

Constanza Caramello Álvarez

Evaluación de la superficie ocular  
tras tratamiento con calor y  
masaje palpebral en pacientes con  
disfunción de glándulas de  
meibomio: análisis de pruebas  
clínicas y parámetros  
automatizados

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Mateo Orobia, Antonio J.  
Cristóbal Bescós, José Ángel

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



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones



Tesis Doctoral

**EVALUACIÓN DE LA SUPERFICIE  
OCULAR TRAS TRATAMIENTO CON  
CALOR Y MASAJE PALPEBRAL EN  
PACIENTES CON DISFUNCIÓN DE  
GLÁNDULAS DE MEIBOMIO:  
ANÁLISIS DE PRUEBAS CLÍNICAS Y  
PARÁMETROS AUTOMATIZADOS**

Autor

Constanza Caramello Álvarez

Director/es

Mateo Orobia, Antonio J.

Cristóbal Bescós, José Ángel

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2017



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**EVALUACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR TRAS  
TRATAMIENTO CON CALOR Y MASAJE PALPEBRAL EN  
PACIENTES CON DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS DE MEIBOMIO.  
ANÁLISIS DE PRUEBAS CLÍNICAS Y PARÁMETROS  
AUTOMATIZADOS.**

TESIS DOCTORAL

**Constanza Caramello Álvarez**

DIRECTORES

**Antonio J. Mateo Orobia**

**José Ángel Cristóbal Bescós**

ZARAGOZA, 2017



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA**



**Universidad  
Zaragoza**





D. José Ángel Cristóbal Bescós, Profesor asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, y Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Quirón de Zaragoza;

Y

D. Antonio J. Mateo Orobía, Colaborador Docente Extraordinario de Oftalmología en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, y Facultativo Especialista de Área de Oftalmología en la Unidad de Córnea y Superficie Ocular del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza,

en calidad de directores de esta Tesis Doctoral,

CERTIFICAN QUE:

El trabajo de investigación titulado: **“Evaluación de la superficie ocular tras tratamiento con calor y masaje palpebral en pacientes con disfunción de glándulas de meibomio. Análisis de pruebas clínicas y parámetros automatizados”**, ha sido realizada por D<sup>a</sup>Constanza Caramello Álvarez, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra, y reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa, en su día, ante el tribunal correspondiente.



Y para que así conste, firmamos este certificado, en Zaragoza, a 8 de Mayo de 2017.

Fdo. Dr.D.José Ángel Cristóbal Bescós

Fdo.Dr.D.Antonio J. Mateo Orobia



*La autora manifiesta no tener ningún interés comercial ni vínculo económico con los medios técnicos empleados en la realización de este trabajo.*



## ***AGRADECIMIENTOS***

*A mis directores,*

Al Dr. Antonio Mateo, por iniciar este proyecto, por contagiarme su entusiasmo, por guiarme en mis primeros pasos y por ser un pilar esencial en mi formación. Gracias por ser tan admirable maestro.

Al Dr. José Ángel Cristóbal, por sus enseñanzas, por sus consejos y por su apoyo constante.

*A la unidad de función visual del Hospital Nuestra Señora de Gracia,*

Al Profesor Luis Pablo y al Dr. Vicente Polo, por brindarme la oportunidad de realizar este estudio con los sistemas de evaluación más avanzados.

Al personal, por su colaboración y amabilidad.

A Alejandro Blasco, por su contribución en el proyecto y su paciencia.

*A mis compañeros y amigos de profesión,*

*con quienes he crecido tanto profesional como personalmente,*

Al Dr. Javier Ascaso, por su apoyo en esta nueva etapa,

Al Dr. Enrique Mínguez, por ser un cimiento fundamental de nuestro equipo,

A la Dra. María Ángeles Del Buey, por su optimismo y dedicación,

A Paula Casas, por brindarme su ayuda innumerables veces,

Y a ti Laurita, porque tu sonrisa me acompañará siempre.





*Ya mi familia,*

Gracias a mi padre, por inculcarme valores de sacrificio y superación diarios, por animarme a mejorar cada día.

Gracias a mi madre, por darme la confianza y por su entrega.

Gracias a mi bebé, Carlota, por ser la razón de mi perseverancia y la fuente de mi inspiración.

Y especialmente, gracias a ti, Fernando, por tu apoyo incondicional y por tu comprensión. Por contagiarme tu fortaleza y tu amor por la vida, por iluminarme. Este proyecto y todo mi esfuerzo, te lo dedico a ti.



*A veces sentimos que lo que hacemos es tan sólo una gota en el mar, pero  
el mar sería menos si le faltara una gota.*

Madre Teresa de Calcuta



# **INDICE Y ABREVIATURAS**



<b>1.</b>	<b>INDICE DE TABLAS</b>	<b>25</b>
<b>2.</b>	<b>INDICE DE ILUSTRACIONES</b>	<b>31</b>
<b>3.</b>	<b>INDICE DE GRÁFICAS</b>	<b>35</b>
<b>4.</b>	<b>ABREVIATURAS</b>	<b>41</b>
<b>5.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DEL TEMA</b>	<b>47</b>
<b>6.</b>	<b>OBJETIVO DEL ESTUDIO</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>HIPÓTESIS DEL TRABAJO</b>	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>59</b>
<b>8.1.</b>	<b>LA DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS DE MEIBOMIO</b>	<b>59</b>
8.1.1.	INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN:	59
8.1.2.	PREVALENCIA	62
8.1.3.	FACTORES DE RIESGO:	65
-	Factores de riesgo oftalmológicos:	65
-	Factores de riesgo sistémicos:	66
-	Factores de riesgo farmacológicos:	68
-	Factores de riesgo ambientales:	68
-	DGM y lentes de contacto:	69
8.1.4.	CLASIFICACIÓN:	70
8.1.5.	FISIOPATOLOGÍA:	72
8.1.6.	DIAGNÓSTICO:	83

- SINTOMATOLOGÍA	83
- SIGNOS CLÍNICOS	86
<i>Alteración de la morfología y función de las GM</i>	87
MEIBOGRAFÍA:	87
MICROSCOPIA CONFOCAL:	91
<i>Alteración de la secreción meibomiana</i>	93
<i>Alteraciones en la morfología del borde palpebral</i>	94
- EVALUACIÓN FUNCIONAL	95
<i>Tiempo de ruptura lagrimal (BUT: break-up time)</i>	95
<i>Osmolaridad lagrimal</i>	98
<i>Meniscometría</i>	99
<i>Test de Schirmer</i>	101
<i>Interferometría</i>	103
8.1.7. COMPLICACIONES	106
8.1.8. TRATAMIENTO	108
- Higiene, calentamiento palpebral y masaje	111
- Lágrimas artificiales	114
- Antibióticos	115
- Aceite del árbol del té	117
- Corticoides	118
- Inmunomoduladores:	119
CICLOSPORINA	119
N-ACETILCISTEÍNA	120
- Suplementos de Omega-3.	121
- Sondaje glandular	122
- Luz pulsada intensa	123
<b>8.2. CALIDAD VISUAL</b>	<b>124</b>
8.2.1. Etapa óptica de la visión	124
8.2.2. Límite neural	125
8.2.3. Aberrometría.	126



8.2.4.	Polinomios de Zernicke	131
8.2.5.	Parámetros de análisis de la función visual	136
8.2.6.	Optical Quality Analisis System	138
8.2.7.	Parámetros de medición del OQAS.	139
<b>9.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>147</b>
<b>9.1.</b>	<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>147</b>
<b>9.2.</b>	<b>TAMAÑO MUESTRAL</b>	<b>147</b>
<b>9.3.</b>	<b>SELECCIÓN DE PACIENTES</b>	<b>149</b>
<b>9.4.</b>	<b>RECLUTAMIENTO, PREPARACIÓN Y PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN</b>	<b>151</b>
9.4.1.	PRIMERA VISITA	152
-	ANAMNESIS	152
-	OSMOLARIDAD LAGRIMAL	152
-	CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA	153
-	AGUDEZA VISUAL	154
-	KERATOGRAPH5M (OCULUS®)	154
-	MEDICIÓN DEL TBUT.	160
-	TINCIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR	161
-	TEST DE SCHIRMER	163
-	PRESIÓN INTRAOCULAR	163
-	ESTUDIO DE LA FUNCIÓN DE LAS GM	163
-	MARGEN PALPEBRAL	164
9.4.2.	SEGUNDA VISITA	165
-	ABERROMETRÍA	165
-	OQAS II	169
-	REALIZACIÓN DE CALOR Y MASAJE PALPEBRAL	170
9.4.3.	TERCERA VISITA	171
<b>9.5.</b>	<b>RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:</b>	<b>174</b>
<b>9.6.</b>	<b>DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO</b>	<b>176</b>

<b>10. RESULTADOS</b>	<b>181</b>
<b>10.1. Análisis descriptivo de la población a estudio</b>	<b>181</b>
10.1.1. Sexo	181
10.1.2. Edad	182
10.1.3. Sintomatología	183
<b>10.2. Análisis de parámetros de evaluación de la superficie ocular y de calidad visual pre y post tratamiento.</b>	<b>185</b>
10.2.1. Análisis de la osmolaridad lagrimal	185
10.2.2. Análisis de cuestionarios de calidad de vida	186
10.2.3. Análisis de medidas automatizadas de parámetros de evaluación de la superficie ocular (Keratograph5M®)	189
10.2.4. Análisis de parámetros de evaluación del estado de la superficie ocular y de la función de las GM.	192
10.2.5. Análisis de parámetros de calidad visual por OQASII	194
10.2.6. Análisis de parámetros de calidad visual con el aberrómetro KR-1W (TOPCON).	199
- HOA CORNEALES con una pupila de 4mm	201
- ABERRACIONES CORNEALES de 3er orden con una pupila de 4mm	203
- ABERRACIONES CORNEALES de 4to orden con una pupila de 4mm	205
- HOA CORNEALES con una pupila de 6mm	207
- ABERRACIONES CORNEALES de 3er orden con una pupila de 6mm	209
- ABERRACIONES CORNEALES de 4to orden con una pupila de 6mm	211
10.2.7. Análisis de calidad visual por subgrupos	213
<b>10.3. CORRELACIONES</b>	<b>214</b>
10.3.1. Correlaciones de los cuestionarios de calidad de vida con parámetros de evaluación de la superficie ocular:	214
10.3.2. Correlaciones de los parámetros de análisis automatizados con Keratograph5M y pruebas clínicas:	225
10.3.3. Correlaciones entre parámetros de medición con Keratograph5M y parámetros de análisis de calidad visual:	229

10.3.4.	Correlaciones de pruebas clínicas y calidad visual.	236
10.3.5.	Correlaciones del área glandular con parámetros de medición del estado de la superficie ocular:	244
10.3.6.	Correlaciones del área glandular con parámetros de medición de calidad visual:	251
10.3.7.	Correlaciones entre parámetros de medición de calidad visual con OQAS y con aberrometría:	259
<b>10.4.</b>	<b>Análisis de agudeza visual, PIO y topografía corneal.</b>	<b>260</b>
<b>11.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>265</b>
11.1.	Discusión de datos demográficos de la muestra	265
11.2.	Discusión del tamaño muestral	269
11.3.	Discusión de resultados de cuestionarios de calidad de vida	273
11.4.	Discusión sobre resultados de osmolaridad	277
11.5.	Discusión sobre parámetros clínicos clásicos de evaluación del estado de la superficie ocular	278
11.6.	Discusión sobre la correlación de nuestros resultados con otros estudios similares	280
11.7.	Discusión sobre parámetros clínicos automatizados de evaluación del estado de la superficie ocular mediante Keratograph5M.	290
11.8.	Discusión sobre parámetros de evaluación de calidad visual aportados por OQAS y aberrometría	292
11.9.	Discusión sobre la máscara de calor utilizada en el estudio y parámetros de seguridad de la misma	302
<b>11.10.</b>	<b>CORRELACIONES</b>	<b>302</b>
11.10.1.	Discusión sobre correlaciones entre los cuestionarios de calidad de vida y parámetros de evaluación de la superficie ocular	302

11.10.2. Discusión sobre la correlación entre parámetros de medición automatizados con Keratograph5M y parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular	309
11.10.3. Discusión sobre la correlación entre parámetros de medición automatizados con Keratograph5M y parámetros de evaluación de la calidad visual.	310
11.10.4. Discusión sobre la correlación entre pruebas clínicas y parámetros de análisis de la calidad visual.	314
11.10.5. Discusión de correlaciones del área glandular con parámetros de medición del estado de la superficie ocular.	318
11.10.6. Discusión de correlaciones del área glandular con parámetros de medición de calidad visual:	321
11.10.7. Discusión sobre correlaciones entre parámetros de medición de calidad visual con OQASII y con aberrometría.	323
<b>12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>327</b>
<b>13. CONCLUSIONES</b>	<b>333</b>
<b>14. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>337</b>

## 1. INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación DGM <sup>2</sup> (Nelson) .....	71
Tabla 2: Esquema de la relación entre color y grosor de la capa lipídica lagrimal de Korb/Guillon. ....	82
Tabla 3: Cuestionario OSDI.....	85
Tabla 4. Fórmula matemática cálculo OSDI y gravedad según puntuación .....	86
Tabla 5: <i>Meiboscore</i> . 0, área glandular sin alteración; 1, alteración glandular <33%; 2, alteración glandular 33-66%; 3, alteración glandular >66%. ....	88
Tabla 6: <i>Meibograde</i> . ....	89
Tabla 7: Algoritmo terapéutico de la DGM. ....	110
Tabla 8: Criterios diagnósticos de inclusión y exclusión del estudio. ....	150
Tabla 9: Análisis del área glandular por Meibografía con infrarrojos y el programa de análisis fotográfico Image J. ....	159
Tabla 10: Análisis del BUT con fluoresceína. ....	160
Tabla 11: Escala NEI/ Industry workshop. ....	161
Tabla 12: Escala Oxford para la tinción de la superficie ocular. ....	162
Tabla 13: Escala de Van Bijsterveld .....	162
Tabla 14: Estudio de la función de las GM .....	164
Tabla 15: Parámetros de análisis de aberrometría .....	166

Tabla 16: Esquema protocolo de exploración visita primera. ....	172
Tabla 17: Esquema protocolo de exploración visita segunda.....	172
Tabla 18: Esquema protocolo de exploración visita tercera.....	173
Tabla 19: Frecuencia y porcentaje de hombres y mujeres .....	181
Tabla 20: Edad mínima, máxima, media y desviación típica (DT) .....	182
Tabla 21: Puntuación, número y porcentaje de pacientes en los cuestionarios OSDI y SANDE.....	183
Tabla 22: Media y DT de la osmolaridad lagrimal (OSM).....	185
Tabla 23: Media y DT de las puntuación en los cuestionarios de calidad de vida: OSDI, SANDE frecuencia (SANDEFRE) y SANDE gravedad (SANDEGRA).....	186
Tabla 24: Media y DT de la puntuación de las variables obtenidas mediante Keratograph5M.....	189
Tabla 25: Media y DT de la puntuación de las variables obtenidas en las pruebas clínicas.....	192
Tabla 26: Medias y DT de OSI a lo largo de 10 segundos.....	195
Tabla 27: Medias DT de las variables aportadas por OQASII .....	197
Tabla 28: Contraste estadístico para los efectos del tiempo, del tratamiento y de la interacción de ambos factores en las aberraciones corneales oculares. ....	200
Tabla 29: Media y DT de las aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm .....	201
Tabla 30: Media y DT de las aberraciones corneales de tercer orden para una pupila de 4mm .....	203

Tabla 31: Media y DT de las aberraciones corneales de cuarto orden para una pupila de 4mm.....	205
Tabla 32: Media y DT de las aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm. ....	207
Tabla 33: Media y DT de las aberraciones corneales de tercer orden para una pupila de 6mm.....	209
Tabla 34: Media y DT de las aberraciones corneales de cuarto orden para una pupila de 6mm.....	211
Tabla 35: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre la puntuación de los cuestionarios OSDI y SANDE y las variables de evaluación del estado de la superficie ocular pre tratamiento. ....	219
Tabla 36: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre la puntuación de los cuestionarios OSDI y SANDE y las variables de evaluación del estado de la superficie ocular post tratamiento. ....	223
Tabla 37: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y parámetros automatizados de análisis con Keratograph5M pre tratamiento. ....	227
Tabla 38: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y parámetros automatizados de análisis post tratamiento. ....	228
Tabla 39: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre las variables aportadas por Keratograph5M y los parámetros de análisis de calidad visual con OQASII, pre tratamiento. ....	232

Tabla 40: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre las variables aportadas por Keratograph5M y los parámetros de análisis de calidad visual con OQASII, post tratamiento. .... 234

Tabla 41: Coeficientes de correlación de Pearson para la relación entre los valores de parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y variables de análisis de calidad visual con OQASII, pre tratamiento. .... 239

Tabla 42: Coeficientes de correlación de Pearson para la relación entre los valores de parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y variables de análisis de calidad visual con aberrometría, pre tratamiento. .... 240

Tabla 43: Coeficientes de correlación de Pearson para la relación entre los valores de parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y variables de análisis de calidad visual con OQASII, post tratamiento. .... 242

Tabla 44: Coeficientes de correlación de Pearson para la relación entre los valores de parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y variables de análisis de calidad visual con aberrometría, post tratamiento. .... 243

Tabla 45: Coeficientes de correlación de Pearson para relación entre el área glandular palpebral y las variables de evaluación del estado de la superficie ocular, pre tratamiento. .... 247

Tabla 46: Coeficientes de correlación de Pearson para relación entre el área glandular palpebral y las variables de evaluación del estado de la superficie ocular, post tratamiento. .... 250

Tabla 47: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre el área glandular palpebral y las variables de análisis de la calidad visual aportadas por OQASII, pre tratamiento. .... 253



Tabla 48: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre el área glandular palpebral y las variables de análisis de la calidad visual aportadas por aberrometría, pre tratamiento. ....	254
Tabla 49: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre el área glandular palpebral y las variables de análisis de la calidad visual aportadas por OQASII, post tratamiento.....	257
Tabla 50: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre el área glandular palpebral y las variables de análisis de la calidad visual aportadas por aberrometría, post tratamiento.....	258
Tabla 51: Media y desviación típica de la agudeza visual mejor corregida.....	260
Tabla 52: Media y desviación típica de la PIO. ....	260
Tabla 52: Media y desviación típica de la topografía corneal. ....	261
Tabla 53: Estudios publicados con mejoría sintomática significativa en los cuestionarios de calidad tras terapia con calentamiento palpebral .....	275
Tabla 54: Estudios que evalúan el efecto del calentamiento palpebral y masaje mediante máscaras de calor.....	285
Tabla 55: Estudios que evalúan el efecto del calentamiento palpebral y masaje mediante máscaras de calor.....	286
Tabla 56: Estudios que evalúan el efecto del calentamiento palpebral y masaje mediante máscaras de calor.....	287



## 2. INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: <i>Heinrich Meibom (1638-1700)</i> .....	72
Ilustración 2: Representación del círculo vicioso propio de la DGM.....	73
Ilustración 3: Representación del círculo vicioso propio de la DGM.....	74
Ilustración 4: Representación de las glándulas de Meibomio localizadas intratarsalmente en párpado superior e inferior <sup>35</sup> .....	76
Ilustración 5: Estructura de los acinos y conductos de las GM.. .....	77
Ilustración 6: Estructura de una glándula de Meibomio.. .....	78
Ilustración 7: Esquema película lagrimal (No en escala) <sup>3</sup> .....	81
Ilustración 8: Meibografía por infrarrojos de PS y PI mediante Keratograph5M. .	90
Ilustración 9: Meibografía por infrarrojos de PS y PI mediante Keratograph5M. .	90
Ilustración 10: Microscopía confocal de glándulas de Meibomio. ....	92
Ilustración 11: Análisis del NIBUT mediante Keratograph5M. ....	97
Ilustración 12: Análisis del NIBUT mediante Keratograph5M. ....	97
Ilustración 13: Medición del menisco lagrimal mediante Keratograph 5M. ....	99
Ilustración 14: Patrones interferenciales de capa lipídica propuesto por Bartlett H y cols <sup>85</sup> . ....	104
Ilustración 15: Interferometría mediante Keratograph5M. ....	105
Ilustración 16: Interferometría mediante Keratograph5M. ....	105

Ilustración 17: Imagen obtenida del aberrómetro KR-1W® (Topcon) .....	127
Ilustración 18: Imagen de un frente de onda plano. ....	130
Ilustración 19: Imagen de un frente de onda real .....	130
Ilustración 20: Pirámide de los polinomios de Zernike .....	133
Ilustración 21: Imagen obtenida del aberrómetro KR-1W® (Topcon) .....	135
Ilustración 22: Medición de las aberraciones de alto orden (HOA) mediante el aberrómetro KR-1W de Topcon® .....	137
Ilustración 23: Estudio de la película lagrimal mediante OQASII .....	142
Ilustración 24: Estudio de la película lagrimal mediante OQASII en un paciente con EOS .....	143
Ilustración 25: Medición de la altura lagrimal (mm) mediante Keratograph5M.	155
Ilustración 26: Medición de la altura lagrimal (mm) mediante Keratograph5M.	155
Ilustración 27: Análisis del NIBUT mediante Keratograph5M.....	156
Ilustración 28: Análisis del NIBUT mediante Keratograph5M.....	157
Ilustración 29: Cuantificación de la hiperemia conjuntival mediante Keratograph5M.....	158
Ilustración 30: Análisis del área glandular mediante Keratograph5M.....	159
Ilustración 31: Topografía corneal obtenida mediante Keratograph5M. ....	160
Ilustración 32: Escala Oxford para cuantificar la tinción conjuntival y corneal. .	162
Ilustración 33: Cuantificación del RMS mediante el aberrómetro KR-1W.....	167

Ilustración 34: Análisis de las aberraciones de alto orden totales (total HOA) durante 10 segundos con una pupila simulada de 4mm.....	168
Ilustración 35: Máscara de calor utilizada en el estudio: Meibopatch® .....	177
Ilustración 36: Evolución de las aberraciones corneales de alto orden (HOA) a los largo de 10 segundos, medidas con el aberrómetro KR-1W, con una pupila de 4mm. .	293
Ilustración 38: Imagen de la evolución del OSI en 20 segundos.. ..	300
Ilustración 39: Imagen de la evolución del OSI en 20 segundos.. ..	300
Ilustración 40: Imagen de la evolución del OSI en 20 segundos.. ..	301
Ilustración 41: Exceso de componente lipídico sobre la superficie corneal.....	315
Ilustración 42: Exceso de lípidos en la zona nasal superior corneal.....	316
Ilustración 43: Irregularidad de la película lagrimal por la salida del meibum de forma aguda tras el tratamiento con calor y masaje palpebral. ....	316



### 3. INDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Porcentaje de hombres y mujeres de los pacientes incluidos en la muestra. ....	181
Gráfica 2: Representación puntuación cuestionario OSDI. ....	184
Gráfica 3: Representación puntuación cuestionario SANDE. ....	184
Gráfica 4: Comparación de la puntuación en el cuestionario OSDI. ....	187
Gráfica 5: Comparación de la puntuación en los cuestionarios SANDE frecuencia y SANDE gravedad.....	188
Gráfica 6: Comparación del PRIMER NIBUT, NIBUT MEDIO y NIBUT FINAL (segundos) .....	190
Gráfica 7: Comparación del grosor de la capa lipídica (nm).....	191
Gráfica 8: Representación de los valores de OSI en la evolución de 10 segundos tras parpadeo. ....	196
Gráfica 9: Tiempo máximo sin parpadear (TMAX) .....	198
Gráfica 10: Media y DT de las aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm (HOA-4mm_1). ....	202
Gráfica 11: Media DT de las aberraciones corneales de tercer orden para una pupila de 4mm (THIRDHOA-4mm) .....	204
Gráfica 12: Media y DT de las aberraciones corneales de cuarto orden para una pupila de 4mm (FORTHHOA-4mm) .....	206

Gráfica 13: Media y DT de las aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm (HOA-6mm).....	208
Gráfica 14: Media y DT de las aberraciones corneales de tercer orden para una pupila de 6mm (THIRDHOA-6mm).....	210
Gráfica 15: Media y DT de las aberraciones corneales de cuarto orden para una pupila de 6mm (FORTHHOA-4mm) .....	212
Gráfica 16: Correlación de la puntuación OSDI con el grado de obstrucción glandular .....	215
Gráfica 17: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE gravedad y el NIBUT final. ....	216
Gráfica 18: Correlación entre la puntuación en el cuestionario OSDI y el área de depleción en el párpado superior (MEIBOSCORE PS) .....	217
Gráfica 19: Correlación entre la puntuación en el cuestionario OSDI y la suma del área de depleción en párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI). ....	218
Gráfica 20: Correlación entre la puntuación en el cuestionario OSDI y la densidad de la secreción glandular (DSG). ....	221
Gráfica 21: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE gravedad y la densidad de la secreción glandular (DSG). ....	221
Gráfica 22: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE frecuencia y la densidad de la secreción glandular (DSG). ....	222
Gráfica 23: Correlación entre la altura del menisco lagrimal (TMH) y el grado de obstrucción glandular (GOG). ....	226
Gráfica 24: Correlación entre la altura del menisco lagrimal (TMH) y la densidad de la secreción glandular (DSG). ....	226



Gráfica 25: Correlación entre el NIBUT FINAL y el número de parpadeos (NPARP). .....	230
Gráfica 26: Correlación entre el NIBUT final con el tiempo máximo que los pacientes podían resistir sin parpadear (TMAX). .....	231
Gráfica 27: Correlación existente entre el espesor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT) y el OSICR en 10 segundos. ....	233
Gráfica 28: Correlación entre el grado de obstrucción glandular (GOG) y las aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm en el primer segundo (HOA- 4mm_1) .....	238
Gráfica 29: Correlación entre el grado de obstrucción glandular (GOG) y aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 4mm en el primer segundo (HOA-4mm_1) .....	238
Gráfica 30: Correlación existente entre el grado de obstrucción glandular (GOG) y las aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm en el primer segundo (HOA- 6mm_1) .....	241
Gráfica 31: Correlación existente entre la suma del área de depleción del párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI) y el grado de obstrucción glandular (GOG). ....	245
Gráfica 32: Correlación existente entre la suma del área de depleción del párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI) y el grosor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT).246	
Gráfica 33: Correlación entre la suma área de depleción de párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI) y el grado de obstrucción glandular (GOG). ....	248
Gráfica 34: Correlación entre la suma área de depleción de párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI) y el grosor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT).....	249

Gráfica 35: Correlación entre la suma del área de depleción del párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI) y las aberraciones corneales totales con una pupila de 4mm en el primer segundo (HOA-4mm_1).....	252
Gráfica 36: Correlación entre la suma del área de depleción del párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI) y las aberraciones corneales totales con una pupila de 4mm en el primer segundo (HOA-4mm_1).....	255
Gráfica 37: Representación de tamaños muestrales de estudios publicados sobre el efecto del calor en los parámetros de evaluación de la superficie ocular: .....	271
Gráfica 38: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE gravedad y la densidad de la secreción glandular (DSG) en la situación basal.....	306
Gráfica 39: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE gravedad y la densidad de la secreción glandular (DSG) en el post tratamiento. ....	306
Gráfica 40: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE frecuencia y la densidad de la secreción glandular (DSG) en la situación basal.....	307
Gráfica 41: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE frecuencia y la densidad de la secreción glandular (DSG) en el post-tratamiento.....	307
Gráfica 42: Correlación entre la suma del área de depleción de párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI) con el grado de obstrucción glandular (GOG), en estado basal. Esta correlación se mantuvo tras el tratamiento.....	319
Gráfica 43: Correlación entre la suma del área de depleción de párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI), con el grosor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT), en estado basal.. ....	319
Gráfica 44: Correlación entre el grado de obstrucción glandular (GOG) con las aberraciones corneales de alto orden (HOA).....	322

Gráfica 45: Correlación entre la suma del área de depleción de párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI), con las aberraciones corneales de alto orden (HOA), medidas un segundo después del parpadeo, con una pupila de 4mm. ....322



## **4. ABREVIATURAS**

BCVA: best correct visual acuity

BUT: break up time (tiempo de ruptura lagrimal)

DGM: disfunción de glándulas de Meibomio

EOS: enfermedad de ojo seco

GM: glándulas de Meibomio

GOG: grado de obstrucción glandular

DSG: densidad de la secreción glandular

HBP: hipertrofia benigna de próstata

HTA: hipertensión arterial

HOA: high order aberrations

HOA-4mm: HOA corneales para una pupila de 4mm

THIRDHOA-4mm: HOA corneales de 3er orden para una pupila de 4mm

FORTHHOA-4mm: HOA corneales de 4to orden para una pupila de 4mm

HOA-6mm: HOA corneales para una pupila de 6mm

THIRDHOA-6mm: HOA corneales de 3er orden para una pupila de 6mm

FORTHHOA-6mm: HOA corneales de 4to orden para una pupila de 6mm

IOL: intraocular lense

LASIK: laser assisted in situ keratomileusis

LDC: lente de contacto

LES: lupus eritomatoso sistémico

MTF: modulation transfer function

MC: Máscara de calor

NAC: N-Acetílcisteína.

NEI: grado de tinción con fluoresceína mediante la escala NEI

NIBUT: non invasive break up time (tiempo de rotura lagrimal no invasivo)

NIBUT PRI: first non invasive break up time (primer NIBUT)  
NIBUT MED: non invasive break up time average (NIBUT medio)  
NIBUT FIN: final non invasive break up time (NIBUT final)  
nm: nanómetros  
NPARP: número de parpadeos  
NYF: nyquist frequency  
OSDI: ocular surface disease index  
OSI: ocular scatter index  
OSICR: ocular scatter index change rate  
OQAS: ocular quality análisis system  
OQAS100: OQAS VALUE con 100% de contraste  
OQAS20: OQAS VALUE con 20% de contraste  
OQAS9: OQAS VALUE con 9% de contraste  
OXF: grado de tinción con fluoresceína mediante la escala Oxford  
PIO: presión intraocular  
PSF: point spread function  
RMS: root mean square  
SANDE: sympton assessment in dry eye  
SCHIR: test de schirmer  
Seg: segundos  
SR: strehl ratio  
SS: síndrome de Sjögen  
SOS: síndrome de ojo seco  
TE: tasa de evaporación  
TFLT: tear film lipid layer thickness  
TMH: tear meniscus height (altura del menisco lagrimal)  
TMAX: tiempo máximo sin parpadear  
VA: visual acuity  
VA100: VA con 100% de contraste

VA20: VA con 20% de contraste

VA9: VA con 9% de contraste

VBIJST: grado de tinción con fluoresceína mediante la escala de Van Bijsterveld.





# **JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**



## **5. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

La disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) puede considerarse la enfermedad más frecuente causante de ojo seco, teniendo en cuenta que forma parte del proceso fisiológico del envejecimiento.

A finales de la década pasada, gracias a la participación de un grupo de expertos en superficie ocular, se realizó una revisión extensa del conocimiento existente de esta patología hasta la fecha. El trabajo, titulado “The international workshop of Meibomian gland dysfunction” se publicó en la revista *Investigative Ophthalmology and visual Science* en 2011 y se ha convertido en una guía diagnóstica y terapéutica de la DGM. Hasta entonces, la investigación epidemiológica se había visto limitada por la ausencia de una definición aceptada o de una evaluación clínica protocolizada para el estudio de la enfermedad.

Sin embargo, todavía existe una escasez de pruebas sobre la historia natural de la DGM, los procesos reales que la ocasionan y sobre el momento en el que comienzan la sintomatología en el curso de la enfermedad. La DGM es una patología muy frecuente, con importantes perjuicios sobre la calidad de vida diaria. Existe poca información sobre su prevalencia, distribución demográfica, geográfica, factores de riesgo e impacto sobre la salud ocular.

Sus características morfológicas, clínicas y sus múltiples etiologías, hacen que se solape con otras entidades causantes de enfermedad de ojo seco (EOS), dificultando aún más la estimación de su prevalencia y su incidencia en la población<sup>1</sup>. Nos encontramos ante una de las enfermedades más frecuentes y difíciles de catalogar en nuestra especialidad.

Por ello, es prioritario profundizar en la investigación de la DGM, especialmente en las actitudes diagnósticas y terapéuticas, para conocer la

patología y posteriormente elaborar pautas de tratamiento comprobadas de manera científica. Se necesita un análisis exhaustivo de las estrategias existentes hoy en día para verificar su acción sobre la superficie ocular y la calidad de vida de estos pacientes.

La acción conjunta del calor y el masaje en las glándulas de Meibomio (GM) se ha recomendado en esta patología desde principios del siglo pasado. Nuestro objetivo es comprobar su efecto sobre el estado de la superficie ocular y analizar la calidad visual, gracias a sistemas de medición de última generación como pueden ser el aberrómetro KR-1W (Topcon) y el Optical Quality Analysis System II (OQAS II®). Así podremos comparar y valorar el beneficio de este tratamiento y aportar datos concluyentes sobre la salud ocular de nuestros pacientes. La DGM es una patología con una prevalencia creciente, y es responsabilidad de oftalmólogos ahondar en su conocimiento para poder proporcionar una estrategia terapéutica efectiva e integral.

# **OBJETIVO DEL ESTUDIO**



## **6. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Evaluar el estado de la superficie ocular en pacientes con DGM. Analizar la sintomatología, pruebas clínicas, y parámetros de medición automatizados mediante Keratograph5M. Cuantificar el área de depleción glandular mediante meibografía. Estudiar el efecto del tratamiento con calor y masaje palpebral en las variables. Analizar la correlación de estas mediciones antes y después de recibir tratamiento.

Describir la calidad visual en pacientes con DGM mediante sistemas de análisis de última generación: el aberrómetro KR-1W y el OQASII®. Realizar una comparación de las mediciones aportadas por estos sistemas en el pre y post tratamiento. Correlacionar los datos de ambos sistemas.

Realizar una correlación entre las mediciones obtenidas en las pruebas clínicas, Keratograph5M, aberrometría y OQASII®.





# **HIPÓTESIS DEL TRABAJO**



## 7. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

### **HIPÓTESIS NULA (H0):**

- *El tratamiento de la DGM mediante calor y masaje palpebral no produce efectos en la sintomatología, pruebas clínicas, ni parámetros de medición automatizados mediante Keratograph5M.*
- *El tratamiento de la DGM mediante calor y masaje palpebral no produce cambios en la calidad visual cuantificada mediante el aberrómetro KR-1W y el OQASII.*
- *No existe correlación entre los parámetros automatizados de evaluación de la superficie ocular, las pruebas clínicas, el área y función glandular, y los datos obtenidos con los sistemas de análisis de calidad visual en pacientes con DGM.*

### **HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H1):**

De rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa se desglosaría en las siguientes hipótesis operativas:

- *El tratamiento con calor y masaje produce una mejoría sintomática en pacientes con DGM.*
- *El tratamiento con calor y masaje palpebral produce un descenso de la osmolaridad cuantificada mediante el sistema de análisis Tearlab® en pacientes con DGM.*

- *El tratamiento con calor y masaje palpebral prolongación del tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (NIBUT), aumento del grosor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT), y disminución de la hiperemia conjuntival y altura del menisco lagrimal (TMH) mediante el análisis con Keratograph5M en pacientes con DGM.*
- *El tratamiento con calor y masaje produce un alargamiento del tiempo de ruptura lagrimal (BUT), disminución del grado de tinción de la superficie ocular con fluoresceína y verde de lisamina (VL), aumento de la función de las GM, y una mejoría en la calidad de la secreción glandular en pacientes con DGM.*
- *El tratamiento con calor y masaje produce una mejoría en parámetros de medición de calidad visual aportados por OQAS II y por el aberrómetro KR-1W en pacientes con DGM.*
- *Existe una correlación entre los parámetros automatizados de análisis de la superficie ocular y las pruebas clínicas en pacientes con DGM, previamente y tras tratamiento con calor y masaje.*
- *Existe una correlación entre las pruebas clínicas y la calidad visual en pacientes con DGM, en condiciones normales y tras tratamiento con calor y masaje,*
- *El tratamiento con calor y masaje no produce efectos secundarios en la curvatura corneal, presión intraocular (PIO) y la agudeza visual mejor corregida (BCVA).*

# INTRODUCCIÓN



## **8. INTRODUCCIÓN**

### **8.1. LA DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS DE MEIBOMIO**

#### **8.1.1. INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN:**

La Disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) se define como una anomalía crónica y difusa de las glándulas meibomianas, comúnmente caracterizada por la obstrucción del conducto terminal y/o cambios cuantitativos/cualitativos en la secreción glandular. Esto puede tener como resultado una alteración de la película lagrimal, síntomas de irritación ocular, inflamación clínicamente aparente y enfermedades de la superficie ocular<sup>2</sup>. Existe una alta prevalencia de esta enfermedad y está asociada al ojo seco.

Es una anomalía difusa porque afecta a un amplio porcentaje de las glándulas. Una participación restringida, como en el caso de un chalazión, no cursa con alteraciones de la película lagrimal ni en el epitelio de la superficie ocular, por lo que no se considera dentro del contexto de la DGM<sup>3</sup>. La obstrucción glandular y la alteración de la secreción son los aspectos más representativos de la enfermedad.

El término enfermedad de las glándulas de Meibomio engloba un amplio espectro de patologías. Incluye DGM pero también alteraciones congénitas, neoplasias o inflamaciones. Las blefaritis y las meibomitis por ejemplo, pueden estar presentes en la disfunción, pero no son sinónimos de ella. Es fundamental conocer esta diferencia para entender la fisiopatología de la DGM.

La inflamación en las blefaritis anteriores se sitúa por delante de la línea de Marx. Se produce alrededor de las pestañas y puede asociar la presencia de collarettes en la base de éstas y restos de descamación celular<sup>2</sup>. Las blefaritis posteriores inflaman la mucosa marginal, la zona de la unión mucocutánea y los orificios de drenaje de las GM. Debemos ser cuidadosos y no confundir estas entidades con una DGM, dado que patologías tales como la rosácea y conjuntivitis alérgicas e infecciosas, pueden cursar con blefaritis anteriores y posteriores de forma aislada. La DGM se caracteriza por los cambios en la capacidad de exprimir el contenido de las glándulas y alteración de la calidad del mismo.

La definición clásica de enfermedad de ojo seco (EOS) señala que “el ojo seco es una patología multifactorial de la película lagrimal y de la superficie ocular que produce síntomas de malestar, problemas visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial de la superficie ocular. Se acompaña de un aumento de la osmolaridad lagrimal e inflamación de la superficie ocular”<sup>4</sup>. Próximamente será sustituida por la definición actualizada, presentada por el TFOS en Montpellier en septiembre de 2016 y pendiente de publicación: “el ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal que produce síntomas de disconfort, alteraciones visuales o signos oculares”. Todos estos procesos pueden condicionar una menor calidad visual de los pacientes.

Existen tres subdivisiones de la EOS: el ojo seco hiposecretor, el ojo seco evaporativo y el ojo seco neuropático.

El síndrome de Sjögren, por ejemplo, provoca un ojo seco hiposecretor. Además, puede existir alteración de la secreción meibomiana por una alteración de la sensibilidad de los receptores androgénicos de dichas glándulas.

La DGM es la principal causa de EOS de tipo evaporativo<sup>2</sup>.



El Tear film and Ocular Surface Society (TFOS) reunió en 2008 a un total de 70 oftalmólogos especialistas en superficie ocular para participar en un taller de consenso y así tratar la DGM del mismo modo que hizo para el ojo seco. El estudio fue publicado en Investigative Ophthalmology and visual Science en 2011<sup>3</sup>(Nichols y colaboradores).

Como resultado de este trabajo, existe actualmente un mejor conocimiento de la función y la fisiopatología de las glándulas de Meibomio (GM), unos criterios diagnósticos más claros y unas recomendaciones terapéuticas establecidas para abordar la enfermedad con un tratamiento más específico.

### 8.1.2. PREVALENCIA

Los trabajos publicados sobre la prevalencia de DGM aportan datos heterogéneos. La ausencia de una definición aceptada o de un protocolo diagnóstico estandarizado hasta la publicación de *The workshop of Meibomian gland dysfunction*, ha limitado la capacidad de los investigadores de obtener datos epidemiológicos concluyentes.

Aunque las causas de la DGM difieren de las de un SOS acuodeficiente, su cuadro clínico y la sintomatología de ambos procesos son semejantes. La irritación de la superficie ocular, las fluctuaciones de la visión y la alteración de la estabilidad lagrimal son propias de ambas enfermedades<sup>5</sup>. Al principio la DGM puede cursar de formar asintomática. Sin embargo, cuando la patología se agrava, produce el segundo gran subtipo de EOS, el ojo seco de tipo evaporativo. Los subtipos de EOS no son excluyentes<sup>1,6</sup>.

Distintas investigaciones en poblaciones de Asia revelan que la DGM podría estar afectando hasta a un 60% de la población, mientras que en caucásicos las cifras se extienden desde un 3,5% a un 19,9%<sup>1,7,8,9</sup>.

Un estudio de la población malasia residente en Singapur cifra la prevalencia en un 56,3%. El porcentaje de DGM era mayor en hombres, en mujeres postmenopáusicas y si existía comorbilidad con pinguécula, tensión arterial diastólica alta o uso de inhibidores de los receptores de angiotensina tipo II<sup>10</sup>. En Tailandia se identificó que un 46,2% de sus habitantes padecían esta enfermedad<sup>11</sup>, en Taiwan el 60,8%<sup>12</sup>, en Japón el 61,9%<sup>13,14</sup> y en China hasta un 69,3%<sup>7</sup>.

Esta diferencia tan acusada en la prevalencia de la patología entre los distintos países puede estar influenciada tanto por rasgos raciales como por la

ausencia de unos criterios definidos para el diagnóstico de la enfermedad, como hemos comentado previamente.

En EEUU los datos estiman un 3,5% de prevalencia<sup>15</sup>. Estudios conjuntos con Europa demostraron que más de un 80% de los pacientes diagnosticados de EOS presentaban DGM<sup>16</sup>.

Estos trabajos se realizaron basándose en aspectos clínicos y sintomatológicos, pero de forma no estandarizada. Cada uno presenta sus propios criterios de inclusión y diagnósticos, por lo que difícilmente pueden ser comparados entre ellos.

Un estudio sobre la prevalencia en España de pacientes con DGM asintomática la sitúa en torno al 21,9%. Esta prevalencia aumenta con la edad y es mayor en hombres que en mujeres. Los síntomas se inician en varones a partir de los 20 años, frente a los 30 años de las mujeres, probablemente por influencia de factores hormonales. En el caso de que la DGM sea sintomática, las cifras descienden a un 8,6% de prevalencia, incrementándose también con la edad pero no teniendo relación con el sexo. Por lo tanto, menos de la mitad de los pacientes españoles con DGM presentan sintomatología derivada de esta patología. La presencia de síntomas se relaciona con rosácea y artritis reumatoide y la ausencia de los mismos con diabetes o enfermedad cardiovascular<sup>17</sup>.

Al estudiar la población española también identificaron que aunque la prevalencia global de la DGM tanto en los pacientes sintomáticos como en los asintomáticos aumentaba con la edad, en el grupo de edad de 50-59 años descendía. Esto posiblemente se deba a que la categoría de DGM hipersecretora es mayor en los pacientes más jóvenes, mientras que la DGM obstructiva/hiposecretora es más frecuente en los pacientes de mayor edad (grupo de edad mayor de 60 años)<sup>17</sup>.

Un trabajo realizado en diez centros de la Unión Europea y Estados Unidos estableció que de 224 pacientes estudiados con EOS , 79 presentaban signos y síntomas solamente de DGM, 23 de EOS acuodeficiente puro y 57 formas mixtas. Los 65 pacientes restantes no pudieron clasificarse en ninguno de los tres grupos, posiblemente debido a la inherente variabilidad y solapamiento de los signos que presentan estas patologías<sup>16</sup>.

Alghamdi y cols realizaron un estudio en el que identificaron que hasta un 59% de los sujetos tenían al menos un parámetro alterado en el estudio de las GM. Un 55% de los pacientes tenían alteraciones en la calidad del meibum y un 17% presentaba vascularización del borde palpebral<sup>18</sup>.

