultados fueron los siguientes:

- Documentos probados sobre humanos.
- Contenían en el título, en el abstract y/o en el texto las palabras claves o que tratase sobre el glaucoma y el tratamiento farmacológico.
- Artículos que estuvieran en inglés o español.
- Artículos publicados en los últimos 10 años, es decir, artículos realizados entre 2010 y 2020.
- Investigaciones clínicas, revisiones científicas, ensayos clínicos publicados en revistas científicas y tesis doctorales sobre el glaucoma y la alteración de la SO debido al tratamiento farmacológico.

Mientras que los criterios de exclusión han sido:

- Artículos que en el título no contuviesen ninguna de las palabras claves o que no tratasen sobre el tema del trabajo.
- Artículos publicados anteriormente a los últimos 10 años, es decir, documentos previos al año 2010.
- Estudios en animales.
- Trabajos que fuesen libros o páginas web científicas.
- Artículos que se centran en otras patologías como la diabetes o pacientes operados de cataratas.
- Documentos que no incluían el texto completo.
- Artículos exclusivamente de glaucoma que no tratase las alteraciones en la SO derivadas de la misma enfermedad.
- Artículos de daño de la SO que no incluyesen los cambios provocados por la enfermedad del glaucoma.

Extracción de datos

No todos los artículos encontrados en la búsqueda son adecuados para la extracción de datos del trabajo y para ello fue necesario limitar la búsqueda con filtros. Los filtros más importantes que se utilizaron en este trabajo fueron que los artículos y estudios debían ser sobre seres humanos y que fueran artículos publicados en los últimos diez años.

Tras la búsqueda inicial se procedió a la selección de los artículos para el trabajo revisando los trabajos teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

En el caso de cumplir todos los criterios se comenzó a leer los artículos completos para conseguir decidir si el documento contenía la información necesaria y si estaba o no relacionado con el objetivo del trabajo.

La base de datos de PubMed utiliza, por defecto, el formato de visualización de resultados "summary", que contiene los datos básicos de información del artículo, entre los cuales se encuentran el título del artículo, los autores del mismo, los datos de la publicación (abreviatura internacional de la revista, año de la publicación, la fecha y el identificador del objeto digital del documento) y el tipo de publicación.

Como se ha comentado, este formato de visualización de los resultados es el que PubMed utiliza por defecto pero se puede cambiar a través del despegable "Format". Para la extracción de los datos y la selección de los documentos de este trabajo se utilizó el formato de visualización "abstract", el cual muestra los datos básicos que se muestran con el formato "summary", como son el título, los autores, el identificador del objeto digital, el identificador de PubMed, los datos y de la publicación y, en el caso de utilizar el formato "abstract", también se muestra el resumen del documento.

La base de datos Cochrane utiliza, por defecto, un formato de visualización de resultados que contiene el título del artículo, el autor o autores del mismo, el año de publicación, la revista o página donde se publicó, la fecha en la que fue añadido dicho artículo a la biblioteca Cochrane y la fuente de la que procede el documento. Este fue el formato de visualización de resultados que se utilizó en el trabajo cuando se realizaron las búsquedas en Cochrane.

En Teseo, el formato de visualización contiene un único campo, el cual es el título de la tesis doctoral. Dicho título aparece en español y/o en inglés. Una vez seleccionada la tesis que se quiere examinar, aparecen más datos de la misma, como el autor y la fecha de lectura, entre otros.

RESULTADOS

La extracción de los artículos y documentos utilizados se hicieron a través de la base de datos de PubMed, Cochrane y Teseo.

En total se hicieron 6 búsquedas, dos búsquedas en cada una de las tres plataformas utilizadas.

La primera búsqueda que se realizó fue en la base de datos de PubMed y se utilizó el operador booleano "and" con las palabras claves "glaucoma" y "ocular surface". En esta primera búsqueda, el resultado inicial fue de 1043 artículos. Para este trabajo se requiere que los artículos sean lo más recientes posibles, es decir, publicados en los últimos diez años, por lo que se filtró y se obtuvieron 730 artículos. Además, otros de los criterios de inclusión es que tienen que ser documentos probados sobre humanos, por lo que también se filtró por especie, quedando un resultado final de 479 artículos.

En la segunda búsqueda que se realizó en PubMed se utilizaron los mismos criterios que en la anterior, pero con las palabras claves "glaucoma", "ocular surface" y "preservatives". El resultado inicial fue de 226 artículos, quedando en 191 con el filtrado de la fecha de publicación en 10 años. El resultado final, con el filtrado de especies, fue de 132 artículos.

La tercera búsqueda se realizó en la biblioteca Cochrane y las palabras claves que se utilizaron en la búsqueda fueron "glaucoma" y "ocular surface" utilizando el operador booleano "and". El resultado inicial de esta búsqueda fue de 155 artículos y filtrando para que solo se muestren los documentos de los últimos 10 años, quedó un resultado final de 105 artículos.

En la cuarta búsqueda que se realizó en Cochrane se utilizaron las palabras claves "glaucoma", "ocular surface" y "compliance treatment" con el operador booleano "and". El resultado fue de 7 artículos, de los cuales se excluyó uno debido a que no cumplía el criterio de ser un artículo publicado en los últimos 10 años. Por ello, el resultado final fue de 6 artículos, los cuales cumplían los criterios de inclusión anteriormente especificados.

La quinta búsqueda se realizó en la base de datos de tesis Doctorales (TESEO) con las palabras claves "glaucoma y superficie ocular". El resultado fue de una tesis pero se descartó puesto que su año de lectura fue del 1994 y el estudio fue realizado en cobayas, por lo que la tesis no cumplía los criterios de inclusión requeridos.

La última búsqueda se realizó en Teseo con la palabra claves "ocular surface" y se encontraron 5 tesis doctorales relacionadas con SO. Se descartaron 4 de las tesis debido a que no estaban relacionadas con el tema de este trabajo, quedando 1 tesis que realizó el trabajo sobre la evaluación de la SO en pacientes con tratamiento hipotensor tópico.

A través de las seis búsquedas realizadas en las distintas plataformas de búsqueda, se obtuvieron 700 artículos y 1 tesis doctoral, que cumplían los requisitos de ser documentos publicados en los últimos 10 años y tratan sobre seres humanos.

Una vez obtenido un número significativo de artículos se procedió a analizar dichos artículos examinando los resúmenes y abstract para observar si tenían relación con el tema que se trata en el trabajo. Además, se estudió si los artículos cumplían los criterios de inclusión y exclusión, como que tenían que ser documentos que contenían en el título, en el abstract y/o en el texto las palabras claves y si eran investigaciones clínicas, revisiones científicas, ensayos clínicos publicados en revistas científicas y tesis doctorales sobre el glaucoma y la alteración de la SO debido al tratamiento farmacológico.

En el análisis de la primera búsqueda que se realizó en PubMed se excluyeron 373 artículos que no cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Por lo que, el resultado final de los artículos que interesaban para el trabajo fueron 106 artículos.

En la segunda búsqueda en PubMed de los 132 artículos que se encontrando tras el filtrado se excluyeron 47 artículos que no cumplían los criterios, quedando un resultado final de 85 artículos. Cabe destacar que la mayoría de los artículos encontrados en esta búsqueda se encontraron también en la primera.

En la primera búsqueda realizada en Cochrane, cumplían los criterios de inclusión y exclusión 62 artículos de los 105 que se encontraron en la búsqueda inicial con los filtrados.

En la cuarta búsqueda que se realizó se encontraron 6 artículos de los cuales no se excluyó ninguno porque todos cumplían los criterios. Estos 6 artículos también fueron seleccionados en la tercera búsqueda, la cual también se realizó en Cochrane. También hay que señalar que 4 de los 6 artículos se encuentran en PubMed y se seleccionaron en la primera búsqueda realizada en la base de datos de PubMed.

Como se menciona anteriormente, se realizaron dos búsquedas en Teseo y en la primera búsqueda se encontró una tesis doctoral relacionada con el glaucoma pero no tenía relación con el tema que se trata en este trabajo, por lo que fue descartada.

En la última búsqueda realizada en Teseo se encontró una tesis doctoral relacionada con la alteración de la SO provocada por el tratamiento farmacológico del glaucoma.