### 8.1.3. FACTORES DE RIESGO:

Existen distintos factores que van a coexistir con la DGM, al igual que otros contribuirán en su patogénesis. El estudio epidemiológico sistemático de estos posibles factores de riesgo se ha convertido en un área emergente de investigación. Es posible, que los factores determinantes de EOS sean similares a los de la DGM, dada la integración funcional del sistema de la superficie ocular y el papel clave que juegan las GM en su mantenimiento<sup>1</sup>.

- ***Factores de riesgo oftalmológicos:***

Todos los componentes de la unidad de función lagrimal están conectados neuro-anatómicamente, con participación de los sistemas endocrino, vascular e inmune. Cualquier daño en alguno de sus elementos puede desencadenar secuelas clínicas relevantes. Dada la importancia que tienen las GM en esta unidad funcional, es posible que cualquier alteración sobre el tejido glandular pueda estar actuando simultáneamente en otras zonas de este sistema<sup>1</sup>.

Se ha comprobado que los pacientes afectos de EOS suelen presentar, o desarrollar a lo largo del tiempo, un ojo seco de tipo acuodeficiente y evaporativo simultáneamente. En un ojo seco acuodeficiente puro, la alteración de las GM se producirá por un daño crónico prolongado en la superficie ocular, alterando la capa lipídica y agravando aún más la patología<sup>1</sup>.

La inflamación del borde palpebral presente en las blefaritis también se relaciona con el desarrollo de una DGM. De hecho, la DGM se considera una de las principales causas de aparición de la blefaritis posterior. Algunas formas de blefaritis posteriores están causadas por un exceso de material seboreico, asociado

a un exceso de producción de lípidos meibomianos. Los subtipos de blefaritis puras son excepcionales<sup>1</sup>. Al parecer, las blefaritis anteriores presentan una mayor colonización del margen palpebral por bacterias como el *Staphylococcus epidermidis* y *staphylococcus aureus*<sup>19,20</sup>.

Otro factor relacionado con la aparición de una DGM es la infección por *Demodex*. Existe un estudio que afirma que 5 de cada 6 pacientes con *Demodex* presentan DGM<sup>21</sup>. Sin embargo, trabajos posteriores no lo correlacionan<sup>22</sup>. Recientemente se ha demostrado una mayor colonización por *Demodex* en pacientes con DGM y EOS mediante microscopía confocal<sup>23</sup>.

Así mismo, se ha descrito un subtipo inflamatorio de DGM “*Meibomitis* relacionado con queratoconjuntivitis” en el que se ha encontrado una frecuencia mayor del microorganismo *P.acnes*. Es un cuadro clínico que se presenta en jóvenes y comparte signos y sintomatología con la rosácea ocular infantil. La antibioterapia oral frente a *P.acnes* ha demostrado ser eficaz en esta patología<sup>24,25</sup>.

Otros trastornos asociados son la aniridia, el tatuaje palpebral, el síndrome de hiperlaxitud palpebral, la conjuntivitis papilar gigante, la ictiosis, la degeneración corneal de Salzmann y el tracoma, pero con datos no concluyentes hasta el momento.

- ***Factores de riesgo sistémicos:***

La DGM se relaciona intrínsecamente con el envejecimiento. Con el paso de los años serán más frecuentes las alteraciones del margen palpebral y de las GM. La edad condiciona la aparición de vascularización, queratinización, telangiectasias y espesamiento de la secreción glandular. Éste aumento de la prevalencia e incidencia es similar al que ocurre en la EOS<sup>1</sup>.

Las hormonas sexuales esteroideas controlan el desarrollo, la diferenciación y la producción de lípidos de las glándulas sebáceas. Existe evidencia que esta regulación se produce también en las GM. La deficiencia androgénica se asocia a mayor frecuencia de DGM, inestabilidad de la película lagrimal y síntomas de ojo seco. El mayor nivel de testosterona se relaciona con una mejor función lagrimal en pacientes postmenopáusicas, sin embargo la asociación es negativa en mujeres premenopáusicas<sup>1</sup>.

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune que afecta a las glándulas exocrinas, incluyendo la salival y la lagrimal. Produce un ojo seco acuodeficiente. La frecuencia de obstrucción severa de las GM es mayor en pacientes con ojo seco y SS que en pacientes con EOS sin esta patología<sup>26</sup>. Aún se desconoce si la DGM se produce de forma primaria o como consecuencia del daño crónico severo sobre la superficie ocular.

En pacientes con rosácea, el porcentaje de sujetos con alteración de la superficie ocular oscila desde un 8% a un 50%<sup>27</sup>. La patología palpebral, incluyendo DGM, está presente en un 90% de los casos de rosácea, y la blefaritis anterior en un 50%<sup>28</sup>. La rosácea ocular es con frecuencia infradiagnosticada por los oftalmólogos. La habilidad para diferenciar un caso de DGM aislada frente a uno de DGM-rosácea es fundamental, dado que el segundo presentará peor pronóstico y puede precisar tratamiento sistémico y multidisciplinar con mayor frecuencia<sup>29,30</sup>.

También ha sido documentada una incidencia alta de alteración en las GM en pacientes con síndrome de Stevens Johnson, enfermedad de injerto contra huésped y en el síndrome de displasia ectodérmica<sup>1</sup>.

Existen otras enfermedades que han sido asociadas con la DGM, sin embargo, al igual que ocurría con los factores de riesgo oftalmológicos, los datos aún no son concluyentes. Es el caso de la atopia, la hiperplasia benigna de próstata

(HBP), el penfigoide de las membranas mucosas, el lupus eritematoso sistémico (LES), la hipertensión arterial (HTA), la enfermedad de Parkinson, la psoriasis, y la necrólisis epidémica tóxica<sup>1</sup>. (Schaumberg).

- ***Factores de riesgo farmacológicos:***

En la actualidad, el único fármaco que ha demostrado su implicación en la DGM y su efecto en la superficie ocular ha sido el ácido 13-cis retinoico. Los derivados del ácido retinoico promueven la DGM y un ojo seco de tipo evaporativo. Ha sido demostrado clínicamente que el ácido 13-cis retinoico produce una alteración de la secreción meibomiana, atrofia de las GM, descenso del BUT, aumento de la osmolaridad lagrimal y síntomas de ojo seco<sup>1,31, 32</sup>.

La terapia hormonal sustitutiva también se ha asociado a una prevalencia mayor de EOS, al igual que ocurre con los fármacos utilizados para la HBP, las estatinas, antihipertensivos, antidepresivos y antihistamínicos. Estudios futuros son necesarios para corroborar una relación causal<sup>1</sup>.

- ***Factores de riesgo ambientales:***

La prevalencia de DGM es mayor en la población asiática. Este aumento de la incidencia podría deberse a las diferencias geográficas tales como la temperatura, humedad y calidad del aire atmosférico.

La frecuencia de parpadeo también es un factor determinante en la aparición de un SOS. Las tareas que requieren un grado mayor de concentración originan una disminución en esta tasa de parpadeo. Se ha descrito recientemente el síndrome de



pantalla de visualización con la existencia de una clara correlación entre el tiempo de exposición y la sintomatología derivada del ojo seco<sup>33</sup>.

- ***DGM y lentes de contacto:***

El Workshop of Meibomian gland dysfunction elaboró un análisis incluyendo los artículos que habían sido publicados hasta la fecha sobre la relación entre DGM y lentes de contacto (LDC). El porcentaje de pacientes portadores de LDC y DGM era de  $37,7\% \pm 5,4\%$ , y el de no portadores de LDC y DGM de  $32,1\% \pm 4,3\%$ , no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos<sup>1</sup>.

Arita y cols evidenciaron una alteración morfológica de las glándulas, principalmente las localizadas en el párpado superior, analizándolas por meibografía. Los autores sugirieron que el efecto mecánico de las LDC podía ser el causante de los cambios morfológicos observados<sup>34</sup>.

#### **8.1.4. CLASIFICACIÓN:**

La DGM puede clasificarse según los cambios anatómicos, los cambios fisiopatológicos o la gravedad de la enfermedad.

Existe una clasificación basada en la secreción que divide la enfermedad en dos categorías según estados de baja liberación o elevada liberación (hipersecretoras). Los estados de baja liberación a su vez se subdividen en hiposecretoras u obstructivas. Esta última con subcategorías de cicatricial y no cicatricial.

La DGM de baja liberación es la forma más frecuente. La DGM hiposecretora cursa con atrofia glandular y reducción de la secreción debida a las alteraciones presentes en las glándulas. En la DGM obstructiva existe un taponamiento del conducto terminal que impide la salida del meibum. En la forma cicatricial los orificios de drenaje se retraen y desplazan posteriores a la mucosa, en cambio en la forma no cicatricial permanecen en su posición habitual.

En los casos de elevada liberación se aprecian gran cantidad de lípidos en el borde del párpado que se vuelven visibles al aplicar presión en el tarso durante la exploración clínica. El efecto del parpadeo genera una especie de emulsión jabonosa con aspecto de espuma en el margen palpebral.

Cada categoría puede ser de origen primario o estar asociada a otra causa, tal como se observa en la Tabla 1.

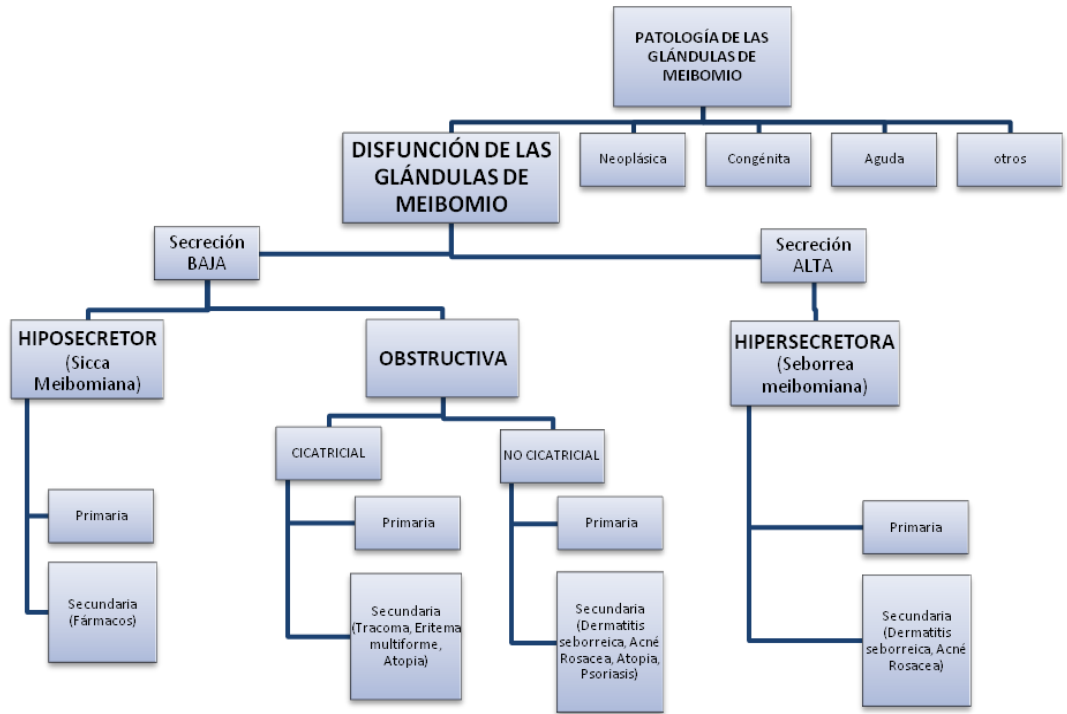


Tabla 1: Clasificación DGM<sup>2</sup> (Nelson)

### 8.1.5. FISIOPATOLOGÍA:

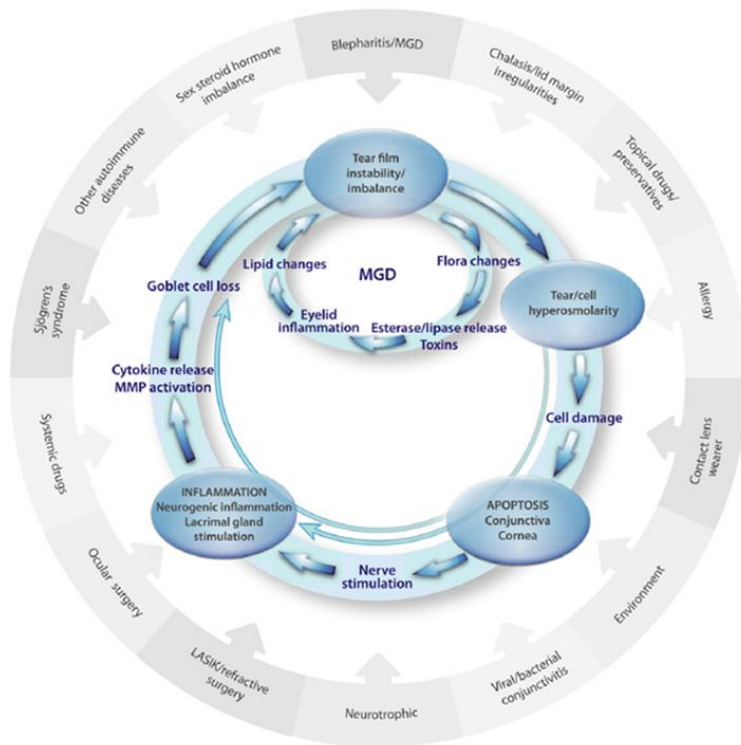
Las GM fueron mencionadas por primera vez por Galenus en el 200 a.C. Posteriormente en el año 1666 el físico alemán Heinrich Meibom las describió con mayor detalle y es a él a quien deben su nombre<sup>35</sup>. Su trabajo fue publicado en el libro titulado *De Vasis Palpebrarum Novis Epistola*<sup>36</sup>.



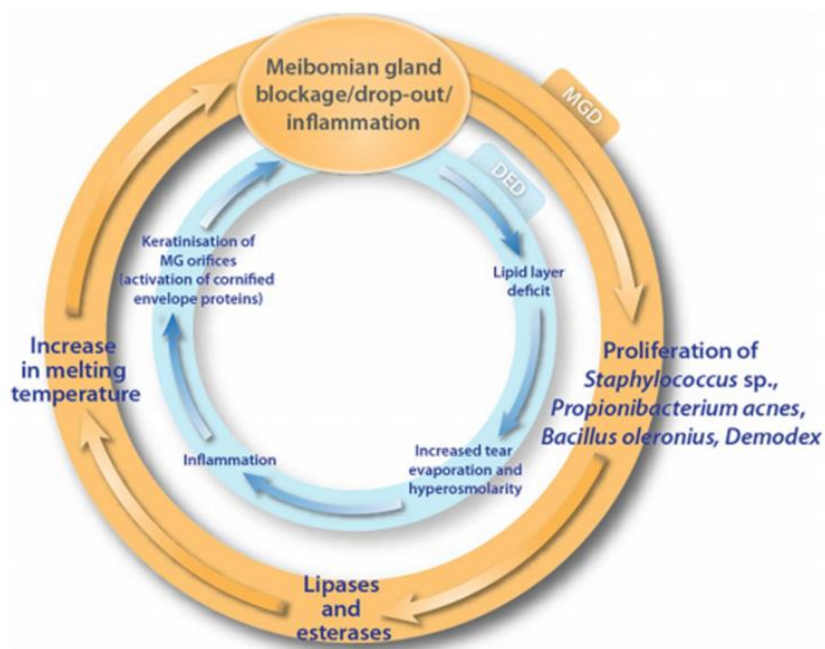
**Ilustración 1: Heinrich Meibom (1638-1700)**

La DGM cursa con una alteración en la secreción lipoidea de las glándulas, produciendo irregularidades en la fase lipídica de la película lagrimal y a su vez, un aumento de la tasa de evaporación de la fase acuosa. Es la causa más común de irritación ocular y ojo seco. Los pacientes pueden presentar una alteración de la homogeneidad de la capa lipídica con fluctuaciones en la visión y una menor calidad visual.

La irritación de la superficie ocular como consecuencia de la insuficiente lubricación será la principal preocupación del enfermo y el objetivo primordial del tratamiento.



**Ilustración 2: Representación del círculo vicioso propio de la DGM. La inflamación palpebral y de la superficie ocular determina la aparición de una inestabilidad lagrimal. Estos procesos pueden producir una hiperosmolaridad de la lágrima y apoptosis de las células conjuntivales y corneales. La estimulación neural secundaria condiciona una mayor inflamación, generándose un círculo vicioso. Estas alteraciones modifican a su vez las GM, produciendo cambios en la flora palpebral y en los lípidos meibomianos, y un incremento de la concentración de lipasas y toxinas.**



**Ilustración 3: Representación del círculo vicioso propio de la DGM. La obstrucción glandular facilita la proliferación de gérmenes en el margen palpebral y un aumento de la inflamación, que incrementa la concentración de lipasas y esterasas, y eleva el punto de fusión de los lípidos meibomianos.**

En la primera etapa de la enfermedad los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar sintomatología inespecífica, por lo que su condición puede ser considerada subclínica. A medida que avanza la DGM se desarrollan signos en el borde posterior del párpado con alteración en la capacidad de exprimir el contenido de las glándulas, así como en la calidad del mismo. La meibomitis o meibomianitis describen un subconjunto de trastornos en los que está presente un claro componente inflamatorio.

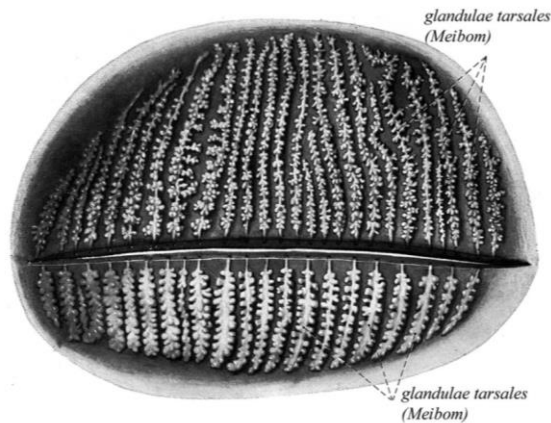
En los pacientes con EOS es más frecuente que se presenten alteraciones en la fase lipídica que un síndrome acuodeficiente puro<sup>35</sup>. En el estudio elaborado por Heiligenhaus la deficiencia de lípidos se presentaba en un 76,7% de pacientes afectados con EOS, comparado con sólo un 11,1% que padecían alteraciones aisladas de la fase acuosa<sup>37</sup>.

Shimazaki describió también la existencia de DGM en la mayoría de pacientes con molestias oculares diagnosticados como SOS. En un 64,6% del total de los ojos, y en un 74,5% del grupo que excluía una deficiencia acuosa, existía una DGM obstructiva, una pérdida del componente glandular, o ambas<sup>13</sup>. Horwath-Winter encontró que un 78% de pacientes con SOS tenían DGM. Si se excluía a los afectados de síndrome de Sjögren, la padecían un 87%, en contraposición con un 11% que tenían solamente un síndrome acuodeficiente puro<sup>38</sup>.

Las GM sintetizan y secretan activamente lípidos y proteínas que se extienden en ambos bordes palpebrales y en la superficie ocular aportando estabilidad a la película lagrimal. Actúan de forma coordinada y están reguladas por andrógenos, estrógenos, progestágenos, ácido retinoico, factores de crecimiento y neurotransmisores<sup>35</sup>. A diferencia del resto de glándulas sebáceas del cuerpo, las GM van a recibir una potente inervación neural. Están reguladas principalmente por el ganglio pterigopalatino a través de nervios parasimpáticos, y en menor medida por nervios simpáticos del ganglio cervical superior y fibras sensoriales del trigémino.

Son glándulas sebáceas con una morfología tubular, de localización intratarsal y más numerosas y voluminosas en el párpado superior. El número exacto de glándulas aún no está definido. En el párpado superior se cree que existen alrededor de 31 glándulas de media y en el inferior 26. La longitud en la zona media del párpado superior sería de unos 5,5mm y en el inferior de unos 2mm, y el volumen de 26µL y 13µL respectivamente<sup>39</sup>. Las glándulas inferiores son más

anchas que las superiores. La actividad de las glándulas va a depender de su localización en el margen palpebral. Será mayor en el tercio nasal, inferior en el tercio medio y más baja aún en el tercio distal<sup>40</sup>.



**Ilustración 4: Representación de las glándulas de Meibomio localizadas intratarsalmente en párpado superior e inferior (Imagen disponible en “The international workshop on meibomian gland dysfunction”)<sup>35</sup>.**

A diferencia de las glándulas sebáceas presentes en la piel, no se asocian a un folículo piloso. Poseen acinos secretores y un ducto central excretor. El conjunto de acinos se dispone de forma circular alrededor del largo conducto central y se conectan entre sí por conductos cortos.

Los acinos tienen una forma elongada o esférica de entre 150 y 200µm de diámetro. Se componen de células productoras de meibum llamadas meibocitos. Los meibocitos contienen en su interior gotas llenas de lípidos que son secretadas de forma holocrina. La capa basal de los meibocitos en la periferia de los acinos proporciona células progenitoras que permiten que los meibocitos se regeneren constantemente. En las ratas se demostró que el tiempo necesario para crear una



nueva población de meibocitos era de 4 días<sup>41</sup>. Los conductos presentan epitelio escamoso estratificado. Los conductos conectores cortos contienen en su interior gránulos de queratohialina.

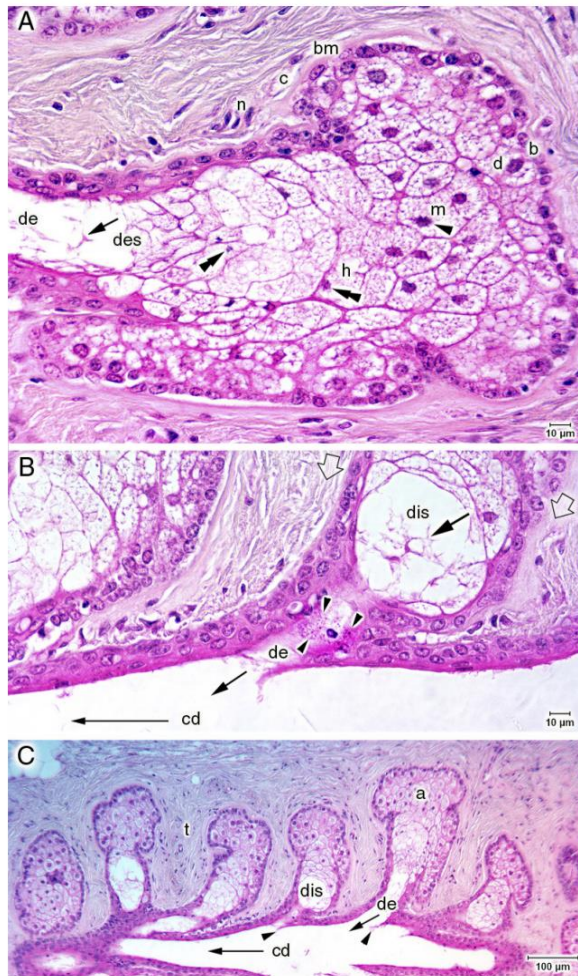
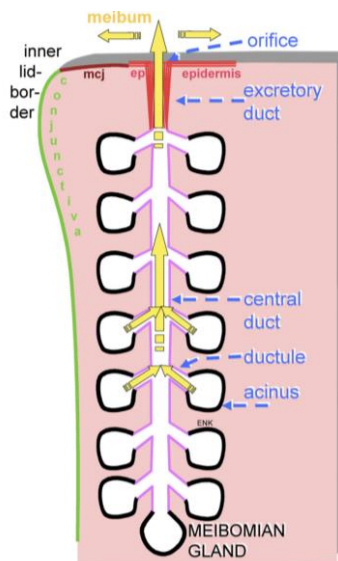


Ilustración 5: Estructura de los acinos y conductos de las GM. (A) Acinos secretores compuestos de meibocitos y rodeados de membrana basal. (B) Zona de transición entre el acino y el conducto corto. (C) Acinos dispuestos alrededor de un conducto central (Imagen disponible en “The international workshop on meibomian gland dysfunction”)<sup>35</sup>.

La zona más distal del conducto central se denomina conducto excretor. La epidermis presente en el margen palpebral se extiende hacia la zona terminal de las glándulas y en la pared interna del orificio de drenaje unos 0,5mm. Posee una capa queratinizada con numerosos gránulos densos de queratohialina al igual que sucedía en los conductos conectores.

Las GM se distribuyen paralelas en el espesor del tarso y desembocan por delante de la línea mucocutánea: “Línea de Marx”. Están separadas por tejido conjuntivo y mucoso de forma regular.



**Ilustración 6: Estructura de una glándula de Meibomio. Se observan los acinos (acinus), los conductos cortos (ductule), el conducto central (central duct), el conducto excretor (excretory duct) y el orificio de drenaje (orifice) (Imagen disponible en “The international workshop on meibomian gland dysfunction”)<sup>35</sup>.**

La salida de la secreción se produce por la contracción muscular durante el parpadeo. En la zona más distal de los acinos ejercerá su acción el músculo de Riolano que favorece la excreción del sebo. Las fibras musculares rodean la zona terminal de la glándula y la exprimen para que libere el contenido. Las glándulas nasales son las que producen el mayor volumen de sebo, seguidas de las centrales y en último lugar las temporales.

Durante su desarrollo, los meibocitos migran desde la capa basal a la zona central del acino acumulando lípidos en su interior. Presentan distintos estados de madurez morfológica: basal, diferenciados, maduros e hipermaduros. Los lípidos, juntos con proteínas y ácidos nucleicos en menor proporción, son rodeados por membranas multilamelares formando gotas de secreción grasa denominada meibum.

El sistema de conductos va a contribuir también en la composición de la secreción final: los lípidos meibomianos son modificados por enzimas hidrolíticas de bacterias comensales que rompen los triglicéridos en ácidos grasos libres, monoglicéridos y diglicéridos tanto en pacientes con blefaritis como en sujetos normales<sup>41</sup>.

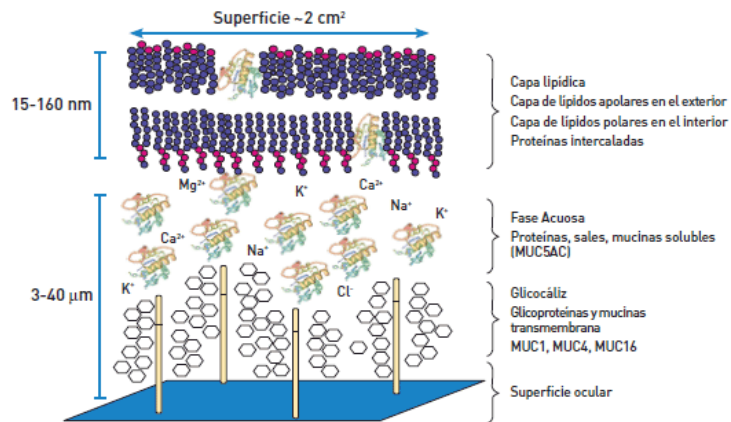
Existe la hipótesis de la secreción continua en las glándulas. Está apoyada no sólo por la generación continua de nuevos meibocitos, sino también por la existencia de un exceso de lípidos en el borde palpebral tras un largo período de sueño. Los pacientes al despertarse presentan el meibum adherido al margen de los párpados<sup>42</sup>. En los pacientes con DGM ésta secreción constante se va acumulando en los conductos aumentando la presión glandular en un sistema de drenaje ya obstruido. Tras un período de ausencia de parpadeo el meibum generado se libera en cantidades aumentadas. Este fenómeno se ha observado en la primera hora de la mañana tras despertarse o en periodos prolongados de trabajo de concentración con una frecuencia disminuida de parpadeo<sup>35</sup>.

La causa principal de la DGM es la obstrucción del conducto terminal con secreción sebácea espesa y opaca que contiene material celular queratinizado. Dicha obstrucción puede provocar una dilatación intraglandular quística, con atrofia de meibocitos, pérdida glandular y disminución de la secreción.

La falta de lípidos aumenta la evaporación, osmolaridad y la inestabilidad de la película lagrimal. Además, incrementa el número de bacterias en el borde palpebral con la consecuencia de ojo seco evaporativo con elevación del componente inflamatorio y daño en la superficie ocular.

Al aumentar la viscosidad de las secreciones pueden aparecer alteraciones derivadas de acción de las lipasas provenientes de distintos gérmenes. Éstas producen a su vez sustancias tóxicas (citoquinas, ácidos grasos libres) que dañan aún más la superficie ocular<sup>43,44,45,46</sup>.

La secreción lipídica se distribuye sobre la película lagrimal y actúa para conservar limpia la superficie óptica y formar una barrera de protección. El grosor de la lágrima varía entre los 20 a los 160nm. Posee una estructura bicapa con una capa interna en la que existe un gradiente mucino-acuoso, y la capa externa lipídica. Los lípidos apolares se sitúan en el exterior y los polares en el interior. Aún no está definitivamente definida cómo es la estructura de esta capa lipídica en la que además existen proteínas y sustancias surfactantes intercaladas entre los lípidos. La secreción glandular está formada principalmente por: ésteres de colesterol, ceras, fosfolípidos, triglicéridos, colesterol, triacilglicéridos e hidrocarburos. Los fosfolípidos se sitúan en la zona más interna de la capa lipídica y son los encargados de la adhesión con la fase acuosa de la lágrima.



**Ilustración 7: Esquema película lagrimal (No en escala) (Imagen disponible en “The international workshop on meibomian gland dysfunction”)<sup>3</sup>.**

La capa lipídica puede observarse a través de interferometría. Según su grosor presenta distintas tonalidades de colores (Tabla 2). De su integridad va a depender la estabilidad de la película lagrimal y el tiempo de evaporación de la misma<sup>47</sup>.

<b>COLOR</b>	<b>GROSOR CAPA LIPÍDICA (nm)</b>
<b>Azul</b>	<b>180</b>
<b>Azul/marrón</b>	<b>165</b>
<b>Marrón/azul</b>	<b>150</b>
<b>Marrón</b>	<b>135</b>
<b>Marrón/amarillo</b>	<b>120</b>
<b>Amarillo/marrón</b>	<b>105</b>
<b>Amarillo</b>	<b>90</b>
<b>Gris/Amarillo</b>	<b>75</b>
<b>Gris</b>	<b>60</b>
<b>Gris/blanco</b>	<b>45</b>
<b>Blanco</b>	<b>30</b>

**Tabla 2: Esquema de la relación entre color y grosor de la capa lipídica lagrimal de Korb/Guillon.**

Los componentes de la capa lipídica se encuentran en estado líquido en el borde del párpado para favorecer su interacción con la fase acuosa lagrimal. Estas sustancias se derriten en un amplio rango de temperaturas que oscilan entre 19,5º y los 40º. Su estado físico es variable y ello modifica y resulta fundamental para entender la dinámica y fluídica de la película lagrimal.

### **8.1.6. DIAGNÓSTICO:**

La DGM es probablemente la causa más frecuente de enfermedad de ojo seco. Es por ello que una exploración oftalmológica completa debe incluir siempre la observación detallada de la expresión y eversión de los cuatro párpados.

La naturaleza multifactorial del ojo seco obliga a la realización de varios test diagnósticos para su correcto estudio. Actualmente se ha establecido la diferencia entre un ojo seco de tipo acuodeficiente y el de tipo evaporativo, pero debemos ser conscientes de que ambas entidades coexisten en la mayoría de los casos.

Es fundamental realizar una anamnesis completa, y prioritario descartar posibles afecciones dermatológicas tales como rosácea, que pueden exacerbar el curso clínico de la enfermedad.

#### **- SINTOMATOLOGÍA**

El diagnóstico de DGM puede realizarse de forma casual. Hasta en un 50% de los pacientes, la DGM puede ser una condición asintomática, subclínica, detectada sólo por la expresión palpebral o en la meibografía. Sin embargo, en otros casos cursa de forma sintomática con signos clínicos específicos.

Los principales síntomas referidos por los pacientes son de irritación e inflamación de la superficie ocular debido a la alteración en la composición de la lágrima. Los pacientes presentan molestias inespecíficas al igual que ocurre en la EOS<sup>4</sup>. Refieren sensación de cuerpo extraño, picor, ardor, fotofobia y disminución o fluctuación en la visión. La principal característica que la va a diferenciar de un SOS

de tipo acuodeficiente será que los pacientes con SOS evaporativo suelen presentar molestias de forma más acentuada desde la mañana. Suele ser frecuente un despertar con los párpados congestivos y pegados. Es frecuente la sensación de pesadez ocular, cansancio, incluso acompañada de inflamación y secreción en el borde palpebral.

Los cuestionarios que se emplean para la evaluación del ojo seco han demostrado su utilidad para la evaluación y el seguimiento de la evolución y efectividad de los determinados tratamientos en la DGM.

El cuestionario OSDI “Ocular Surface Disease Index” consta de doce preguntas puntuadas de 0 a 4 según la frecuencia del síntoma en la última semana. El total de puntos obtenidos varía desde un rango de 0 a 100, y en función del resultado se clasifican como: puntuación normal, de 0 a 12 puntos; alteración leve, de 13 a 22 puntos; alteración moderada, de 23 a 32 puntos y alteración severa, de 33 a 100 puntos<sup>48</sup>.



<b><i>Durante la última semana, ¿Ha notado alguno de estos síntomas?</i></b>					
	Siempre	Casi siempre	Alguna vez (50%)	Raramente	Nunca
<b>Sensibilidad a la luz</b>	4	3	2	1	0
<b>Sensación de arenilla en los ojos</b>	4	3	2	1	0
<b>Dolor o molestias oculares</b>	4	3	2	1	0
<b>Visión borrosa</b>	4	3	2	1	0
<b>Mala visión</b>	4	3	2	1	0
<b><i>Durante la última semana, ¿Ha tenido problemas oculares que le hayan limitado para realizar las siguientes actividades?</i></b>					
	Siempre	Casi siempre	Alguna vez (50%)	Raramente	Nunca
<b>Leer</b>	4	3	2	1	0
<b>Conducir</b>	4	3	2	1	0
<b>Trabajar con el ordenador</b>	4	3	2	1	0
<b>Ver la televisión</b>	4	3	2	1	0
<b><i>Durante la última semana, ¿Ha notado alguna molestia ocular en las siguientes circunstancias?</i></b>					
	Siempre	Casi siempre	Alguna vez (50%)	Raramente	Nunca
<b>Viento</b>	4	3	2	1	0
<b>Ambientes muy secos</b>	4	3	2	1	0
<b>Ambientes con aire acondicionado</b>	4	3	2	1	0

Tabla 3: Cuestionario OSDI.

<b>OSDI= suma de puntos x 25/número de preguntas contestadas.</b>	
0-12 puntos	NORMAL
13-22 puntos	ALTERACIÓN LEVE
23-32 puntos	ALTERACIÓN MODERADA
33-100 puntos	ALTERACIÓN SEVERA

**Tabla 4. Fórmula matemática cálculo OSDI y gravedad según puntuación**

#### - SIGNOS CLÍNICOS

La enfermedad se diagnostica con la exploración de las glándulas de Meibomio. Se observa una alteración en la calidad del meibum con una expresión disminuida o ausente en casos de hiposecreción, o excesiva en los casos hipersecretorios. Estos signos pueden ser propios de la fase preclínica sin que el paciente refiera sintomatología acompañante.

La DGM se asocia con tres signos clínicos principales que deberemos evaluar: cambios en la morfología del borde palpebral, alteración en la estructura y morfología de las GM y alteraciones en la secreción de las mismas<sup>44</sup>.

### **Alteración de la morfología y función de las GM**

La arquitectura de las GM se observa de forma detallada en las personas jóvenes. Con la edad se va perdiendo de forma parcial o total el tejido acinar y con ello la función de las mismas.

Para la evaluación de la morfología de las glándulas se utilizaba clásicamente el método de transiluminación.

#### **MEIBOGRAFÍA:**

El interés creciente por la DGM ha supuesto un avance en la utilización de técnicas complementarias que apoyen el diagnóstico, y la meibografía por infrarrojos ha sido una de ellas. Mediante esta técnica podemos observar con claridad la arquitectura y la morfología de las glándulas, que nos orienta hacia la funcionalidad de las mismas. La presencia de tortuosidad, dilatación y ramificaciones indican patología. A su vez podremos evaluar los orificios externos y el número de glándulas presentes en cada uno de los cuatro párpados. En los casos más graves puede observarse atrofia con ausencia de glándulas<sup>49</sup>. En estos pacientes el tratamiento de la enfermedad mediante calentamiento y masaje no suele ser tan eficaz dado que muchas de las glándulas carecen de funcionalidad. Son pacientes candidatos para el uso de lágrimas con sustitutivos lipídicos.

Multitud de estudios han demostrado la utilidad de la meibografía por luz infrarroja en el diagnóstico y en la evaluación de la DGM<sup>49,50,51</sup>. Las técnicas de no contacto son las que más se emplean ya que no causan discomfort en los pacientes<sup>52,53</sup>. Entre los distintos instrumentos disponibles actualmente en el mercado se encuentran el TOPCON BG-4M para lámpara de hendidura, el Meibom Pen®, el Eye Top Topographer®, el Sirius Scheimflug Camera®, el Cobra Fundus

Camera® y el OCULUS Keratograph5M®<sup>54,55</sup>. Cada vez proliferan más este tipo de dispositivos, como los recientes LipiScan® (TearScience) o el Easy Tear View+®.

Mediante la puntuación *Meiboscore* podemos evaluar la cantidad de tejido glandular presente en cada párpado. La puntuación será de 0 si las glándulas son normales, 1, si la pérdida glandular es <33%, 2, si la depleción está entre 33-66% y 3 si es mayor al 66%. Los resultados del párpado superior e inferior se suman para obtener una puntuación final de 0-6 en cada ojo<sup>51</sup>. Los creadores de la gradación, Arita y cols, demostraron la existencia de correlación entre las alteraciones del margen palpebral y el meiboscore, proponiendo esta técnica como una forma válida de medición de la estructura de las GM<sup>51</sup>.

	<b>Puntuación MEIBOSCORE</b>
<b>PÁRPADO SUPERIOR DERECHO</b>	(0-3)
<b>PÁRPADO INFERIOR DERECHO</b>	(0-3)
<b>PÁRPADO SUPERIOR IZQUIERDO</b>	(0-3)
<b>PÁRPADO INFERIOR IZQUIERDO</b>	(0-3)
<b>TOTAL</b>	(0-12)

Tabla 5: *Meiboscore*. 0, área glandular sin alteración; 1, alteración glandular <33%; 2, alteración glandular 33-66%; 3, alteración glandular >66%.

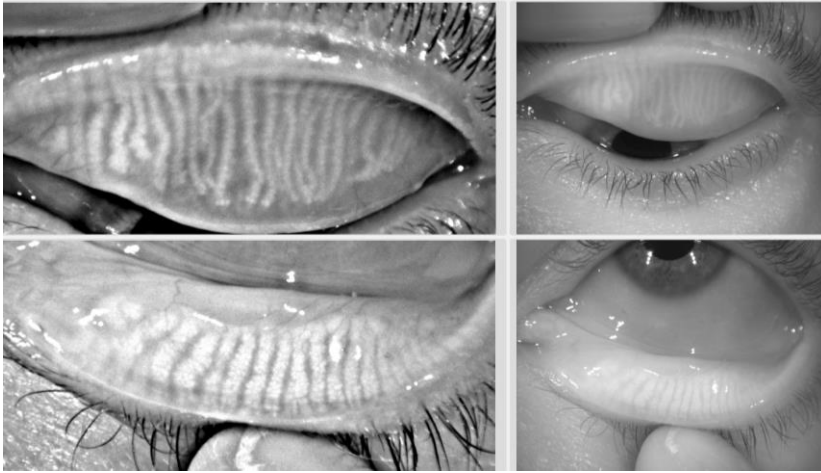
Posteriormente, Call y cols, describieron un método para el estudio morfológico de las glándulas. *Meibograde* evalúa las GM a través de 3 categorías: distorsión glandular, acortamiento glandular y expresión glandular. Se asigna una puntuación de 0 a 3 en cada una de las tres categorías y posteriormente se suma obteniendo una puntuación de 0-9 por cada párpado. Resulta más laborioso que el

*Meiboscore* pero más sensible a la hora de identificar pequeñas alteraciones en la estructura y función glandular<sup>56</sup>.

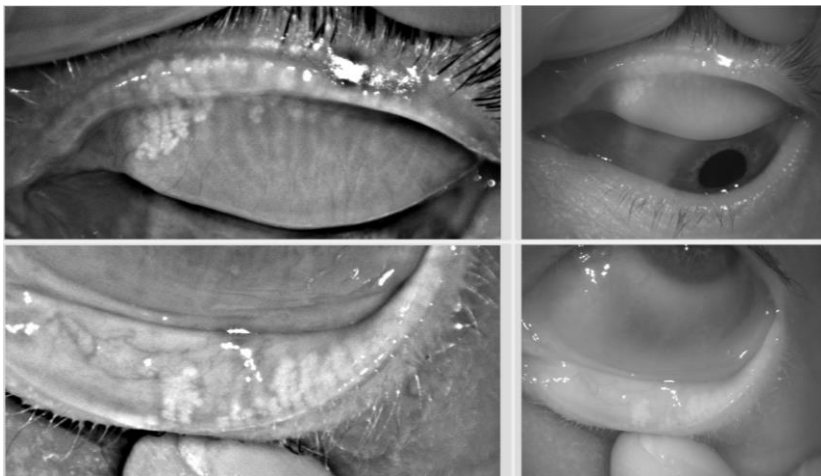
	DISTORSIÓN GLANDULAR	ACORTAMIENTO GLANDULAR	EXPRESIÓN GLANDULAR	PUNTUACIÓN MEIBOGRADE
PÁRPADO SUPERIOR DERECHO	(0-3)	(0-3)	(0-3)	(0-9)
PÁRPADO INFERIOR DERECHO	(0-3)	(0-3)	(0-3)	(0-9)
PÁRPADO SUPERIOR IZQUIERDO	(0-3)	(0-3)	(0-3)	(0-9)
PÁRPADO INFERIOR IZQUIERDO	(0-3)	(0-3)	(0-3)	(0-9)
TOTAL				(0-36)

**Tabla 6: Meibograde.**

Gracias a la meibografía se puede realizar también un análisis cuantitativo del área glandular a través de un programa semiobjetivo de análisis fotográfico (ImageJ®, opensource) o al desarrollo de nuevos softwares basados en la Meibografía por infrarrojos<sup>57</sup>.



**Ilustración 8: Meibografía por infrarrojos de PS y PI mediante Keratograph5M.**

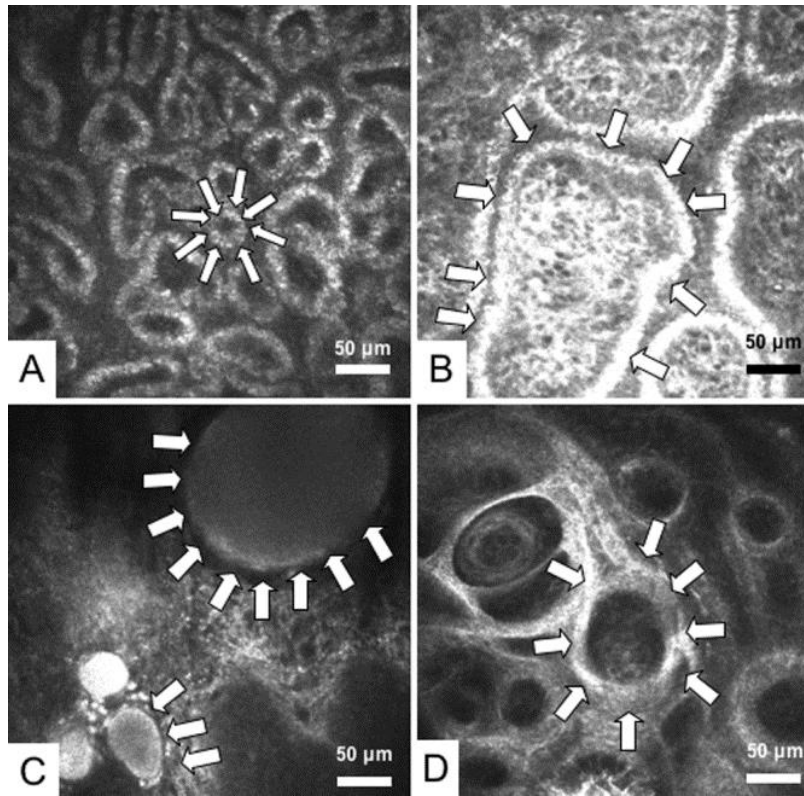


**Ilustración 9: Meibografía por infrarrojos de PS y PI mediante Keratograph5M. Se aprecia una atrofia glandular casi completa en ambos párpados.**

## MICROSCOPIA CONFOCAL:

Estudios recientes han publicado la utilidad de la microscopía confocal. Aunque el uso de esta técnica está poco extendido todavía en la práctica clínica habitual, puede convertirse en una herramienta muy útil en investigaciones e incluso como método diagnóstico en los casos más avanzados. Los pacientes con DGM presentan una densidad menor respecto a los controles sanos. Cuando las glándulas se atrofian, se produce un aumento en la profundidad de los ductos residuales. Esto es debido al espesamiento de las secreciones y al intento de las demás glándulas de suplir a aquellas hipofuncionantes<sup>58</sup>. La técnica requiere el uso de anestesia y personal experimentado. La realización de la prueba tiene una duración de 10 minutos y se considera más intrusiva que la meibografía. Se invierte el párpado y se escanean las GM deslizando la lente de aplanación sobre el tarso<sup>59</sup>.

La microscopía confocal puede medir la densidad celular/mm<sup>2</sup>, el diámetro de los acinos e incluso el número de células inflamatorias<sup>58</sup>. Tiene la capacidad de diagnosticar una DGM con una alta especificidad y sensibilidad. Los parámetros diagnósticos de la microscopía confocal se correlacionan significativamente con el estado de la superficie ocular<sup>60,61</sup>. Recientemente se ha demostrado también su utilidad en la visualización de *Demodex* en los orificios de la GM<sup>23</sup>.



**Ilustración 10: Microscopía confocal de glándulas de Meibomio. A: Acino meibomiano en sujeto sin patología. B: Acino meibomiano en una paciente con DGM. Elongación del acino debido al espesamiento de la secreción. C: Acino meibomiano en una paciente con DGM. Dilatación acinar por aumento de la densidad del meibum. D: Acino glandular en un paciente con DGM avanzada. Atrofia glandular con fibrosis periglandular. (Imagen disponible en “The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction” Matsumoto y cols)<sup>58</sup>.**



### **Alteración de la secreción meibomiana**

La función de las glándulas se evalúa por compresión del tarso. Puede realizarse con el dedo, con un bastoncillo de algodón, una varilla de vidrio o mediante el dispositivo de expresión de Korb.

En condiciones fisiológicas los pacientes presentan una cúpula de aceite transparente en cada orificio. En la DGM existe una alteración en la calidad y en la cantidad del material que se exprime. La calidad de los lípidos expresados variará en apariencia y nos orientará hacia la funcionalidad de las glándulas. Puede ser: líquido claro (grado 0), secreción turbia (grado 1), turbia con detritus (grado 2) secreción sólida o incluso en los casos más graves ser sólida con aspecto de pasta de dientes (grado 3). En casos de atrofia, no aparece secreción.

### **Alteraciones en la morfología del borde palpebral**

Deberemos evaluar el margen palpebral. Éste suele estar engrosado con presencia de vascularización y telangiectasias. Puede aparecer una hiperqueratinización del borde que le proporciona un aspecto eccematoso. Además existirán irregularidades del margen por absorción de tejido alrededor de las glándulas obstruidas y crestas epiteliales entre los orificios de drenaje.

La unión mucocutánea o línea de Marx que se dispone normalmente inmediatamente a los orificios de salida de las GM en el borde palpebral, migra hacia adelante con la edad. En la DGM suele observarse un desplazamiento anterior de esta unión por lo que los orificios de drenaje de las glándulas aparecen de forma patológica en el seno del tejido mucoso. En otros casos observaremos un desplazamiento posterior de la línea debido a queratinización o metaplasia escamosa del borde posterior.

En la DGM el número de orificios de drenaje de las glándulas suele ser menor a lo habitual. Deben evaluarse el número de glándulas funcionantes en cada uno de los cuatro párpados mediante la compresión de las mismas. Puede existir “capping”: orificios cubiertos con una cúpula lipídica de superficie dura, que al tocarla libera aceite. En ocasiones se observa una elevación de los orificios denominada “pouting” con estrechamiento de los mismos y obliteración que impide la expresión de lípidos a la presión.

## - **EVALUACIÓN FUNCIONAL**

### **Tiempo de ruptura lagrimal (BUT: break-up time)**

La estabilidad de la película lagrimal depende de la concentración de lípidos. Si existe una ausencia de los mismos el tiempo de ruptura lagrimal será menor por aumento de la evaporación o pérdida de estabilidad de la lágrima <sup>62</sup>.

Este test diagnóstico consiste en la instilación de fluoresceína en el saco conjuntival del paciente. Pasados unos treinta segundos el paciente debe dejar de parpadear y permanecer con el ojo abierto. En ese momento se cuentan los segundos que tarda la película lagrimal en volverse inestable: se observan unos “huecos” o manchas oscuras que se extienden en la superficie corneal que ya no están cubiertos por la fluoresceína que impregna la película lagrimal. La desventaja de esta prueba es que muchas veces puede resultar inexacta y difícilmente reproducible interobservador.

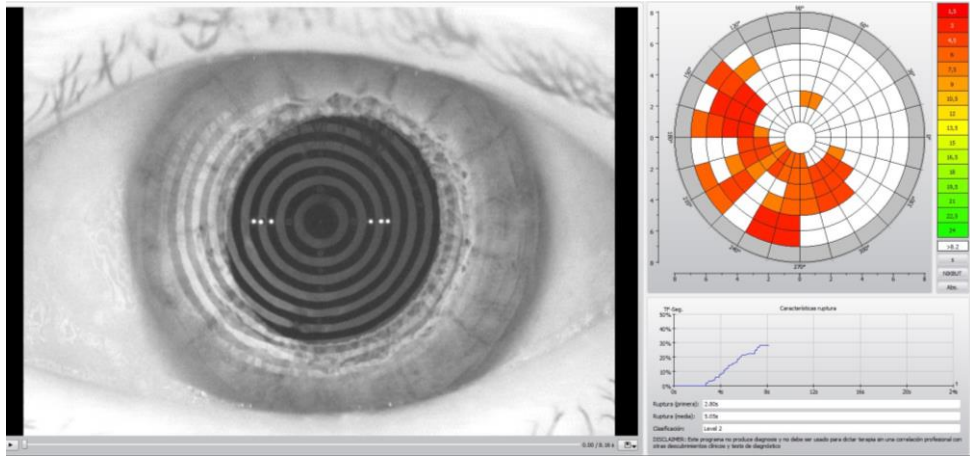
Para disminuir la variabilidad se mide el tiempo de ruptura en 3 ocasiones consecutivas y se obtiene la media de los datos obtenidos. Un valor medio menor a 10 segundos sugiere patología. Esta medida de corte demostró en un estudio una sensibilidad del 82% y una especificidad del 86% en el diagnóstico de ojo seco<sup>63</sup>. El DEWS describe cifras algo menores: sensibilidad del 52-79%, especificidad del 70-72% y un valor predictivo positivo de 25<sup>4</sup>.

Se debe tener en cuenta que su valor de normalidad depende del método de realización y de la concentración de fluoresceína instilada. Puede hacerse con micropipeta (2-5µl), teniendo en cuenta que acortará los valores de referencia. Lo importante es que cada investigador lo realice siempre de la misma manera, para poder observar las desviaciones de la normalidad.

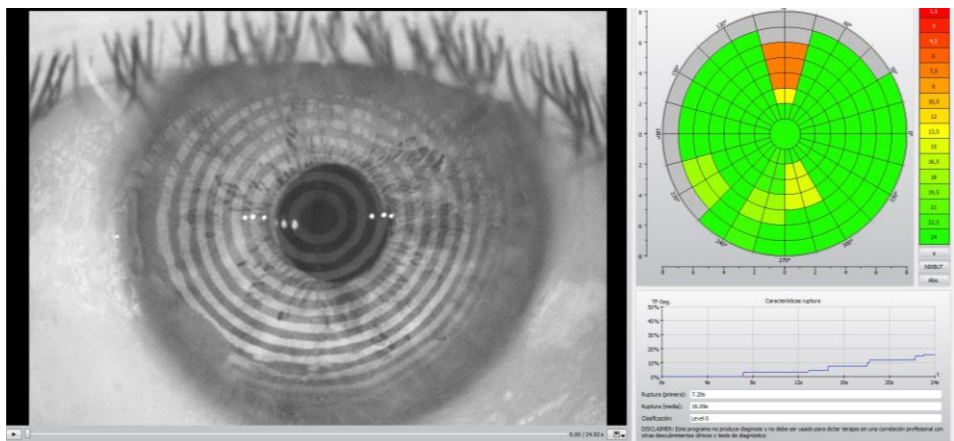
El acortamiento del TBUT es mayor en un ojo seco de tipo evaporativo; sin embargo, en los síndromes de ojo seco hiposecretorios también puede estar alterada esta medición<sup>16</sup>.

Actualmente se dispone de diversos sistemas de análisis automatizados capaces de detectar el momento en que se rompe la película lagrimal y en qué zonas de la superficie ocular se produce. Uno de ellos es el Keratograph5M (Oculus), que incorpora un topógrafo corneal anterior con anillos de Plácido. Nos permite medir el tiempo de ruptura lagrimal de forma no invasiva, sin necesidad de la instilación de fluoresceína: "Non Invasive Break Up time (NIBUT)". Analiza el tiempo exacto en el que aparecen rupturas en la integridad de la película lagrimal, y el área donde se producen inicialmente. Los datos se trasladan a un diagrama sectorial donde aparecen en rojo las zonas donde la película lagrimal tarda menos de 3 segundos en romperse, en naranja y amarillo las zonas en las que se rompe entre los 4 y los 11 segundos, y en verde las zonas en las que permanece estable más de 12 segundos<sup>64</sup>.

Existen otros dispositivos capaces de medir el tiempo de rotura lagrimal de manera no invasiva como son el TOMEY RT-7000 con su Tear Stability Analysis System, el topógrafo, SIRIUS (Oftaltech), EasyTear View+ (Visionix), Tearscope 2 (SBM) y el DR-1 (Kowa).



**Ilustración 11:** Análisis del NIBUT mediante Keratograph5M. El sistema cuantifica el primer tiempo de ruptura lagrimal, tiempo medio y tiempo final. En este caso, se aprecia un primer NIBUT de 2,80 segundos, un NIBUT medio de 5,05 segundos y un tiempo final de 8,36 segundos.



**Ilustración 12:** Análisis del NIBUT mediante Keratograph5M. El sistema cuantifica el primer tiempo de ruptura lagrimal, tiempo medio y tiempo final. En este caso, se aprecia un primer NIBUT de 7,20 segundos, un NIBUT medio de 16,09 segundos y un tiempo final de 24,92 segundos.

### **Osmolaridad lagrimal**

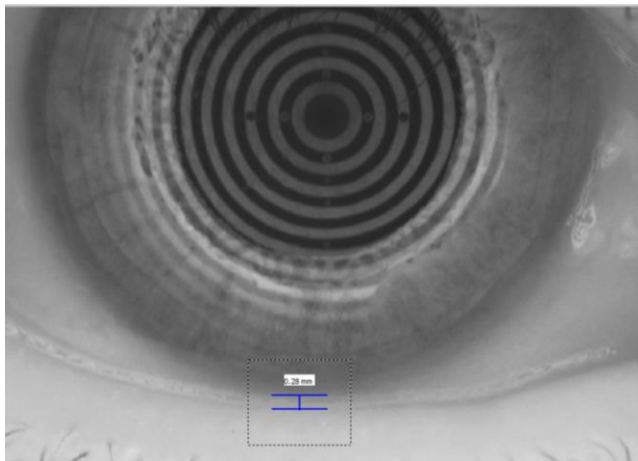
La medida de la osmolaridad lagrimal nos orienta en la composición y la concentración de solutos que presenta una lágrima. En pacientes con síndrome de ojo seco los valores de osmolaridad suelen ser superiores a los de la población normal (mayor de 308 mOsm/l)<sup>65</sup>. Sin embargo en la DGM pueden encontrarse valores normales y similares a los sujetos control. Una variabilidad amplia entre dos medidas consecutivas nos orienta a la presencia de alteración de la película lagrimal, o a una posible estimulación refleja. La diferencia de más de 8 mOsm/l entre cada ojo de un mismo paciente, sugiere una alteración de la homeostasis de la lágrima.

La osmolaridad lagrimal ha demostrado un alto valor predictivo positivo (86%) en el diagnóstico de síndrome de ojo seco<sup>66</sup>. La medición de la osmolaridad se realiza gracias a un dispositivo comercial denominado TearLab® (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA). La guía práctica de la casa comercial establece que mediciones entre 300-320mOsm/L sugieren un ojo seco de severidad moderada, y valores entre 320-340mOsm/L un ojo seco grave<sup>67</sup>.

### **Meniscometría**

La medición del menisco lagrimal aporta información del volumen de la lágrima en la superficie ocular. El 75% y el 90% del volumen de esta lágrima se deposita por gravedad en la zona de unión de la conjuntiva bulbar con el margen del párpado inferior. Las medidas no invasivas del menisco mediante tomografía de coherencia óptica parecen las más exactas hasta la fecha, aunque los métodos de cálculo de volumen tridimensional aún tienen que perfeccionarse.

El Keratograph 5M posee también un software para el análisis automático de este volumen mediante la medición de la longitud y altura del menisco lagrimal. Se pueden elegir las áreas de estudio de forma manual para obtener datos de volumen en zona temporal, nasal y central.



**Ilustración 13: Medición del menisco lagrimal mediante Keratograph 5M.**

Habitualmente los pacientes con ojo seco presentan una altura del menisco lagrimal inferior a la población general. Se ha sugerido un punto de corte de 0.18mm. Sin embargo, un menisco disminuido, también puede aparecer en sujetos normales<sup>68</sup>.

La medición de la altura del menisco lagrimal es más exacta mediante el uso de la tomografía de coherencia óptica<sup>69</sup>.



### **Test de Schirmer**

El test de Schirmer mide la secreción lagrimal. Si realizamos el test en ausencia de anestesia, estaremos midiendo el lagrimeo basal y reflejo. Si instilamos un anestésico tópico en saco conjuntival, analizaremos la secreción basal.

La técnica consiste en colocar una tira de papel de filtro Whatman 41 (5X30mm) en la cuenca lagrimal, entre la mitad externa del párpado inferior y la conjuntiva bulbar. Los 5 milímetros proximales se pliegan sobre el resto de la tira y las dos esquinas de esta doblez se cortan para evitar que irriten la conjuntiva. El extremo distal del papel queda colgando hacia abajo en el párpado. Pasados 5 minutos se retira la tira y se mide la zona humedecida por la lágrima en milímetros.

La prueba de Schirmer presenta gran variabilidad (aproximadamente un 10%) tanto en sus resultados como en los protocolos de realización<sup>4,70</sup>. Es poco reproducible<sup>71</sup>, y su eficacia estadística no alcanza valores muy elevados. La sensibilidad de la prueba oscila de 25-66%, la especificidad de 77-82% y el valor predictivo positivo es de un 31%<sup>72</sup>.

Los puntos de corte de esta prueba también oscilan ampliamente en los trabajos encontrados en la literatura. De manera orientativa, se consideran normales los valores de la prueba superiores a 15mm en condiciones basales, y 10 mm si se instila anestesia de forma tópica. La duración de la prueba es de 5 minutos<sup>68,73,74 75</sup>.

El test de Schirmer II se realiza mediante la estimulación nasal con una torunda de algodón y mide por tanto la secreción refleja.

Esta prueba sólo sirve para detectar acuodeficiencia. El test ayuda a diferenciar entre una DGM primaria (en general con test de Schirmer normal) y otras condiciones que se asocian con una disminución de la producción lagrimal,

tales como afección ocular por rosácea o un SOS acuodeficiente. Sin embargo, no puede considerarse una prueba robusta de diagnóstico, dado que en muchas situaciones la DGM y el SOS acuodeficiente coexisten en un mismo cuadro clínico.

### **Interferometría**

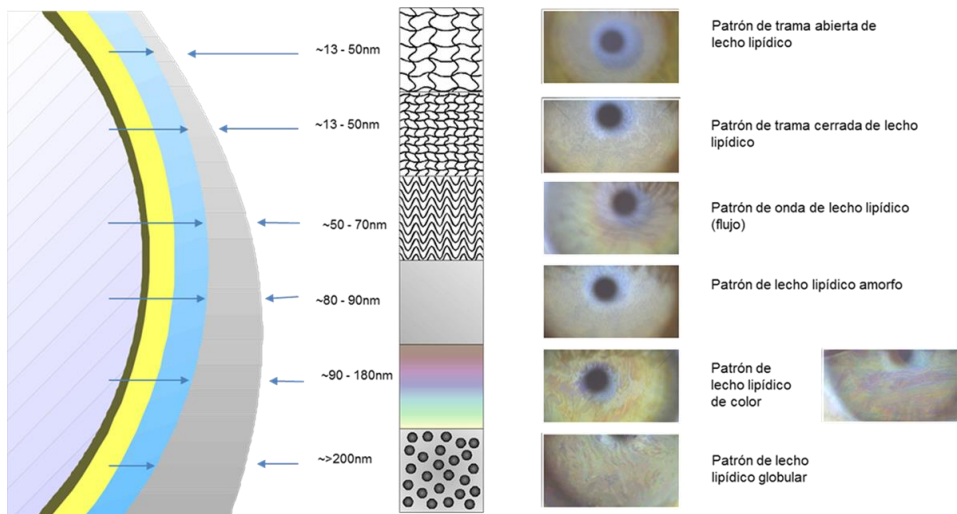
La interferometría se emplea para el análisis de la capa lipídica lagrimal. El Tearscope fue uno de los primeros en desarrollarse en 1997 por Keeler Ltd (Windsor, UK)<sup>76</sup>. El grosor de la capa lipídica se establece según diversos patrones de uniformidad y el color reflejado de la película lagrimal (Tabla 2). Este test ha demostrado un grado aceptable de objetividad y de correlación interobservador<sup>77,78</sup>.

Actualmente, se puede realizar interferometría de la capa lipídica lagrimal mediante distintos sistemas: Lipiview II® (Tear Science Inc., Morrisville, NC, US), Tearscope 2® (SBM), Polaris, DR-1® (Kowa), EasyTear View+® (Visionix), y Keratograph 5M® (Oculus). Estos dispositivos son capaces de estimar el grosor de la capa lipídica y aportar un patrón de estabilidad de la película lagrimal<sup>59</sup>. Proyectan una luz que tras reflejarse sobre la película lagrimal es captada con una cámara, obteniendo un diagrama denominado interferograma.

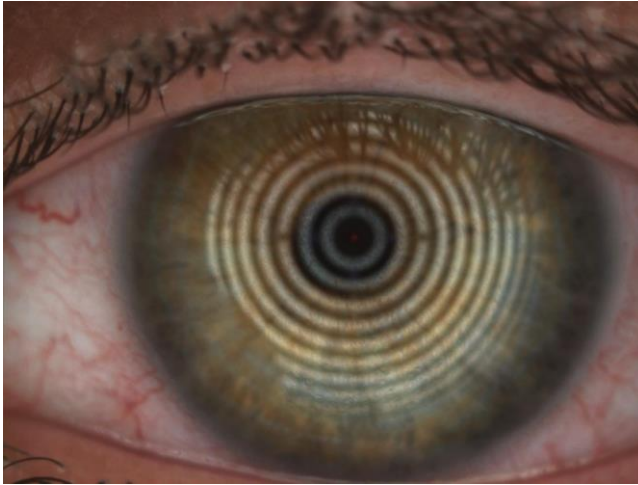
Muchos estudios han demostrado que la interferometría es una herramienta útil para el diagnóstico y el seguimiento del ojo seco<sup>59,79,80</sup>. Se ha comprobado también su valor como método de screening. Los pacientes con DGM presenta una disminución del grosor de la capa lipídica en comparación con sujetos sanos<sup>81</sup>. Así mismo, se ha constatado una correlación entre la composición del meibum y el color del TFLT<sup>82</sup>.

La capa lipídica lagrimal podrá evaluarse también mediante patrones interferenciales, que analizan el grosor de la misma según la forma de extensión sobre la superficie ocular<sup>83,84,85</sup>. Yokoi y colaboradores propusieron la siguiente clasificación: grado 1, color grisáceo con una distribución uniforme, grado 2, color grisáceo con una distribución no uniforme, grado 3, poca coloración con un distribución no uniforme, grado 4, patrón colorido con una distribución no uniforme

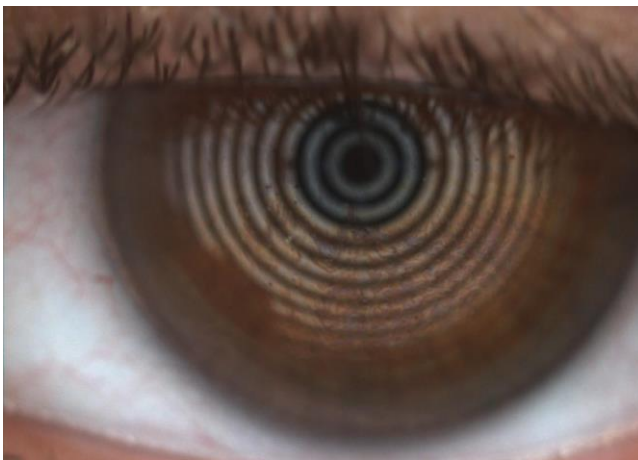
y grado 5, la superficie corneal está parcialmente expuesta sin poderse observar un patrón claro de interferometría de la capa lipídica.



**Ilustración 14: Patrones interferenciales de capa lipídica propuesto por Bartlett H y cols<sup>85</sup>.**



**Ilustración 15:** Interferometría mediante Keratograph5M. Se observa un reflejo de color gris/blanco sobre la superficie ocular. Se relaciona con un grosor fino de la capa lipídica lagrimal (45nm).



**Ilustración 16:** Interferometría mediante Keratograph5M. Se observa un reflejo de color marrón/azul sobre la superficie ocular. Se relaciona con un grosor medio de la capa lipídica lagrimal (150nm).

### **8.1.7. COMPLICACIONES**

En la DGM existe una alteración de la secreción meibomiana de lípidos polares, principalmente fosfolípidos, y de lípidos no polares como los triacilglicéridos y los ésteres de colesterol. Los lípidos polares interactúan con la capa mucino-acuosa y mantienen la estabilidad lagrimal. Al disminuir la capa lipídica, el film lagrimal se vuelve inestable y aumenta la evaporación de la lágrima. A su vez la baja concentración de lípidos no polares elevará el punto de fusión o “melting point” de la secreción lagrimal.

Estos fenómenos producen un espesamiento de las secreciones con dilatación de los orificios de drenaje. El aumento de la evaporación lagrimal puede aumentar la osmolaridad de la lágrima y conducir a un estado proinflamatorio en la superficie ocular. Como consecuencia, puede existir colonización bacteriana de microorganismos como estafilococo epidermidis, estafilococo aureus, propiobacterium acnes o demodex folliculorum. Los estafilococos liberan encimas lipolíticas que hidrolizan los lípidos meibomianos produciendo un aumento de ácidos grasos libres con gran capacidad irritativa y de disrupción de la película lagrimal. Todo ello contribuye a que exista una mayor incidencia de complicaciones infecciosas en paciente con DGM.

La principal complicación de la DGM es la inestabilidad de la película lagrimal que condiciona la aparición del ojo seco evaporativo. Esta alteración del film lagrimal unida al daño de la superficie ocular va a estimular la producción de citoquinas proinflamatorias que favorecen la queratinización y la obstrucción de poros. La calidad visual estará alterada por la disfunción lagrimal, pudiendo producir alteraciones o fluctuaciones en la visión.

La intolerancia a las lentes de contacto es también mayor en pacientes con DGM. Puede atribuirse a un daño de la estructura glandular por irritación. El uso prolongado afecta a la estructura glandular<sup>34</sup>. Suelen aparecer depósitos lipóideos sobre la superficie de la lentilla y defectos epiteliales corneales con un riesgo incrementado de complicaciones infecciosas.

La DGM aumenta a su vez la frecuencia de complicaciones palpebrales: aparición de concreciones, orzuelos o chalazión.

La alteración de la película lagrimal modifica la superficie ocular. Es común la aparición de queratoconjuntivitis meibomiana que cursa con hiperemia conjuntival y queratitis punteada localizada generalmente en el tercio inferior corneal. También puede aparecer en los casos más severos queratitis flictenular o infiltrados en la córnea.

Aproximadamente un tercio de los pacientes referidos para cirugía de catarata tienen DGM. Estos pacientes tendrán un riesgo incrementado de padecer complicaciones postquirúrgicas debido a una mayor colonización bacteriana<sup>5</sup>. Resulta fundamental identificarlos para instaurar un tratamiento adecuado. La endoftalmitis postquirúrgica se relaciona principalmente con la flora palpebral<sup>86</sup>.

### **8.1.8. TRATAMIENTO**

La DGM es una de las patologías más frecuentes infradiagnosticadas e infratratadas en oftalmología. Sin embargo no debemos considerarla una patología banal dado que puede alterar de forma significativa la superficie ocular y la calidad de vida del paciente.

El tratamiento tradicional de la DGM consiste en la higiene palpebral para desobstruir los orificios meibomianos seguido de la aplicación de calor y masaje palpebral. A veces puede acompañarse del uso de antibióticos y antiinflamatorios para tratar alteraciones concomitantes como son las blefaritis anteriores. A pesar de las numerosas opciones existentes hoy en día para esta patología, es difícil encontrar una combinación de estrategias que permitan la desaparición de los signos y la sintomatología. Debemos aumentar la concienciación y transmitir a los pacientes, que nos encontramos ante una patología crónica que cursa con exacerbaciones, y que nuestro objetivo prioritario es estabilizar la superficie ocular y evitar reagudizaciones.



<b>Fase</b>	<b>Diagnóstico clínico</b>	<b>Tratamiento</b>
<b>1</b>	Sin <b>sintomatología</b>	<p>Informar al paciente sobre la DGM, la influencia de la dieta y el efecto del ambiente de trabajo/hogar en la evaporación lagrimal y los efectos secundarios en la sequedad ocular de ciertas terapias sistémicas.</p> <p>Considerar higiene palpebral, calentamiento y masaje (±)</p>
	<p><b>Signos clínicos</b> de DGM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mínima alteración de la secreción: grado 2≥2-4</li> <li>- Expresión glandular:1</li> </ul>	
	<b>Tinciones</b> negativas	
<b>2</b>	<p><b>Sintomatología</b> mínima o moderada de molestias oculares, escozor o fotofobia</p>	<p>Aconsejar a los pacientes mejorar la humedad ambiental, optimizar sus puestos de trabajo e incrementar la ingesta de ácidos grasos -3 (±)</p> <p>Instaurar higiene con calentamiento palpebral (mínimo 4 minutos, una o dos veces al día), seguido de masaje (+)</p> <p>Todo lo anterior, más: (±)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lágrimas artificiales</li> <li>- Azitromicina tópica</li> <li>- Lubricantes emolientes tópicos o spray liposomal.</li> <li>- Considerar derivados de las tetraciclinas orales</li> </ul>
	<p><b>Signos clínicos</b> mínimos o moderados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Irregularidad del margen palpebral</li> <li>- Alteración moderada de la secreción glandular: grado ≥4-&lt;8</li> <li>- Expresión glandular:1</li> </ul>	
	<p><b>Tinción</b> corneal negativa o limitada: grado DEWS 0-7; grado Oxford 0-3</p>	
<b>3</b>	<p><b>Sintomatología</b> moderada de molestias oculares, escozor y fotofobia con limitaciones de actividades</p>	<p>Todo lo anterior, más:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Derivados de tetraciclinas orales (+)</li> <li>- Ungüentos lubricantes nocturnos (±)</li> <li>- Terapia antiinflamatoria para SOS según indicación (±)</li> </ul>
	<p><b>Signos clínicos</b> moderados de DGM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Margen palpebral característico: tapones, vascularización.</li> <li>- Alteración de la secreción moderada: grado ≥8 y &lt;13</li> <li>- Expresión glandular:2</li> </ul>	
	<p><b>Tinción</b> corneal leve o moderada conjuntival y corneal periférica, habitualmente inferior: DEWS grado 8-23; Oxford grado 4-10</p>	

<b>4</b>	<b>Síntomas</b> intensos de molestia ocular, escozor y fotofobia con limitación marcada de las actividades	Todo lo anterior, más: – Terapia antiinflamatoria para SOS (+)
	<b>Signos clínicos</b> severos – Margen palpebral característico: depleción glandular, desplazamiento. – Alteración severa de la secreción: grado $\geq 13$ – Expresión glandular: 3	
	Aumento de la <b>tinción</b> corneal y conjuntival, incluida la tinción central: DEWS grado 24-33; Oxford grado 11-15. Incrementos de inflamación: $\geq$ hiperemia conjuntival moderada, flictenúlas	
<b>Enfermedad Plus</b>	Condiciones especiales que en cualquier fase necesitan abordaje específico. Pueden ser por causa de la DGM o independiente a ella.	
	1. Exacerbación inflamatoria de la superficie ocular 2. Queratinización mucosa 3. Queratitis flictenular 4. Triquiasis 5. Chalazión 6. Blefaritis anterior 7. Demódex-blefaritis anterior, con caspa	1. Pauta suave de corticoides 2. Lente de contacto terapéutica/lente de apoyo escleral 3. Terapia esteroidea 4. Depilación, crioterapia 5. Corticoides intralesionales, exéresis 6. Antibióticos tópicos o antibióticos-corticoesteroides 7. Aceite del árbol del té

**Tabla 7: Algoritmo terapéutico de la DGM. The International Workshop of Meibomian gland dysfunction<sup>3</sup>. La calidad del meibum se explora en las ocho glándulas del tercio central del párpado inferior en una escala de 0 a 3 para cada glándula: 0, claro; 1, espeso; 2, espeso con detritus; y 3, denso en pasta de dientes (puntuación total, 0-24). La expresión glandular se explora en una escala de 0 a 3 en 5 glándulas del párpado superior o inferior; según el número de glándulas funcionantes: 0, todas las glándulas segregan; 1, tres de las cuatro glándulas; 2, una o dos glándulas; y 3, ninguna glándula. La puntuación de la tinción corneal se obtiene por adición de la puntuación de la zona expuesta conjuntival y corneal: escala Oxford, 1-15; escala DEWS, 0-33**

### - **Higiene, calentamiento palpebral y masaje**

La primera pauta de tratamiento a seguir es una adecuada higiene palpebral. Consiste en una correcta limpieza, aplicación de calor y la realización de masaje. El objetivo será incrementar la cantidad y mejorar la calidad del meibum.

Para realizar la limpieza palpebral se aplican distintas soluciones como jabón hipoalérgico, champú infantil diluido y preparados comerciales en gel o toallitas impregnadas, frotando bien el borde y las pestañas.

El uso de champú infantil para el tratamiento de las blefaritis es conocido desde 1954 cuando se publica en *American Journal of Ophthalmology* el artículo titulado “Uso de Selsun® en blefaritis marginales” por parte del doctor Luois Cohen<sup>87,88</sup>. Selsun® era un preparado comercial a base de sulfuro de selenio.

El desbridamiento es una nueva técnica encaminada a disminuir las irregularidades y la obstrucción del margen palpebral: quirúrgicamente se retira el tejido dañado para potenciar la renovación por un tejido sano<sup>59,89</sup>.

Existen también métodos menos invasivos de microexfoliación del borde palpebral como el dispositivo BlephEx® (Scope Ophtalmics, West Sussex, UK), cuyo mecanismo se basa en una microesponja rotacional que retira los restos descamativos y el biofilm microbiano<sup>59,90</sup>, o LidPro® (Mibo Medical Group).

Tal como hemos mencionado, el punto de fusión de los lípidos meibomianos está alterado en la DGM, siendo más alto (35-39°C) que en condiciones normales (32°C)<sup>91</sup>. Análisis mediante termografía ocular han demostrado que la temperatura de fusión es 4°C mayor en pacientes con DGM frente a sujetos normales<sup>92</sup>.

La aplicación de calor por distintos métodos: compresas calientes, fuentes de aire caliente, máscaras de calor (MC) o incluso infrarrojos ayudará a que los lípidos

se derritan y puedan liberarse con mayor facilidad desobstruyendo las glándulas. Las pautas de compresas y máscaras aconsejan aplicarlo 7 a 10 minutos, una o dos veces al día.

Distintos estudios han comprobado como la temperatura de los párpados influye tanto en la secreción como en la liberación del meibum sobre la superficie ocular. El calor unido al masaje incrementa el flujo sanguíneo de los párpados y facilita la fusión de los lípidos<sup>93</sup>. Se observa una mejoría de la estabilidad lagrimal y una reducción de síntomas de irritación de la superficie ocular y de signos inflamatorios<sup>9,94,95,96</sup>.

Tras la aplicación de calor se recomienda realizar el masaje palpebral. El objetivo es la liberación de secreciones y la desobstrucción glandular. Estos procedimientos se vienen realizando desde hace, al menos, 80 años. Existen estudios que concluyen que hasta un 90% de los pacientes no efectúan el masaje correctamente<sup>93</sup>. Es fundamental realizar una adecuada instrucción del mismo y seguimiento para evaluar el cumplimiento.

Una técnica correcta a la hora de aplicar el tratamiento de calor y masaje es esencial no sólo para garantizar su eficacia, sino también para disminuir la probabilidad de efectos adversos indeseables.

Se ha descrito la aparición de irregularidades corneales por excesiva presión ejercida sobre los párpados o tiempo prolongado de calor o masaje. Hay que ser especialmente precavido en aquellos pacientes que tengan un queratocono o riesgo de desarrollarlo<sup>97</sup>. Así mismo, estar atentos en pacientes glaucomatosos o con presiones límites que puedan sufrir un incremento de la misma<sup>98,99</sup>. También puede aparecer como efecto secundario una alteración transitoria o fluctuación de la visión que se resuelve de forma espontánea<sup>100</sup>.

Lipiflow® (TearScience®, Morrisville, NC, USA) es un sistema que emite calor a una temperatura controlada de 42,5° sobre la superficie interna del párpado y simultáneamente aplica un gradiente de presión pulsátil sobre la superficie externa. La acción se realiza de proximal a distal para exprimir y liberar los lípidos que obstruyen las GM. El dispositivo posee una pieza similar a una lente de contacto de apoyo escleral que se sustenta en la conjuntiva bulbar y forma una cúpula sobre la córnea protegiéndola frente a la transmisión de calor<sup>101</sup>. Se realiza en una sesión de 12 minutos de duración y aunque parece que es beneficio en la DGM, su precio es prohibitivo para muchos de nuestros pacientes.

Los trabajos existentes encuentran beneficios en la secreción glandular y en el TBUT tras 2 y 4 semanas de tratamiento, comparándolo con un tratamiento estándar con MC durante 5 minutos<sup>102, 103</sup>. Concluyen que una sesión aislada de Lipiflow® es un tratamiento efectivo para el SOS y la DGM incluso un año después<sup>104</sup>. Sin embargo el primero que estos estudios fue financiado por la marca comercial por lo que hay que ser cautelosos con la interpretación de estos resultados.

Existe también otro aparato, más accesible, denominado MiBo Thermoflo® (Mibo Medical Group). Aplica calor durante una sesión de 8 minutos en cada ojo, a la vez que realiza un masaje palpebral.

### - *Lágrimas artificiales*

Aunque la deficiencia lagrimal acuosa no es el mecanismo central, es una alteración que puede existir de manera concomitante. Clínicamente, es difícil diferenciar un ojo seco evaporativo de una deficiencia lagrimal acuosa. En la mayoría de los casos los pacientes presentan características de ambas entidades resultando imposible establecer una línea clara de separación.

Es fundamental aportar sustitutos lagrimales que hidraten, lubriquen y mejoren la estabilidad de la lágrima. Su bioadhesividad condiciona un aumento del TBUT. Además, ayudan a disminuir la osmolaridad lagrimal y la fricción sobre la conjuntiva y el epitelio corneal, diluyen la concentración de citoquinas proinflamatorias y facilitan el lavado de toxinas y productos de desecho. Deben ser siempre libres de conservantes.

El uso de sustitutos lagrimales con lípidos posee efectos beneficiosos en la estabilidad lagrimal y produce una mejoría sintomática en pacientes con DGM<sup>105,106,107</sup>. Se ha constatado que las emulsiones con componentes lipídicos aumentan el grosor de la capa lipídica lagrimal<sup>108</sup>.

También se ha descrito que algunos sprays con fosfolípidos liposomales mejoran la estabilidad de la película lagrimal hasta 90 minutos post tratamiento. Se aplican con los ojos cerrados y son los liposomas los que migran por las pestañas hasta alcanzar la lágrima<sup>59,109</sup>. Su eficacia actualmente es cuestionable y debe ser constatada con futuros estudios<sup>91</sup>.

### - **Antibióticos**

Tanto los párpados como la conjuntiva pueden albergar distintos tipos de bacterias. Algunas de ellas no son perjudiciales para la salud ocular, como *Propionibacterium acnes* o *Staphylococcus spp* coagulasa negativo. Sin embargo, otras como *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis* pueden alterar la composición de la película lagrimal por la producción de colesterol y colinesterasas, que rompen los lípidos liberados por las GM<sup>88, 110</sup>.

Los antibióticos de uso más extendido en las DGM son la bacitracina, el ácido fusídico y los macrólidos (Eritomicina, claritromicina y azitromicina). Éstos últimos además ejercen un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Se administran de forma tópica o vía oral según la severidad de la inflamación<sup>111</sup>.

La azitromicina es un antibiótico de amplio espectro, con buena penetración tisular. El mecanismo por el cual ejerce su acción antiinflamatoria es aún desconocido. Se ha demostrado su capacidad de bloquear la activación del factor nuclear kappa B (NF-kB), suprimiendo la producción de mediadores inflamatorios en las células epiteliales corneales<sup>112,113</sup>.

La azitromicina tópica inhibe las lipasas bacterianas, y por lo tanto evita la degradación del meibum<sup>114,115,116</sup>. Si el meibum se modifica, posee una temperatura de fusión más elevada aumentando su consistencia y obstruyendo las GM<sup>117</sup>.

También pueden administrarse tetraciclinas, que al igual que los macrólidos poseen propiedades antiinflamatorias. Este bacteriostático se viene utilizando para el tratamiento de la rosácea desde hace más de 50 años. La doxiciclina es un antibiótico lipofílico y alcanza propiedades casi inhibitorias con las dosis orales habituales. Su acción en la DGM se produce principalmente por la inhibición de las lipasas bacterianas y por disminución de moléculas proinflamatorias como las

metaloproteinasas (MMP-9). Se administran de 50-100mg/día de 3 a 6 meses. Producen fotosensibilidad y no deben administrarse en niños <sup>91,118,119</sup>.



### - **Aceite del árbol del té**

El aceite del árbol del té es un aceite esencial elaborado a partir de *Melaleuca alternifolia*, una planta australiana efectiva contra *Demodex*<sup>120</sup>. En pacientes con blefaritis crónica, se ha demostrado que entre un 29-74% están infectados por este ácaro<sup>121</sup>. En un estudio en 150 pacientes, *Demodex* estaba presente en un 90% de pacientes con blefaritis anterior, un 60% de aquellos con DGM y un 90% de los que presentaban formas mixtas de blefaritis<sup>88,122</sup>.

En España, sólo está presente a una concentración del 10% en un preparado comercial para la higiene palpebral en forma de espuma. Los estudios suelen aconsejar concentraciones mayores, generalmente, al 50%.

Trabajos recientes han demostrado un componente aislado de *Malaleuca alternifolia*, el terpinen-4-ol, sería más efectivo frente a *Demodex* con una frecuencia menor de efectos secundarios de alergia e hipersensibilidad. Al parecer esta sustancia poseería además efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores<sup>88,120</sup>.

### - **Corticoides**

Los corticoides deben utilizarse en exacerbaciones agudas o en las complicaciones inflamatorias, debido a sus efectos secundarios a largo plazo<sup>91</sup>. Pueden producir un aumento de la PIO e inducir la formación de cataratas<sup>123</sup>. Al igual que las lágrimas artificiales, deben ser aconsejados aquellos que no posean conservantes.

Un trabajo reciente sobre la acción del loteprednol etabonato junto con higiene palpebral y máscara de calor en 70 pacientes con DGM moderada y severa demostró una mejoría en la calidad del meibum y en el BUT tras un mes de tratamiento, sin evidenciarse aumentos en la presión intraocular<sup>88, 124</sup>.

- **Immunomoduladores:**

**CICLOSPORINA**

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina. En oftalmología, se administra extensamente de forma tópica para el manejo de enfermedades inflamatorias con activación del sistema inmune de forma crónica, como en la EOS<sup>125</sup>. Se ha demostrado su eficacia en el manejo de patologías tales como rechazos corneales alogénicos postqueratoplastias, glaucomas inducidos por corticoides<sup>126</sup>, queratitis estromales por virus herpes simples<sup>127</sup> y queratoconjuntivitis vernaes<sup>128</sup>, entre otros.

Presenta beneficios frente al tratamiento con corticoides dado que es inusual el aumento de PIO con esta terapia<sup>129</sup>. Además, parece que produce una menor inhibición del sistema fagocitario, no altera la cicatrización tisular y no induce la formación de catarata<sup>125,130</sup>.

Su acción se debe al bloqueo de la activación de las células T. Actúa principalmente en las propias glándulas, disminuyendo la inflamación y la obstrucción, y mejorando los síntomas y signos asociados a la DGM<sup>126</sup>. También ejerce su acción sobre las células conjuntivales y lagrimales, modulando la respuesta inmune y mejorando los síntomas y signos asociados a la EOS<sup>125</sup>.

En el caso de la DGM pueden ser necesarias concentraciones mayores que en el síndrome de ojo seco acuodeficiente. Se requieren concentraciones iniciales entre un 0,05% a un 0,1%. Se administra una o dos veces al día, según el vehículo que se haya utilizado para su formulación farmacéutica. La vida media de las células T es de 110 días por lo que es imprescindible avisar a los pacientes que no encontrarán beneficio sintomático hasta pasados 3 meses, cuando haya desaparecido la población de células T preexistentes<sup>88,126,131,132</sup>.

### **N-ACETILCISTEÍNA**

La N-acetilcisteína (NAC) tópica al 5-10%, se utiliza en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca y queratitis filamentosa debido a sus propiedades mucolíticas. La posología es de 2-4 veces al día. Actúa disminuyendo los puentes disulfuro, necesarios para la formación del mucus. Además presenta propiedades anticolagenolíticas y antioxidantes. Controla el estado redox celular, disminuyendo la actividad del factor nuclear kappa B, regulador de distintos genes proinflamatorios encargados de activar vías inflamatorias<sup>133</sup>.

Los estudios confirman una mejoría en el BUT, Schirmer y sintomatología de los pacientes tras la administración tópica de NAC<sup>117,134,135</sup>. Afirman que la administración tópica de NAC presenta similares beneficios que el uso de betametasona-sulfacetamida sódica, una combinación de esteroides y antibióticos, en el tratamiento de la DGM<sup>136</sup>.

### - **Suplementos de Omega-3.**

Se ha constatado que los pacientes con DGM poseen una alteración del meibum. Es por lo tanto posible, que una dieta con suplementos de ácidos grasos esenciales pueda influenciar en la composición de la secreción meibomiana<sup>117</sup>. Además numerosos estudios describen un poder antiinflamatorio de esta terapia<sup>137</sup>.