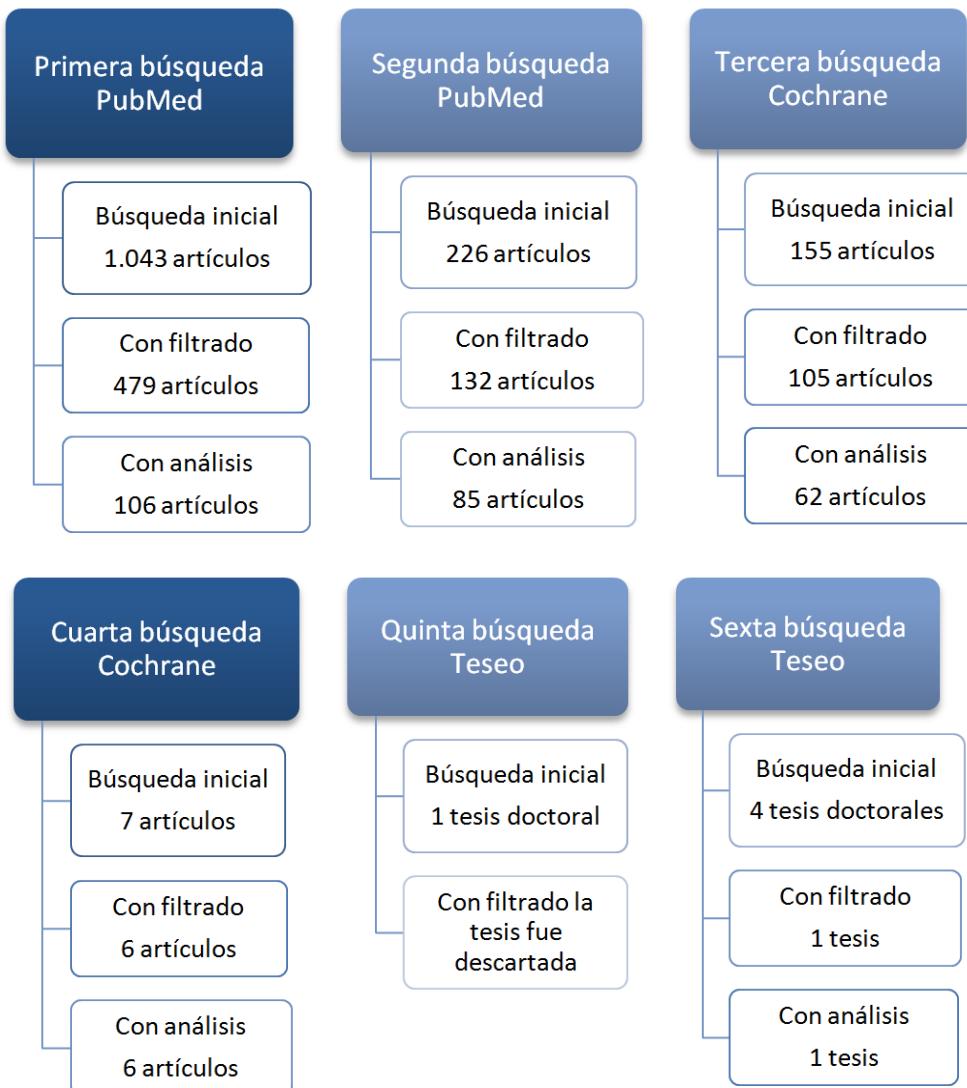


Fig. 03. Esquema sobre las búsquedas realizadas

Como se muestra en la Fig. 03, en una primera búsqueda, el total de artículos encontrados con el filtrado fueron 722, pero al analizar la búsqueda en profundidad se descartaron 463 artículos que no cumplieron alguno de los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, fueron 259 los artículos y una tesis doctoral que tenían relación con la alteración de la SO en pacientes con glaucoma.

De los 259 se escogieron 20 artículos para realizar la discusión del trabajo, lo cuales cumplían los criterios de inclusión especificados anteriormente. Estos artículos fueron seleccionados analizando el resumen o abstract de cada uno de ellos y se recogen en una tabla situada en el apartado anexos.

DISCUSIÓN

Consecuencias del tratamiento farmacológico en pacientes con glaucoma

En la actualidad, el método de elección para tratar el glaucoma es el tratamiento farmacológico. Este tratamiento incluye el empleo de medicamentos hipotensores tópicos como son los inhibidores tópicos de la anhidrasa carbónica, los análogos de prostaglandinas, antagonistas beta-adrenérgicos y agonistas alfa-adrenérgicos.

Existen numerosos estudios en los que se comparan los diversos efectos adversos producidos en las diferentes estructuras oculares y perioculares dependiendo del tipo de medicación hipotensora tópica que se paute al paciente.

Los antagonistas beta-adrenérgicos, o también denominados betabloqueantes, como el timolol y el betaxolol, pueden provocar efectos adversos sobre los párpados, el tejido orbitario, la vía lagrimal, la córnea, la conjuntiva y la película lagrimal.^{6,11}

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la dorzolamida y la brinzolamida, pueden producir alteraciones en los párpados, en el tejido periorbitario, en las vías lagrimales, en la conjuntiva y en la córnea.^{6,11}

Los efectos adversos oculares de los análogos de las prostaglandinas, como el latanoprost, travoprost, bimatoprost y tafluprost, tienen un impacto sobre los párpados, el área periorbitaria, las pestañas, la conjuntiva y la córnea.^{6,11}

En un estudio realizado por Di Staso et al.¹² sobre los daños producidos en la SO y las modificaciones de los anexos perioculares provocados por las prostaglandinas utilizadas en pacientes con glaucoma, se analizaron 70 artículos en los que se explican los cambios producidos por los medicamentos tópicos hipotensores.

En dichos artículos se describen los cambios producidos en la SO¹² y se observa que los análogos de las prostaglandinas pueden provocar los siguientes cambios:

- Epitelio conjuntival y modificación de las células caliciformes. Estás células son la fuente principal de mucoproteína de la SO y la disminución de la densidad de dichas células provoca sequedad ocular, inflamación conjuntival y fibrosis.
- Modificación de los microquistes epiteliales conjuntivales.
- Cambios en el tejido linfoide asociado a la conjuntiva, el cual forma la capa de protección inmunológica entre la SO y el exterior.
- Limbo esclerocorneal. Debido a los medicamentos tópicos se produce una alteración de la integridad del limbo esclerocorneal, puesto que estos medicamentos causan una deficiencia de las células madre limbales.

- Modificaciones en el epitelio corneal con una disminución ligera de la viabilidad celular y una reducción de la inervación corneal en el epitelio superficial. Dichas modificaciones se describen como efectos tóxicos adversos del conservante cloruro de benzalconio en el epitelio.
- Cambios en el estroma y el endotelio corneal. Se observa una activación de queratocitos estromales provocada por una inflamación, apoptosis y aumento de la actividad proteolítica. También se puede observar un incremento de la densidad de los queratocitos debido, entre otras causas, a la degradación del colágeno extracelular.

En numerosos estudios se ha demostrado que el uso prolongado del tratamiento, la alta exposición a los conservantes y el número de fármacos tópicos empleados simultáneamente, provocan mayor daño sobre la SO.⁶ La toxicidad provocada por los conservantes en el tejido ocular es acumulativa, por lo que el tratamiento con terapias combinadas con diversos medicamentos tópicos preservados y de uso prolongado tienen mayor porcentaje de presentar alteraciones en la SO, que pueden dar lugar a enfermedades como el SOS.^{13, 14}

Pérez-Bartolomé et al.¹⁴ compararon los pacientes con glaucoma bajo tratamiento hipotensor tópico y pacientes control sanos no tratados y llegaron a la conclusión de que los pacientes tratados tienen una puntuación más alta en la tinción corneal con fluoresceína y en el cuestionario de OSDI que el grupo control. Además, en los pacientes tratados se observó una reducción en el test TBUT y una disminución del menisco lagrimal. Cabe destacar que se mostró una mayor presencia de epiteliotropía en los pacientes tratados.

En otro estudio realizado por Konstas et al.¹³ se analizó la eficacia en 24 horas, la tolerabilidad y la salud de la SO con tafluprost sin conservantes y un régimen de triple fármaco que comprende tafluprost y combinación fija de dorzolamida/timolol. Dichas terapias se compararon evaluando la SO a través de pruebas como el TBUT, la tinción corneal con fluoresceína y el test de Schirmer I. En este estudio se llega a la conclusión que con la monoterapia de tafluprost se obtienen resultados significativamente mejores que con la triple terapia, puesto que en esta última empeoran los resultados de las pruebas, aunque, cabe destacar, que dichos resultados son mejores que con la terapia del latanoprost conservado. Como cabía esperar los efectos adversos sobre la SO son menores con la monoterapia de tafluprost que con el latanoprost conservado o el régimen de terapia triple, puesto que con estos últimos los pacientes referían ojos cansados y/o visión fluctuante.

A través de la lámpara de hendidura se pueden observar los signos¹¹ más frecuentes de las alteraciones de la SO, los cuales aparecen en los estudios halladas:

- Acumulación en la película lagrimal de la mucina contaminada con lípidos que se pueden observar como desechos que se mueven con cada parpadeo.
- En la lámpara de hendidura también se puede observar un valor patológico del volumen del menisco lagrimal, menor de 0.2 mm o ausente, que se encuentra entre la conjuntival bulbar y el borde palpebral inferior.

- La conjuntiva se puede mostrar con una leve queratinización o enrojecimiento. La hiperemia conjuntival es un efecto adverso común provocado por el tratamiento glaucomatoso crónico.
- En la córnea se pueden observar erosiones epiteliales puntiformes, filamentos y placas de moco que pueden provocar complicaciones como neovascularización corneal superficial periférica, desestructuración epitelial, lisis estromal, queratitis bacteriana y perforación ocular.
- Disfunción de las glándulas de Meibomio

Los medicamentos tópicos hipotensores provocan una pérdida de la glándula de Meibomio y una baja expresividad de la secreción. Estos medicamentos causan cambios morfológicos y una disfunción de las glándulas de Meibomio, que da lugar al SOS evaporativo.¹⁴

En la evaluación sobre los efectos de los medicamentos hipotensores tópicos en la SO¹⁵ se observó como dichos fármacos dan lugar una disfunción de las glándulas de Meibomio, puesto que el uso a largo plazo está asociado con cambios en la estructura y función de las glándulas de Meibomio. En dicho estudio realizado por Asiedu et al.¹⁵ se demostró que los pacientes con glaucoma tenían una calidad menor de las glándulas de Meibomio, un grosor más delgado de la capa lipídica y una menor secreción de la glándula meibomiana en comparación con el grupo control sano.

Diagnóstico y evaluación de las alteraciones de la SO

Uno de los métodos más utilizados en los estudios y ensayos clínicos para evaluar los síntomas característicos de las alteraciones de la SO es el cuestionario Ocular Surface Disease Index (OSDI). En el cuestionario OSDI se presentan doce preguntas sobre la calidad de vida de los pacientes en base a los diferentes síntomas que pueden provocar las alteraciones de la SO, con el objetivo de cuantificar el impacto que tiene la patología de la SO sobre la calidad óptica y la calidad de vida del paciente con preguntas sobre las molestias oculares y problemas en la visión que puede tener el paciente, actividades de la vida cotidiana del paciente y su estado ambiental.^{11,14}

En un estudio realizado por Asiedu et al.¹⁵ se llegó a la conclusión de que los sujetos que habían usado medicamentos tópicos contra el glaucoma durante un período más largo tenían una puntuación media de OSDI más alta en comparación con aquellos que habían usado estos medicamentos durante un período más corto. Es decir, la puntuación del test de OSDI se incrementa con la duración del tratamiento para el glaucoma.

En el estudio referente a los efectos de la osmoprotección sobre los síntomas, el daño ocular superficial y las modificaciones de la película lagrimal causadas por la terapia de glaucoma realizado por Monaco et al.¹⁶, se compararon dos fórmulas de lágrimas artificiales en pacientes glaucomatosos con ojo seco que estaban utilizando betabloqueantes o prostaglandinas.

Para ello, Monaco et al.¹⁶ evaluaron cuatro parámetros que analizan y estudian la SO. Uno de los parámetros analizados es el cuestionario de OSDI, en el que se observó que los pacientes que utilizaban betabloqueantes tienen síntomas ligeramente más graves de SOS y daño en la SO que los pacientes que utilizan los medicamentos análogos de las prostaglandinas. Esta conclusión también se pudo observar al analizar la tinción con verde lisamina, con la que se estudia la existencia de células epiteliales degeneradas, muertas y/o mucina.