El tratamiento oral con suplementos de omega 3 ha demostrado mejorar algunos síntomas y signos asociados a DGM, sin embargo su mecanismo de acción aún no se conoce con exactitud<sup>138,139,140</sup>.

Un meta-análisis formado por siete estudios randomizados independientes que evaluaban el efecto de los ácidos grasos omega 3 para el tratamiento del SOS concluyó que esta terapia se asociaba a una mejoría del BUT y del Schirmer<sup>137</sup>.

Hasta el momento, no existe consenso sobre la dosis óptima necesaria para la DGM. Los preparados comerciales contienen desde 280mg hasta 1200mg de omega generalmente en asociación con otras sustancias.

- **Sondaje glandular**

Otra opción terapéutica de carácter más invasivo es el sondaje intraductal de las GM propuesto por Maskin<sup>141</sup>.

El procedimiento consiste en introducir una sonda de 2mm en el orificio de drenaje de cada glándula para facilitar la salida del meibum. Aunque la técnica es segura, puede resultar incómoda y dolorosa para los pacientes. En ocasiones además, es necesario el retratamiento. Es una opción considerable en casos con manifiesta obstrucción ductal no resuelta tras higiene palpebral. Debe existir una meibografía que no evidencie depleción severa, es decir, que manifieste la posibilidad de mantener el funcionamiento de los acinos glandulares.

Posteriormente a su realización, se ha sugerido un efecto beneficioso de las máscaras de calor y de los ácidos omega 3 para impedir la reobstrucción glandular<sup>141,142</sup>.

- ***Luz pulsada intensa***

Recientemente se está extendiendo el uso de luz intensa pulsada (IPL) sobre el párpado como un método seguro y eficaz para el tratamiento de la DGM<sup>91,143</sup>. Se ha postulado que su mecanismo de acción se debe a la estimulación nerviosa en las ramas del nervio facial, que incrementa la secreción glandular. Distintos estudios han demostrado este efecto beneficioso del tratamiento sobre la superficie ocular y la sintomatología de los pacientes<sup>144,145</sup>.

Actualmente en España está disponible la terapia IPL mediante E-Eye<sup>®</sup> (Equipisa<sup>®</sup>), y E-Light<sup>®</sup> (Topcon<sup>®</sup>). Este último combina IPL con terapia láser. Las mejorías sintomáticas son evidentes, sin embargo, son necesarios estudios comparativos a largo plazo. La principal limitación para acceder a estos tratamientos es el elevado precio de las sesiones, no asequible para todos los pacientes.

## **8.2. CALIDAD VISUAL**

El ojo es el sistema óptico que proyecta las imágenes del mundo exterior sobre la retina<sup>146</sup>. La visión es un fenómeno sensorial complejo, resultado de una cascada de acontecimientos desencadenados con la captación de los fotones de un objeto observado. La sensación visual nace con la activación de estructuras neuronales especializadas en la corteza occipital<sup>147</sup>.

La calidad visual va a depender de una correcta ejecución de una serie de etapas: refracción de las ondas luminosas a través de las superficies ópticas oculares, estimulación de fotorreceptores retinianos y transmisión de la información a las áreas corticales visuales.

### **8.2.1. *Etapas ópticas de la visión***

La presencia de una película lagrimal deficiente o inestable, los defectos refractivos o la opacidad de medios son las principales causas de una mala calidad visual. Los sistemas de análisis de calidad óptica son esenciales para evaluar los procedimientos y las terapias que utilizamos en la actualidad, especialmente en cirugía de catarata y refractiva.

La tecnología de frente de onda nos permite estudiar de una forma más completa la función visual. Gracias a ella podemos analizar en detalle las imágenes que llegan a la retina.

Las principales imperfecciones ópticas oculares son el desenfoque y el astigmatismo. Sin embargo, existen también otras imperfecciones denominadas



aberraciones de alto orden (High Order aberration, HOA) que no se miden de forma rutinaria en la práctica clínica habitual<sup>146</sup>.

Las aberraciones producen distorsión de las imágenes captadas en la retina: disminuyen el contraste y limitan el intervalo de frecuencias espaciales, el grado de detalle. Producen el ensanchamiento asimétrico de una imagen y pérdida de nitidez. El efecto de las aberraciones es mayor en pupilas de mayor diámetro. En pupilas pequeñas predominan los defectos de difracción<sup>146</sup>.

La difracción y la dispersión intraocular “scatter” producen también una degradación de la imagen retiniana. La difracción se produce por impacto de la luz con el margen pupilar, no se puede eliminar y produce un “Airy disk” en la imagen retiniana. El scatter intraocular es la dispersión de los rayos debido a su interacción con las estructuras internas del ojo<sup>148</sup>. Se produce generalmente en el cristalino. Es menor en sujetos jóvenes y va aumentando con la edad<sup>146</sup>.

### **8.2.2. Límite neural**

Las aberraciones son los principales limitantes de nuestra visión. Sin embargo, en un ojo sin aberraciones, nuestra visión estaría condicionada por el límite retiniano.

Si consiguiéramos corregir todas las aberraciones, o incluso la difracción, nuestra visión estaría determinada por este límite neural. Se estima que se corresponde con una agudeza visual de 20/6 a 20/5. Este límite neural depende de la función retiniana, que a su vez está condicionada por la sensibilidad de los fotorreceptores, el diámetro y agrupamiento de estos fotorreceptores y la variación biológica de cada individuo.

La máxima sensibilidad de los fotorreceptores se sitúa en unos 50-60 ciclos/grado (Nyquist frequency, NYF). En un ojo normal el grosor de banda óptica está por debajo de este límite. Si corrigiésemos todas las aberraciones, el grosor de banda óptica estaría por encima, y nuestra visión se vería condicionada por el límite retiniano<sup>148</sup>.

Para que podamos identificar una imagen tienen que implicarse varios fotorreceptores para que uno capte el máximo contraste y otro el mínimo, sino se ve la imagen como un punto.

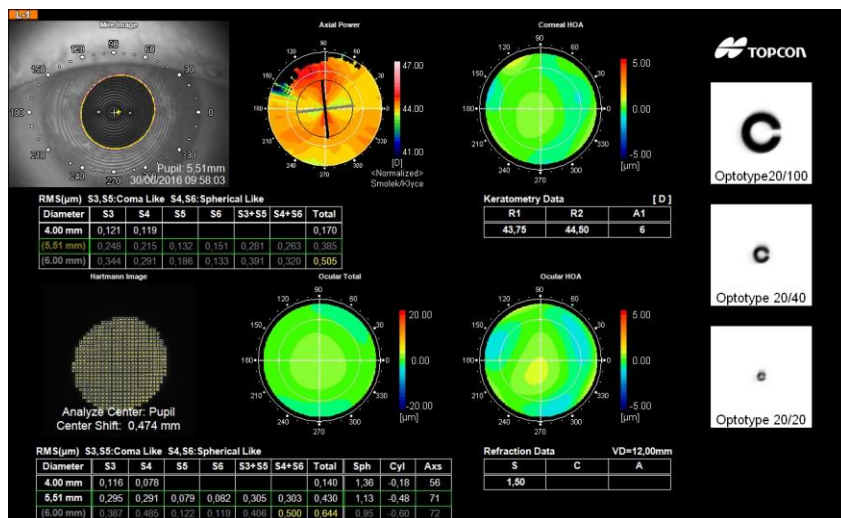
El cono foveal mide 2-2,5 micras y la distancia nodal para el ojo emétrepe es de 16,67mm. La agudeza visual por lo tanto estará limitada a 20/10 para una frecuencia espacial de 60 ciclos/grado; a mayores frecuencias espaciales aparece también el efecto del aliasing<sup>148</sup>.

### **8.2.3. Aberrometría.**

La aberrometría tuvo su origen en la astrofísica y surgió por la inquietud de científicos de querer mejorar las imágenes distorsionadas de objetos captados por sus telescopios<sup>149,150</sup>. Derivan el principio del disco de Scheiner, filósofo y astrónomo del siglo XVII, que permite evidenciar la imagen parásita de un punto observado por un sistema con aberraciones. La técnica evolucionó y se perfeccionó gracias a las obras de Hartman y posteriormente, de Schack.

La imagen que se forma en la retina es distorsionada por la incidencia de la luz, al contacto con los distintos medios refringentes del ojo. Las aberraciones ópticas son producidas en un 90% por la córnea y en menor porcentaje por el cristalino<sup>151</sup>. Podemos analizar las aberraciones totales, las corneales y las internas del ojo.

Los topógrafos analizan las aberraciones producidas por la superficie anterior de la córnea. Para medir las aberraciones internas se utilizan los sistemas de sensores de frente de onda, como el de Hartman-Shack. Este dispositivo proyecta un láser hacia el interior del ojo, que se refleja en la retina y se analiza en su trayecto de salida. Esta información se capta y se analiza originando un mapa aberrométrico del ojo en estudio<sup>150</sup>.



**Ilustración 17:** Imagen obtenida del aberrómetro KR-1W® (Topcon). Queratometría y medición de las aberraciones corneales de alto orden (corneal HOA), las oculares totales y las oculares de alto orden (ocular HOA) junto a los correspondientes mapas aberrométricos.

Existen distintos factores que inciden en la formación de las aberraciones oculares. Estos factores no son constantes y como consecuencia tampoco lo son las aberraciones de alto orden.

El principal determinante es la lágrima. Cambios en el espesor y regularidad de la película lagrimal producen un adelanto o retraso del frente de onda, incrementando las aberraciones ópticas<sup>150</sup>. Cuanto mayor sea la evaporación lagrimal mayor será el número de aberraciones. Este fenómeno se produce porque la lágrima tiene un índice de refracción mayor que el aire. Por lo tanto los rayos de luz incidentes en las zonas donde existe un adelgazamiento del film lagrimal, se propagan más rápidamente y llegan antes a la retina que los que atraviesan zonas con la película lagrimal íntegra<sup>148</sup>. Cuanto más tiempo transcurra entre parpadeo, más fino es el film lagrimal. La magnitud de este efecto también varía entre personas y en un mismo individuo entre parpadeos.

El segundo factor en el tamaño pupilar. La pupila regula la cantidad de luz que llega a la retina. El diámetro de la pupila determina la contribución de difracción y aberraciones a la calidad de la imagen retiniana. Para pupilas pequeñas la calidad óptica depende de la difracción. Para pupilas grandes la contribución de las aberraciones domina sobre la difracción<sup>146</sup>.

También influirá la acomodación, dado que no se detectan las mismas aberraciones en la mirada próxima que en la lejana<sup>152</sup>, y la edad del paciente<sup>148</sup>. El RMS alcanza un mínimo en estado de reposo y se incrementa para estímulos más cercanos<sup>146</sup>.

En un ojo artificialmente perfecto, los rayos provenientes de un objeto-imagen se refractan y convergen en un único punto de enfoque. Si analizamos el frente de onda saliente de este ojo ópticamente perfecto, los haces de luz conservarían el paralelismo, sin ningún tipo de distorsión<sup>150</sup>. Al analizar un sistema óptico imperfecto, los haces de luz salientes pierden su paralelismo, se adelantan o se atrasan. A esta deformidad del frente de onda se le denomina aberración óptica<sup>150</sup>

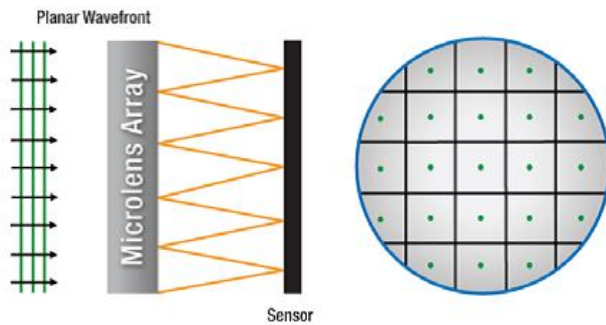
Un sistema óptico perfecto transforma un frente de onda plano en un frente de onda esférico. Un sistema óptico con aberraciones distorsiona el frente de onda con respecto al frente de onda esférico<sup>146</sup>.

Los Aberrómetros examinan el frente de onda saliente y describen la calidad óptica en términos de distorsión relativa de ese frente de onda con respecto al frente ideal. De esta forma podemos analizar el frente de onda de la luz reflejada por el fondo de ojo y con ello el comportamiento del sistema óptico ocular.

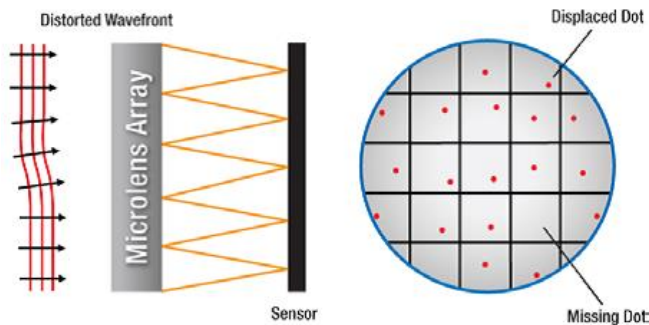
Según el momento en el que captamos la desviación producida en el rayo incidente, podemos dividir los aberrómetros en dos tipos: Outgoing y Ingoing

Los “outgoing” utilizan el sistema de Hartmann-Shack: se emite un rayo muy fino que al reflejarse en la retina produce un frente de onda determinado. La información se capta y se procesa aportando un mapa aberrométrico<sup>148</sup>. La técnica consiste en captar la fuente de luz proyectada en la retina a su salida del ojo mediante una matriz de microlentes. Si el frente de onda es perfecto las imágenes rebotadas se forman en el punto focal de las microlentes. Si el frente de onda está alterado, cada microlente muestra una porción inclinada del frente de onda, de forma que las imágenes proyectadas se desvían del frente ideal.

El frente de onda reflejado tras atravesar las microlentes se focaliza en múltiples imágenes de un punto en una cámara. Cada lente describe una pequeña parte del haz de luz, que corresponde a una zona de la pupila. Las desviaciones de los centroides de cada imagen área del punto con respecto al punto focal de cada lente representa la aberración local transversa de rayo. A partir de éstas se calcula la aberración de onda<sup>146</sup>.



**Ilustración 18:** Imagen de un frente de onda plano, artificialmente perfecto.  
[https://www.thorlabs.de/images/TabImages/Shack\\_Hartmann\\_Wavefront\\_Planar\\_D1-780.gif](https://www.thorlabs.de/images/TabImages/Shack_Hartmann_Wavefront_Planar_D1-780.gif)



**Ilustración 19:** Imagen de un frente de onda real, con la desviación de los centroides con respecto al punto focal de cada lente.  
[https://www.thorlabs.de/images/TabImages/Shack\\_Hartmann\\_Wavefront\\_Planar\\_D1-780.gif](https://www.thorlabs.de/images/TabImages/Shack_Hartmann_Wavefront_Planar_D1-780.gif)

Mediante un sistema de topografía corneal podemos calcular las aberraciones corneales. La aberración transversal de la cara anterior de la córnea se obtiene mediante un trazado de rayos virtual sobre el mapa de elevación de la

córnea. Las aberraciones de los medios internos, se obtiene sustrayendo el componente corneal de la aberración total. Se ha demostrado en sujetos jóvenes, que una parte de las aberraciones corneales esta compensada por las aberraciones del cristalino. La aberración esférica de la córnea tiende a ser positiva mientras que la aberración esférica del cristalino tiende a ser negativa<sup>146</sup>.

Los aberrómetros “ingoing” captan la información en el trayecto de entrada. Existen dos tipos: el Tscherning y el Ray-Tracing.

En el Tscherning se emite una rejilla de láser a través de una lente, quedando reflejada en el fondo del ojo. La imagen se capta con una cámara que analiza la pérdida de la equidistancia de los puntos, extrapolando las aberraciones que la han producido<sup>148</sup>.

El Ray-Tracing consta de la emisión de múltiples rayos simples, captando donde impacta cada uno por separado en la retina. Se calcula la diferencia entre donde impactan, y donde deberían de haber impactado si fuese un ojo sin aberraciones. Con este sistema se evita el posible solapamiento que puede ocurrir en los anteriores sistemas con ojos con muchas aberraciones<sup>148</sup>.

#### **8.2.4. Polinomios de Zernicke**

Un ojo con aberraciones produce un frente de onda saliente alterado y la magnitud se cuantifica por la desviación estándar de éste frente de onda frente a uno perfecto. El análisis se realiza a través de fórmulas matemáticas. El método estándar para la descripción del error en el frente de onda son los polinomios de Zernicke. Son conocidos como “funciones básicas”. Cada función es el producto de otras dos funciones. Una depende del radio y otra del meridiano. Confiere propiedad de mutua ortogonalidad o independencia. Todas tienen media cero y

varianza 1. Cada tipo de aberración se representa con un polinomio. Cada polinomio se clasifica por dos subíndices: “n” es el grado radial y “m” la frecuencia acimutal. Cuanto mayor es “m”, más periférica es la aberración<sup>148</sup>. Esta denominación doble nos indica también la posición de cada polinomio en la pirámide.

Los polinomios de Zernicke son mapas bidimensionales o tridimensionales que representan gráficamente la magnitud de la aberración del frente de onda, ordenados una pirámide. Para su interpretación, cada fila de la pirámide corresponde a un orden polinomial y cada columna a una frecuencia meridional. Pueden ser positivas en fase de coseno y negativas en fase de seno<sup>149</sup>. Las aberraciones del eje medial y las que se encuentran más arriba de la pirámide tienen mayor impacto en la calidad visual que aquellas situadas en la periferia y más abajo<sup>150</sup>.

Los polinomios de Zernicke se presentan en mapas aberrométricos que se construyen en función de las micras de avance o retroceso del frente de onda. En verde se describen las zonas donde no hay diferencia con respecto al frente de onda modelo. En amarillo, naranja o rojo cuando el frente de onda se adelanta, y en azul cuando el frente de onda se retrasa.



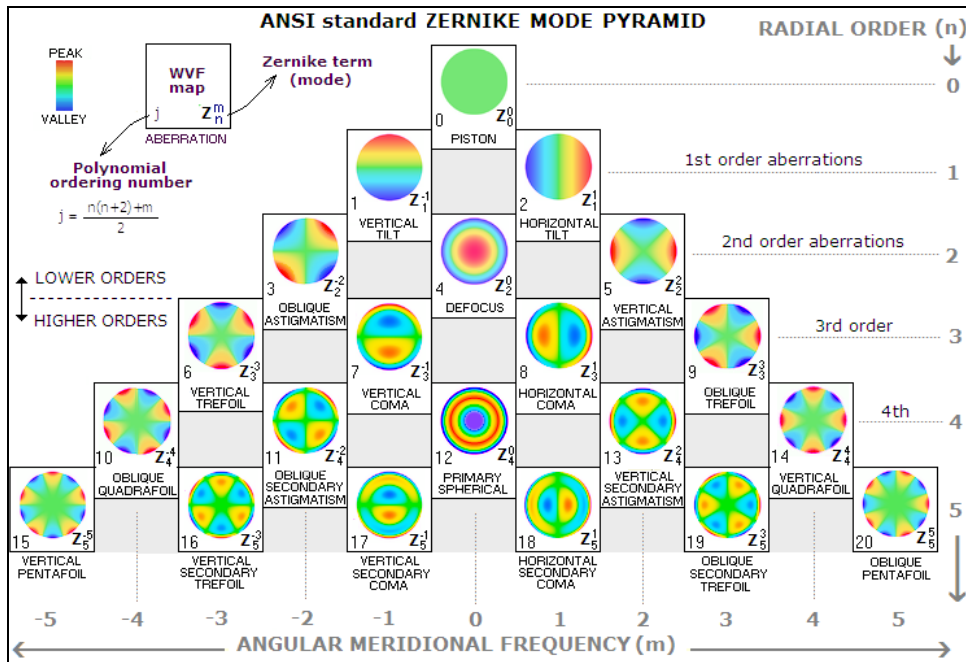


Ilustración 20: Pirámide de los polinomios de Zernike. Imagen disponible en [http://www.telescope-optics.net/images/zernike\\_pyramide.PNG](http://www.telescope-optics.net/images/zernike_pyramide.PNG)

Existen aberraciones constantes, de bajo orden y de alto orden y se contemplan 6 órdenes iniciando con el cero, aunque teóricamente la expansión puede ser infinita. Las aberraciones constantes son iguales en todos los sistemas ópticos, y por lo tanto no se tienen en cuenta. Son las de orden cero y primero y corresponden al pistón e inclinación horizontal y vertical o prismas.

Las aberraciones de bajo orden son también conocidas como de segundo orden: hipermetropía, miopía y astigmatismo. Pueden corregirse con lente o cirugía refractiva<sup>150</sup>.

Las aberraciones de alto orden pasan en general inadvertidas en la práctica diaria dado que su medición no se realiza de forma rutinaria. Sin embargo son las

que más disminuyen la calidad visual. Producen deslumbramientos, halos y mala visión nocturna. No se logran corregir con lentes convencionales, únicamente a través de cirugía refractiva personalizada<sup>150</sup>. Las aberraciones de tercer orden son el trefoil y el coma, y las de cuarto orden la aberración esférica y el tetrafoil. La aberración esférica indica un desenfoque variable con el diámetro de la pupila y tiende a producir halos alrededor de las imágenes. El coma, en cambio, da aspecto de cometa alargado a los puntos de luz o imágenes dobles.

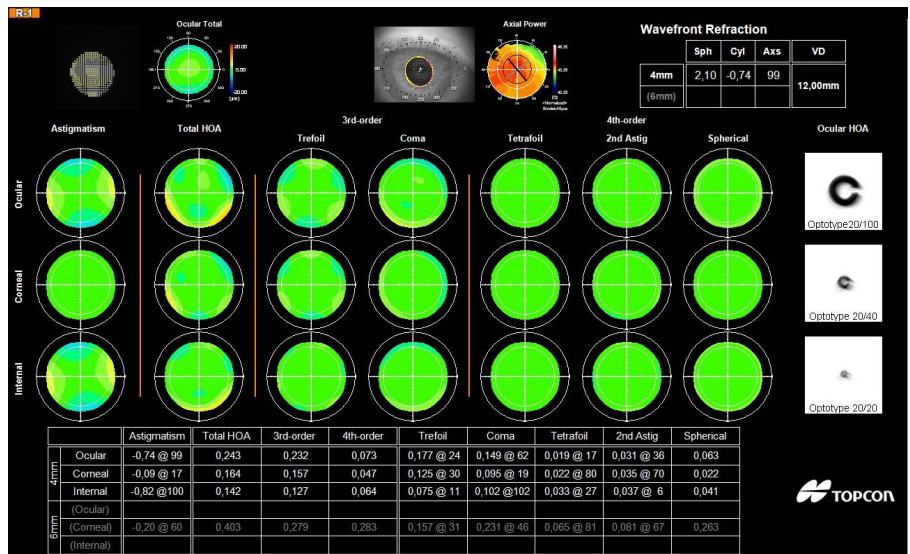
Las aberraciones ópticas impiden la correcta focalización de los rayos de luz en la retina. El 90% de las aberraciones son de bajo orden y el 10% restante de alto orden.

El desenfoque se produce por una desproporción entre la potencia óptica del ojo y la longitud axial del globo ocular. El astigmatismo está causado principalmente por una deformidad corneal.

De los 64 tipos de aberraciones ópticas de alto orden, las más perjudiciales para la calidad de visión con baja luminancia son las aberraciones de tercer grado en la descomposición de los polinomios de Zernicke, asociadas a una asimetría del frente de onda en el área pupilar, y las aberraciones esféricas.

La aberración esférica está asociada a la focalización de los haces incidentes periféricos en un punto diferente que los haces centrales y paracentrales. Esta variación del ángulo de refracción de los haces es poca en el centro y aumenta a medida que nos alejamos a la periferia. Los pacientes refieren halos o disminución de la calidad de la visión en condiciones mesópicas, al dilatarse la pupila. Si existen aberraciones esféricas mayores a 0,2 o 0,3 micras, la degradación es importante para una pupila de 4 o 5mm de diámetro. Si lo comparamos con el tamaño de los conos foveales, es fácil entender que un punto de luz no estimula un cono, sino varias, y es por ellos que se produce la percepción de los halos<sup>153</sup>.

Las aberraciones impares son causadas por un defecto de alineación de las superficies refractivas oculares o a una asimetría producida por alguna de ellas. La inclinación y el coma suelen deberse a la asimetría corneal y a la asimetría del cristalino<sup>147</sup>. El coma y el trefoil se observan en situaciones en las que la alineación de los dioptrios oculares es imperfecta: implante luxado, lente de contacto descentrada, un queratocono. Se constata en situaciones en las que existe una diferencia de refracción entre el centro y el borde de la pupila.



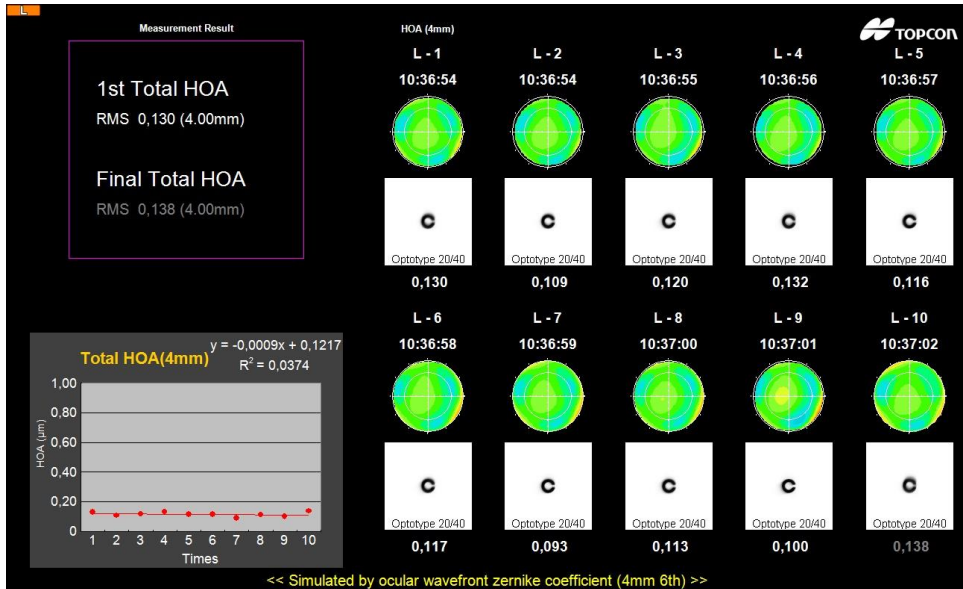
**Ilustración 21:** Imagen obtenida del aberrómetro KR-1W® (Topcon). Aporta las mediciones de las aberraciones de 3er orden, 4to orden, trefoil, coma, tetrafoil, astigmatismo secundario y aberración esférica (oculares, corneales e internas) con su correspondiente mapa aberrométrico.

Cualquier cambio existente en la película lagrimal condiciona la aparición de HOAs<sup>154</sup>. La medición de las aberraciones oculares se ha utilizado previamente para determinar las fluctuaciones en las propiedades ópticas oculares en sujetos sanos y en pacientes con SOS, y para evaluar la eficacia de tratamientos tópicos<sup>155,156,157</sup>.

### **8.2.5. Parámetros de análisis de la función visual**

La función visual se continúa midiendo hoy en día con los optotipos de Snellen o la escala LogMAR, que evalúan la capacidad discriminativa. Para cuantificar de una forma más precisa la calidad visual del paciente se puede utilizar la tecnología basada en el frente de onda. Los distintos aparatos y sistemas interpretan estos resultados a través de distintos índices diagnósticos. Los más importantes son el RMS (“Root mean square” o “Raíz cuadrática media”), el PSF (“Point Spread function” o “Función de dispersión de un punto”) o el MTF (“Modulation transfer function” o “Función de modulación de transferencia”).

El RMS es una métrica global de la calidad óptica del ojo. Indica la desviación del frente de onda con respecto a otro de referencia. A mayor RMS, mayor aberración y peor calidad visual<sup>148, 150</sup>. Es la suma cuadrática de cada uno de los términos polinomiales (coeficientes de Zernicke) y un promedio de las aberraciones del ojo. Es una medida objetiva de cuantificación de calidad visual. Podemos analizar todas las aberraciones de un sistema “RMS total” o sólo las aberraciones de alto orden “RMS HOA”.



**Ilustración 22: Medición de las aberraciones de alto orden (HOA) mediante el aberrómetro KR-1W de Topcon®. Evolución del RMS total HOA a lo largo de 10 segundos con una pupila simulada de 4mm. Aporta los datos cuantitativos, la gráfica de evolución y el mapa aberrométrico.**

El PSF calcula la distorsión que sufre un objeto luminoso con forma de punto al ser observado por el sistema óptico con aberraciones. Este índice es mayor cuanto mayor es el diámetro pupilar<sup>150</sup>. Cuanto más compacta sea la imagen del haz luminoso, mejor será la calidad visual. Determina cómo se vería un punto de luz remoto a través del frente de onda captado. Cuanto más se asemeje a un punto, menos aberración hay en el frente de onda<sup>148</sup>. Si conocemos la distorsión de la calidad óptica para un punto, y el punto es la unidad básica de construcción de la imagen, si multiplicamos esta distorsión por cada uno de los puntos que conforman una imagen obtenemos una representación gráfica de cómo ve el paciente.

El MTF es el cociente entre la calidad de imagen con la que nuestra retina percibe un objeto y la calidad real del mismo<sup>148</sup>. Proporciona el grado de detalle: la reducción de contraste en función de la frecuencia espacial de la imagen a su paso por un sistema óptico<sup>146</sup>.

Para la descripción de la calidad de un sistema óptico suele utilizarse la razón de Strehl. Es una métrica que representa el máximo de la imagen de un punto en la retina del sistema óptico con relación al máximo de la PSF de un sistema óptico sin aberraciones. Representa el volumen de la MTF con relación al volumen de la MTF del sistema sin aberraciones. Se considera que el sistema está limitado por difracción si la razón de Strehl es superior a 0,8 (Criterio de Raleigh)<sup>146</sup>.

### **8.2.6. *Optical Quality Analysis System***

En ojos donde existen muy altas aberraciones y una difusión intraocular prominente, los aberrómetros de frente de onda sobreestiman la calidad de la imagen retiniana. Permiten medir las aberraciones pero no la difusión ocular, y es por ello que producen un sobreestimación de la calidad visual principalmente en los pacientes con una alta dispersión ocular<sup>158</sup>.

El OQAS (Optical Quality Analysis System II, Visiometrics S.L., Terrassa, España) evalúa la calidad óptica del ojo mediante la técnica de doble paso asimétrico. Proporciona un estudio más completo y realista donde incorpora información tanto de las aberraciones oculares como de la difusión intraocular. Es el único instrumento que cuantifica de forma combinada el efecto de la dispersión de la luz y las aberraciones oculares, y analiza de forma global la calidad visual de los pacientes. La técnica de doble paso consiste en captar imágenes de una fuente

puntual de luz tras ser reflejada en la retina y tras su doble paso por los medios oculares.

Ha sido utilizado para comparar la calidad visual entre sujetos fágicos con implante de lentes intraoculares (IOL) y pacientes intervenidos con LASIK, así como sujetos afágicos con implantes de distintas IOL<sup>159,160,161</sup>. El análisis de la dispersión intraocular también permite clasificar los distintos grados de catarata y evaluar patologías de la superficie ocular como queratitis y síndrome de ojo seco<sup>162,163,164,165</sup>. Distintos estudios han demostrado que el sistema de OQASII aporta una excelente repetibilidad y reproducibilidad en las mediciones que evalúan la calidad óptica en la práctica clínica habitual<sup>166,167,168</sup>.

El OQASII es una versión mejorada del OQAS con avances en el diseño, alineamiento, software y hardware aportando los resultados de forma más veloz y un análisis más comprensivo que la primera generación de OQAS.

### **8.2.7. Parámetros de medición del OQAS.**

La información de la calidad visual del sistema óptico del OQAS la podremos obtener a través del PSF. En cada medición, el PSF se calcula como la media de 6 adquisiciones independientes.

El MTF se puede obtener a partir del PSF<sup>169,170</sup> y se representa en una curva que refleja el porcentaje de atenuación del contraste de la imagen retiniana a distintas frecuencias espaciales. Es la reducción de contraste en función de la frecuencia espacial a su paso por un sistema óptico. Incluye el efecto combinado de la dispersión y las aberraciones de alto orden. Es la razón existente entre el contraste de la imagen retiniana y el contraste de la imagen real. La MTF informa como se atenúan los contrastes al formar la imagen. Si existe un objeto con

frecuencia espacial “A” y contraste 1, y el sistema forma una imagen con 0,5 de contraste, entonces podremos decir que la MTF de ese sistema para la frecuencia “A” es del 50%.

El tamaño de pupila influye en el MTF. Cuanto mayor sea el tamaño de la pupila menor será la MTF por una mayor incidencia de aberraciones y menor profundidad de foco. Existe un límite en el que la MTF empeora cuanto menor es la pupila, y se produce por la aparición de la difracción.

Para estudiar el MTF se utilizan redes de frecuencias crecientes y contraste unidad. Se transmite esa imagen a través del sistema óptico que queremos analizar y se va midiendo el contraste de dicha imagen, hasta que en una frecuencia espacial muy alta el sistema ya no la resuelve. La frecuencia inmediatamente anterior es la máxima frecuencia que capta el sistema con contraste unidad, es decir, su límite de resolución.

La MTF cut-off es esta mínima frecuencia discernible de una red sinusoidal con un 100% de contraste, es decir, la mínima frecuencia que nuestro ojo puede captar con el máximo contraste. Es la frecuencia a la cual el ojo no puede discernir detalles de tamaño más reducido y en la cual el MTF se anula. Se podría considerar que una frecuencia de corte de 30c/g se corresponde con una medida subjetiva de agudeza visual de la unidad, sin tener en cuenta factores retinianos ni neurales. Es la frecuencia para la cual se necesita un contraste del 100% para que el optotipo pueda ser visto por el paciente.

El strehl ratio proporcionado por OQAS es el cociente entre el área bajo la curva de MTF entre el ojo estudiado y un ojo ideal. Un valor de 1 indica un sistema perfecto limitado solo por difracción<sup>171</sup>.

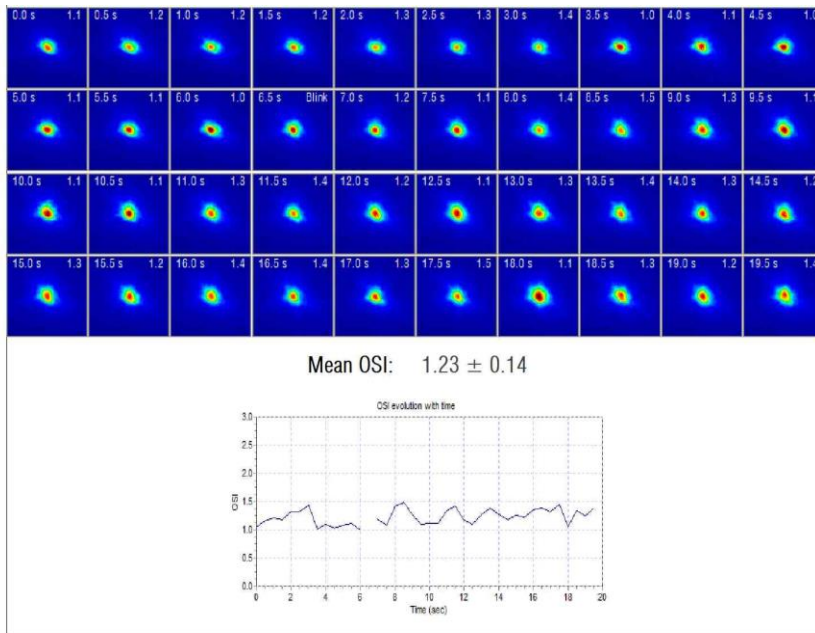
El Objective Scatter Index (OSI) estima la difusión intraocular a partir de la medida de la distribución de energía de la imagen de doble paso en zonas fuera de



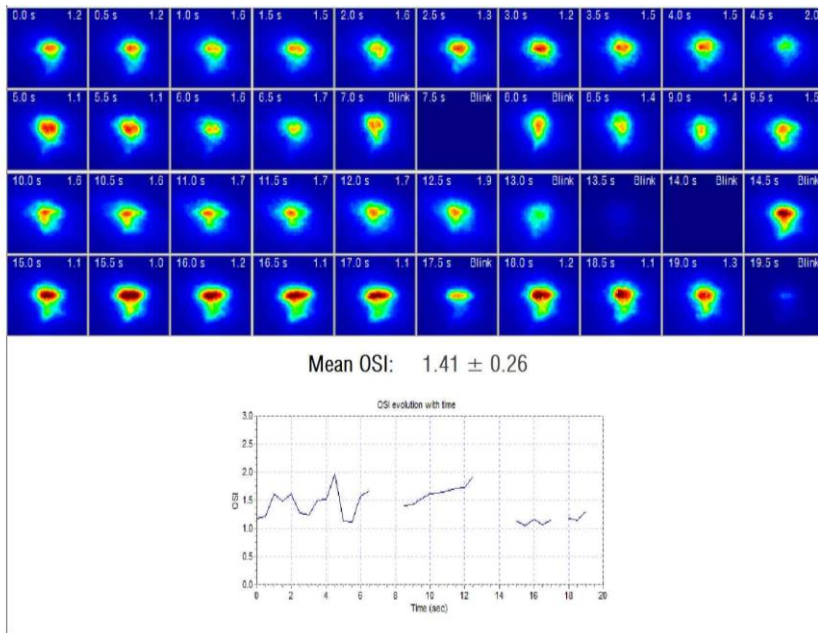
la región central de la imagen. Es la razón existente entre la cantidad de luz comprendida en un área circular de entre 12 o 20 minutos de arco y el área circular de 1 minuto de arco alrededor del pico central<sup>152,159</sup>.

El OSI analiza la dispersión intraocular de los haces lumínicos. A menor valor de OSI, menor dispersión y mejor transparencia de medios. Resulta útil para cuantificar el grado de dispersión que causa la pérdida de transparencia de una o varias estructuras oculares.

En pacientes con DGM la superficie ocular y el film lagrimal están alterados y condicionan la existencia de una menor calidad visual. El OQAS analiza el OSI durante 20 segundos en los que el paciente debe intentar no parpadear. Al presentar un síndrome de ojo seco evaporativo la lágrima es inestable y se desintegra antes de lo debido por lo que la calidad visual y el OSI empeoran antes de lo normal. El instrumento nos aportará una gráfica con los valores de OSI cada medio segundo, la media de todas las mediciones de OSI durante los 20 segundos y su desviación estándar<sup>172</sup>.



**Ilustración 23: Estudio de la película lagrimal mediante OQASII. Evolución del valor del OSI en 20 segundos cada 0,5 segundos. Media de los 40 valores y su desviación estándar.**



**Ilustración 24: Estudio de la película lagrimal mediante OQASII en un paciente con EOS. Evolución del valor del OSI en 20 segundos cada 0,5 segundos. Media de los 40 valores y su desviación estándar. Se observa una película lagrimal inestable que se desintegra rápidamente con pérdida de calidad visual. El paciente es incapaz de permanecer con los ojos abiertos durante 20 segundos: parpadea en 4 ocasiones.**

Recientemente se ha propuesto una fórmula que estima la velocidad de cambio del valor del OSI durante 20 segundos: OSI change rate (OSICR). Se compara el primer OSI medido con el OSI en el segundo 20, siempre y cuando el paciente haya podido mantenerse sin parpadear durante este período<sup>173</sup>.

$$\text{OSICR (\%)} = (\text{OSI 20SEG} - \text{OSI 0SEG}) / \text{OSI 0SEG}$$

El OSI se puede utilizar también para la medición del grado de catarata. Cuanto mayor es el valor de OSI, mayor es la difusión intraocular. Según el manual del usuario del instrumento, en pacientes con cristalino transparente el OSI es menor a 0,5; en pacientes con inicio de catarata ronda valores entre 1,5 y 4, y en pacientes con cataratas maduras es mayor a 4<sup>166</sup>.

Los OQAS values (OV) deben entenderse como estimaciones de la agudeza visual a distintos contrastes. Los OV100%, OV20% y OV9% representan los valores de OQAS calculados con distintos contrastes utilizados habitualmente en la práctica clínica: 100%, 20% y 9% respectivamente. El OV100% está directamente relacionado con el MTF cut-off (MTF cut-off dividido por 30c/deg). El OV20% y OV9% se calculan de la misma forma que aquellos con frecuencias más reducidas y se corresponden con valores de MTF de 0,05 y 0,1 respectivamente<sup>167</sup>. Por lo tanto los 3 valores de OV están íntimamente relacionados con las curva de MTF<sup>168</sup>. En general, OV mayores a 1 se asocian con calidades ópticas elevadas<sup>161,174</sup>.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**



## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **9.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio analítico, longitudinal, prospectivo, no aleatorizado. Se incluyeron 22 pacientes con DGM. Se realizó un análisis completo de parámetros de evaluación de superficie ocular y calidad visual. Se pautó tratamiento con higiene, calentamiento y masaje palpebral. Posteriormente, se repitieron las pruebas para comprobar los efectos de esta terapia y la variación que se producía en las distintas exploraciones realizadas.

El protocolo de estudio se diseñó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) como un proyecto de investigación biomédica (PI 16/0158).

### **9.2. TAMAÑO MUESTRAL**

No existen datos concluyentes sobre la prevalencia real de los pacientes con DGM. Aún es más complicado conocer la prevalencia de los pacientes con DGM y sintomatología-moderada severa, que cumplan criterios diagnósticos del Workshop of Meibomian Gland Dysfunction, con un SOS evaporativo, que no presenten los criterios de exclusión establecidos por este estudio.

Por este motivo se decidió calcular el universo teórico de este estudio, constituido por todos los pacientes con DGM según criterios diagnósticos del Workshop, sintomatología moderada-severa, EOS de tipo evaporativo, tratamiento

exclusivo con lágrimas artificiales y que no cumplieran ninguno de los criterios de exclusión establecidos, atendidos en nuestro hospital en una consulta semanal, a lo largo de 12 meses. Por lo tanto, para efectos del cálculo del tamaño de la muestra y el error muestral, se considera un universo teórico de 25 casos.

Para el cálculo del tamaño muestral, aplicamos la siguiente fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N}{1 + \frac{e^2(N-1)}{z^2pq}}$$

donde:

n=tamaño muestral (a determinar)

N= tamaño poblacional (N = 25)

e=error muestral=0.05

z=valor de Z correspondiente al nivel de confianza

pq=varianza de la población

El tamaño de la muestra fue definido en 24 casos con un margen de error del 5% para un nivel de confianza del 95%, bajo el supuesto de varianza máxima ( $p=q=0.5$ ). Nuestro estudio está formado por 22 pacientes, asumiendo un margen de error del 5,4% para el mismo nivel de confianza. Fueron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión durante un periodo estricto de un año.

En el muestreo del grupo de pacientes se utilizó un diseño no probabilístico llamado muestreo consecutivo, reclutando todos los pacientes accesibles de la población que cumplieren los criterios de selección durante el periodo de reclutamiento. La prolongada duración del periodo de reclutamiento (12 meses), evitó sesgos en la variabilidad estacional de los enfermos visitados. Además, no



hubo interrupciones en la selección que podrían, igualmente, haber ocasionado sesgos en la muestra.

### **9.3. SELECCIÓN DE PACIENTES**

La selección de los pacientes se realizó en las consultas generales de Oftalmología del Servicio Aragonés de Salud (Sector II y III). Se incluyeron 44 ojos de 22 sujetos con sintomatología y signos clínicos de DGM. Se seleccionaron los pacientes siguiendo los criterios diagnósticos establecidos por el International Workshop of Meibomian Gland Dysfunction<sup>3</sup>(Nichols y cols.): anomalía crónica y difusa de las glándulas meibomianas, comúnmente caracterizada por la obstrucción del conducto terminal y/o cambios cuantitativos/cualitativos en la secreción glandular.

Todos los pacientes eran mayores de 18 años. Se les explicó el protocolo del estudio de forma detallada y firmaron un consentimiento informado.