En dicho estudio¹⁶ también se utilizó la microscopía confocal para evaluar la película lagrimal. Para ello se tomaron en cuenta cuatro parámetros cuantitativos y cualitativos de la película lagrimal. Dichos parámetros fueron la densidad de las áreas oscuras superficiales, la visualización de erosiones epiteliales corneales y/o cráteres de la película lagrimal, el aspecto de las células escamosas en la película lagrimal y las fisuras de la película lagrimal.

En el estudio se observó que al utilizar las lágrimas artificiales disminuyeron las áreas oscuras superficiales, las fugas y se mejora la distribución de la lágrima en las áreas oscuras superficiales, por lo que se llega a la conclusión de que la calidad de la película lagrimal mejora con la utilización de cualquiera de las dos fórmulas de lágrimas artificiales.

Saini et al.¹⁷ realizaron un estudio donde evaluaron los cambios en la SO y su correlación con la capa central de fibras nerviosas subbasal corneal en pacientes con glaucoma crónico. En dicho estudio se utilizaron como pruebas diagnósticas el tiempo de ruptura con fluoresceína, el test de Schirmer I, las tinciones, el cuestionario de OSDI y el análisis de la densidad de la capa de fibras nerviosas subbasal central por microscopía confocal. Mediante la evaluación y el análisis de los resultados se llega a la conclusión de que los cambios en la SO y la terapia antiglaucoma inducida por ojo seco se asocian con disminución de la capa central de fibras nerviosas subbasal corneal en los ojos con medicamentos hipotensores tópicos a largo plazo. Se llegó a esta conclusión puesto que los valores medios de las pruebas de evaluación de la SO mostraron diferencias significativas entre el grupo antiglaucoma y el grupo control.

Conservantes

Entre los factores de riesgo más comunes de las alteraciones de la SO se encuentran los conservantes, que son sustancias que preservan los medicamentos tópicos protegiendo al fármaco de microorganismos exteriores. Existen estudios en los que se analizan los efectos secundarios de los conservantes sobre la SO, como el cloruro de benzalconio (BAK), que es el conservante más utilizado en los envases multidosis de los fármacos oftálmicos, y se llega a la conclusión de que causa una gran toxicidad en la SO. Incluso se ha demostrado que no se requiere dicho conservante para una penetración adecuada del medicamento, puesto que hay conservantes menos perjudiciales para la SO y que tienen la misma eficacia, como el polyquaternium (PQ).¹⁸

Saini et al.¹⁷ realizaron un estudio donde se comprobó que la utilización durante un largo periodo de tiempo de medicamentos tópicos hipotensores que llevan en su composición conservantes como el BAK, producen modificaciones inflamatorias en las conjuntiva subepitelial, muerte de las células corneales tanto de las capas superficiales como de las más profundas, induce procesos inflamatorios en las células epiteliales del cristalino incrementando la formación de cataratas y riesgo de edema macular cistoide.

Además, dicho conservante es tóxico para las células de la malla trabecular, puesto que provoca una disminución en el número de células, en su crecimiento y desarrollo, altera su morfología y produce una alta tasa de destrucción y muerte de dichas células. Incluso se ha llegado a encontrar acumulación de BAK en la malla trabecular tras años de tratamiento tópico para el glaucoma conservado en BAK.¹⁷

Debido a las propiedades de BAK puede provocar efectos adversos en la capa de lípidos de la película lagrimal, por lo que se puede observar una reducción en el tiempo de ruptura de la lágrima y una disminución del número de células caliciformes y producción de mucina.¹⁷ La alteración de la capa lipídica provoca una inestabilidad de la película lagrimal, que puede producir inflamación de la SO y metaplasia conjuntival.¹⁸

En resumen, los efectos perjudiciales que puede provocar la utilización del conservante BAK son inestabilidad de la película lagrimal, apoptosis epitelial corneal y conjuntival, aumento de la osmolaridad lagrimal, hiperemia conjuntival, disfunción de la glándula meibomiana y deterioro de los tejidos oculares más profundos.¹³ Estas alteraciones se pueden diagnosticar a través de distintos test, en los que se puede observar un aumento significativo de tinción corneal, una reducción del TBUT o una disminución significativa del tiempo al realizar el test de Schrimer I. Incluso, al realizar el cuestionario OSDI, los pacientes tendrían una puntuación final a partir del 13, lo que significa que existe sintomatología de la alteración producida en la SO.

Ramli et al.¹⁹ realizaron un estudio, donde se analizó el efecto de la polifarmacia y los conservantes en pacientes con glaucoma, y se observó que, los valores obtenidos en las diferentes pruebas realizadas, se presentaron anormales en los pacientes que había utilizado el medicamento tópico con conservante. En el análisis de la tinción corneal se observó que los sujetos con glaucoma que se tratan con medicamentos hipotensores tópicos mostraron alguna forma de epiteliotropía corneal o patología corneal. El efecto de los conservantes causa inestabilidad de la película lagrimal o lisis de las células epiteliales corneales que puede provocar una queratopatía punteada superficial.

Sin embargo, según el estudio realizado por Wong et al.²⁰, sugieren la posibilidad de utilizar un medicamento hipotensor tópico diferente que tenga el mismo efecto en el control y la reducción de la PIO, pero que se encuentre bajo en conservantes para poder conseguir una disminución en los síntomas y daño provocado en la SO. En dicho estudio²⁰, los pacientes que habían utilizado tafluprost bajo en conservantes, en vez de latanoprost rico en conservantes de BAK, refirieron una mejora significativa en los síntomas y molestias que les causaba el latanoprost. Se observaron mejoras en los resultados después de utilizar el nuevo fármaco, el tafluprost bajo en conservantes. Se pudo observar en las tinciones mejorando después de un mes utilizando dicho fármaco y siguieron mejorando hasta el tercer mes. También se pudo ver mejoría en el TBUT y la hiperemia que presentaba el paciente con el latanoprost rico en conservantes. Esto sugiere que el cambio de medicamento tópico reduce las manifestaciones clínicas significativamente y tiene la misma eficacia en el objetivo del tratamiento para controlar y reducir la PIO.²⁰

En un ensayo clínico realizado por Asiedu et al.¹⁵, los pacientes experimentaron una disminución en los síntomas oculares con timolol sin conservantes en comparación con los sujetos con timolol conservado. Se ha demostrado que el uso de timolol no conservado mejora la homeostasis de la película lagrimal en pacientes con glaucoma con integridad alterada de la SO.

En el estudio realizado por Sezgin Akçay et al.²¹ en el que se compara los efectos tóxicos provocados en la SO del travoprost conservado en BAK con la misma solución oftálmica de travoprost pero conservado en polyquaternium-1 o polyquad (PQ). La comparación se realizó utilizando pruebas comparativas como la citología de impresión, la prueba de Schirmer I, el tiempo de ruptura lagrimal y el cuestionario de OSDI. En el estudio se llega a la conclusión de que el PQ tiene una eficacia en el tratamiento hipotensor y contra los microorganismos similar al BAK, pero se ha demostrado que el PQ es menos lesivo para la SO y mejor tolerado, dando menor tasa de signos y síntomas en los pacientes. Se llega a dicha conclusión puesto que la citología de impresión y el cuestionario OSDI se observaron significativamente más altos en el grupo que utilizaba el medicamento conservado en BAK. Sin embargo, en el test de Schirmer y en el TBUT no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos.

Otro conservante con menor tasa de toxicidad en la SO es el conservante SofZia. Crichton et al.²² compararon la tolerabilidad de la SO de bimatoprost y latanoprost preservados con BAK y travoprost preservado con sofZia. Sin embargo, en dicho estudio no se observan diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos que pueden producir los tres medicamentos tópicos utilizados. A los 3 meses de tratamiento, no se observaron diferencias significativas en las medidas clínicas de tolerabilidad de la SO, incluyendo hiperemia, tinción corneal o TBUT, a pesar de las diferencias en el tipo de conservante.

Sin embargo, existe un estudio realizado por Asiedu et al.¹⁵ donde se documenta como, después de cambiar el tratamiento de travoprost conservado con BAK a travoprost conservado con SofZia, la aparición de epiteliotipia disminuyó significativamente. El TBUT y la queratitis puntual superficial mejoraron significativamente en el grupo de travoprost.

Según el estudio realizado por Kastelan et al.²³ se demuestra que la probabilidad de efectos adversos aumenta con la terapia con múltiples medicamentos e instilaciones por día, particularmente cuando se considera que aquellos que contienen conservantes pueden acumularse en el tejido ocular y, por lo tanto, el cumplimiento es insuficiente en muchos pacientes. Las combinaciones fijas pueden ser una alternativa para mantener un control adecuado de la PIO y mejorar el cumplimiento puesto que la terapia de una sola gota es simple y flexible para los pacientes, minimizando el uso de conservantes.

Calidad óptica

En los 20 artículos seleccionados en esta revisión bibliográfica, no se ha encontrado nada que relacione el tratamiento tópico para el glaucoma y la calidad visual, puesto que dichos artículos se han centrado en las patologías que se pueden producir en la SO debido al tratamiento tópico y la utilización de conservantes, que en cómo afectan dicho tratamiento o las alteraciones en la calidad visual del paciente.

El único dato que fue encontrado en la tesis doctoral realizada por Pérez Bartolomé¹¹, en la cual comenta la disminución de calidad óptica y calidad de vida del paciente a causa de la alteración de la dispersión de la luz intraocular provocada por las diferentes alteraciones y enfermedades que se pueden producir en la SO debido al uso de medicamentos hipotensores tópicos. El aumento de la dispersión puede ser producido por numerosas alteraciones oculares, en las que se puede observar inestabilidad de la película lagrimal, alteración corneal e hiperemia o enrojecimiento ocular.¹¹

Calidad de vida

Como se ha observado en apartados anteriores, el cuestionario de OSDI se ha utilizado en numerosos estudios como test subjetivo. La calidad de vida se puede determinar con el uso de dicho cuestionario, el cual podría ser un reflejo de la calidad de vida de los pacientes. Este cuestionario se utiliza para cuantificar el impacto de las diversas alteraciones que se pueden producir en la SO en la calidad de vida relacionada con la calidad óptica.

En el estudio realizado por Pérez-Bartolomé et al.¹¹ se llega a la conclusión de que el SOS se puede considerar responsable del mal cumplimiento del tratamiento y del empeoramiento de la calidad de vida del paciente debido a los síntomas que acompañan a dicha enfermedad. El SOS causa un impacto considerable en la calidad de vida del paciente, que debido a los síntomas puede dar lugar a un bajo rendimiento visual que provoca una disminución de las actividades diarias como puede ser leer, trabajar con el ordenador o conducir.