Se excluyeron pacientes con patología sistémica no controlada (hipertensión arterial, diabetes, neoplasias, síndrome de Stevens-Johnson), pacientes con enfermedades oculares activas (uveítis, infecciones oculares, úlceras corneales) o medicación que pudiera modificar la superficie ocular durante el desarrollo del estudio (colirios glaucomatosos, antiinflamatorios, terapia hormonal). Tampoco incluimos a pacientes con otras enfermedades oftalmológicas que pudiesen alterar la interpretación de los resultados de las exploraciones (defectos refractivos altos, opacidad de medios, cirugía previa, patología retiniana, malposición palpebral) o que contraindicaran la realización del tratamiento con calor y masaje (glaucoma, queratocono).

<b>Criterios de inclusión</b>	
1.	Personas de ambos sexos mayores de 18 años de edad para otorgar el consentimiento legal.
2.	Presencia de DGM según los criterios diagnósticos establecidos por el International Workshop of Meibomian Gland Dysfunction <sup>3</sup> : <i>obstrucción en el conducto terminal de las GM o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción de forma crónica y difusa.</i>
3.	Obtención de la firma del consentimiento informado antes de cualquier procedimiento del estudio.
4.	Posibilidad de completar el curso del estudio y cumplir adecuadamente con las instrucciones.
<b>Criterios de exclusión</b>	
1.	Tratamientos actuales con colirios que modifiquen la superficie ocular (antiglaucomatosos, antiinflamatorios).
2.	Patología sistémica no controlada: hipertensión, diabetes, neoplasias, síndrome de Stevens-Johnson...
3.	Cualquier enfermedad ocular activa: uveítis, infecciones oculares, úlceras corneales..
4.	Enfermedades oculares que contraindiquen la realización de las pruebas previstas o el tratamiento mediante calor y masaje: queratoconos, glaucomas.
5.	Alteraciones oculares que impidan la correcta interpretación de las pruebas de estudio: defectos refractivos altos, opacidad de medios, malposición palpebral o patología retiniana.
6.	Falta de colaboración para realizar las pruebas.
7.	Enfermedad o estado del paciente que, en opinión del investigador, aumente significativamente su riesgo, interfiera los resultados del estudio o dificulte notablemente la participación del enfermo.
8.	Pacientes que precisaran un cambio de tratamiento a nivel ocular o sistémico durante la realización del estudio.
9.	Pacientes con la mejor agudeza visual corregida inferior a 20/25(logMar-0,1)
10.	Alergia ocular.
11.	Uso o abuso de drogas o alcohol.
12.	Embarazo

**Tabla 8: Criterios diagnósticos de inclusión y exclusión del estudio.**

#### **9.4. RECLUTAMIENTO, PREPARACIÓN Y PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN**

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

Para garantizar un resultado satisfactorio del tratamiento con calor y masaje palpebral es necesario que la superficie ocular esté libre de sustancias proinflamatorias o con potencial tóxico. Por ello se instaurará previamente un tratamiento con dexametasona tópica al 0,1% sin conservante (Dexafree®, Thea), en pauta descendente, en aquellos pacientes que tenían síntomas de irritación y/o signos de daño en la superficie ocular o en el borde palpebral.

Del mismo modo, todos los pacientes recibieron instrucciones para realizar correctamente limpieza de los márgenes palpebrales con toallitas (Estila toallitas®, Angelini farmaceútica) durante un período de 10 días, por la mañana y por la noche, y aplicación de lágrimas artificiales con ácido hialurónico al 0,15% sin conservante (Lubristil®, Angelini farmaceútica), 3 veces al día.

La terapia basal se instauró en una visita rutinaria con su oftalmólogo, el cual lo derivó para su evaluación y posible inclusión en este trabajo de investigación.

#### 9.4.1. PRIMERA VISITA

##### - ANAMNESIS

En la visita basal se obtuvieron los **datos personales** de los pacientes garantizando la confidencialidad de los mismos: fecha de nacimiento, edad, sexo, raza étnica, etc.

Se realizó una **anamnesis e historia clínica** detallada incluyendo el momento del comienzo de los síntomas, si lo atribuía a algún desencadenante y si existían factores agravantes de la sintomatología. Se recopilaron los antecedentes patológicos generales y oftalmológicos y la medicación actual prescrita de forma sistémica y tópica ocular.

##### - OSMOLARIDAD LAGRIMAL

Se realizó en primer lugar para que no se viera influenciada por la lectura de los cuestionarios de sintomatología o por otros estímulos ambientales. Se obtuvieron los datos de osmolaridad de cada ojo con el dispositivo **Tearlab®** (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA). Cifras mayores a 308m Osm/l se consideran patológicas<sup>2,65,66</sup>. La guía práctica de la casa comercial establece que mediciones entre 300-320mOsm/L sugieren un ojo seco de severidad moderada, y valores entre 320-340mOsm/L un ojo seco grave<sup>67</sup>.

## - CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA

Los pacientes completaron el **cuestionario OSDI** (Allergan®) para constatar la gravedad de la sintomatología en la última semana. Valora la calidad de vida mediante 12 apartados que evalúan los síntomas de ojo seco y los factores desencadenantes: viento, humedad, ambiente seco y aire acondicionado. En cada apartado los pacientes deben indicar con cuánta frecuencia han presentado síntomas en la última semana: siempre, casi siempre, alguna vez, raramente o nunca.

La escala se valora del 0 al 100. Cuánto más alta sea la cifra, mayor gravedad. En función del resultado se clasifican como: puntuación normal, de 0 a 12 puntos; alteración leve, de 13 a 22 puntos; alteración moderada, de 23 a 32 puntos y alteración severa, de 33 a 100 puntos. **Tabla 3 y 4.**

**Valor OSDI= suma de puntos x 25/ número de preguntas contestadas**

También realizamos la **escala analógica SANDE** (Sympton Assessment in Dry Eye) en la que se evalúan 2 items: la frecuencia y la gravedad de los síntomas. El paciente marca en una línea de 10cm la valoración de los síntomas en una escala de 0 a 10 (0=ausencia de síntomas, 10=máxima gravedad/máxima frecuencia).

<b>Frecuencia síntomas</b>	
0 (Nunca)	10 (Siempre)
<b>Gravedad síntomas</b>	
0 (Ninguna)	10 (Máxima gravedad)

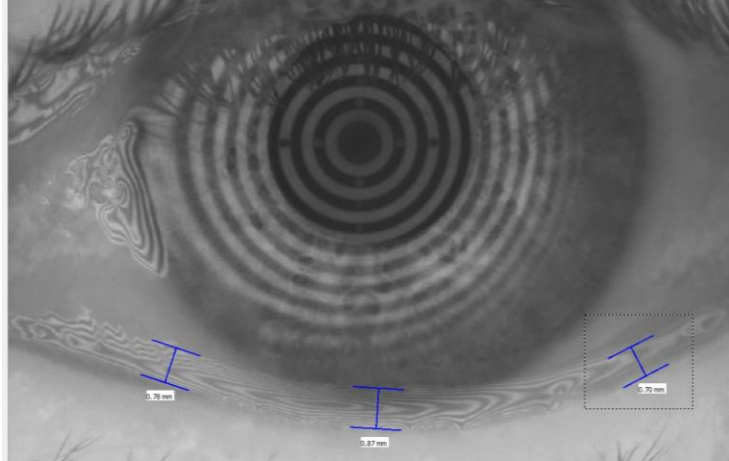
### - AGUDEZA VISUAL

Se realizó una refracción ocular para comprobar que la mejor agudeza visual corregida (BCVA, Best Correct Visual Acuity) en el optotipo de Snellen a 4 metros de distancia era superior a 20/25 (logMar-0,1). La refracción fue utilizada posteriormente para la rectificación del cilindro antes de las mediciones con el OQAS.

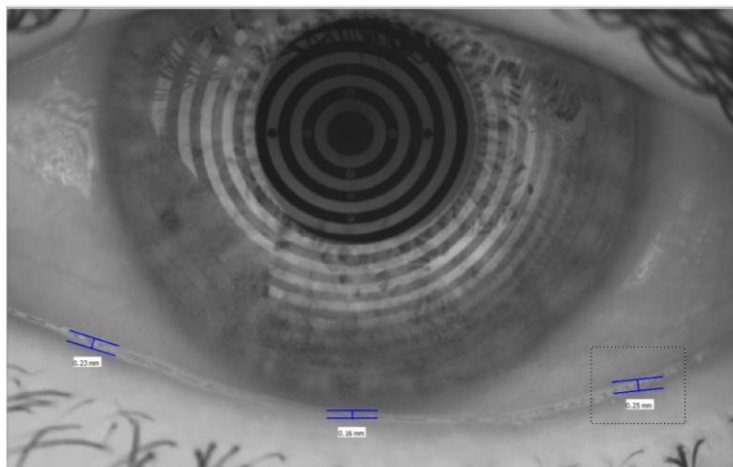
### - KERATOGRAPH5M (OCULUS®)

Mediante este dispositivo se pudieron obtener medidas automatizadas de parámetros de evaluación de la superficie ocular<sup>64</sup>. Es un topógrafo corneal avanzado con un queratómetro real integrado y una cámara de color optimizada para imagen externa. Los datos aportados fueron:

**1. Altura del menisco lagrimal (TMH) (milímetros):** se realizó la medición de su altura en la zona central del párpado inferior<sup>68</sup>.

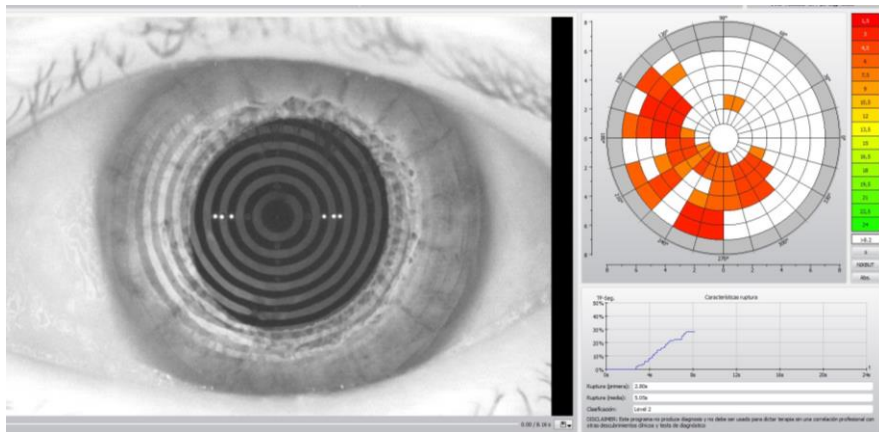


**Ilustración 25: Medición de la altura lagrimal (mm) mediante Keratograph5M.**



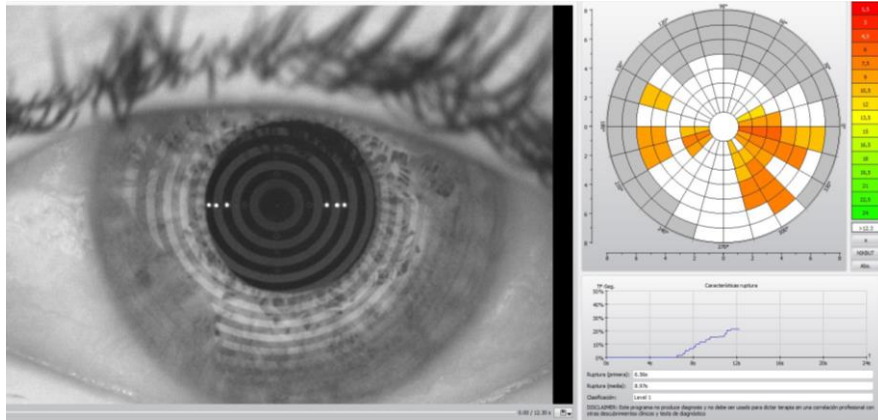
**Ilustración 26: Medición de la altura lagrimal (mm) mediante Keratograph5M.**

**2. Non-Invasive Break Up time (NIBUT) (segundos):** se extrajeron los datos del tiempo de primera rotura lagrimal, el tiempo medio y el tiempo máximo sin parpadear.



**Ilustración 27: Análisis del NIBUT mediante Keratograph5M. El sistema cuantifica el primer tiempo de ruptura lagrimal, tiempo medio y tiempo final.**

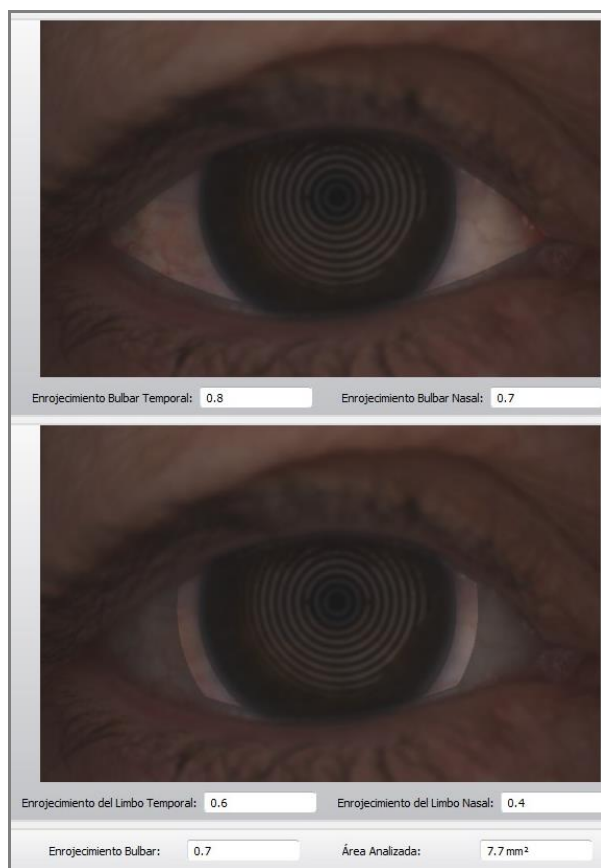




**Ilustración 28:** Análisis del NIBUT mediante Keratograph5M. El sistema cuantifica el primer tiempo de ruptura lagrimal, tiempo medio y tiempo final.

**3. Grosor de la capa lipídica (TFLP):** se realizó de forma subjetiva por la similitud con la escala de colores de Korb/Guillon<sup>77,78</sup>. Tabla 2

**4. Hiperemia bulbar y limbar:** según la escala JENVIS (0-4) proporcionada por el propio software.

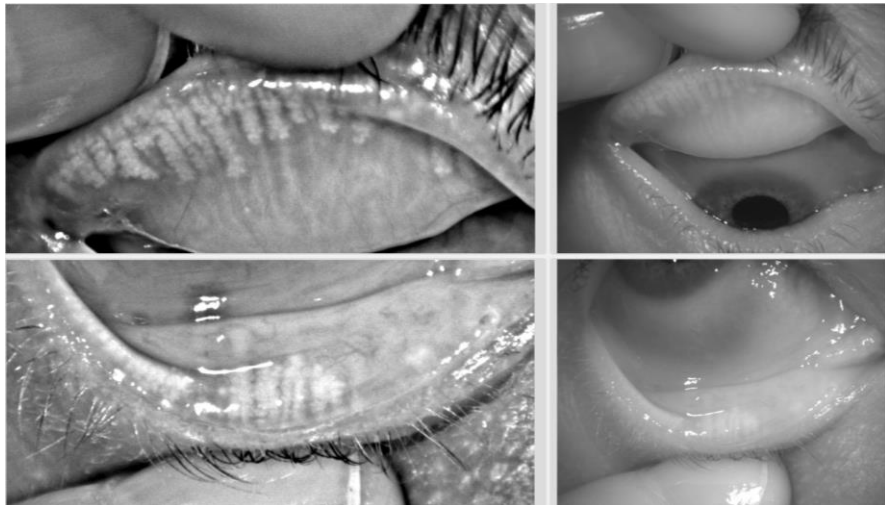


**Ilustración 29: Cuantificación de la hiperemia conjuntival mediante Keratograph5M.**

**5. Área de depleción glandular:** se analizó mediante meibografía por infrarrojos<sup>53,54</sup> de los cuatro párpados y un programa semiobjetivo de análisis fotográfico “ImageJ” (National Institute of Health: <http://imagej.nih.gov/ij>)<sup>175,176,177</sup>. Cada párpado se clasificó con una puntuación de 0 a 3 según el área de depleción. La puntuación fue de 0 si las glándulas eran normales, 1, si la pérdida glandular es <33%, 2, si la depleción está entre 33-66% y 3 si era mayor al 66%. (Escala *Meiboscore*, ver tabla 5)

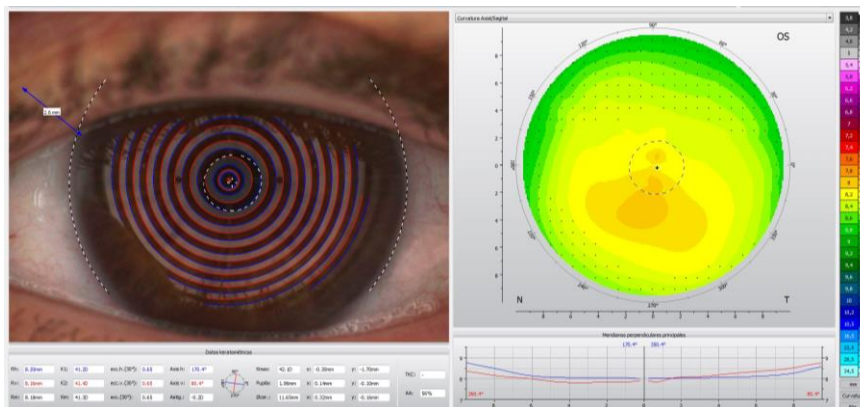
	AREA PALPEBRAL TOTAL <b>IMAGE G</b>	AREA DE DEPLECCIÓN GLANDULAR <b>IMAGE G</b>	GRADO DE DEPLECCIÓN GLANDULAR	PUNTUACIÓN MEIBOSCORE (0-3)	PUNTUACIÓN MEIBOSCORE PS+PI (0-6)
PS					
PI					

**Tabla 9: Análisis del área glandular por Meibografía con infrarrojos y el programa de análisis fotográfico Image J. (PS, párpado superior, PI, párpado inferior)**



**Ilustración 30: Análisis del área glandular mediante Keratograph5M. Se observa un área de depleción extensa en PS y PI.**

**6. Topografía corneal de cara anterior con discos de Plácido.**



**Ilustración 31: Topografía corneal obtenida mediante Keratograph5M.**

**- MEDICIÓN DEL TBUT.**

Se realizó tras la instilación de 5µl de fluoresceína al 2% sin anestésico con micropipeta en el saco conjuntival. Se calculó 3 veces de forma consecutiva y se analizó la media de los 3 tiempos.

<b>BUT</b>	<b>OD</b>	<b>OI</b>
Tiempo 1		
Tiempo 2		
Tiempo 3		
Media		

**Tabla 10: Análisis del BUT con fluoresceína.**

## - TINCIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR

Se analizó con la **escala de NEI/Industry workshop (0-15)** mediante la utilización de tinción con fluoresceína. Se evaluó la existencia de defectos epiteliales corneales dividiendo la córnea en 5 sectores. En cada uno de ellos, se cuantificó con una puntuación de 0 a 3: *puntuación 0, en ausencia de tinción, puntuación 1, cuando la zona que tiñe es menor a la mitad de la superficie ocular, puntuación 2, cuando el área de tinción es mayor a la mitad de la superficie ocular y puntuación 3, cuando la tinción de la superficie ocular es casi completa.* La visualización se realizó con lámpara de hendidura, luz azul cobalto y filtro amarillo de Boston.

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

**Tabla 11: Escala NEI/ Industry workshop para la tinción de la superficie ocular con fluoresceína.**






Así mismo, se analizó la integridad de la superficie ocular mediante la tinción con colirio de verde de lisamina (VL) al 0,5%. Para su medición se utilizaron las **escalas de Van Bijsterveld:** puntuación de 0 a 3 en la conjuntival nasal, conjuntiva temporal y corneal, y la **escala de Oxford:** puntuación de 0 a 5, corneal y conjuntival (*0 sin tinción, 1 tinción mínima, 2 tinción leve, 3 tinción moderada, 4 tinción marcada, 5 tinción total*)

	OD	OI
Tinción (0-5)		

**Tabla 12: Escala Oxford para la tinción de la superficie ocular.**

	OD	OI
Temporal (0-3)		
Corneal (0-3)		
Nasal (0-3)		
Total (0-9)		

**Tabla 13: Escala de Van Bijsterveld para cuantificar la tinción conjuntival y corneal.**

Staining appearance	Grade	Verbal descriptor
	0	Absent
	I	Minimal
	II	Mild
	III	Moderate
	IV	Marked
> IV	V	Severe

**Ilustración 32: Escala Oxford para cuantificar la tinción conjuntival y corneal.**

### - TEST DE SCHIRMER

Se realizó el test sin anestésico durante 5 minutos. Fueron consideradas patológicas aquellas mediciones menores a 15mm.

### - PRESIÓN INTRAOCULAR

Se cuantifico la PIO mediante tonometría de aplanación de Goldmann.

### - ESTUDIO DE LA FUNCIÓN DE LAS GM

La obstrucción y la alteración en la secreción glandular fueron los criterios diagnósticos de inclusión en este estudio. Para el análisis del **grado de obstrucción glandular (GOG)** se utilizó una torunda de algodón ejerciendo presión contra el tarso. Se clasificó del 0 al 3 según la funcionalidad de las mismas en cada párpado. La puntuación fue de 0, *si funcionaban todas las glándulas*, 1, *si funcionaban solo algunas*, 2, *si funcionaban pocas glándulas* y 3, *si no funcionaba ninguna*.

Se estudió también la **calidad de la secreción** y se puntuó con 0, *si el meibum era claro y transparente*, 1, *si era una secreción espesa o turbia*, 2, *si era una expresión granular turbia o con detritus* y 3, *si tenía el aspecto de pasta de dientes*.

	PSD	PID	PSI	PII
<p>CANTIDAD (0-3)</p> <p>0=Funcionan todas las glándulas</p> <p>1=Funcionan algunas</p> <p>2=Funcionan pocas</p> <p>3=No funciona ninguna</p>				
<p>CALIDAD (0-3)</p> <p>0=Transparente</p> <p>1=Secreción espesa o turbia</p> <p>2=Granular con detritus</p> <p>3=Denso en pasta de dientes</p>				

**Tabla 14: Estudio de la función de las GM**

**- MARGEN PALPEBRAL**

Se analizó la existencia de engrosamiento del borde del párpado, telangiectasias, hiperqueratinización o crestas epiteliales. Se comprobó la posición de la unión mucocutánea en relación a los orificios de drenaje: anterior a los orificios, normal o posterior. Además se evaluaron los orificios, examinando si estaban disminuidos o si presentan fenómenos de capping o pouting.



#### **9.4.2. SEGUNDA VISITA**

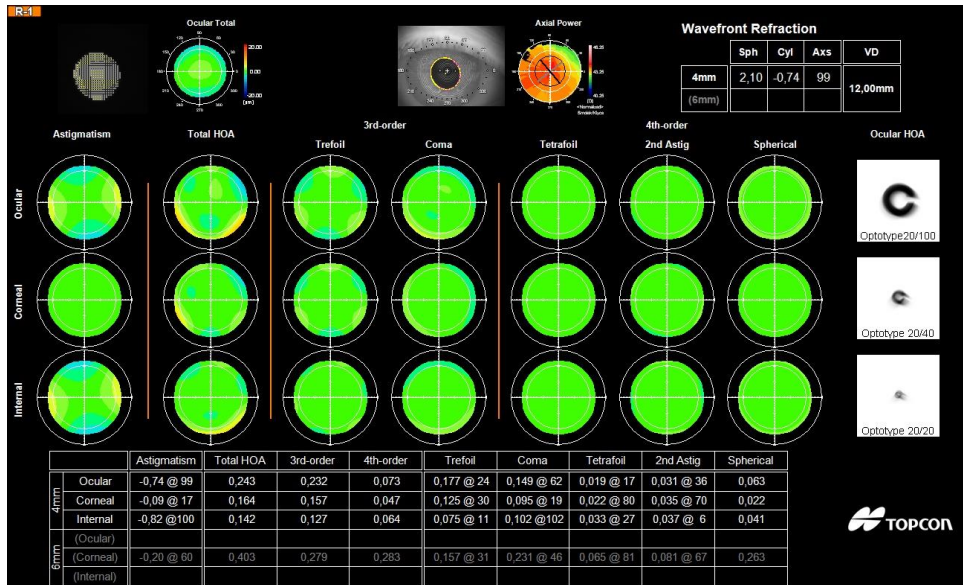
La segunda visita la realizamos entre 4 y 7 días después la basal, para garantizar que las tinciones y las exploraciones iniciales no alteraran los resultados de las pruebas de calidad visual.

##### **- ABERROMETRÍA**

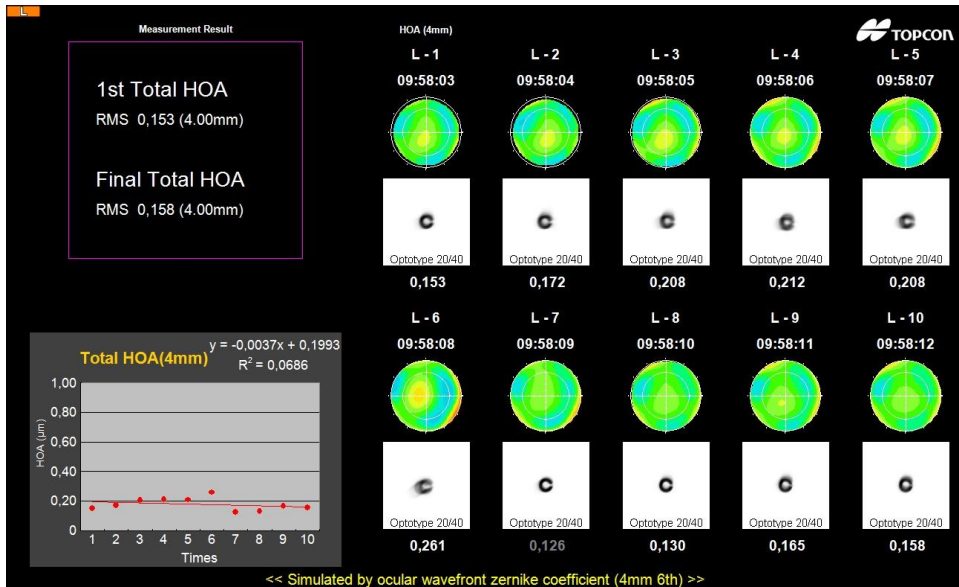
Se midieron las aberraciones corneales en cada segundo durante 10 segundos mediante el aberrómetro KR-1W® (Topcon, Clichy, France). Las medidas se recogieron en condiciones mesópicas, sin midriáticos, dado que éstos podrían alterar la superficie ocular. Se analizaron las aberraciones corneales totales de alto orden (HOA) y desglosadas en las de 3er y 4to orden, con una pupila simulada de 4 mm y de 6mm.

TIEMPO segundos	RMSCornealHOA( $\mu\text{m}$ )	RMSCorneal3erHOA( $\mu\text{m}$ )	RMSCorneal4thHOA( $\mu\text{m}$ )
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

**Tabla 15: Parámetros de análisis de aberrometría. Se analizaron con una pupila simulada de 4mm y de 6mm.**



**Ilustración 33: Cuantificación del RMS mediante el aberrómetro KR-1W. Aberraciones de alto orden oculares, corneales e internas. Los datos de las aberraciones corneales se estudiaron en cada uno de los 10 segundos que dura el análisis.**



**Ilustración 34: Análisis de las aberraciones de alto orden totales (total HOA) durante 10 segundos con una pupila simulada de 4mm. En el estudio se estudiaron únicamente las aberraciones corneales.**

## - OQAS II

El primer dato que se obtuvo fue el análisis del **OSI** cada 0,5 segundos durante 20 segundos, en los que el paciente debía permanecer sin parpadear. Posteriormente se obtuvieron los valores del **MTF cut-off**, **Strehl ratio**, **VA-100**, **VA-20**, **VA-9**, **OQAS-VALUE-100**, **OQAS-VALUE-20** y **OQAS-VALUE-9**. Todas las mediciones fueron adquiridas con una pupila simulada de 4mm.

Se completó la información aportada por el OQAS con el cálculo manual de otros parámetros de interés. Se cuantificó el **número de parpadeos** que realizaban durante este tiempo (**NPARP**) y el **tiempo máximo** que podían mantener los ojos abiertos (**TMAX**).

Se realizó el análisis evolutivo del OSI durante 20 segundos. Además, se seleccionaron periodos de 10 segundos con 20 variables de OSI, en vez de los periodos de 20 segundos con 40 variables que aporta el aparato automáticamente, para eliminar de las mediciones los parpadeos realizados por los pacientes. Esta selección se calculó de forma manual desde el inicio de la medición del OSI, o si los datos eran insuficientes, comenzando en el segundo posterior a un parpadeo. Se analizó el **OSI change rate** en 20, 10 y 5 segundos (**OSICR20**, **OSICR10** y **OSICR5**).

Todas las mediciones se realizaron en la misma habitación con las mismas condiciones de luminosidad para no alterar los resultados. Fue necesario corregir astigmatismos mayores de 0,75 dioptrías para garantizar la validez de las mediciones. El sistema incluye una compensación del enfoque esférico.

## - REALIZACIÓN DE CALOR Y MASAJE PALPEBRAL

El calentamiento palpebral se realizó mediante la máscara de calor ya comercializada denominada **Meibopatch®** (Angelini farmacéutica). Se calentaba durante 40 segundos en un microondas y se comprobaba que la temperatura era la adecuada mediante un sensor de temperatura proporcionado en su envoltorio.

Se aplicaba sobre los párpados con los ojos siempre cerrados y nunca con lentes de contacto. El paciente se relajaba durante unos 7-10 minutos mientras actuaba el calor para que el meibum alcance su temperatura de fusión.

Tras el calentamiento se realizaba el masaje palpebral. El objetivo era liberar secreciones, desobstruir glándulas y favorecer la función glandular normal. Con los ojos cerrados aplicábamos una ligera tracción en el canto lateral para inmovilizar el párpado superior e inferior, seguido de una suave compresión con el dedo, con movimientos verticales de arriba hacia abajo durante 1 o 2 minutos, a lo largo de todo el párpado. Es recomendable que el paciente al realizar el masaje inferior mantenga la mirada hacia arriba y al realizar el masaje sobre los párpados superiores la mantenga hacia abajo.

En este momento instruíamos a los pacientes para que realizaran el masaje palpebral de forma correcta. Les enseñábamos, y posteriormente comprobábamos, que eran capaces de realizar un movimiento de rodillo que exprimiera el meibum licuado, en sentido vertical hacia el margen palpebral. Les recomendábamos que al realizar el masaje inferior mantuvieran la mirada hacia arriba, y al realizar el masaje sobre los párpados superiores la mantuvieran hacia abajo, para disminuir el efecto sobre la biomecánica corneal.

Esperábamos unos 45 minutos aproximadamente y repetíamos las pruebas de OQASII y aberrometría para verificar si la propia capa lipídica del paciente mejoraba la calidad visual y se objetivaba en las distintas pruebas.

### **9.4.3. TERCERA VISITA**

Los pacientes acudieron a la consulta pasadas 4 semanas, en las que habían realizado calentamiento con la mascarilla durante 7-10 minutos y masaje palpebral dos veces al día, tal como les habíamos enseñado en la consulta.

Acudían a esta visita habiendo realizado en su casa el protocolo de calentamiento y masaje en la hora previa a la cita. Al llegar a la consulta realizábamos en primer lugar la osmolaridad lagrimal y posteriormente repetíamos el OQASII y aberrometría obteniendo las mismas mediciones que en la visita anterior para posteriormente compararlas.

Tras este análisis realizábamos todas las exploraciones de la visita basal para poder estudiar la diferencia pre y post tratamiento. En primer lugar repetíamos el cuestionario OSDI y SANDE, y la agudeza visual. Pasados quince minutos, se realizaron las exploraciones con el Keratograph 5M, midiendo altura del menisco lagrimal, NIBUT, capa lipídica, hiperemia conjuntival, topografía y meibografía. Posteriormente, se analizaban las demás pruebas clínicas: TBUT, tinción corneal con fluoresceína y verde de lisamina, test de Schirmer, PIO, grado de obstrucción y calidad de la secreción de las GM.

<b>PRIMERA VISITA</b> (1,30hs)
<i>Historia clínica, anamnesis y firma consentimiento informado</i>
<i>Osmolaridad</i>
Cuestionario <b>OSDI</b> y <b>SANDE</b>
<b>BCVA</b>
<b>KERATOGRAPH5M:</b> <i>capa lipídica, NIBUT-PRIM, NIBUT-MED, NIBUT-FIN, hiperemia conjuntival, altura del menisco lagrimal, topografía corneal, meibografía.</i>
<i>BUT, tinción escala NEI, escala Van Bijsterveld, escala Oxford, Schirmer, PIO, línea de Marx, grado de obstrucción y calidad de la secreción glandular.</i>

**Tabla 16: Esquema protocolo de exploración visita primera.**

<b>SEGUNDA VISITA</b> (3,00hs)
<b>ABERROMETRÍA:</b> <i>RMS corneal HOA, RMS corneal 3er HOA, RMS corneal 4<sup>th</sup> HOA con una pupila simulada de 4mm y 6mm</i>
<b>OQASII:</b> <i>MTF cut-off, Strehl ratio, VA-100, VA-20, VA-9, OQAS-VALUE-100, OQAS-VALUE-20, OQAS-VALUE-9, OSI Tearfilm, TMAX, NPARP, OSICR5SEG y OSICR10SEG</i>
<b>CALOR Y MASAJE</b>
<b>ABERROMETRÍA:</b> <i>RMS corneal HOA, RMS corneal 3er HOA, RMS corneal 4<sup>th</sup> HOA con una pupila simulada de 4mm y 6mm</i>
<b>OQASII:</b> <i>MTF cut-off, Strehl ratio, VA-100, VA-20, VA-9, OQAS-VALUE-100, OQAS-VALUE-20, OQAS-VALUE-9, OSI Tearfilm, TMAX, NPARP, OSICR5SEG y OSICR10SEG</i>

**Tabla 17: Esquema protocolo de exploración visita segunda.**



<b>TERCERA VISITA</b> (2,00hs)
<i>Osmolaridad</i>
Cuestionario <b>OSDI</b> y <b>SANDE</b>
<b>ABERROMETRÍA:</b> <i>RMS corneal HOA, RMS corneal 3er HOA, RMS corneal 4<sup>th</sup> HOA con una pupila simulada de 4mm y 6mm</i>
<b>OQASII:</b> <i>MTF cut-off, Strehl ratio, VA-100, VA-20, VA-9, OQAS-VALUE-100, OQAS-VALUE-20, OQAS-VALUE-9, OSI Tearfilm, TMAX, NPARP, OSICR5SEG y OSICR10SEG</i>
<b>BCVA</b>
<b>KERATOGRAPH5M:</b> <i>capa lipídica, NIBUT-PRIM, NIBUT-MED, NIBUT-FIN, hiperemia conjuntival, altura del menisco lagrimal, topografía corneal, meibografía</i>
<i>BUT, tinción escala NEI, escala Van Bijsterveld, escala Oxford, Schirmer, PIO, línea de Marx, grado de obstrucción y calidad de la secreción glandular.</i>

**Tabla 18: Esquema protocolo de exploración visita tercera.**

## 9.5. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Todos los datos generados del estudio fueron recogidos en una base de datos Excel diseñada con este fin.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS, versión 23.0 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Inc., Chicago, IL). Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya  $P < 0,05$ .

Para el muestreo del grupo de pacientes con DGM se utilizó un diseño no probabilístico llamado muestreo consecutivo, seleccionando todos los pacientes accesibles de la población que cumplieren los criterios de inclusión durante el periodo de reclutamiento.

Se realizó una comparación de las 44 medias y desviación estándar (DE) de las variables *pre tratamiento* con respecto a las 44 medias y DE del *post tratamiento inmediato* (una hora tras la realización del calor y del masaje) y del *post tratamiento tardío* (un mes tras la instauración de esta terapia). También se comparó la relación existente entre las medias y la DT de las variables post tratamiento entre sí (*post tratamiento inmediato* y del *post tratamiento tardío*). Para ello se utilizó una prueba de t-Student para muestras relacionadas, una vez comprobados los supuestos paramétricos de normalidad y homogeneidad de varianzas con el test de Shapiro-Wilk y el test de Levene, respectivamente.

El análisis de las variables de calidad visual con evolución a lo largo del tiempo (OSI y RMS) en el período establecido de 10 segundos, se llevó a cabo mediante la prueba ANOVA de dos factores, ambos con medidas repetidas a través del procedimiento Modelo Lineal General (MLG). Permitió estudiar si existían

diferencias en el OSI y en las aberraciones corneales en función de dos variables: el paso del tiempo y el tratamiento (pre tratamiento, post tratamiento inmediato y post tratamiento tardío). Se realizó, por lo tanto, un diseño con dos factores (tiempo y tratamiento) y una variable dependiente cuantitativa (OSI y RMS). El factor tratamiento tuvo 3 niveles: pre, post inmediato y post tardío, y el factor tiempo 20 niveles en el caso del OSI (valores obtenidos cada 0,5 segundos en 10 segundos) y 10 niveles en el caso del RMS (valores obtenidos cada 1 segundo durante 10 segundos). La comprobación del supuesto de esfericidad se realizó mediante la prueba de Mauchly.

Por último analizamos la correlación entre variables de interés mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Aplicamos modelos de regresión logarítmica, inversa, cuadrática y cúbica para valorar otros patrones de relación no lineal. El nivel de significación estadística aceptado para todo el cálculo estadístico fue del 95% ( $p < 0,05$ ). Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se empleó para las variables cualitativas, frecuencia absoluta y relativa, y para variables cuantitativas, los valores mínimo, máximo, media y desviación típica.

## 9.6. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Meibopatch® (Estila Meibopatch®, Angelini Farmacéutica) es una máscara de calor (MC) indicada en la DGM asociada a la EOS de tipo evaporativo. El International Workshop of Meibomian Gland Dysfunction propuso la higiene, el calentamiento palpebral y masaje como el pilar básico del tratamiento de esta patología. La finalidad es fluidificar la secreción meibomiana y facilitar su liberación.

Es un producto sanitario disponible en las farmacias con el C.N. 169894.0. Es un tratamiento estandarizado que se utiliza como primer escalón en la escala terapéutica de la DGM. Tiene un precio recomendado de venta de 39 euros, aproximadamente. La duración es de 300 usos, equivalente a un periodo de 6 meses de tratamiento.

Es muy sencillo de utilizar. Basta con calentarlo durante 30-40 segundos en un microondas (800W) y comprobar que la temperatura es la adecuada mediante una tira termosensible que proporciona la propia MC en su envoltorio. Se aplica sobre los párpados con los ojos siempre cerrados y nunca con lentes de contacto. El paciente debe relajarse durante unos 10 minutos mientras actúa el calor y el meibum se licua.



**Ilustración 35: Máscara de calor utilizada en el estudio: Meibopatch® (Angelini farmacéutica).**



# RESULTADOS





## 10. RESULTADOS

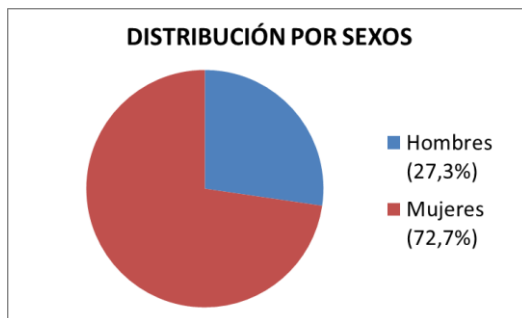
### 10.1. Análisis descriptivo de la población a estudio

#### 10.1.1. Sexo

La muestra estaba formada por 16 mujeres y 6 hombres. Un 72,7% de la población estudiada eran mujeres y un 27,3% hombres.

Sexo	Frecuencia	Proporción
Femenino	16	72,7
Masculino	6	27,3
Total	22	100

Tabla 19: Frecuencia y porcentaje de hombres y mujeres de los pacientes incluidos en la muestra.



Gráfica 1: Porcentaje de hombres y mujeres de los pacientes incluidos en la muestra.

### **10.1.2. Edad**

La media de edad de los 22 pacientes fue de 59,3 años con una DT de 12,1. El paciente más joven tenía 32 años y más anciano 80 años.

	N	Mínimo	Máximo	Media	DT
Edad	22	32	80	59,3	12,1

**Tabla 20: Edad mínima, máxima, media y desviación típica (DT) de los pacientes incluidos en la muestra.**

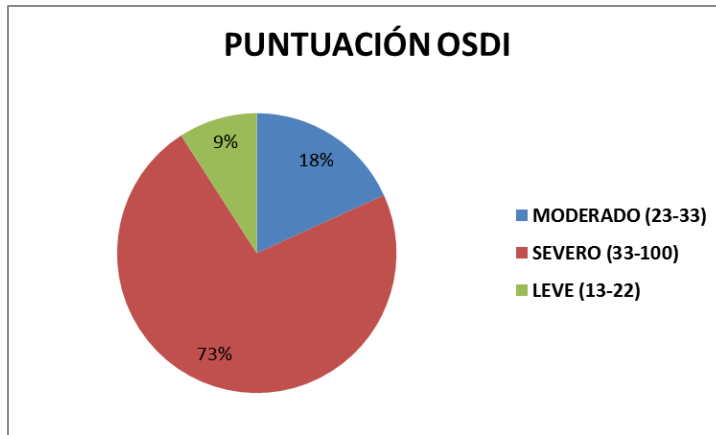
### 10.1.3. Sintomatología

Si clasificamos los pacientes en relación a la puntuación OSDI, se encontraron 2 pacientes con sintomatología leve (13-22), 4 pacientes con sintomatología moderada (23-33), y 16 pacientes con sintomatología grave (33-100).

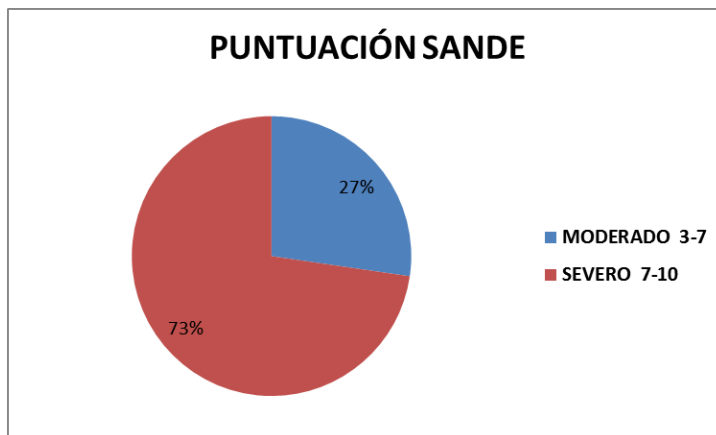
Si clasificamos los pacientes según la puntuación SANDE, 6 pacientes presentaron sintomatología moderada (3-7) y 16 pacientes grave (7-10).

Cuestionario	Puntuación	N	Proporción
OSDI	13-22	2	9,1
	23-33	4	18,2
	33-100	16	72,7
SANDE	3-7	6	27,3
	7-10	16	72,7

**Tabla 21: Puntuación, número y porcentaje de pacientes en los cuestionarios OSDI y SANDE.**



**Gráfica 2: Representación puntuación cuestionario OSDI.**



**Gráfica 3: Representación puntuación cuestionario SANDE.**

## 10.2. Análisis de parámetros de evaluación de la superficie ocular y de calidad visual pre y post tratamiento.

### 10.2.1. Análisis de la osmolaridad lagrimal

Variable	Medida, media (DT)		Dif. Media (ET)	Prueba t-Student	
	Pre	Post		t(g.l.)	p-valor
OSM	304,77 (15,60)	300,49 (15,15)	4,28 (2,51)	t(42) = 1,71	0,095

**Tabla 22: Media y desviación típica de la osmolaridad lagrimal (OSM). Comparación de las medidas pre tratamiento con respecto al post tratamiento (1mes), realizada mediante la prueba t-Student para muestras relacionadas.**

La media de la osmolaridad lagrimal disminuyó (4,28 puntos) tras el tratamiento pero no de forma significativa.