Tanto los tratamientos para el glaucoma como la posibles alteraciones que se pueden producir en la SO disminuyen la calidad de vida del paciente. Como se puede observar en los resultados del cuestionario OSDI, los pacientes refieren que la presencia de una enfermedad o patología de la SO influye negativamente en la calidad de vida.

Como se ha podido observar en los artículos de la revisión bibliografía, el cuestionario de OSDI está aumentando en los pacientes con glaucoma y tratamiento hipotensor tópico. Esto se debe tener en cuenta, puesto que, como se ha comentado anteriormente, tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIONES

En la actualidad, es evidente que existe una relación entre el glaucoma y las enfermedades de la SO que provocan los medicamentos tópicos hipotensores para tratar dicha enfermedad. El propósito principal del tratamiento es proteger la función visual del paciente para que pueda realizar las actividades básicas diarias logrando la menor tasa de efectos adversos sobre la SO. Dicho objetivo es una consideración importante para los pacientes y médicos.

Tras numerosas revisiones clínicas y estudios se llega a la conclusión de que es necesario disminuir o evitar la exposición a los conservantes que se utilizan en los envases multidosis del tratamiento farmacológico a largo plazo, puesto que, existen evidencias de que dichos conservantes provocan efectos adversos en la SO, que pueden dar lugar a enfermedades y patologías que serán necesarias tratar.

En numerosos estudios se ha observado que, los pacientes que se median con fármacos tópicos sin conservantes o con conservantes menos tóxicos como el PQ, se reducen aproximadamente la mitad de los síntomas y signos de las alteraciones que se pueden producir en la SO en comparación con los pacientes que utilizan medicamentos tópicos conservados en BAK. Es decir, la frecuencia de los síntomas oculares y los signos de irritación de la SO son mayores en pacientes tratados con gotas para los ojos preservadas que sin conservantes. Incluso, pacientes con alteraciones y patologías de la SO refieren mejoría significativa en los síntomas, signos y tolerabilidad de los medicamentos tópicos sin conservantes o con conservantes menos tóxicos.

Como se demuestra en numerosos artículos y estudios, la administración de lágrimas artificiales mejora significativamente los síntomas, el daño corneal invertido, las alteraciones en la SO y la calidad de la película lagrimal.

Se deberían estudiar e investigar nuevas formas de suministrar dichos medicamentos para conseguir reducir al máximo la toxicidad y las alteraciones que se pueden producir en la SO. Algunas de estas formas pueden ser las lentes de contacto cargadas con fármacos, es decir, formas de liberación sostenida que permiten la liberación en depósito de medicamentos para el glaucoma.

Con la mejora de los síntomas y molestias que causan algunos medicamentos tópicos ricos, se consigue que el paciente tenga una calidad óptica y calidad de vida mucho mejor y, por ello, no opte por interrumpir con el tratamiento y cumpla con el régimen prescrito por el oftalmólogo.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] European Glaucoma Society. Terminología y Pautas para el Glaucoma, 2014, 4^a Edición. Savona, Italia: SvetPrint.
- [2] Kim, K. and Park, K. Update on the Prevalence, Etiology, Diagnosis, and Monitoring of Normal-Tension Glaucoma. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 2016, 5(1), pp.23-31.
- [3] Tham, Y., et al. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*, 2014, 121(11), pp.2081-2090.
- [4] Weinreb, R., Aung, T. and Medeiros, F. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. *JAMA*, 2014, 311(18), pp.1901-1911.
- [5] Glaucoma Research Foundation. n.d. Tipos De Glaucoma. [online] Available at: <<https://www.glaucoma.org/es/tipos-de-glaucoma.php>> [Accessed 25 March 2020].
- [6] Zhang, X., et al. Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, 2019, 45(1), pp.11-18.
- [7] Willcox, M., et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The Ocular Surface*, 2017, 15(3), pp.366-403.
- [8] Craig, J., et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*, 2017, 15(3), pp.276-283.
- [9] Sedlak, L., et al. Effect of Topical Prostaglandin F2 α Analogs on Selected Oxidative Stress Parameters in the Tear Film. *Medicina*, 2019, 55(7), p.366.
- [10] Suresh, K., et al. Ocular Surface Disease with BAK preserved Travoprost and Polyquaternium 1(Polyquad) preserved Travoprost. *Romanian journal of ophthalmology*, 2019, 63(3), pp.249-256.
- [11] Pérez Bartolomé, F., 2018. Evaluación De La Superficie Ocular En Pacientes Con Tratamiento Hipotensor Tópico. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
- [12] Di Staso, S., et al. In Vivo Analysis of Prostaglandins-induced Ocular Surface and Periocular Adnexa Modifications in Patients with Glaucoma. *In Vivo*, 2018, 32(2), pp.211-220.
- [13] Konstas, A., et al. 24-Hour Efficacy and Ocular Surface Health with Preservative-Free Tafluprost Alone and in Conjunction with Preservative-Free Dorzolamide/Timolol Fixed Combination in Open-Angle Glaucoma Patients Insufficiently Controlled with Preserved Latanoprost Monotherapy. *Advances in Therapy*, 2017, 34(1), pp.221-235.

- [14] Pérez Bartolomé, F., et al. Ocular Surface Disease in Patients under Topical Treatment for Glaucoma. European Journal of Ophthalmology, 2017, 27(6), pp.694-704.
- [15] Asiedu, K. and Abu, S. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review. Journal of Current Ophthalmology, 2019, 31(1), pp.8-15.
- [16] Monaco, G., et al. Effects of Osmoprotection on Symptoms, Ocular Surface Damage, and Tear Film Modifications Caused by Glaucoma Therapy. European Journal of Ophthalmology, 2011, 21(3), pp.243-250.
- [17] Saini, M., et al. Ocular surface evaluation in eyes with chronic glaucoma on long term topical antiglaucoma therapy. International Journal of Ophthalmology, 2017, 10(6), pp.931-938.
- [18] Potop, V. Ocular surface - a complex and vulnerable adoptive environment for topical glaucoma treatment. Romanian Journal of Ophthalmol, 2016, 30(3), pp. 153-157.
- [19] Ramli, N., et al. Ocular Surface Disease in Glaucoma. Optometry and Vision Science, 2015, 92(9), pp.e222-e226.
- [20] Wong, T., Aung, T. and Ho, C. Ocular surface status in glaucoma and ocular hypertension patients with existing corneal disorders switched from latanoprost 0.005% to tafluprost 0.0015%: comparison of two prostaglandin analogues with different concentrations of benzalkonium chloride. Clinical & Experimental Ophthalmology, 2018, 46(9), pp.1028-1034.
- [21] Sezgin Akçay, B., et al. Effects of Polyquaternium- and Benzalkonium-Chloride-Preserved Travoprost on Ocular Surfaces: An Impression Cytology Study. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 2014, 30(7), pp.548-553.
- [22] Crichton, A., et al. Ocular Surface Tolerability of Prostaglandin Analogs and Prostamides in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension. Advances in Therapy, 2013, 30(3), pp.260-270.
- [23] Kaştelan, S., et al. How Ocular Surface Disease Impacts the Glaucoma Treatment Outcome. BioMed Research International, 2013, pp.1-7.

ANEXOS

Anexo1. Artículos seleccionados para la realización de la revisión bibliográfica

Tras el proceso de análisis y selección de los artículos encontrados en las diferentes búsquedas que se realizaron, la revisión bibliográfica consta de 20 artículos. Dichos artículos se recogen en la siguiente tabla, ordenados por el año de publicación, de forma creciente.

Título	Autor/es	Año de publicación
Effects of osmoprotection on symptoms, ocular surface damage, and tear film modifications caused by glaucoma therapy	Monaco et al.	2011
Influence of BAK-Preserved Prostaglandin Analog Treatment on the Ocular Surface Health in Patients with Newly Diagnosed Primary Open-Angle Glaucoma	Tomić et al.	2013
Ocular Surface Tolerability of Prostaglandin Analogs and Prostamides in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension	C. S. Crichton et al.	2013
How Ocular Surface Disease Impacts the Glaucoma Treatment Outcome	Kastelan et al.	2013
Effects of Polyquaternium- and Benzalkonium-Chloride-Preserved Travoprost on Ocular Surfaces: An Impression Cytology Study	Sezgin Akçay et al.	2014
Ocular Surface Disease in Glaucoma: Effect of Polypharmacy and Preservatives	Ramli et al.	2015
Preservative-free bimatoprost 0.03% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension in clinical practice	Pillunat et al.	2016
Ocular surface - a complex and vulnerable adoptive environment for topical glaucoma treatment	Vasile Potop	2016

24-Hour Efficacy and Ocular Surface Health with Preservative-Free Tafluprost Alone and in Conjunction with Preservative-Free Dorzolamide/Timolol Fixed Combination in Open-Angle Glaucoma Patients Insufficiently Controlled with Preserved Latanoprost Monotherapy	Konstas et al.	2017
Ocular surface disease in patients under topical treatment for glaucoma	Pérez-Bartolomé et al.	2017
Effects of Anti-Glaucoma Medications on the Ocular Surface (BAK)	Pedram Hamrah	2017
Ocular surface evaluation in eyes with chronic glaucoma on long term topical antiglaucoma therapy	Saini et al.	2017
Tesis Doctoral: Evaluación de la superficie ocular en pacientes con tratamiento hipotensor tópico	Francisco Pérez-Bartolomé	2018
Preservatives in glaucoma medication	Steven et al.	2018
Ocular surface status in glaucoma and ocular hypertension patients with existing corneal disorders switched from latanoprost 0.005% to tafluprost 0.0015%: comparison of two prostaglandin analogues with different concentrations of benzalkonium chloride	T Wong et al.	2018
In Vivo Analysis of Prostaglandins-induced Ocular Surface and Periocular Adnexa Modifications in Patients with Glaucoma	Di Staso et al.	2018
Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications: A Clinical Approach	Zhang et al.	2019
Effect of topical glaucoma medication on tear lipid layer thickness in patients with unilateral glaucoma	Lee et al.	2019
The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review	Asiedu et al.	2019
Ocular Surface Analysis and Automatic Non-Invasive Assessment of Tear Film Breakup Location, Extension and Progression in Patients With Glaucoma	Guarnieri et al.	2020