### 10.2.2. Análisis de cuestionarios de calidad de vida

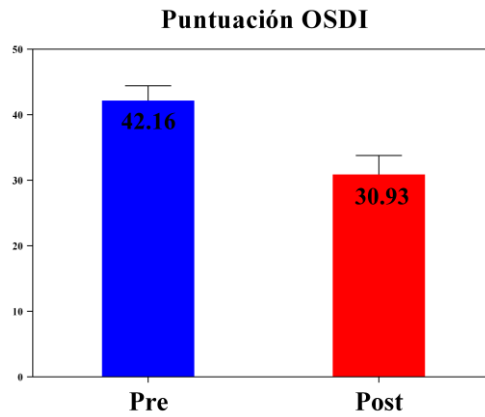
Variable	Medida, media (DT)		Dif. Media (ET)	Prueba t-Student	
	Pre	Post 1mes		t(g.l.)	p-valor
OSDI	42,16 (15,27)	30,93 (19,05)	11,23 (3,15)	t(43) = 3,56	0,001**
SANDEFRE	7,41 (1,29)	5,41 (2,37)	2,00 (0,35)	t(41) = 5,67	< 0,001***
SANDEGRA	6,19 (1,77)	4,35 (1,51)	1,84 (0,27)	t(41) = 6,86	< 0,001***

\*p < 0,05. \*\*p < 0,01. \*\*\*p < 0,001.

**Tabla 23: Media y desviación típica (DT) de las puntuación en los cuestionarios de calidad de vida: OSDI, SANDE frecuencia (SANDEFRE) y SANDE gravedad (SANDEGRA). Comparación de las medidas pre tratamiento con respecto al post tratamiento (1mes), realizada mediante la prueba t-Student para muestras relacionadas.**

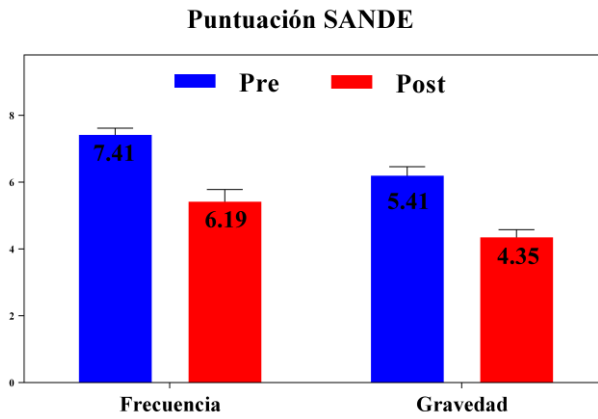
#### Resultados con diferencias estadísticamente significativas:

- La puntuación en el cuestionario OSDI disminuyó significativamente (11,23 puntos) en el post tratamiento con respecto al pre (p=0,001).



**Gráfica 4: Comparación de la puntuación en el cuestionario OSDI en el pre-tratamiento en relación al post-tratamiento.**

- La puntuación en el cuestionario SANDE sobre frecuencia disminuyó significativamente (2 puntos) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p < 0,001$ ).
- La puntuación en el cuestionario SANDE sobre gravedad disminuyó significativamente (1,84 puntos) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p < 0,001$ ).



**Gráfica 5: Comparación de la puntuación en los cuestionarios SANDE frecuencia y SANDE gravedad, en el pre-tratamiento en relación al post-tratamiento.**



### 10.2.3. Análisis de medidas automatizadas de parámetros de evaluación de la superficie ocular (Keratograph5M®)

Las siguientes variables se cuantificaron en el pre y post tratamiento mediante análisis automatizado con Keratograph5M: altura del menisco lagrimal (TMH), primera rotura del NIBUT (NIBUTPRI), rotura media del NIBUT (NIBUTMED), rotura completa del NIBUT (NIBUTFIN), espesor de la capa lipídica mediante la escala de colores de Korb/Guillon (TFLLT) e hiperemia conjuntival media (ENR).

Variable	Medida, media (DT)		Dif. Media (ET)	Prueba t-Student	
	Pre	Post		t(g.l.)	p-valor
TMH	0,36 (0,16)	0,34 (0,16)	0,02 (0,02)	t(43) = 0,84	0,404
NIBUTPRI	5,12 (3,76)	8,67 (5,34)	-3,55 (0,92)	t(43) = -3,85	< 0,001***
NIBUTMED	8,38 (5,62)	13,00 (4,86)	-4,62 (0,97)	t(43) = -4,77	< 0,001***
NIBUTFIN	13,03 (7,46)	17,61 (6,00)	-4,57 (1,24)	t(43) = -3,69	0,001**
TFLLP	80,85 (44,71)	104,63 (43,42)	-23,78 (5,17)	t(40) = -4,60	< 0,001***
ENR	1,28 (0,51)	1,18 (0,38)	0,10 (0,04)	t(42) = 2,20	0,033*

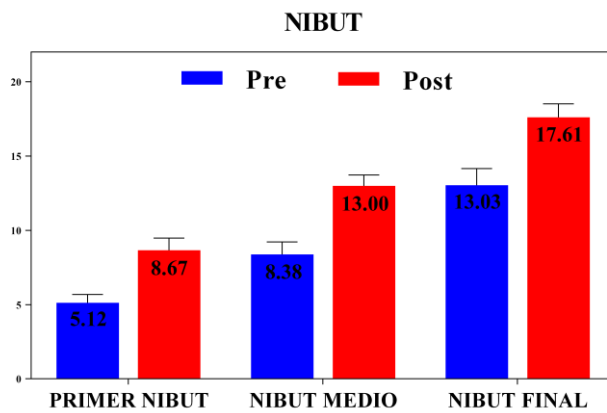
\*p < 0,05. \*\*p < 0,01. \*\*\*p < 0,001

**Tabla 24: Media y desviación típica (DT) de la puntuación de las variables obtenidas mediante Keratograph5M. Comparación de las medidas pre tratamiento con respecto al post tratamiento (1mes), realizada mediante la prueba t-Student para muestras relacionadas.**

#### Resultados con diferencias estadísticamente significativas:

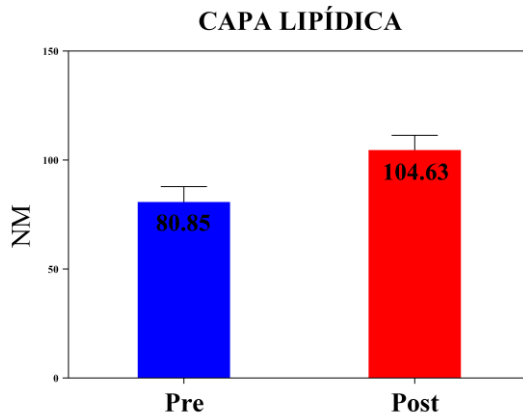
- El tiempo de la primera rotura del NIBUT aumentó significativamente (3,55 seg) en el post tratamiento con respecto al pre (p < 0,001\*\*\*).

- El tiempo de la rotura media del NIBUT aumentó significativamente (4,62 seg) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p < 0,001^{***}$ ).
- El tiempo de la rotura final del NIBUT aumentó significativamente (4,57 seg) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p = 0,001^{**}$ ).



**Gráfica 6:** Comparación del PRIMER NIBUT (segundos), NIBUT MEDIO (segundos) y NIBUT FINAL (segundos) de los pacientes en el pre-tratamiento en relación al post-tratamiento.

- El grosor de la capa lipídica aumentó significativamente (23,68 nm) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p < 0,001$ \*\*\*).



**Gráfica 7: Comparación del grosor de la capa lipídica (nm), en el pre-tratamiento en relación al post-tratamiento.**

- La hiperemia conjuntival disminuyó significativamente (0,1 puntos) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p = 0,033$ \*).

#### 10.2.4. Análisis de parámetros de evaluación del estado de la superficie ocular y de la función de las GM.

Se estudiaron y analizaron las siguientes variables mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura en el pre y en post tratamiento: media de 3 mediciones de BUT (BUT), escala NEI de tinción de la superficie ocular (NEI), escala Oxford de tinción de la superficie ocular (OXF), escala Van Bijsterveld de tinción de la superficie ocular (VBIJST), grado de obstrucción de las GM (GOG, escala de 0 a 3: 0, funcionan todas, 1, funcionan algunas, 2, funcionan pocas, 3, sin función) y la densidad de la secreción de las GM (DSG, escala de 0 a 3: 0, secreción normal, 1, secreción espesa, 2, secreción granular, 3, secreción turbia, 4, secreción en pasta de dientes).

Variable	Medida, media (DT)		Dif. Media (ET)	Prueba t-Student	
	Pre	Post		t(g.l.)	p-valor
BUT	3,76 (1,51)	6,14 (2,40)	-2,38 (0,36)	t(43) = -6,54	< 0,001***
NEI	3,11 (3,61)	1,61 (2,18)	1,50 (0,33)	t(43) = 4,60	< 0,001***
OXF	1,11 (1,51)	0,41 (0,84)	0,70 (0,17)	t(43) = 4,05	< 0,001***
VBIJST	2,36 (2,78)	0,68 (1,52)	1,68 (0,36)	t(43) = 4,71	< 0,001***
GOG	1,39 (0,78)	1,09 (0,61)	0,30 (0,11)	t(43) = 2,59	0,013*
DSG	1,77 (0,83)	0,91 (0,60)	0,86 (0,12)	t(43) = 6,95	< 0,001***

\*p < 0,05. \*\*p < 0,01. \*\*\*p < 0,001

**Tabla 25: Media y desviación típica (DT) de la puntuación de las variables obtenidas en las pruebas clínicas. Comparación de las medidas pre tratamiento con respecto al post tratamiento (1mes), realizada mediante la prueba t-Student para muestras relacionadas.**

Resultados con diferencias estadísticamente significativas:

- El BUT aumentó significativamente (2,38 seg) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p < 0,001^{***}$ ).
- La escala de tinción NEI disminuyó significativamente (1,50 puntos) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p < 0,001^{***}$ ).
- La escala de tinción Oxford disminuyó significativamente (0,70 puntos) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p < 0,001^{***}$ ).
- La escala de tinción Van Bijsterveld disminuyó significativamente (1,68 puntos) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p < 0,001^{***}$ ).
- El grado de obstrucción glandular disminuyó significativamente (0,3 puntos) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p=0,13$ ). Se debe recordar que una mayor puntuación corresponde a un menor número de GM con función tanto por obstrucción como por atrofia: 0, funcionan todas, 1, funcionan algunas, 2, funcionan pocas, 3, sin función.
- La densidad de la secreción de la GM mejoró y disminuyó significativamente (0,86 puntos) en el post tratamiento con respecto al pre ( $p < 0,001^{***}$ ). Se debe recordar que una menor puntuación corresponde a una mejor calidad de la secreción glandular: 0, secreción normal, 1, secreción espesa, 2, secreción granular, 3, secreción turbia, 4, secreción en pasta de dientes.

### **10.2.5. Análisis de parámetros de calidad visual por OQASII**

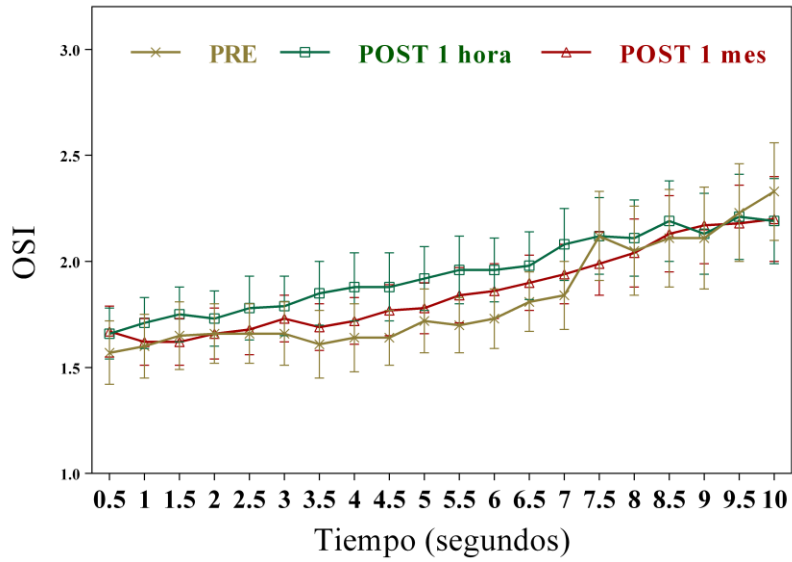
Para determinar si el tratamiento con calor y masaje había resultado efectivo, se realizó la prueba ANOVA de dos factores, ambos con medidas repetidas, que permitió estudiar si existían diferencias en el OSI en función de dos variables: el paso del tiempo (tiempo después de parpadear) y el tratamiento (pre, post 1 hora y post 1 mes). Es un diseño con dos factores (*tiempo*, con 20 niveles, y *tratamiento*, con 3 niveles) y una variable dependiente cuantitativa: el OSI.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo ( $F(19,25) = 1,84$ ,  $p = 0,067$ ), ni en el tratamiento ( $F(2,42) = 0,01$ ,  $p = 0,824$ ) ni en la interacción de ambos ( $F(38,6) = 0,93$ ,  $p = 0,194$ ), lo que indica que no surgió efecto estadísticamente significativo en la evolución del OSI tras el parpadeo (gráfica 8). En la tabla 26 se muestran las medias y desviaciones típicas en cada uno de los tiempos después de parpadeo antes y tras el tratamiento.

Se midió en el tiempo máximo que los pacientes resistían sin parpadear durante los 20 segundos (TMAX) y el número de parpadeos que realizaban durante esos 20 segundos (NPARP). Se analizaron los datos de la función de transferencia de modulación (MTFCUTOFF), el strehl ratio (SR), el OSI change rate en 10 segundos y en 5 segundos (OSICR10SEG y OSICR5SEG), la agudeza visual con el 100, 20 y 9 por ciento de contraste (VA100, VA20, VA9) y los OQAS values con el 100, 20 y 9 por ciento de contraste (OQAS100, OQAS20, OQAS9).

Tiempo (seg)	OSI, media (DT)		
	PRE	POST 1 hora	POST 1 mes
0,5	1,57 (1,00)	1,66 (0,79)	1,67 (0,82)
1	1,60 (1,01)	1,71 (0,83)	1,62 (0,73)
1,5	1,65 (1,03)	1,75 (0,87)	1,62 (0,72)
2	1,66 (0,93)	1,73 (0,88)	1,66 (0,76)
2,5	1,66 (0,92)	1,78 (0,98)	1,68 (0,78)
3	1,66 (0,97)	1,79 (0,96)	1,73 (0,74)
3,5	1,61 (1,04)	1,85 (1,01)	1,69 (0,73)
4	1,64 (1,06)	1,88 (1,04)	1,72 (0,72)
4,5	1,64 (0,84)	1,88 (1,03)	1,77 (0,79)
5	1,72 (0,98)	1,92 (1,00)	1,78 (0,82)
5,5	1,70 (0,84)	1,96 (1,06)	1,84 (0,85)
6	1,73 (0,95)	1,96 (1,02)	1,86 (0,85)
6,5	1,81 (0,94)	1,98 (1,03)	1,90 (0,88)
7	1,84 (1,07)	2,08 (1,15)	1,94 (0,95)
7,5	2,12 (1,21)	2,12 (1,21)	1,99 (0,99)
8	2,05 (1,36)	2,11 (1,21)	2,04 (1,05)
8,5	2,11 (1,55)	2,19 (1,24)	2,13 (1,18)
9	2,11 (1,61)	2,13 (1,26)	2,17 (1,20)
9,5	2,23 (1,76)	2,21 (1,32)	2,18 (1,22)
10	2,33 (1,99)	2,19 (1,33)	2,20 (1,30)

**Tabla 26: Medias y desviación típica (DT) de OSI a lo largo de 10 segundos en la segunda visita antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1 hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1mes).**



Gráfica 8: Representación de los valores de OSI en la evolución de 10 segundos tras parpadeo.



Variable	Medida, media(DT)			AMR F(g.l.); p-valor (eta2)
	Pre	Post 1 hora	Post 1 mes	
NPARP	3,34 (2,74)	2,82 (2,60)	2,55 (2,80)	F(2,86) = 2,48; p = 0,091 (0,055)
TMAX	12,38 (4,91)	13,93 (4,78)	14,17 (4,91)	F(2,86) = 3,44; p = 0,041 *(0,074)
MTFCUTOFF	32,62 (9,75)	31,51 (9,45)	29,96 (9,34)	F(2,86) = 1,44; p = 0,245 (0,032)
SR	0,18 (0,04)	0,18 (0,05)	0,16 (0,05)	F(2,86) = 1,89; p = 0,163 (0,042)
OSICR10SEG	0,40 (0,92)	0,41 (0,77)	0,52 (0,91)	F(2,86) = 0,29; p = 0,736 (0,007)
OSICR5SEG	0,13 (0,23)	0,11 (0,30)	0,19 (0,43)	F(2,86) = 0,81; p = 0,441 (0,018)
VA100	1,09 (0,32)	1,05 (0,31)	1,00 (0,31)	F(2,86) = 1,47; p = 0,237 (0,033)
VA20	0,77 (0,24)	0,75 (0,23)	0,69 (0,22)	F(2,86) = 2,04; p = 0,148 (0,045)
VA9	0,45 (0,14)	0,44 (0,14)	0,42 (0,13)	F(2,86) = 0,88; p = 0,409 (0,020)
OQASV100	1,09 (0,32)	1,05 (0,31)	1,00 (0,31)	F(2,86) = 1,47; p = 0,237 (0,033)
OQASV20	1,04 (0,33)	1,02 (0,31)	0,94 (0,30)	F(2,86) = 2,06; p = 0,146 (0,046)
OQASV9	1,00 (0,31)	1,00 (0,31)	0,94 (0,29)	F(2,86) = 0,92; p = 0,394 (0,021)

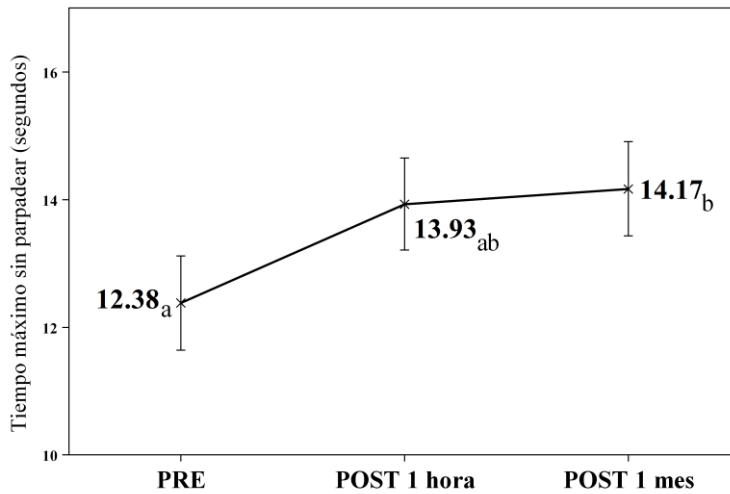
\*p < 0,05. \*\*p < 0,01. \*\*\*p < 0,001

**Tabla 27: Medias y desviación típica (DT) de las variables aportadas por OQASII antes del tratamiento (PRE), una hora después (post 1hora) y tras un mes bajo tratamiento (post 1mes).**

Resultados:

- El tiempo máximo sin parpadear aumentó significativamente en el post tratamiento con respecto al pre-tratamiento (p= 0,041).
- En las variables: número de parpadeos (NPARP), función de transferencia de modulación (MTFCUTOFF), strehl ratio (SR), agudeza visual con el 100, 20 y 9 por ciento de contraste (VA100, VA20, VA9) y OQAS values con el 100, 20 y 9 por ciento

de contraste (OQAS100, OQAS20, OQAS9), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.



**Gráfica 9: Tiempo máximo sin parpadear (segundos) que resistieron los pacientes antes del tratamiento (PRE), una hora después (post 1 hora) y después de un mes bajo tratamiento (post 1mes).**

### **10.2.6. Análisis de parámetros de calidad visual con el aberrómetro KR-1W (TOPCON).**

En la tabla 28 se muestran los resultados de las pruebas ANOVA de dos factores, ambos con medidas repetidas, para las variables tratamiento y tiempo. Los resultados mostraron que ni el tiempo, ni el tratamiento ni en la interacción de ambos las variables mostraron efectos estadísticamente significativos y, por tanto, el tratamiento no surgió efecto estadísticamente significativo en la evolución de las aberraciones corneales en el tiempo después del parpadeo.

En las tablas 29-34 y en gráficas 10-15 se muestran las medias  $\pm$  error típico de las variables: *HOA corneales para una pupila de 4mm (HOA-4mm)*, *aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 4mm (THIRDHOA-4mm)*, *aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 4mm (FORTHHOA-4mm)*, *HOA corneales para una pupila de 6mm (HOA-6mm)*, *aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 6mm (THIRDHOA-6mm)* y *aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 6mm (FORTHHOA-6mm)* en el pre tratamiento, post tratamiento 1 hora, y tras un mes bajo tratamiento.

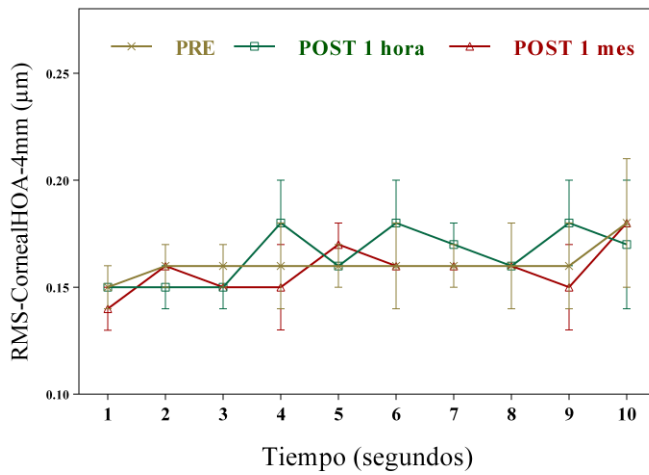
RMS	Tiempo	Tratamiento	Tiempo * Tratamiento
<b>HOA-4mm</b>	F(9,34) = 1,31; p = 0,267 (0,025)	F(2,41) = 0,03; p = 0,976 (0,001)	F(18,25) = 0,94; p = 0,546 (0,040)
<b>THIRDHOA-4mm</b>	F(9,34) = 1,17; p = 0,346 (0,023)	F(2,41) = 0,04; p = 0,959 (0,002)	F(18,25) = 1,42; p = 0,206 (0,050)
<b>FORTHHOA-4mm</b>	F(9,34) = 0,97; p = 0,484 (0,204)	F(2,41) = 0,21; p = 0,811 (0,010)	F(18,25) = 1,02; p = 0,473 (0,423)
<b>HOA-6mm</b>	F(9,33) = 0,54; p = 0,832 (0,012)	F(2,40) = 1,02; p = 0,370 (0,048)	F(18,24) = 1,46; p = 0,189 (0,015)
<b>THIRDHOA-6mm</b>	F(9,33) = 1,13; p = 0,372 (0,023)	F(2,40) = 0,85; p = 0,434 (0,041)	F(18,24) = 1,47; p = 0,188 (0,025)
<b>FORTHHOA-6mm</b>	F(9,33) = 0,70; p = 0,704 (0,160)	F(2,40) = 0,81; p = 0,454 (0,039)	F(18,24) = 1,13; p = 0,380 (0,460)

**Tabla 28: Contraste estadístico para los efectos del tiempo, del tratamiento y de la interacción de ambos factores en las aberraciones corneales oculares.**

**- HOA CORNEALES con una pupila de 4mm**

Tiempo (seg)	HOA-4mm, media (DT)		
	PRE	POST 1 hora	POST 1 mes
1	0,15 (0,07)	0,15 (0,06)	0,15 (0,06)
2	0,16 (0,07)	0,15 (0,07)	0,16 (0,09)
3	0,16 (0,06)	0,16 (0,14)	0,15 (0,06)
4	0,16 (0,06)	0,18 (0,22)	0,18 (0,16)
5	0,16 (0,07)	0,15 (0,06)	0,17 (0,10)
6	0,16 (0,06)	0,18 (0,17)	0,16 (0,08)
7	0,16 (0,08)	0,16 (0,10)	0,16 (0,09)
8	0,16 (0,06)	0,16 (0,08)	0,16 (0,09)
9	0,16 (0,06)	0,18 (0,10)	0,15 (0,05)
10	0,18 (0,07)	0,17 (0,10)	0,18 (0,16)

**Tabla 29: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm (HOA-4mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda visita antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1 hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1mes).**

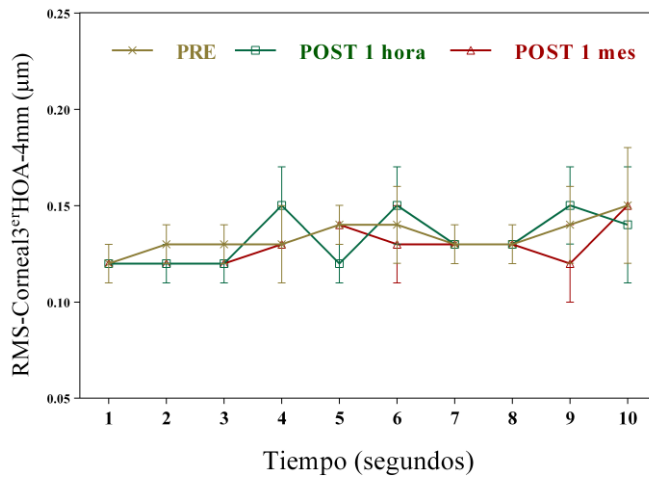


**Gráfica 10: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm (HOA-4mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda visita antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1mes).**

**- ABERRACIONES CORNEALES de 3er orden con una pupila de 4mm**

Tiempo (seg)	THIRDHOA-4mm, media (DT)		
	PRE	POST 1 hora	POST 1 mes
1	0,12 (0,06)	0,12 (0,06)	0,12 (0,05)
2	0,13 (0,06)	0,12 (0,07)	0,12 (0,06)
3	0,13 (0,06)	0,13 (0,09)	0,12 (0,06)
4	0,13 (0,06)	0,14 (0,18)	0,15 (0,14)
5	0,14 (0,07)	0,12 (0,07)	0,14 (0,09)
6	0,14 (0,06)	0,15 (0,16)	0,13 (0,08)
7	0,13 (0,07)	0,13 (0,09)	0,13 (0,07)
8	0,13 (0,06)	0,13 (0,07)	0,13 (0,07)
9	0,14 (0,07)	0,15 (0,16)	0,12 (0,06)
10	0,15 (0,07)	0,14 (0,09)	0,15 (0,14)

**Tabla 30: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales de tercer orden para una pupila de 4mm (THIRDHOA-4mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda visita antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1mes).**



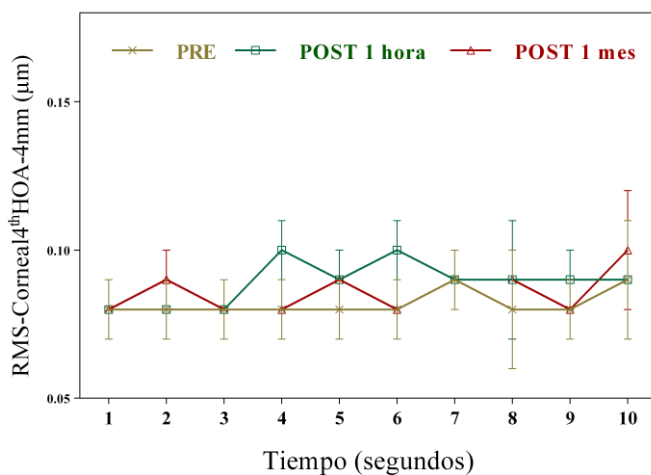
**Gráfica 11: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales de tercer orden para una pupila de 4mm (THIRDHOA-4mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda visita antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1 hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1mes).**



**- ABERRACIONES CORNEALES de 4to orden con una pupila de 4mm**

Tiempo (seg)	FORTHHOA-4mm, media (DT)		
	PRE	POST 1 hora	POST 1 mes
1	0,08 (0,03)	0,08 (0,04)	0,08 (0,03)
2	0,08 (0,04)	0,08 (0,03)	0,09 (0,08)
3	0,08 (0,04)	0,10 (0,11)	0,08 (0,03)
4	0,08 (0,03)	0,08 (0,03)	0,09 (0,09)
5	0,08 (0,03)	0,09 (0,04)	0,09 (0,05)
6	0,08 (0,03)	0,10 (0,09)	0,08 (0,03)
7	0,09 (0,04)	0,09 (0,05)	0,09 (0,06)
8	0,08 (0,04)	0,09 (0,06)	0,09 (0,06)
9	0,08 (0,04)	0,09 (0,05)	0,08 (0,03)
10	0,09 (0,04)	0,09 (0,06)	0,10 (0,12)

**Tabla 31: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales de cuarto orden para una pupila de 4mm (FORTHHOA-4mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda visita antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1 hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1mes).**

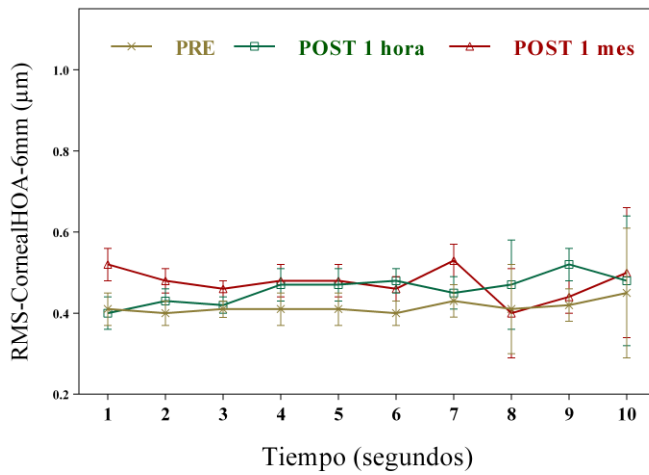


**Gráfica 12: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales de cuarto orden para una pupila de 4mm (FORTHHOA-4mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda visita antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1 hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1 mes).**

**- HOA CORNEALES con una pupila de 6mm**

Tiempo (seg)	HOA-6mm, media (DT)		
	PRE	POST 1 hora	POST 1 mes
1	0,41 (0,09)	0,40 (0,11)	0,52 (0,37)
2	0,41 (0,08)	0,43 (0,15)	0,48 (0,28)
3	0,41 (0,11)	0,44 (0,18)	0,46 (0,21)
4	0,42 (0,11)	0,47 (0,29)	0,51 (0,32)
5	0,41 (0,10)	0,47 (0,33)	0,48 (0,21)
6	0,40 (0,08)	0,47 (0,23)	0,46 (0,18)
7	0,43 (0,19)	0,45 (0,15)	0,54 (0,33)
8	0,41 (0,12)	0,47 (0,34)	0,47 (0,20)
9	0,43 (0,15)	0,53 (0,37)	0,45 (0,15)
10	0,45 (0,17)	0,48 (0,22)	0,50 (0,37)

**Tabla 32: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm (HOA-6mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda visita antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1 hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1mes).**

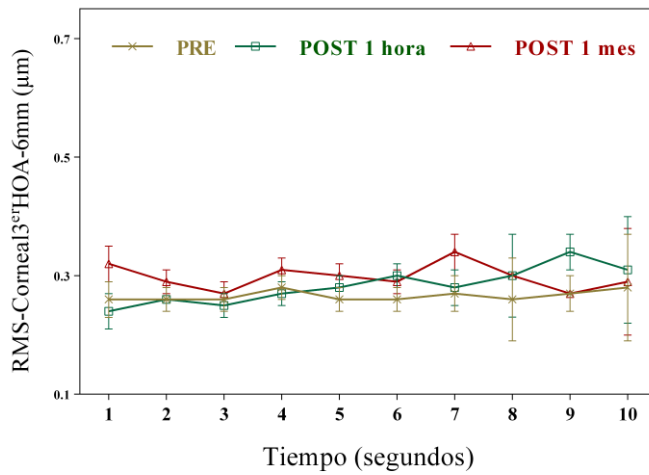


**Gráfica 13: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm (HOA-6mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda vista antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1mes).**

**- ABERRACIONES CORNEALES de 3er orden con una pupila de 6mm**

Tiempo (seg)	THIRDHOA-6mm, media (DT)		
	PRE	POST 1 hora	POST 1 mes
1	0,26 (0,10)	0,24 (0,10)	0,32 (0,25)
2	0,26 (0,09)	0,26 (0,11)	0,29 (0,19)
3	0,26 (0,09)	0,26 (0,14)	0,27 (0,11)
4	0,28 (0,11)	0,27 (0,15)	0,33 (0,22)
5	0,26 (0,09)	0,28 (0,20)	0,29 (0,15)
6	0,26 (0,08)	0,29 (0,18)	0,29 (0,14)
7	0,27 (0,14)	0,28 (0,12)	0,34 (0,23)
8	0,26 (0,10)	0,30 (0,28)	0,33 (0,22)
9	0,28 (0,12)	0,35 (0,33)	0,28 (0,13)
10	0,28 (0,12)	0,31 (0,16)	0,29 (0,14)

**Tabla 33: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales de tercer orden para una pupila de 6mm (THIRDHOA-6mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda vista antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1 hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1mes).**

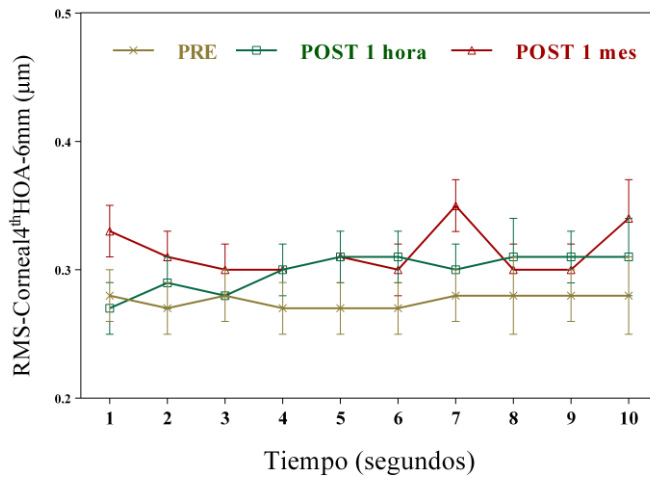


**Gráfica 14: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales de tercer orden para una pupila de 6mm (THIRDHOA-6mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda visita antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1mes).**

**- ABERRACIONES CORNEALES de 4to orden con una pupila de 6mm**

Tiempo (seg)	FORTHHOA-6mm, media (DT)		
	PRE	POST 1 hora	POST 1 mes
1	0,28 (0,07)	0,27 (0,08)	0,33 (0,21)
2	0,27 (0,07)	0,29 (0,11)	0,31 (0,17)
3	0,28 (0,07)	0,29 (0,14)	0,30 (0,12)
4	0,27 (0,08)	0,30 (0,12)	0,31 (0,19)
5	0,27 (0,08)	0,31 (0,20)	0,31 (0,15)
6	0,27 (0,07)	0,31 (0,14)	0,30 (0,13)
7	0,28 (0,09)	0,30 (0,12)	0,35 (0,21)
8	0,28 (0,07)	0,31 (0,19)	0,30 (0,10)
9	0,28 (0,09)	0,31 (0,14)	0,30 (0,10)
10	0,28 (0,09)	0,31 (0,14)	0,34 (0,32)

**Tabla 34: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales de cuarto orden para una pupila de 6mm (FORTHHOA-6mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda visita antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1mes).**



**Gráfica 15: Media y desviación típica (DT) de las aberraciones corneales de cuarto orden para una pupila de 6mm (FORTHHOA-6mm) a lo largo de 10 segundos en la segunda visita antes del tratamiento (PRE), segunda visita pasada una hora tras el tratamiento (POST 1 hora) y tercera visita tras un mes bajo tratamiento (POST 1 mes).**



### **10.2.7. Análisis de calidad visual por subgrupos**

Dado que la muestra estaba formada por pacientes con características heterogéneas se decidió hacer una división por subgrupos para analizar la calidad visual. El primer grupo estaba formado por los ojos cuya puntuación meiboscore media de párpado superior e inferior era menor a 4 (MEIBOSCORE\_PSPI) para descartar las atrofas severas de las GM que tenían menor probabilidad de mejorar con el tratamiento. El segundo grupo se formó post tratamiento con aquellos pacientes cuya capa lipídica habían aumentado al menos 20nm con respecto al pre tratamiento. En ninguno de estos grupos se encontraron diferencias significativas en la evaluación de la calidad visual pre y post tratamiento ni con OQASII ni con aberrometría.

### **10.3. CORRELACIONES**

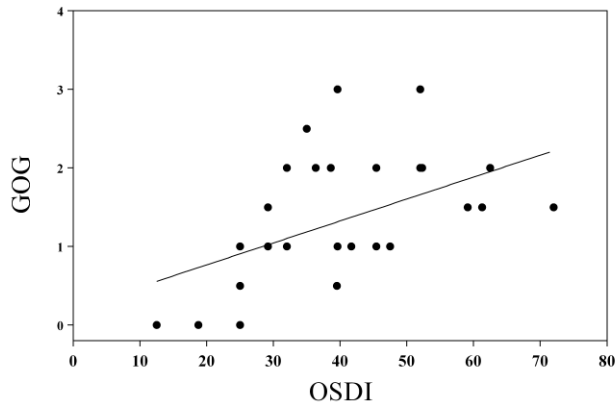
#### ***10.3.1. Correlaciones de los cuestionarios de calidad de vida con parámetros de evaluación de la superficie ocular:***

Para estudiar la posible relación entre la puntuación de los cuestionarios OSDI y SANDE y las variables de evaluación del estado de la superficie ocular se calculó el coeficiente de correlación de Pearson pre y post tratamiento. Los resultados se exponen en las tablas 35 y 36.

Se analizó la puntuación en los cuestionarios OSDI, SANDE frecuencia (SANDEFRE) y SANDE gravedad (SANDEGRA) con parámetro de evaluación de la superficie ocular y meibografía: BUT, escala NEI de tinción de la superficie ocular (NEI), escala Oxford de tinción de la superficie ocular (OXF), escala Van Bijsterveld de tinción de la superficie ocular (VBIJST), schirmer (SCHIR), grado de obstrucción glandular (GOG, escala de 0 a 3: 0, funcionan todas, 1, funcionan algunas, 2, funcionan pocas, 3, sin función), densidad de la secreción de las GM (DSG, escala de 0 a 3: 0, secreción normal, 1, secreción espesa, 2, secreción granular, 3, secreción turbia, 4, secreción en pasta de dientes), primera rotura del NIBUT (NIBUTPRI), rotura media del NIBUT (NIBUTMED), rotura completa del NIBUT (NIBUTFIN), espesor de la capa lipídica mediante la escala de colores de Korb/Guillon (TFLLP), y área de depleción glandular del párpado superior, inferior y la suma mediante la escala Meiboscore (MEIBOSCORE\_PS, MEIBOSCORE\_PI y MEIBOSCORE\_PSPI).

Correlaciones significativas pre tratamiento:

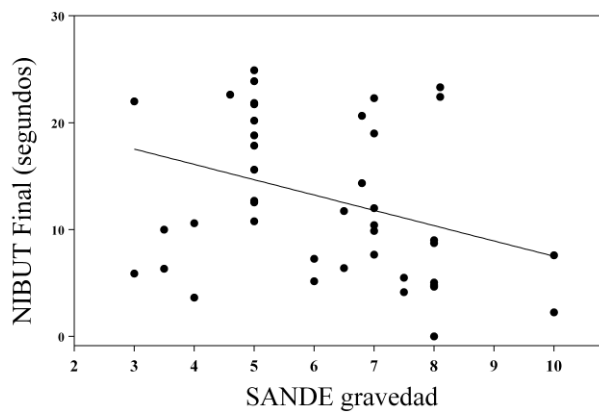
- Previo al tratamiento, la puntuación en los cuestionarios OSDI evidenció una correlación POSITIVA y significativa ( $R=0,544$ ,  $p<0,001$ ) con el grado de obstrucción glandular (GOG). Cuanto mayor OSDI mayor GOG, es decir, menor GM funcionantes. (Se debe recordar que una mayor puntuación en GM indica un menor número de GM con función).



**Gráfica 16: Correlación de la puntuación OSDI con el grado de obstrucción glandular (GOG) en el pre-tratamiento.**

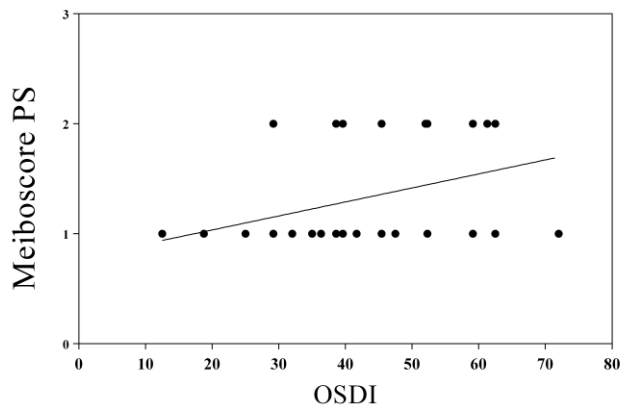
- Previo al tratamiento, la puntuación en el cuestionario SANDE gravedad (SANDEGRA) evidenció una correlación NEGATIVA y significativa ( $R=-0,336$ ,  $p=0,026$ ) con el NIBUTFIN. Cuanta mayor puntuación en SANDEGRA menor NIBUTFIN.

-



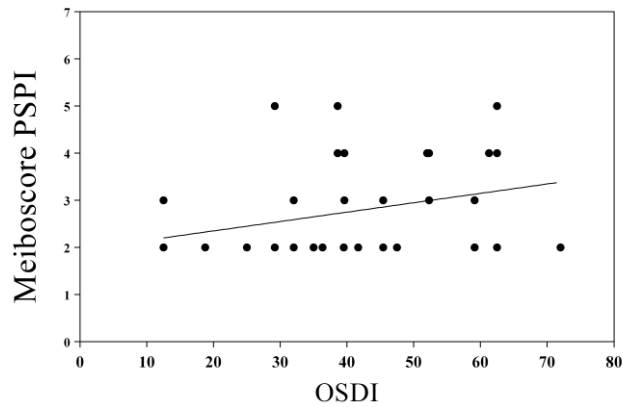
**Gráfica 17: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE gravedad y el NIBUT final.**

- Previo al tratamiento, la puntuación en el cuestionario OSDI evidenció una correlación positiva y significativa ( $R=0,413$ ,  $p= 0,005$ ) con área de depleción glandular en el PS (MEIBOSCORE\_PS) Cuanto mayor OSDI mayor MEIBOSCORE\_PS, es decir, menor área glandular en el PS. (Se debe recordar que una mayor puntuación en MEIBOSCORE\_PS indica una menor área glandular).



**Gráfica 18: Correlación entre la puntuación en el cuestionario OSDI y el área de depleción en el párpado superior (MEIBOSCORE PS).**

- Previo al tratamiento, la puntuación en el cuestionario OSDI evidenció una correlación POSITIVA y significativa ( $R=0,304$ ,  $p=0,045$ ) con la suma del área de depleción glandular en el PS y PI (MEIBOSCORE\_PSPI) Cuanto mayor OSDI mayor MEIBOSCORE\_PSPI, es decir, menor área glandular en el PS y PI. (Se debe recordar que una mayor puntuación en MEIBOSCORE\_PSPI indica una menor área glandular).



**Gráfica 19: Correlación entre la puntuación en el cuestionario OSDI y la suma del área de depleción en párpado superior e inferior.**

	OSDI	SANDEFRE	SANDEGRA
BUT	-0,135	0,144	-0,008
NEI	-0,283	0,206	0,209
OXF	-0,242	-0,138	0,072
VBIJT	-0,125	-0,061	0,151
SCHIR	-0,199	0,034	-0,049
GOG	,544**	-0,063	-0,019
DSG	-0,125	0,075	0,065
NIBUTPRI	-0,126	0,179	-0,121
NIBUTMED	-0,188	0,152	-0,24
NIBUTFIN	-0,135	0,07	-,336*
TFLLP	-0,009	0,065	0,128
MEIBOSCORE_PS	,413**	0,081	-0,269
MEIBOSCORE_PI	0,165	0,139	-0,104
MEIBOSCORE_PSPI	,304*	0,131	-0,195

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 35: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre la puntuación de los cuestionarios OSDI y SANDE y las variables de evaluación del estado de la superficie ocular pre tratamiento.**

Correlaciones significativas post tratamiento (1mes):

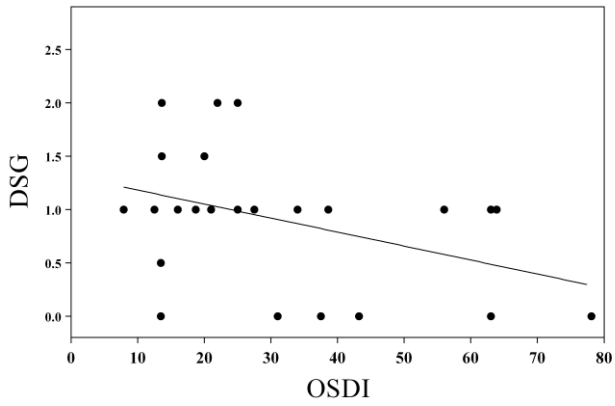
- Tras el tratamiento, la puntuación en el cuestionario SANDE frecuencia y gravedad (SANDEFRE, SANDEGRA) evidenció una correlación NEGATIVA y significativa (SANDEFRE:  $R=-0,336$ ,  $p=0,017$  y SANDEGRA:  $R=-0,400$ ,  $p=0,009$ ) con el BUT. Cuanta mayor puntuación en SANDEFRE y SANDEGRA menor BUT.

- Tras el tratamiento, la puntuación en el cuestionario SANDE gravedad (SANDEGRA) evidenció una correlación POSITIVA y significativa ( $R=0,414$ ,  $p=0,006$ ) con el grado de tinción en la escala NEI (NEI). Cuanta mayor puntuación en SANDEGRA mayor tinción en NEI.

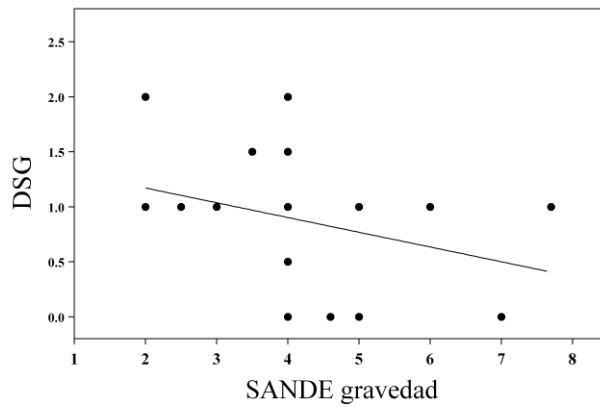
- Tras el tratamiento, la puntuación en el cuestionario OSDI evidenció una correlación POSITIVA y significativa ( $R=0,305$ ,  $p=0,044$ ) con GOG. Cuanto mayor OSDI mayor GOG, es decir, menos glándulas con función.

- Tras el tratamiento, la puntuación en el cuestionario OSDI, SANDEFRE y SANDEGRA evidenció una correlación NEGATIVA y significativa ( $R=-0,414$ ,  $p=0,005$ ;  $R=-0,371$ ,  $p=0,016$ ;  $R=-0,359$ ,  $p=0,02$ ) con la densidad de la secreción de las GM (DSG). Cuanto mayor OSDI, SANDEFRE y SANDEGRA menor DSG, es decir, mejor calidad de la secreción. (Se debe recordar que una menor puntuación en DSG indica una mejor calidad de la secreción).

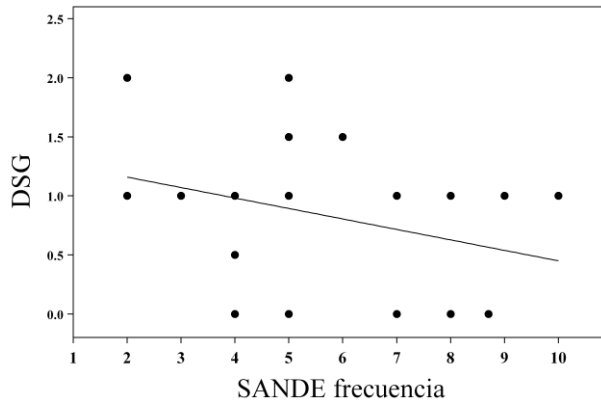




**Gráfica 20: Correlación entre la puntuación en el cuestionario OSDI y la densidad de la secreción glandular (DSG).**



**Gráfica 21: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE gravedad y la densidad de la secreción glandular (DSG).**



**Gráfica 22: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE frecuencia y la densidad de la secreción glandular (DSG).**

	OSDI	SANDEFRE	SANDEGRA
BUTMED	-0,133	-,366*	-,400**
NEITOT	0,011	0,224	,414**
OXTOT	-0,068	-0,076	-0,046
VBIJST	-0,046	-0,049	-0,038
SCHIR	0,051	0,018	-0,192
GOG	,305*	0,224	0,143
DSG	-,414**	-,371*	-,359*
NIBUTPRI	-0,022	0,154	0,122
NIBUTMED	0,027	0,098	0,07
NIBUTFIN	-0,013	0,056	0,077
TFLLP	0,112	0,107	0,205
MEIBOSCORE_PS	0,128	-0,067	-0,228
MEIBOSCORE_PI	-0,039	0,005	-0,127
MEIBOSCORE_PSPI	0,034	-0,029	-0,192

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 36: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre la puntuación de los cuestionarios OSDI y SANDE y las variables de evaluación del estado de la superficie ocular post tratamiento.**

Se analizó también la correlación existente entre la puntuación en los cuestionarios y las aberraciones en el primer segundo y en el quinto segundo tras el parpadeo: *aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm (HOA-4mm), aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 4mm (THIRDDHOA-4mm), aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 4mm (FORTHHOA-4mm), aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm (HOA-6mm), aberraciones*

*corneales de 3er orden para una pupila de 6mm (THIRDHOA-6mm) y aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 6mm (FORTHHOA-6mm). No se encontraron correlaciones significativas en ninguno de estos análisis.*

Del mismo modo se analizó la puntuación en los cuestionarios en relación al valor del OSI en el primer segundo y en quinto segundo. Tampoco se encontraron correlaciones entre estos valores.

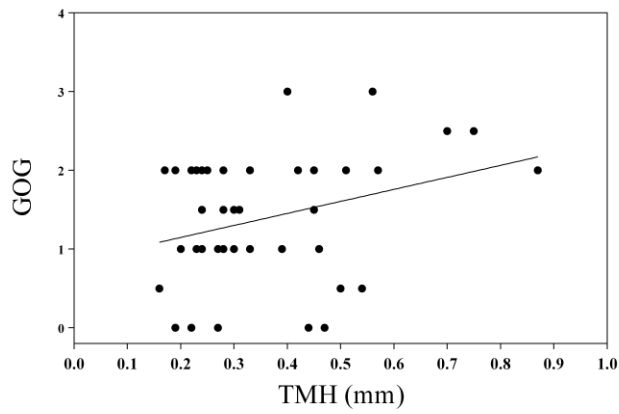
### **10.3.2. Correlaciones de los parámetros de análisis automatizados con Keratograph5M y pruebas clínicas:**

Para estudiar la posible relación entre las variables aportadas por Keratograph 5M y las variables de evaluación del estado de la superficie ocular se calculó el coeficiente de correlación de Pearson pre y post tratamiento. Los resultados se exponen en la tabla 37 y tabla 38.

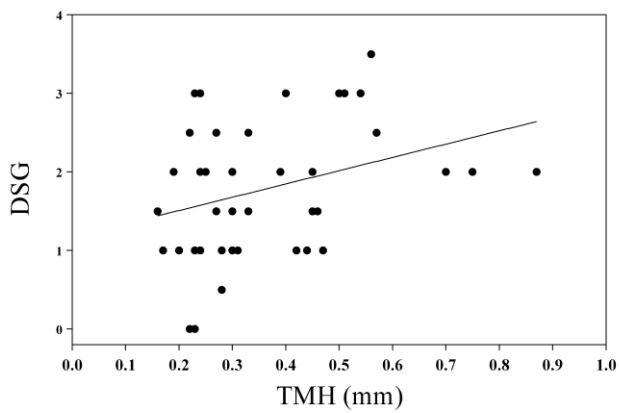
Se analizaron los valores de los parámetros de análisis automatizados aportados por Keratograph5M: altura del menisco lagrimal (TMH), tiempo de primera ruptura lagrimal no invasiva (NIBUTPRI), tiempo de ruptura lagrimal medio no invasivo (NIBUTMED), tiempo de ruptura lagrimal no invasivo final (NIBUTFIN), y grosor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT), con parámetro de evaluación de la superficie ocular: BUT, escala NEI de tinción de la superficie ocular (NEI), escala Oxford de tinción de la superficie ocular (OXF), escala Van Bijsterveld de tinción de la superficie ocular (VBIJST), schirmer (SCHIR), grado de obstrucción glandular (GOG) y densidad de la secreción de las GM (DSG).

#### Correlaciones significativas pre tratamiento:

- Previo al tratamiento, el TMH evidenció una correlación POSITIVA y significativa ( $R=0,312$ ,  $p=0,039$ ;  $R=0,326$ ,  $p=0,031$ ) con GOG y DSG. Cuanto mayor TMH mayor GOG y DSG, es decir, menor GM funcionantes y peor calidad de la secreción.



**Gráfica 23: Correlación entre la altura del menisco lagrimal (TMH) y el grado de obstrucción glandular (GOG).**



**Gráfica 24: Correlación entre la altura del menisco lagrimal (TMH) y la densidad de la secreción glandular (DSG).**

	TMH	NIBUTPRI	NIBUTMED	NIBUTFIN	TFLT
<b>BUT</b>	0,065	0,167	0,101	0,184	0,152
<b>NEI</b>	-0,254	0,149	0,057	-0,005	-0,192
<b>OXF</b>	0,064	0,076	0,101	0,092	0,254
<b>VBIJST</b>	-0,022	0,074	0,074	0,035	0,071
<b>SCHIR</b>	0,145	0,128	0,166	0,184	0,167
<b>GOG</b>	,312*	0,034	-0,127	-0,048	-0,236
<b>DSG</b>	,326*	0,053	0,137	0,181	0,152

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 37: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y parámetros automatizados de análisis con Keratograph5M pre tratamiento.**

Correlaciones significativas post tratamiento (1mes):

- Tras el tratamiento, el TMH evidenció una correlación POSITIVA y significativa ( $R=0,397$ ,  $p=0,008$ ) con el test de Schirmer. Cuanto mayor TMH mayor longitud en el test de Schirmer.

	TMH	NIBUTPRI	NIBUTMED	NIBUTFIN	TFLT
<b>BUT</b>	0,109	0,064	0,19	0,233	0,109
<b>NEITOT</b>	-0,142	-0,147	-0,083	-0,148	-0,004
<b>OXF</b>	-0,29	0,001	0,098	-0,048	0,084
<b>VBIJST</b>	-0,263	-0,052	0,002	-0,093	0,109
<b>SCHIR</b>	,397**	-0,077	-0,002	0,015	-0,01
<b>GOG</b>	-0,2	0,066	0,085	0,063	-0,098
<b>DSG</b>	0,069	0,007	0,142	0,019	0,063

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 38: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y parámetros automatizados de análisis post tratamiento.**



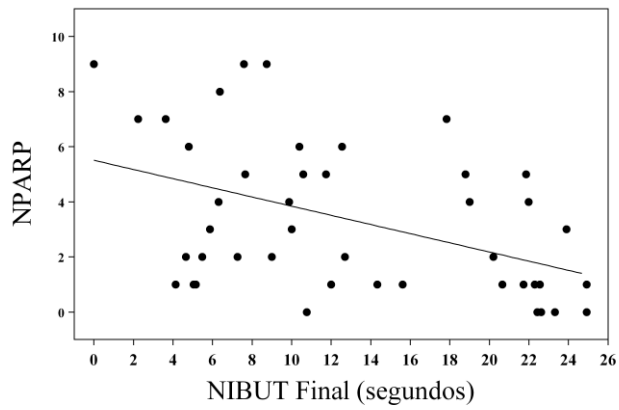
### **10.3.3. Correlaciones entre parámetros de medición con Keratograph5M y parámetros de análisis de calidad visual:**

Para estudiar la posible relación entre las variables aportadas por Keratograph5M y las variables de análisis de calidad visual se calculó el coeficiente de correlación de Pearson pre y post tratamiento. Los resultados se exponen en la tabla 39 y tabla 40.

Se analizaron los valores de los parámetros de análisis automatizados aportados por Keratograph5M: altura del menisco lagrimal (TMH), tiempo de primera ruptura lagrimal no invasiva (NIBUTPRI), tiempo de ruptura lagrimal medio no invasivo (NIBUTMED), tiempo de ruptura lagrimal no invasivo final (NIBUTFIN), y grosor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT), con parámetros de análisis de calidad visual aportados por OQASII: la función de transferencia de modulación (MTFCUTOFF), el strehl ratio (SR), la agudeza visual con el 100, 20 y 9 por ciento de contraste (VA100, VA20, VA9), los OQAS values con el 100, 20 y 9 por ciento de contraste ( OQAS100, OQAS20, OQAS9), el OSI medio, el tiempo máximo que los pacientes resistían sin parpadear durante los 20 segundos (TMAX), el número de parpadeos que realizaban durante esos 20 segundos (NPARP), el OSI change rate en 10 segundos y el OSI change rate en 5 segundos (OSICR10SEG y OSICR5SEG) pre y post tratamiento.

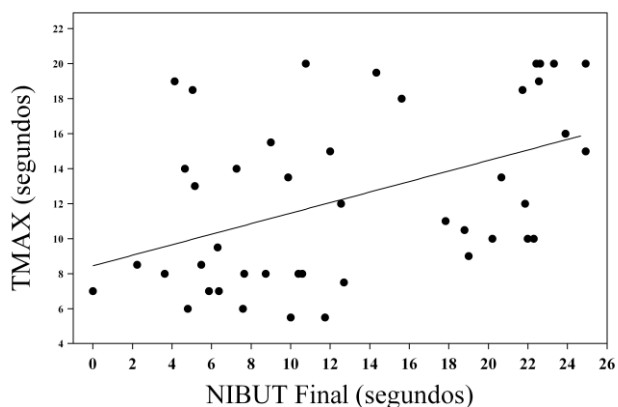
#### Correlaciones significativas pre tratamiento:

- Previo al tratamiento, el NIBUTPRI, NIBUTMED y NIBUTFIN evidenciaron una correlación NEGATIVA y significativa con el NPARP (NIBUTPRI:  $R=-0,316$ ,  $p=0,037$ ; NIBUTMED:  $R=-0,420$ ,  $p=0,005$ ; NIBUTFIN:  $R=-0,420$ ,  $p=0,002$ ). Cuanto mayor NIBUTPRI, NIBUTMED y NIBUTFIN menor NPARP.



**Gráfica 25: Correlación entre el NIBUT FINAL y el número de parpadeos (NP/ARP).**

- Previo al tratamiento, el NIBUTPRI, NIBUTMED y NIBUTFIN evidenciaron una correlación POSITIVA y significativa con el TMAX (NIBUTPRI:  $R=-0,315$ ,  $p=0,037$ ; NIBUTMED:  $R=-0,415$ ,  $p=0,005$ ; NIBUTFIN:  $R=-0,457$ ,  $p=0,002$ ). Cuanto mayor NIBUTPRI, NIBUTMED y NIBUTFIN mayor TMAX.



**Gráfica 26: Correlación entre el NIBUT final con el tiempo máximo que los pacientes podían resistir sin parpadear (TMAX).**

- Previo al tratamiento, el NIBUTMED evidenció una correlación NEGATIVA y significativa con el MTFCUTOFF ( $R=-0,305$ ,  $p=0,045$ ), VA100 ( $R=-0,304$ ,  $p=0,045$ ), VA20 ( $R=-0,325$ ,  $p=0,031$ ), VA9 ( $R=-0,300$ ,  $p=0,048$ ), OQASV100 ( $R=-0,304$ ,  $p=0,045$ ), OQASV20 ( $R=-0,326$ ,  $p=0,031$ ), OQASV9 ( $R=-0,306$ ,  $p=0,044$ ). Cuanto mayor NIBUTPRI menor MTFCUTOFF, VA100, VA20, VA9, OQASV100, OQASV20 y OQASV9.

- Previo al tratamiento, el NIBUTFIN evidenció una correlación NEGATIVA y significativa con el SR ( $R=-0,308$ ,  $p=0,042$ ), VA20 ( $R=-0,321$ ,  $p=0,034$ ), VA9 ( $R=-0,336$ ,  $p=0,026$ ), OQASV20 ( $R=-0,322$ ,  $p=0,033$ ), OQASV9 ( $R=-0,340$ ,  $p=0,024$ ). Cuanto mayor NIBUTFIN menor SR, VA20, VA9, OQASV20 y OQASV9.

	TMH	NIBUTPRI	NIBUTMED	NIBUTFIN	TFLP
<b>MTFCUTOFF</b>	0,17	-0,258	-,305*	-0,285	0,04
<b>SR</b>	0,054	-0,245	-0,261	-,308*	0,046
<b>VA100</b>	0,172	-0,257	-,304*	-0,283	0,04
<b>VA20</b>	0,191	-0,297	-,325*	-,321*	0,021
<b>VA9</b>	0,123	-0,276	-,300*	-,336*	0,018
<b>OQASV100</b>	0,172	-0,257	-,304*	-0,283	0,04
<b>OQASV20</b>	0,191	-0,297	-,326*	-,322*	0,023
<b>OQASV9</b>	0,129	-0,282	-,306*	-,340*	0,017
<b>OSI MEDIO</b>	-0,026	0,129	0,172	0,191	0,057
<b>NPARP</b>	-0,214	-,316*	-,420**	-,453**	-0,053
<b>TMAX</b>	0,263	,315*	,415**	,457**	-0,001
<b>OSICR10SEG</b>	-0,135	0,012	0,059	0,084	-0,04
<b>OSICR5SEG</b>	-0,07	-0,015	-0,052	-0,083	-0,088

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 39: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre las variables aportadas por Keratograph5M y los parámetros de análisis de calidad visual con OQASII, pre tratamiento.**

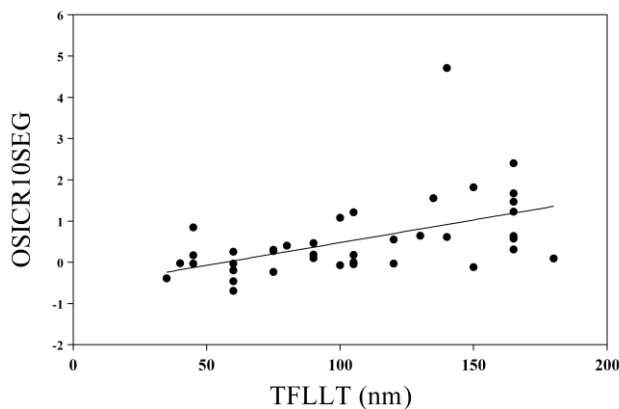
Correlaciones significativas post tratamiento:

- Tras el tratamiento, el NIBUTMED evidenció una correlación NEGATIVA y significativa con el MTFCUTOFF (R=-0,322, p=0,033), SR (R=-0,299, p=0,048), VA100 (R=-0,322, p=0,033), OQASV100 (R=-0,322, p=0,033). Cuanto mayor NIBUTMED menor MTFCUTOFF, SR, VA100, OQASV100.

- Tras el tratamiento, el NIBUTMED y NIBUTFIN evidenciaron una correlación NEGATIVA y significativa con el NPARP (NIBUTMED:  $R=-0,308$ ,  $p=0,042$ ; NIBUTFIN:  $R=-0,336$ ,  $p=0,026$ ). Cuanto mayor NIBUTMED y NIBUTFIN menor NPARP.

- Tras el tratamiento, el NIBUTMED y NIBUTFIN evidenciaron una correlación POSITIVA y significativa con el TMAX ( $p=$ ; NIBUTMED:  $R=0,330$ ,  $p=0,029$ ; NIBUTFIN:  $R=-0,400$ ,  $p=0,007$ ). Cuanto mayor NIBUTMED y NIBUTFIN mayor TMAX.

- Tras el tratamiento, el TFLLT evidenció una correlación positiva y significativa con el OSICR10SEG ( $R=0,505$ ,  $p=0,001$ ) y el OSICR5SEG ( $R=0,334$ ,  $p=0,033$ ). Cuanto mayor TFLLT mayor OSICR10SEG y OSICR5SEG.



**Gráfica 27: Correlación existente entre el espesor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT) y el OSICR en 10 segundos.**

	TMH	NIBUTPRI	NIBUTMED	NIBUTFIN	TFLLP
<b>MTFCUTOFF</b>	-0,066	-0,066	-,322*	-0,273	0,011
<b>SR</b>	-0,07	-0,07	-,299*	-0,297	-0,118
<b>VA100</b>	-0,066	-0,066	-,322*	-0,273	0,011
<b>VA20</b>	-0,038	-0,038	-0,275	-0,224	-0,014
<b>VA9</b>	-0,037	-0,037	-0,258	-0,226	-0,007
<b>OQASV100</b>	-0,066	-0,066	-,322*	-0,273	0,011
<b>OQASV20</b>	-0,032	-0,032	-0,27	-0,222	-0,012
<b>OQASV9</b>	-0,038	-0,038	-0,258	-0,228	-0,007
<b>OSI MEDIO</b>	-0,149	-0,025	0,239	0,115	0,007
<b>NPARP</b>	-0,046	-0,247	-,308*	-,336*	-0,169
<b>TMAX</b>	0,127	0,19	,330*	,400**	0,166
<b>OSICR10SEG</b>	-0,042	0,138	0,197	0,258	,505**
<b>OSICR5SEG</b>	-0,198	0,044	0,152	0,197	,334*

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 40: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre las variables aportadas por Keratograph5M y los parámetros de análisis de calidad visual con OQASII, post tratamiento.**

Se analizó también la correlación existente entre los parámetros de medición del Keratograph5M y las aberraciones en el segundo 1 y en el segundo 5 tras el parpadeo: *aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm (HOA-4mm), aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 4mm (THIRDHOA-4mm), aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 4mm (FORTHHOA-4mm), aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm (HOA-6mm), aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 6mm (THIRDHOA-6mm) y aberraciones*

*corneales de 4to orden para una pupila de 6mm (FORTHHOA-6mm). No se encontraron correlaciones significativas en ninguno de estos análisis.*

Del mismo modo se analizaron los parámetros del Keratograph5M en relación al valor del OSI en el primer segundo y en el segundo 10. Tampoco se encontraron correlaciones entre estos valores.

#### **10.3.4. Correlaciones de pruebas clínicas y calidad visual.**

Para estudiar la posible relación entre los valores de los parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y las variables de análisis de calidad visual, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson pre y post tratamiento. Los resultados se exponen en la tabla 41 y tabla 42.

Se analizaron los valores de los parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular: BUT, escala NEI de tinción de la superficie ocular (NEI), escala Oxford de tinción de la superficie ocular (OXF), escala Van Bijsterveld de tinción de la superficie ocular (VBIJST), schirmer (SCHIR), grado de obstrucción glandular (GOG) y densidad de la secreción de las GM (DSG), con parámetro de análisis de calidad visual aportados por OQASII: la función de transferencia de modulación (MTFCUTOFF), el strehl ratio (SR), la agudeza visual con el 100, 20 y 9 por ciento de contraste (VA100, VA20, VA9), los OQAS values con el 100, 20 y 9 por ciento de contraste ( OQAS100, OQAS20, OQAS9), el OSI medio, el tiempo máximo que los pacientes resistían sin parpadear durante los 20 segundos (TMAX), el número de parpadeos que realizaban durante esos 20 segundos (NPARP), el OSI change rate en 10 segundos y el OSI change rate en 5 segundos (OSICR10SEG y OSICR5SEG),

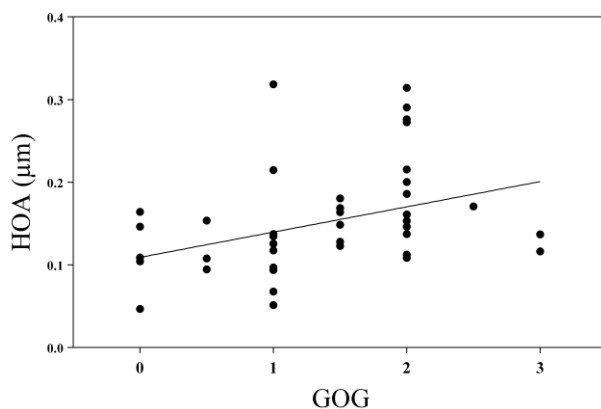
Los mismos parámetros de evaluación de la superficie ocular se correlacionaron con las mediciones de calidad visual aportadas por aberrometría: *las aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm en el primer segundo tras parpadeo (HOA-4mm\_1), las aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm en el quinto segundo tras parpadeo (HOA-4mm\_5), aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 4mm en el primer segundo tras parpadeo (THIRDHOA-4mm\_1), aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 4mm en el quinto segundo tras parpadeo (THIRDHOA-4mm\_5), aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 4mm en el primer segundo (FORTHHOA-4mm\_1), aberraciones*



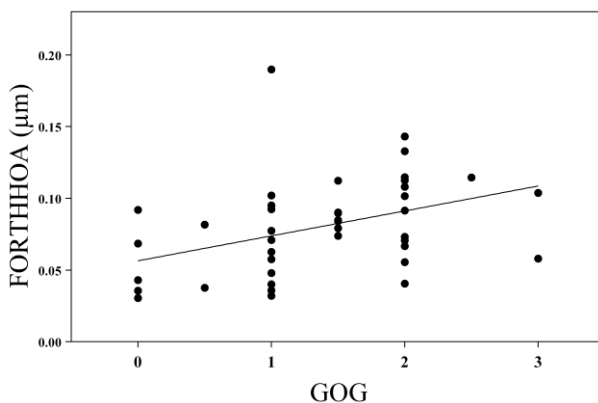
corneales de 4to orden para una pupila de 4mm en el quinto segundo (FORTHHOA-4mm \_5), aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm en el primer segundo (HOA-6mm\_1), aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm en el quinto segundo (HOA-6mm \_5), aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 6mm en el primer segundo (THIRDHOA-6mm \_1), aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 6mm en el quinto segundo (THIRDHOA-6mm \_5), aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 6mm en el primer segundo (FORTHHOA-6mm \_1) y aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 6mm en el quinto segundo (FORTHHOA-6mm \_5), pre y post tratamiento.

Correlaciones significativas pre tratamiento:

- Previo al tratamiento, el grado de obstrucción glandular (GOG) evidenció una correlación POSITIVA y significativa con las aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm en el primer segundo (HOA-4mm \_1) ( $R=0,361$   $p=0,017$ ), aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 4mm en el primer segundo (THIRDHOA-4mm\_1) ( $R=0,312$ ,  $p=0,042$  ) y aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 4mm en el primer segundo (FORTHHOA-4mm\_1) ( $R=0,398$ ,  $p=0,008$  ). Cuanto mayor GOG mayores aberraciones.



**Gráfica 28:** Correlación entre el grado de obstrucción glandular (GOG) y las aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm en el primer segundo (HOA-4mm\_1).



**Gráfica 29:** Correlación entre el grado de obstrucción glandular (GOG) y aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 4mm en el primer segundo (FORTHHOA-4mm\_1)

	BUT	NEI	OXF	VBIJST	SCHIR	GOG	DSG
<b>OSI MEDIO</b>	-0,009	-0,034	-0,14	-0,027	0,177	-0,118	0,094
<b>NPARP</b>	0,053	0,081	0,092	0,207	-0,192	0,094	0,112
<b>TMAX</b>	0,006	-0,09	-0,167	-0,212	0,143	0,194	-0,043
<b>MTFCUTOFF</b>	0,19	-0,196	-0,029	-0,262	0,139	-0,135	-0,014
<b>SR</b>	0,209	-0,103	0,067	-0,163	0,081	-0,213	-0,202
<b>OSICR10SEG</b>	-0,001	0,026	-0,074	-0,058	-0,084	0,194	0,075
<b>OSICR5SEG</b>	-0,021	0,105	0,156	0,167	-0,004	0,103	0,03
<b>VA100</b>	0,188	-0,198	-0,03	-0,264	0,137	-0,135	-0,014
<b>VA20</b>	0,164	-0,199	-0,009	-0,228	0,088	-0,144	-0,076
<b>VA9</b>	0,207	-0,119	0,044	-0,158	0,052	-0,158	-0,193
<b>OQASV100</b>	0,188	-0,198	-0,03	-0,264	0,137	-0,135	-0,014
<b>OQASV20</b>	0,164	-0,196	-0,005	-0,224	0,088	-0,144	-0,076
<b>OQASV9</b>	0,206	-0,127	0,042	-0,162	0,056	-0,159	-0,185

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 41: Coeficientes de correlación de Pearson para la relación entre los valores de parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y variables de análisis de calidad visual con OQASII, pre tratamiento.**

	BUTMED	NEITOT	OXTOT	VBIJT	SCHIR	GOG	DSG
HOA-4mm _1	0,054	0,139	-0,053	0,057	-0,112	,361*	0,061
HOA-4mm _5	-0,144	0,185	-0,099	0	0,071	0,243	0,045
THIRDHOA-4mm _1	0,07	0,196	-0,026	0,075	-0,123	,312*	0,105
THIRDHOA-4mm _5	-0,15	0,212	-0,11	-0,005	0,014	0,21	0,055
FORTHHOA-4mm _1	-0,021	-0,046	-0,041	0,015	-0,067	,398**	-0,066
FORTHHOA-4mm _5	-0,065	0,014	0,059	0,08	0,23	0,214	-0,031
HOA-6mm _1	-0,147	0,212	0,041	0,08	0,126	0,119	-0,114
HOA-6mm _5	-0,131	0,145	-0,14	-0,082	0,227	0,051	-0,08
THIRDHOA-6mm _1	-0,038	0,23	0,083	0,065	0,117	0,064	0,036
THIRDHOA-6mm _5	-0,061	0,144	-0,03	-0,045	0,16	0,146	0,128
FORTHHOA-6mm _1	-0,061	0,074	-0,054	0,038	0,17	0,11	-0,163
FORTHHOA-6mm _5	-0,008	0,103	-0,197	-0,053	0,261	-0,051	-0,235

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

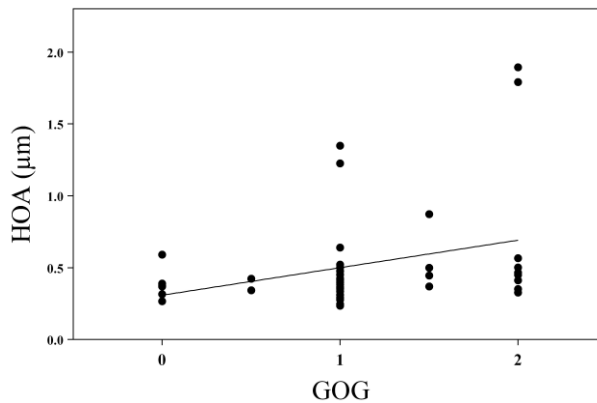
**Tabla 42: Coeficientes de correlación de Pearson para la relación entre los valores de parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y variables de análisis de calidad visual con aberrometría, pre tratamiento.**

Correlaciones significativas post tratamiento:

- Tras el tratamiento, el grado de obstrucción glandular (GOG) evidenció una correlación POSITIVA y significativa ( $R=0,458$ ,  $p=0,002$ ) con el OSI medio. Cuanto mayor GOG mayor OSIMEDIO

- Tras el tratamiento, el BUT evidenció una correlación NEGATIVA y significativa con el OSICR10SEG ( $R=-0,360$ ,  $p=0,016$ ) y el OSICR5SEG ( $R=-0,361$ ,  $p=0,016$ ). Cuanto mayor BUT menor OSICR10SEG y OSICR5SEG.

- Tras el tratamiento, el grado de obstrucción glandular (GOG) evidenció una correlación POSITIVA y significativa con las aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm en el primer segundo (HOA-6mm\_1) ( $R=0,322$ ,  $p=0,035$ ), aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 6mm en el primer segundo (THIRDHOA-6mm\_1) ( $R=0,324$ ,  $p=0,034$ ) y aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 6mm en el primer segundo (FORTHHOA-6mm\_1) ( $R=0,326$ ,  $p=0,033$ ). Cuanto mayor GOG mayores aberraciones.



**Gráfica 30: Correlación existente entre el grado de obstrucción glandular (GOG) y las aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm en el primer segundo (HOA-6mm\_1).**

	BUT	NEI	OXF	VBIJST	SCHIR	GOG	DSG
<b>OSI MEDIO</b>	0,157	-0,096	0,28	0,288	-0,058	0,08	,458**
<b>NPARP</b>	-0,118	,342*	-0,166	-0,16	-0,167	-0,036	-0,149
<b>TMAX</b>	0,141	-0,18	0,008	-0,068	0,132	0,07	0,042
<b>MTFCUTOFF</b>	-0,216	-0,074	-0,057	0,013	0,233	-0,074	-0,112
<b>SR</b>	-0,229	-0,018	-0,011	0,031	-0,062	-0,144	0,159
<b>OSICR10SEG</b>	-,360*	-0,063	0,041	0,134	-0,206	0,128	0,038
<b>OSICR5SEG</b>	-,361*	0,026	-0,028	0,09	-0,242	0,061	-0,008
<b>VA100</b>	-0,217	-0,075	-0,054	0,016	0,235	-0,075	-0,11
<b>VA20</b>	-0,138	-0,073	-0,074	-0,015	0,204	-0,128	-0,046
<b>VA9</b>	-0,117	-0,102	-0,066	-0,019	0,154	-0,177	0,014
<b>OQASV100</b>	-0,217	-0,075	-0,054	0,016	0,235	-0,075	-0,11
<b>OQASV20</b>	-0,133	-0,076	-0,071	-0,017	0,201	-0,126	-0,048
<b>OQASV9</b>	-0,113	-0,104	-0,066	-0,022	0,161	-0,182	0,011

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 43: Coeficientes de correlación de Pearson para la relación entre los valores de parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y variables de análisis de calidad visual con OQASII, post tratamiento.**

	BUTMED	NEITOT	OXTOT	VBIJT	SCHIR	GOG	DSG
HOA-4mm _1	0,282	0,055	-0,088	0,009	0,016	0,213	-0,016
HOA-4mm _5	0,219	-0,015	-0,198	-0,169	0,264	-0,023	0,005
THIRDHOA-4mm _1	0,015	-0,029	-0,146	-0,131	0,028	0,204	-0,073
THIRDHOA-4mm _5	0,246	-0,037	-0,189	-0,152	0,231	-0,047	0,011
FORTHHOA-4mm _1	0,097	0,189	0,04	0,228	-0,022	0,144	0,057
FORTHHOA-4mm _5	0,118	0,006	-0,154	-0,15	,312*	0,052	-0,001
HOA-6mm _1	-0,017	-0,065	-0,188	-0,151	-0,176	,322*	-0,026
HOA-6mm _5	0,015	0,139	-0,197	-0,146	-0,149	0,254	-0,015
THIRDHOA-6mm _1	0,046	-0,095	-0,17	-0,163	-0,173	,324*	0,023
THIRDHOA-6mm _5	0,167	0,103	-0,17	-0,12	-0,017	0,11	0,199
FORTHHOA-6mm _1	-0,081	-0,003	-0,176	-0,11	-0,147	,326*	-0,13
FORTHHOA-6mm _5	-0,038	0,115	-0,188	-0,146	-0,125	0,266	-0,167

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 44: Coeficientes de correlación de Pearson para la relación entre los valores de parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular y variables de análisis de calidad visual con aberrometría, post tratamiento.**

### **10.3.5. Correlaciones del área glandular con parámetros de medición del estado de la superficie ocular:**

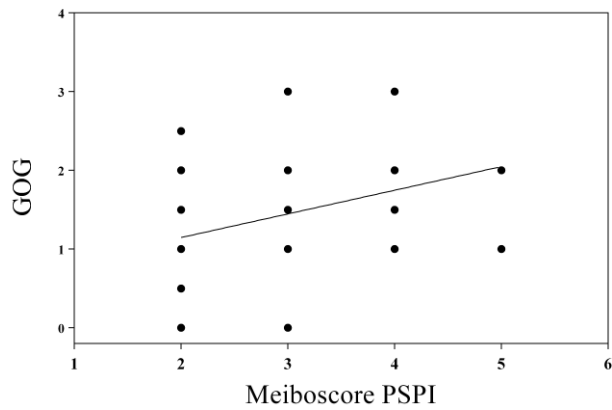
Para estudiar la posible relación entre el área glandular palpebral y las variables de evaluación del estado de la superficie ocular se calculó el coeficiente de correlación de Pearson pre y post tratamiento. Los resultados se exponen en la tabla 45 y tabla 46.

Se analizó el área de depleción glandular del párpado superior, inferior y la suma mediante la escala Meiboscore (MEIBOSCORE\_PS, MEIBOSCORE\_PI y MEIBOSCORE\_PSPI) con parámetros de evaluación de la superficie ocular: BUT, escala NEI de tinción de la superficie ocular (NEI), escala Oxford de tinción de la superficie ocular (OXF), escala Van Bijsterveld de tinción de la superficie ocular (VBIJST), schirmer (SCHIR), grado de obstrucción glandular (GOG), densidad de la secreción de las GM (DSG), primera rotura del NIBUT (NIBUTPRI), rotura media del NIBUT (NIBUTMED), rotura completa del NIBUT (NIBUTFIN) y espesor de la capa lipídica mediante la escala de colores de Korb/Guillon (TFLLT).

#### Correlaciones significativas pre tratamiento:

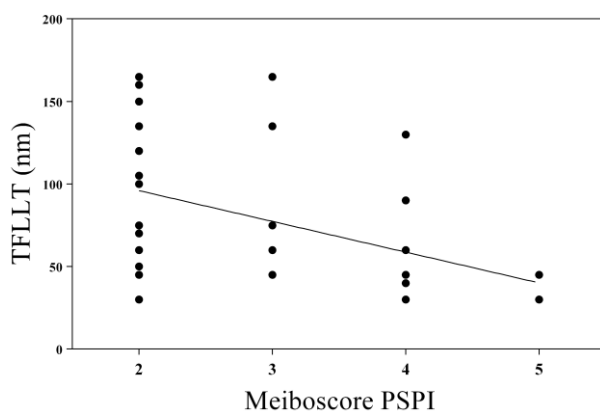
- Previo al tratamiento, MEIBOSCORE\_PS, MEIBOSCORE\_PI y MEIBOSCORE\_PSPI evidenciaron una correlación POSITIVA y significativa con el grado de obstrucción glandular (MEIBOSCORE\_PS:  $R=0,321$ ,  $p=0,034$ ) (MEIBOSCORE\_PI:  $R=0,352$ ,  $p=0,019$ ) (MEIBOSCORE\_PSPI:  $R=0,384$ ,  $p=0,01$ ). Cuanto mayor MEIBOSCORE mayor GOG, es decir, menor función de las glándulas.





**Gráfica 31: Correlación existente entre la suma del área de depleción del párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI) y el grado de obstrucción glandular (GOG).**

- Previo al tratamiento, MEIBOSCORE\_PS, MEIBOSCORE\_PI y MEIBOSCORE\_PSPI evidenciaron una correlación NEGATIVA y significativa con el TFLLP (MEIBOSCORE\_PS:  $R=-0,406$ ,  $p=0,007$ ) (MEIBOSCORE\_PI:  $R=-0,345$ ,  $p=0,023$ ) (MEIBOSCORE\_PSPI:  $R=-0,414$ ,  $p=0,006$ ). Cuanto mayor MEIBOSCORE menor TFLLT. Cuanta mayor área de depleción, menor TFLLT.



**Gráfica 32: Correlación existente entre la suma del área de depleción del párpado superior e inferior y el grosor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT).**

- Previo al tratamiento, MEIBOSCORE\_PI evidenció una correlación POSITIVA y significativa con la escala de tinción NEI (MEIBOSCORE\_PI:  $R=0,355$ ,  $p=0,018$ ) Cuanto mayor MEIBOSCORE mayor tinción NEI.

	MEIBOSCORE_PS	MEIBOSCORE_PI	MEIBOSCORE_PSPI
<b>BUT</b>	0,124	0,247	0,222
<b>NEI</b>	0,101	,355*	0,283
<b>OXF</b>	-0,182	-0,101	-0,153
<b>VBIJST</b>	-0,144	0,03	-0,048
<b>SCHIR</b>	-,323*	-,333*	-,372*
<b>GOG</b>	,321*	,352*	,384*
<b>DSG</b>	-0,108	-0,031	-0,071
<b>TMH</b>	-0,03	0,1	0,052
<b>NIBUTPRI</b>	0,053	0,187	0,149
<b>NIBUTMED</b>	0,101	0,084	0,103
<b>NIBUTFIN</b>	0,124	0,103	0,126
<b>TFLLP</b>	-,406**	-,345*	-,414**

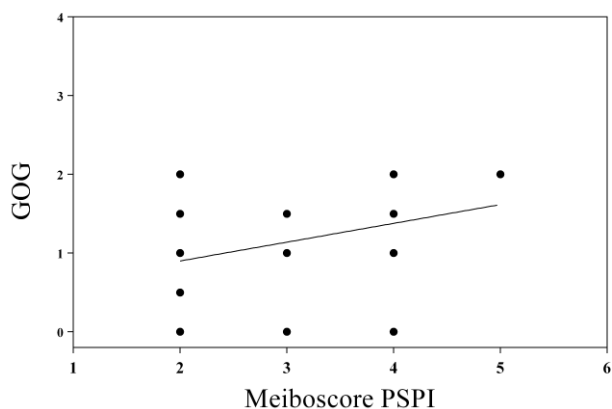
\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 45: Coeficientes de correlación de Pearson para relación entre el área glandular palpebral y las variables de evaluación del estado de la superficie ocular, pre tratamiento.**

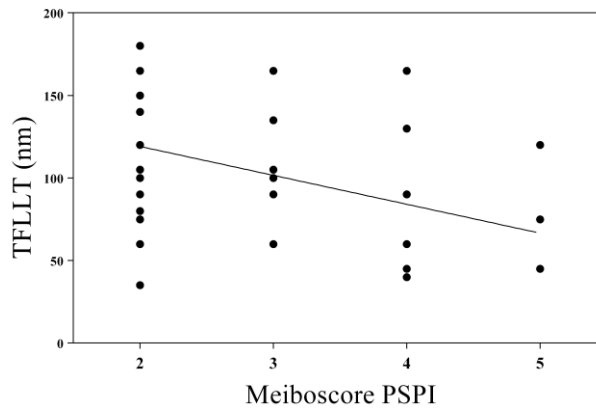
Correlaciones significativas post tratamiento:

- Tras el tratamiento, MEIBOSCORE\_PS, MEIBOSCORE\_PI y MEIBOSCORE\_PSPI evidenciaron una correlación POSITIVA y significativa el grado de obstrucción de las GM (MEIBOSCORE\_PS: R=0,341, p=0,024) (MEIBOSCORE\_PI: R=0,348, p=0,021) (MEIBOSCORE\_PSPI: R=0,391, p=0,009). Cuanto mayor MEIBOSCORE mayor GOG, es decir, menor función de las glándulas.



**Gráfica 33: Correlación entre la suma área de depleción de párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI) y el grado de obstrucción glandular (GOG).**

- Tras el tratamiento, MEIBOSCORE\_PS, MEIBOSCORE\_PI y MEIBOSCORE\_PSPI evidenciaron una correlación NEGATIVA y significativa con el TFLLT (MEIBOSCORE\_PS:  $R=-0,446$ ,  $p=0,003$ ) (MEIBOSCORE\_PI:  $R=-0,313$ ,  $p=0,046$ ) (MEIBOSCORE\_PSPI:  $R=-0,413$ ,  $p=0,007$ ). Cuanto mayor MEIBOSCORE menor TFLLT.



**Gráfica 34: Correlación entre la suma área de depleción de párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI) y el grosor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT).**

	MEIBOSCORE_PS	MEIBOSCORE_PI	MEIBOSCORE_PSPI
<b>BUTMED</b>	0,055	0,073	0,074
<b>NEITOT</b>	0,055	0,195	0,155
<b>OXTOT</b>	-0,276	-0,107	-0,201
<b>VBIJT</b>	-0,245	-0,191	-0,242
<b>SCHIR</b>	-0,248	-0,24	-0,276
<b>GOG</b>	,341*	,348*	,391**
<b>DSG</b>	-0,264	-0,005	-0,128
<b>TMH</b>	-0,207	-0,038	-0,122
<b>NIBUTPRI</b>	-0,052	0,255	0,145
<b>NIBUTMED</b>	0,011	0,228	0,156
<b>NIBUTFIN</b>	0,04	0,105	0,088
<b>TFLLP</b>	-,446**	-,313*	-,413**

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 46: Coeficientes de correlación de Pearson para relación entre el área glandular palpebral y las variables de evaluación del estado de la superficie ocular, post tratamiento.**

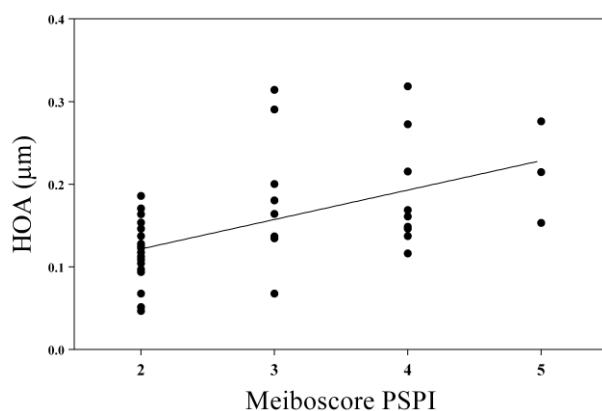
### **10.3.6. Correlaciones del área glandular con parámetros de medición de calidad visual:**

Para estudiar la posible relación entre el área glandular palpebral y las variables de análisis de la calidad visual se calculó el coeficiente de correlación de Pearson pre y post tratamiento. Los resultados se exponen en las tablas 47-50.

Se analizó el área de depleción glandular del párpado superior, inferior y la suma mediante la escala Meiboscore, con los parámetros de medición análisis de calidad visual aportados por OQASII y aberrometría.

#### Correlaciones significativas pre tratamiento:

- Previo al tratamiento, MEIBOSCORE\_PS, MEIBOSCORE\_PI y MEIBOSCORE\_PSPI evidenciaron una correlación POSITIVA y significativa con las aberraciones corneales totales con una pupila de 4mm en el primer segundo (HOA-4mm\_1) (MEIBOSCORE\_PS:  $R=0,493$ ,  $p=0,001$ ) (MEIBOSCORE\_PI:  $R=0,473$ ,  $p=0,001$ ) (MEIBOSCORE\_PSPI:  $R=0,547$ ,  $p<0,001$ ). Cuanto mayor MEIBOSCORE mayores aberraciones.



**Gráfica 35: Correlación entre la suma del área de depleción del párpado superior e inferior y las aberraciones corneales totales con una pupila de 4mm en el primer segundo (HOA-4mm\_1).**

- Previo al tratamiento, MEIBOSCORE\_PS, MEIBOSCORE\_PI y MEIBOSCORE\_PSPI evidenciaron una correlación POSITIVA y significativa con las aberraciones corneales de tercer orden con una pupila de 4mm en el primer segundo (THIRDHOA-4mm\_1) (MEIBOSCORE\_PS:  $R=0,528$ ,  $p<0,001$ ), (MEIBOSCORE\_PI:  $R=0,514$ ,  $p<0,001$ ), (MEIBOSCORE\_PSPI:  $R=0,590$ ,  $p<0,001$ ). Cuanto mayor MEIBOSCORE mayores aberraciones.



	MEIBOSCORE_PS	MEIBOSCORE_PI	MEIBOSCORE_PSPI
<b>NPARP</b>	0,166	0,011	0,085
<b>TMAXS</b>	-0,038	0,176	0,099
<b>MTFCUTOFF</b>	-0,23	-0,17	-0,221
<b>SR</b>	-0,098	-0,127	-0,13
<b>OSICR10SEG</b>	-0,039	0,026	-0,002
<b>OSICR5SEG</b>	0,243	0,041	0,142
<b>VA100</b>	-0,231	-0,17	-0,221
<b>VA20</b>	-0,188	-0,193	-0,216
<b>VA9</b>	-0,095	-0,141	-0,138
<b>OQASV100</b>	-0,231	-0,17	-0,221
<b>OQASV20</b>	-0,186	-0,189	-0,213
<b>OQASV9</b>	-0,097	-0,145	-0,142

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 47: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre el área glandular palpebral y las variables de análisis de la calidad visual aportadas por OQASII, pre tratamiento.**

	MEIBOSCORE_PS	MEIBOSCORE_PI	MEIBOSCORE_PSPI
HOA-4mm _1	,493**	,473**	,547**
HOA-4mm _5	0,25	0,259	0,29
THIRDHOA-4mm _1	,528**	,514**	,590**
THIRDHOA-4mm _5	0,277	0,291	,323*
FORTHHOA-4mm _1	0,23	0,19	0,235
FORTHHOA-4mm _5	-0,007	-0,047	-0,034
HOA-6mm _1	0,053	0,075	0,074
HOA-6mm _5	0,042	0,034	0,042
THIRDHOA-6mm _1	0,175	0,177	0,197
THIRDHOA-6mm _5	0,208	0,257	0,265
FORTHHOA-6mm _1	-0,131	-0,06	-0,1
FORTHHOA-6mm _5	-0,187	-0,189	-0,211

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

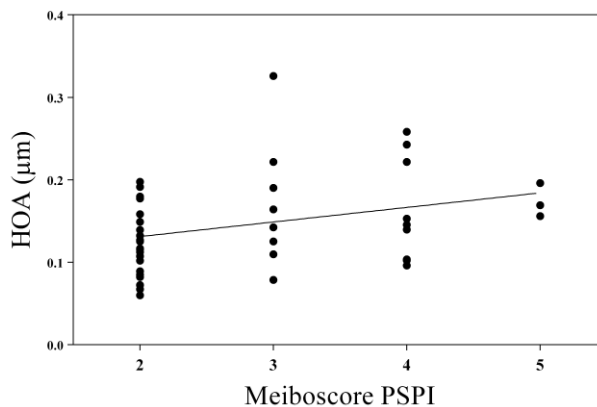
**Tabla 48: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre el área glandular palpebral y las variables de análisis de la calidad visual aportadas por aberrometría, pre tratamiento.**

Correlaciones significativas post tratamiento:

- Tras el tratamiento, MEIBOSCORE\_PI evidenció una correlación NEGATIVA y significativa con el MTFCUTOFF (R=-0,386, p=0,01), VA100 (R=-0,388, p=0,009), VA20 (R=-0,355, p=0,018), OQASV100 (R=-0,388, p=0,009), OQASV20 (R=-0,351, p=0,019). Cuanto mayor MEIBOSCORE menor calidad visual.

- Tras el tratamiento, MEIBOSCORE\_PIPS evidenció una correlación NEGATIVA y significativa con el MTFCUTOFF ( $R=-0,385$ ,  $p=0,01$ ), VA100 ( $R=-0,387$ ,  $p=0,009$ ), VA20 ( $R=-0,373$ ,  $p=0,013$ ), VA9 ( $R=-0,303$ ,  $p=0,046$ ), OQASV100 ( $R=-0,387$ ,  $p=0,009$ ), OQASV20 ( $R=-0,369$ ,  $p=0,014$ ). Cuanto mayor MEIBOSCORE menor calidad visual.

- Tras el tratamiento, MEIBOSCORE\_PS y MEIBOSCORE\_PSPI evidenciaron una correlación POSITIVA y significativa con las aberraciones corneales totales con una pupila de 4mm en el primer segundo (HOA-4mm\_1) (MEIBOSCORE\_PS:  $R=0,398$ ,  $p=0,007$ ) (MEIBOSCORE\_PSPI:  $R=0,320$ ,  $p=0,034$ ). Cuanto mayor MEIBOSCORE mayores aberraciones.



**Gráfica 36: Correlación entre la suma del área de depleción del párpado superior e inferior y las aberraciones corneales totales con una pupila de 4mm en el primer segundo (HOA-4mm\_1).**

- Tras el tratamiento, MEIBOSCORE\_PS, y MEIBOSCORE\_PSPI evidenciaron una correlación POSITIVA y significativa con las aberraciones

corneales de tercer orden con una pupila de 4mm en el primer segundo (THIRDHOA-4mm\_1) (MEIBOSCORE\_PS:  $R=0,400$ ,  $p=0,007$ ) (MEIBOSCORE\_PSPI:  $R=0,347$ ,  $p=0,021$ ). Cuanto mayor MEIBOSCORE mayores aberraciones.

	MEIBOSCORE_PS	MEIBOSCORE_PI	MEIBOSCORE_PSPI
NPARP	0,2	0,207	0,231
TMAXS	-0,154	-0,04	-0,099
MTFCUTOFF	-0,276	-,386**	-,385**
SR	-0,141	-0,172	-0,18
OSICR10SEG	-0,23	-0,203	-0,243
OSICR5SEG	-0,033	-0,133	-0,103
VA100	-0,277	-,388**	-,387**
VA20	-0,292	-,355*	-,373*
VA9	-0,243	-0,284	-,303*
OQASV100	-0,277	-,388**	-,387**
OQASV20	-0,288	-,351*	-,369*
OQASV9	-0,25	-0,292	-,311*

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 49: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre el área glandular palpebral y las variables de análisis de la calidad visual aportadas por OQASII, post tratamiento.**

	MEIBOSCORE_PS	MEIBOSCORE_PI	MEIBOSCORE_PSPI
HOA-4mm _1	,398**	0,2	,320*
HOA-4mm _5	0,094	-0,032	0,023
THIRDHOA-4mm _1	,400**	0,24	,347*
THIRDHOA-4mm _5	0,127	0,016	0,07
FORTHHOA-4mm _1	0,245	0,074	0,164
FORTHHOA-4mm _5	0,034	-0,108	-0,055
HOA-6mm _1	0,012	-0,046	-0,025
HOA-6mm _5	0,102	0,088	0,105
THIRDHOA-6mm _1	0,036	0,055	0,053
THIRDHOA-6mm _5	0,171	0,256	0,247
FORTHHOA-6mm _1	0,026	-0,076	-0,038
FORTHHOA-6mm _5	0,051	0,003	0,025

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Tabla 50: Coeficientes de correlación de Pearson para el estudio de la relación entre el área glandular palpebral y las variables de análisis de la calidad visual aportadas por aberrometría, post tratamiento.**

**10.3.7. Correlaciones entre parámetros de medición de calidad visual con OQAS y con aberrometría:**

Para estudiar la posible relación entre las variables de análisis de la calidad visual aportadas por OQASII y por aberrometría se calculó el coeficiente de correlación de Pearson pre y post tratamiento. No se encontraron correlaciones significativas entre las variables, ni en el pre ni en el post tratamiento.

#### 10.4. Análisis de agudeza visual, PIO y topografía corneal.

Se analizó la agudeza visual, la PIO y la topografía corneal para comprobar la seguridad de la MC pre y post tratamiento.

No se encontraron diferencias significativas en la BCVA en el post tratamiento con MC, en relación al pre tratamiento.

Variable	Medida, media (DT)		Prueba t-Student	
	Pre	Post	t(g.l.)	p-valor
BCVA	0,94 (0,07)	0,95 (0,07)	t(43) = - 1,66	0,103

**Tabla 51: Media y desviación típica de la agudeza visual mejor corregida (BCVA). Comparación de las medidas pre tratamiento con respecto al post tratamiento (1mes), realizada mediante la prueba t-Student para muestras relacionadas.**

No se encontraron diferencias significativas en la PIO en el post tratamiento con MC, en relación al pre tratamiento.

Variable	Medida, media (DT)		Prueba t-Student	
	Pre	Post	t(g.l.)	p-valor
PIO	14,86 (2,91)	14,93 (2,77)	t(43) = - 0,68	0,49

**Tabla 52: Media y desviación típica de la PIO. Comparación de las medidas pre tratamiento con respecto al post tratamiento (1mes), realizada mediante la prueba t-Student para muestras relacionadas.**



No se encontraron diferencias significativas en la topografía corneal analizada con Keratograph5M (K1, K2) en el post tratamiento con MC, en relación al pre tratamiento.

Variable	Medida, media (DT)		Prueba t-Student	
	Pre	Post	t(g.l.)	p-valor
K1	43,04 (1,56)	42,99(1,59)	t(39) = 1,6	0,10
K2	43,49 (1,50)	43,46 (1,50)	t(39)=0,6	0,54

**Tabla 53: Media y desviación típica de la topografía corneal. Comparación de las medidas pre tratamiento con respecto al post tratamiento (1mes), realizada mediante la prueba t-Student para muestras relacionadas.**



# DISCUSIÓN



## **11. DISCUSIÓN**

Los resultados derivados de este trabajo de investigación lograron cumplir con los objetivos de nuestro estudio. Se ha podido observar en pacientes con DGM tratados mediante higiene, calor y masaje palpebral, beneficios relacionados con la sintomatología y signos clínicos oculares.

Las técnicas exploratorias de la superficie ocular son variadas y cada vez más objetivas, ligadas al desarrollo tecnológico que condiciona muchos de los avances conseguidos en Oftalmología. Con la evaluación exhaustiva de las pruebas clínicas clásicas junto con parámetros automatizados, se van incrementando los conocimientos en esta patología tan frecuente como infradiagnosticada.

Así mismo, la mejora continua en las modalidades terapéuticas proporciona una ayuda a nuestros pacientes en su calidad de vida, además de una creciente concienciación general y profesional sobre la DGM. A la luz de estos resultados obtenidos, se procede a continuación a su interpretación y discusión.

### **11.1. Discusión de datos demográficos de la muestra**

La muestra estaba formada por pacientes con DGM sintomática típica del ojo seco evaporativo, con repercusión clínica constatada mediante el análisis de las GM y la alteración de la estabilidad lagrimal confirmada mediante el BUT. Eran pacientes cuya necesidad de atención oftalmológica e inicio de terapia eran evidentes.

Nuestro diseño no probabilístico, “muestreo consecutivo”, nos permitió reclutar todos los pacientes accesibles de la población que acudieran a nuestras consultas, bajo el supuesto de que cumplieran los criterios de selección. La prolongada duración de este periodo de reclutamiento (12 meses), evitó sesgos en la variabilidad estacional de los enfermos visitados. Además, no hubo interrupciones en la selección, que podrían, igualmente, haber ocasionado sesgos en la muestra.

La sintomatología y la alteración en la función o en la calidad de la secreción fueron los principales criterios establecidos para la inclusión de los sujetos. Todos los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de DGM establecidos por el International Workshop of Meibomian Gland Dysfunction<sup>3</sup>.

En el estudio, la funcionalidad de las GM se ha equiparado al grado de obstrucción de las mismas. En realidad, ambos procesos se relacionan, pero son independientes. La función de las GM puede verse alterada por atrofia o por obstrucción. La obstrucción sería el primer proceso que se origina. Este aumento de presión en los acinos causaría secundariamente atrofia. En este trabajo hemos aunado ambos términos para facilitar las mediciones. A pesar de haber realizado meibografías a todos los pacientes, no siempre es fácil determinar si la alteración de la función de las GM se está produciendo por obstrucción o por atrofia. Por lo tanto, es importante recordar a lo largo de todo el análisis, que hemos utilizado la escala de grado de obstrucción glandular (GOG), para cuantificar la función de las GM.

Hemos descrito anteriormente, la variabilidad en las muestras seleccionadas en los distintos estudios de DGM. Muchos de ellos, establecen los criterios de selección, pero no especifican el grado sintomático, la gradación de los signos clínicos o cuáles son las pruebas patológicas encontradas. Para dejar constancia de las características de los sujetos que incluimos en nuestro trabajo, hemos creído

prioritario recalcar las exploraciones que los pacientes presentaban alteradas al inicio del estudio para poder acotar y redefinir la población estudiada.

La muestra estaba formada en su mayoría por pacientes con sintomatología moderada-severa o mayor del grado 2 según el algoritmo terapéutico de la DGM (tabla 3)<sup>3</sup>. En todos ellos estaba indicado como primera actitud terapéutica una pauta antiinflamatoria, que fue establecida al menos un mes antes de su inclusión en el estudio. Una vez que la superficie ocular estaba desinflamada, y realizada una correcta higiene del margen palpebral, se comenzó con la terapia de calor y masaje.

En la exploración oftalmológica se constató un BUT medio invasivo menor a diez segundos en todos los ojos. Todos los pacientes presentaban una DGM unida a un ojo seco de tipo evaporativo. En el análisis de medidas automatizadas mediante Keratograph5M, 39 ojos presentaban el tiempo de primera ruptura de la película lagrimal menor a 10 segundos, y 5 ojos un tiempo mayor a 10 segundos. En total fueron 5 los pacientes que presentaron un NIBUTPRI mayor a 10 segundos, de forma independiente en un ojo frente al adelfo. Por lo tanto, ambos sistemas de análisis del TBUT, coincidieron en sus mediciones, a excepción de 5 ojos de 5 pacientes en los que el Keratograph5M proporcionó una medición mayor que el análisis visual con lámpara de hendidura. Podríamos sugerir una mínima sobreestimación del Keratograph5M frente a la cuantificación habitual. Sin embargo, debemos ser cautelosos en nuestras deducciones, dado que el análisis clásico tiene un limitado valor interobservador y dependerá de la interpretación que cada investigador realice en sus mediciones.

Se realizó un test de schirmer previa inclusión a la muestra. De forma aislada, 3 ojos presentaron un resultado en el test de schirmer menor a 15 mm en la fase del pre tratamiento, y 2 de ellos en el post tratamiento. Los ojos de la fase del pre tratamiento con mediciones menores a 15mm no fueron concordantes con los del post tratamiento.

La proporción hombres/mujeres en la muestra fue de 27,3% de hombres frente a 73,7% de mujeres. Este dato difiere ampliamente de la distribución por sexos encontrada en la bibliografía para la DGM. Sin embargo, cuando la DGM se encuentra en estadios iniciales suele cursar con sintomatología leve o incluso puede ser asintomática. No es raro pensar entonces, que en una muestra como la nuestra cuya edad media es encuentra en torno a los 60 años, el cambio hormonal producido en las mujeres próximas a esta edad descompense la balanza de nuestra distribución por sexos hacia un mayor grupo de mujeres post-menopáusicas, en las que a su vez la sintomatología suele ser más marcada y demandante de atención médica.

Hubiese sido conveniente una proporción más homogénea, sin embargo, el muestreo probabilístico seleccionado, fue el responsable de dicha relación. Al tratarse de un estudio en que cada caso actúa como su propio control no consideramos que se haya podido cometer un sesgo por dicho motivo. La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha sobre el efecto del calor en los parámetros de evaluación de la superficie ocular y de la calidad visual presentan proporciones similares a las presentadas<sup>103,178,179,180,181,182,183</sup>, mientras que otros omiten los datos de esta proporción.



## **11.2. Discusión del tamaño muestral**

Debido a la inherente variabilidad de la prevalencia de esta patología en los distintos estudios, resultó muy complicado calcular el tamaño muestral según la prevalencia de la enfermedad.

Se realizó por tanto un cálculo muestral basándonos en la estimación del número de pacientes que pueden ser remitidos semanalmente a una consulta de superficie ocular durante un año con los criterios de inclusión establecidos. Cabe recordar que la gran mayoría de la población con DGM suele ser asintomática o presentar síntomas leves. En estos pacientes, las medidas básicas de hidratación y lubricación ocular con sustitutos lagrimales pueden ser suficientes para su manejo.

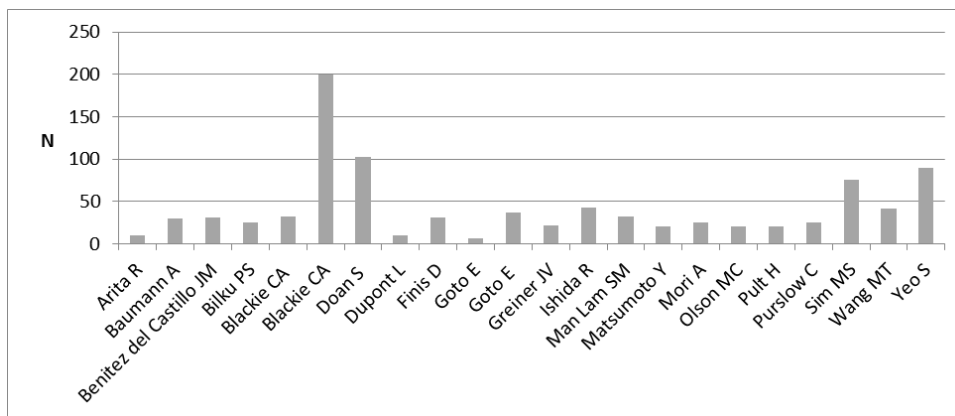
En nuestro entorno, se han considerado 25 pacientes, los derivados al año a una consulta especializada, con DGM sintomática moderada a grave, por un ojo seco evaporativo sin criterios de exclusión. Aunque a priori el número puede parecer bajo, hay que ser conscientes de que muchos de los pacientes remitidos a la consulta de superficie ocular y ojo seco, cursan con otras patologías oftalmológicas o sistémicas, que impidieron incluirlos en nuestro estudio. El tamaño muestral necesario para que los pacientes fuesen representativos de la población con un error muestral del 5% fue de 24 sujetos. En nuestro trabajo, analizamos 22 pacientes, asumiendo un error de un 5,4%. Fueron los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión durante los 12 meses del período de reclutamiento.

De los 22 pacientes incluidos en el estudio, se estudiaron ambos ojos de forma independiente (n=44). La afectación de las glándulas de meibomio es asimétrica y la repercusión sobre la capa lipídica es variable, pudiendo afectar al estado de la superficie ocular de cada ojo de manera independiente. Así mismo, el

estudio de la calidad visual es inherente a cada ojo, y el análisis de las aberraciones y los parámetros de evaluación con OQAS tan preciso, que fue necesario estudiar cada ojo por separado. Consideramos que la única forma de encontrar una variación en términos de calidad visual, es que cada ojo de cada paciente fuese caso y control, para poder identificar esas mínimas modificaciones del pre-tratamiento frente al post-tratamiento.

Los estudios encontrados en DGM, que evalúan el efecto de la terapia con calor palpebral, presentan tamaños muestrales que oscilan desde los 6 participantes hasta 200. En la mayoría de los trabajos de investigación, el número de sujetos varía desde 20 a 40 participantes. Los que presentan mayores tamaños muestrales son aquellos que realizan comparación entre grupos. Existen solo tres estudios con n de sujetos de 90, 102 y 200 pacientes respectivamente.

Nuestro número de pacientes, a pesar de no ser muy amplio, es acorde a la mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha. De estos estudios, ninguno realiza una exploración tan exhaustiva como la nuestra, evaluando el efecto combinado del calor y masaje sobre la sintomatología, signos clínicos, parámetros de medición automatizados con Keratograph5M y calidad visual tanto con OQASII como con aberrometría, en tres visitas distintas. El trabajo que más se asemeja al nuestro, también como parte de una tesis doctoral, con evaluación de pruebas clínicas y parámetros de calidad visual similares, incluye tan sólo 10 pacientes<sup>183</sup>. Sin embargo, no utiliza parámetros de medición automatizados, ni realiza un abordaje tan completo, con la comparación de la calidad visual pre y post intervención terapéutica con calor y masaje, en la misma visita y tras un mes. Hay que recordar que en la segunda visita, poníamos la MC nosotros mismos a los pacientes, para analizar una hora después, la posibilidad de un cambio en los parámetros de evaluación con OQASII y aberrometría.



**Gráfica 37: Representación de tamaños muestrales de estudios publicados sobre el efecto del calor en los parámetros de evaluación de la superficie ocular: Arita R<sup>184</sup>, Baumann A<sup>103</sup>, Benitez del Castillo JM<sup>178</sup>, Bilkhu PS<sup>185,186</sup>, Blackie CA<sup>97</sup>, Doan S<sup>180</sup>, Dupont L<sup>183</sup>, Finis D<sup>187</sup>, Goto E<sup>188,189</sup>, Greiner JV<sup>190</sup>, Ishida R<sup>96</sup>, Lam SM<sup>191</sup>, Matsumoto Y<sup>95</sup>, Mori A<sup>94</sup>, Olson MC<sup>192</sup>, Pult H<sup>193</sup>, Purslow C<sup>194</sup>, Sim MS<sup>195</sup>, Wang MT<sup>181</sup>, Yeo S<sup>182</sup>.**

Es preciso tener en cuenta que las exploraciones necesarias para el estudio integral de la superficie ocular y de la calidad visual en pacientes con patología de ojo seco requieren tiempos de exploración prolongados. La visita inicial de nuestro protocolo, tenía una duración aproximada de hora y media (tabla 18). Al tiempo requerido para realizar la anamnesis y pruebas habituales de consulta, había que añadir el tiempo necesario para obtener todos los parámetros automatizados que se obtuvieron con Tearlab®, Keratograph 5M®, aberrómetro KR-1W® y OQASII®, siguiendo una secuencia ordenada de las pruebas y guardando la separación necesaria entre ellas para no verse alterados los resultados. Si añadimos a esta visita basal las duraciones de las otras dos visitas sucesivas, el tiempo aproximado de exploración de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio era mayor a las siete horas.

Es prioritario además recalcar las características psicológicas específicas de los pacientes con EOS, que requieren no sólo tratamiento específico de su enfermedad, sino también un apoyo moral y una actitud alentadora para conseguir afrontar esta patología de curso crónico y muchas veces invalidante para la realización de sus tareas diarias. El tiempo dedicado en cada visita a dichos objetivos será fundamental para conseguir que los pacientes comprendan el curso clínico de su enfermedad y la importancia de los hábitos en las terapias que les pautamos. Se ha descrito que la principal causa de ineficacia del tratamiento con calor y masaje palpebral es el abandono o el no cumplimiento del mismo.

La duración tan extensa que requiere el abordaje integral de estos pacientes creemos que es la causa principal de que la mayoría de los estudios no puedan tener tamaños muestrales superiores.

### **11.3. *Discusión de resultados de cuestionarios de calidad de vida***

El objetivo principal de cualquier tratamiento en la EOS es la mejoría en la sintomatología y calidad de vida de los pacientes. Gracias a los cuestionarios OSDI y SANDE, hemos podido constatar que este objetivo ha sido conseguido con la terapia de calor y masaje sobre la superficie palpebral. Lejos de suponer una obligación tediosa, los pacientes describían el tratamiento mediante mascarilla de calor como una sensación placentera y un momento de relajación. Además, el beneficio del tratamiento se extendía a lo largo del día con disminución de los síntomas y los signos de irritación de la superficie ocular.

La validez de los cuestionarios OSDI y SANDE ha sido comprobada para la EOS<sup>48</sup>. Además, se han descrito correlaciones significativas entre los valores aportados por cada uno de ellos<sup>196</sup>. En nuestro estudio, OSDI y SANDE coincidieron plenamente en la identificación de los pacientes con sintomatología grave en el momento de su selección para el estudio (16 pacientes).

Los pacientes presentaron una mejoría sintomática al mes del tratamiento con una diferencia estadísticamente significativa. Estos beneficios han sido constatados en la mayor parte de los estudios de evaluación de la acción del calor en la DGM publicados hasta la fecha<sup>103,184,178,186,180,183,190</sup>.

El efecto beneficioso del calentamiento palpebral y la sensación de alivio, eran percibidos por los pacientes desde el primer uso de la mascarilla, incluso utilizada de forma aislada. Estos datos no han sido recogidos en este estudio pero sí en investigaciones similares con la realización de cuestionarios por los pacientes inmediatamente después de la realización del tratamiento<sup>184</sup>.

Sim HS y cols compararon en un estudio el efecto de una toalla húmeda, una mascarilla de calor (Eyegiene<sup>®</sup>, distribuido por Equipsa) y Blephasteam<sup>®</sup>(Lab. Thea) y comprobaron que al mes de tratamiento, todos los dispositivos mejoraban la sintomatología al menos en un 50%. La terapia que produjo el mayor efecto a los tres meses fue el uso de Blephasteam<sup>®</sup> con una mejoría en el 82,6% de los pacientes<sup>195</sup>. Lam SM y cols realizaron un análisis similar con tres grupos idénticos de tratamiento durante 12 semanas y encontraron también una diferencia estadísticamente significativa entre el pre y el post tratamiento en relación a la sintomatología. En este estudio no hubo diferencias entre los grupos<sup>191</sup>.

En la tabla 39 se exponen una serie de artículos que consiguen una disminución significativa de la sintomatología mediante sistemas de calentamiento palpebral y que concuerdan por lo tanto con los datos aportados por nuestro estudio.

Autor principal	Método	Resultados
Arita R	MC	Mejoría significativa escala VAS tras la aplicación <sup>184</sup>
Baumann A	Meibopatch	Disminución significativa OSDI tras 3 meses <sup>103</sup>
Benítez del Castillo JM	Blephasteam	Disminución significativa OSDI tras 21 días <sup>178</sup>
Bilkhu PS	MC	Mejoría significativa las escalas de confort ocular <sup>186</sup>
Doan S	Blephasteam	Disminución significativas escala VAS tras 21 días <sup>180</sup>
Dupont L	Meibopatch	Disminución significativa OSDI tras 1 mes <sup>183</sup>
Greiner JV	Lipiflow	Disminución significativa OSDI tras una sesión aislada <sup>190</sup>

**Tabla 54: Estudios publicados con mejoría sintomática significativa en los cuestionarios de calidad tras terapia con calentamiento palpebral. (MC: máscara de calor)**

La aplicación de calor con cualquiera de estos métodos ayudará que los lípidos alcancen su punto de fusión y puedan liberarse con mayor facilidad, desobstruyendo las glándulas y facilitando la recuperación de la composición lipídica. Se ha descrito que el cambio en la composición de los lípidos lagrimales tras la aplicación MC se asocia a un alivio sintomático y una mejoría de parámetros clínicos de evaluación. Así mismo, ha sido constatada una reducción de lisofosfolípidos y de diacilgliceridos poliinsaturados y un aumento de fosfolípidos poliinsaturados tras la terapia con MC. Esta modificación se relaciona con la disminución de la actividad de las fosfolipasas de la película lagrimal<sup>191</sup>.

Distintos estudios han comprobado que la temperatura palpebral influye en la secreción y en la liberación del meibum. El calor unido al masaje incrementa el

flujo sanguíneo de los párpados y facilita la fusión de los lípidos. Se evidencia así una mejoría de la estabilidad lagrimal y una reducción de síntomas de irritación de la superficie ocular y de signos inflamatorios<sup>9</sup>.



#### **11.4. *Discusión sobre resultados de osmolaridad***

La osmolaridad lagrimal disminuyó en el post tratamiento (4,28mOsm) con respecto al estado inicial. Sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La hiperosmolaridad es consecuencia de un aumento de evaporación de la lágrima o de una disminución de la producción, lo que conlleva un incremento de la concentración de solutos. Cuando más elevada sea la osmolaridad mayor es la severidad de la sequedad ocular. El hallazgo de resultados con una variabilidad significativa también sugiere alteración de la homeostasis de la película lagrimal. Sin embargo, una osmolaridad en valores fisiológicos no va a descartar patología. Cualquier estímulo del lagrimeo reflejo (por irritación, iluminación, o incluso un bostezo) puede desencadenar mecanismos compensadores que diluyan la osmolaridad en la lágrima. La existencia de tantos factores poco controlables hace de esta medida un valor no del todo fiable cuando se encuentra en valores normales. Sin embargo, el hallazgo de valores hiperosmolares indica una anormalidad y una posible causa que sospechar e investigar.

En pacientes con EOS de cualquier etiología los valores de osmolaridad suelen ser superiores a los de la población normal (mayor a 308 mOsm/l), principalmente en aquellos que presentan un ojo seco acuodeficiente<sup>65</sup>. Sin embargo en la DGM pueden encontrarse valores normales y similares a los sujetos control. En la muestra analizada solo un 34% de los pacientes presentaban cifras mayores a 308 mOsm/l. La causa de que el descenso de la osmolaridad en el post tratamiento no haya sido significativo es probablemente, que existía un 66% de pacientes que presentaban cifras de osmolaridad dentro de valores fisiológicos al inicio del estudio.

### **11.5. Discusión sobre parámetros clínicos clásicos de evaluación del estado de la superficie ocular**

El principal parámetro que define un ojo seco de tipo evaporativo va a ser el acortamiento del BUT que puede llegar a ser casi inmediato. En condiciones normales suele ser mayor a 10 segundos. En pacientes con DGM las cifras son menores por la inestabilidad lagrimal existente. El aumento significativo del BUT en el post tratamiento con respecto al valor inicial (2,38seg) es el mejor indicador del inicio del restablecimiento del estado de la superficie ocular. Los lípidos liberados tras el calor pasan a formar parte de la película lagrimal, prolongando el tiempo de evaporación y aportando estabilidad.

Estos datos de mejoría están apoyados igualmente por la disminución de los valores de tinción conjuntival y corneal de manera estadísticamente significativa.

Los patrones de tinción de la superficie ocular ayudan a caracterizar un síndrome de ojo seco y a valorar su severidad. Las zonas con lisis intercelulares, con ausencia de células epiteliales o presencia de células apoptóticas se evalúan mediante la tinción con fluoresceína (escala NEI). Las zonas corneales y conjuntivales con alteración de la barrera protectora de mucinas y daño epitelial, se visualiza con la tinción verde de lisamina (escala Oxford y Van Bijsterveld). La disminución en puntuación de las escalas de tinción es un resultado de gran relevancia que evidencia la recuperación celular que se ha producido en la superficie ocular.

La evaluación funcional de las GM se realizó mediante el análisis del grado de obstrucción glandular (0, funcionan todas, 1, funcionan algunas, 2, funcionan pocas, 3, sin función) y la densidad del meibum (0, secreción normal, 1, secreción espesa, 2,

*secreción granular, 3, secreción turbia, 4, secreción en pasta de dientes*). Se debe recordar que una menor puntuación corresponde a una mejor calidad de la secreción glandular. La escala de medición del grado de obstrucción de las GM (GOG) disminuyó significativamente en el post tratamiento con respecto al estado basal y la densidad de la secreción de la GM mejoró y disminuyó significativamente en el post tratamiento con respecto al inicio.

La mejoría en los parámetros de medición de la cantidad y la calidad de la secreción, de manera estadísticamente significativa, es principal parámetro indicador de la mejoría clínica intrínseca de esta patología. Mediante el calentamiento palpebral y el masaje hemos conseguido alcanzar la temperatura de fusión de los lípidos meibomianos. Éstos, al derretirse, fluyen a la superficie ocular y se consigue así desobstruir las glándulas y liberar el contenido, evitando una presión excesiva en su interior de las mismas y daño de las estructuras acinares.

Conseguimos por lo tanto eliminar el taponamiento de las GM y aumentar la función de las mismas, a la vez que disminuimos la consistencia sólida de la secreción y facilitamos su salida hacia el borde palpebral, para componer la película lagrimal y aportar estabilidad. Así mismo, prevenimos un posible daño de las células glandulares, como consecuencia del incremento de presión en el interior de los acinos.

### **11.6. *Discusión sobre la correlación de nuestros resultados con otros estudios similares***

Los distintos estudios publicados hasta la fecha apoyan nuestros resultados. No sólo concuerdan con la mejoría sintomática de sujetos y pacientes con DGM, sino también en la mejoría en las pruebas clínicas de evaluación. Describen un alargamiento del BUT con aumento de la estabilidad y descenso de la tasa de evaporación (TE) lagrimal incluso con el uso aislado de las mascarillas. Se confirma también la recuperación de la superficie ocular con mejoría de las tinciones y aumento del grosor de la capa lipídica lagrimal.

Los artículos más relevantes sobre la acción del calor en la dinámica de la película lagrimal y la sintomatología han sido expuestos en la gráfica 37. Se puede comprobar en los distintos estudios que se produce una mejoría significativa de la sintomatología y los signos clínicos tras el tratamiento indistintamente con cualquiera de los métodos de aplicación del calor. El tipo de dispositivo o de máscara dependerá de las posibilidades, de las preferencias de los pacientes y de los medios de los que se dispongan en el centro donde sea atendido. Al parecer, Lipiflow aporta los mayores beneficios frente a otros tratamientos, sin embargo, su disponibilidad en los centros asistenciales oftalmológicos es muy limitada, y su precio por sesión es prohibitivo para muchos pacientes<sup>197</sup>. Algo similar ocurre con la máscara Blephasteam. Algunos estudios sugieren mejoría sintomática superior en relación con otros dispositivos<sup>193,195</sup>, sin embargo, su precio es casi seis veces superior a Estila Meibopatch® (Lab. Angelini). Actualmente, el dispositivo MiBo Thermoflo permite una aplicación fácil y controlada del calor y masaje por vía externa cutánea. Los dispositivos de aparición reciente a base de luz intensa pulsada (E-Eye®) o con láser (E-Light®) también parecen prometedores. Serán necesarios

nuevos ensayos para comprobar su beneficio a largo plazo. Su uso probablemente se extienda en clínicas oftalmológicas especializadas. Pero la máscara de calor, seguirá siendo un método más económico, accesible y de uso continuo a nivel doméstico.

De todos los estudios seleccionados, existen nueve ellos que presentan mayor similitud con nuestro trabajo. Los pacientes realizaban calentamiento palpebral de forma pautaada mediante máscaras de calor semejantes a la utilizada en nuestro estudio, y sus conclusiones son congruentes con las nuestras. En las tablas 54-56 han sido expuestos sus resultados de forma sintética.

Arita y cols<sup>184</sup> evaluaron los efectos de distintas técnicas de calentamiento palpebral en la temperatura ocular, la función lagrimal, y las GM en 10 sujetos normales y 10 pacientes con DGM. En los voluntarios sanos se estudió el efecto de realizar un calentamiento palpebral aislado y al menos dos veces al día durante dos semanas. Los pacientes con DGM aplicaban el calor con cinco métodos distintos de máscaras de calor: dos considerados calor seco (Azuki no Chikara, Eye Hot R) y otros tres calor húmedo (Hot towel, Hot Eye Mask, Memoto Este). El BUT, la calidad del meibum, la temperatura ocular (piel palpebral, conjuntiva tarsal y zona central de la córnea), el test de Schirmer y el área glandular fueron analizados pre y post calentamiento.

Tras el estudio describen una mejoría del BUT y de la temperatura ocular con la aplicación puntual y de forma aislada de cualquiera de los cinco métodos. Tanto en los voluntarios sanos como en los pacientes con DGM, si el calentamiento se realizaba de forma pautaada con la máscara de Azuki No Chikara como técnica representativa de una mascarilla de calor seco (similar a la utilizada en nuestro estudio), se producía una mejoría significativa y estable del BUT y un incremento de la temperatura de la conjuntiva tarsal y del área de las GM.

Concluyeron por tanto, que la aplicación de calor mediante una mascarilla no húmeda sobre la superficie palpebral mejoraba la función lagrimal en sujetos sanos, y tenía beneficios tanto en la película lagrimal como en la función de las GM en pacientes con DGM.

Bilkhu y cols. evaluaron el efecto de las mascarillas de calor en la temperatura ocular y en la película lagrimal en sujetos sanos<sup>185</sup>. Posteriormente analizaron también el efecto de este tratamiento en pacientes con DGM<sup>186</sup>.

En su primer estudio, realizado en 22 personas sin patología, comprobaron que la temperatura ocular, el NIBUT y el grosor de la capa lagrimal lipídica mejoraban inmediatamente después de quitar la mascarilla y permanecía con esta diferencia estadísticamente significativa 10 minutos después. Ningún sujeto sufrió efectos adversos derivado del tratamiento<sup>185</sup>.

Utilizaron una mascarilla de calor de semillas de lino con un revestimiento en algodón y otro en seda: MGD Rx eyebag® (The Eyebag Company, Halifax, UK). Cada sujeto actuaba como su propio control: en un ojo se aplicaba la mascarilla caliente y en el adelfo la mascarilla fría. La temperatura de la mascarilla ascendía hasta  $46,2 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$  tras el calentamiento. La extendían sobre la superficie del párpado durante 5 minutos al mismo tiempo que ponían una mascarilla fría en el ojo contralateral. Analizaron el grosor de la capa lipídica y la estabilidad lagrimal mediante el TearScope Plus®, y el NIBUT. Su protocolo no incluyó la realización de masaje. La temperatura máxima medida fue  $37,4 \pm 1,6^{\circ}\text{C}$  en el párpado superior tras la retirada de la mascarilla. La temperatura máxima real alcanzada no pudieron establecerla dado que el paciente permanecía con los ojos tapados por la mascarilla inmediatamente después del calentamiento de la misma. La temperatura interna del párpado inferior era más baja que la temperatura externa y lo mismo ocurría en el párpado superior. Esto apoyaría la teoría de que el calor no se transmite totalmente entre las superficie de los párpados y probablemente el flujo sanguíneo

presente en éstos sea el causante de la pérdida de temperatura por convección. Así mismo, identificaron un aumento de temperatura en los párpados de los ojos que habían sido tratados con mascarillas frías. Lo atribuyeron al hecho de la creación de una capa de aire caliente entre los párpados y la mascarilla minimizando la pérdida de calor.

Meses más tarde Bilkhu publica un estudio similar pero realizado en 25 pacientes con DGM y sintomatología presente de EOS<sup>186</sup>. Cada sujeto era su propio control: en un ojo aplicaban la mascarilla caliente durante 5 minutos 2 veces al día, y en el adelfo la mascarilla fría. Evaluaron la eficacia (sintomatología, NIBUT, grosor de la capa lipídica, osmolaridad, y grado de obstrucción y función de las glándulas) y seguridad (agudeza visual, topografía corneal, hiperemia conjuntival, y tinciones conjuntivales y corneales). La gradación de la sintomatología la realizaron con el cuestionario OSDI, la función glandular por la calidad y la cantidad del meibum y por meibografía, la osmolaridad lagrimal por TearLab®, el grosor de la capa lipídica a través del TearScope® y la altura del menisco lagrimal por Keratograph®.

Tras dos semanas de tratamiento se encontró una mejoría significativa en todos los análisis de la eficacia de la mascarilla y los pacientes permanecieron con un grado mayor de confort ocular durante 6 meses. Sorprendentemente, los pacientes presentaron una mejora de la sintomatología ocular en el primer día tras el inicio del tratamiento, sugiriendo que los efectos de la mascarilla eran patentes incluso con un uso aislado. No se describieron cambios en la agudeza visual ni en la topografía. Se identificaron efectos adversos en un paciente con deformación corneal debido a una aplicación excesiva del tratamiento: 15 minutos al día durante 7 semanas

Baumann analizó Meibopatch® en comparación con Lipiflow®<sup>103</sup>. Los 30 pacientes estudiados fueron divididos en dos grupos: 15 pacientes se aplicaron Meibopatch® seguido de 10 minutos de masaje dos veces al día durante 3 meses y

los otros 15 pacientes una sesión aislada de tratamiento con Lipiflow®. Ambas terapias fueron efectivas. Encontraron un triple de glándulas funcionantes en el grupo de Lipiflow®, y el doble en el grupo de Meibopatch®, mediante el análisis con Meibomian Gland Evaluator®, al finalizar el estudio. Describen una mejoría más rápida en el grupo Lipiflow® con valores significativos al mes de tratamiento. Tanto las puntuaciones en los cuestionarios aportados (SPEED, OSDI), como las cifras de BUT y las tinciones con fluoresceína y VL, mejoraron. Sin embargo, no se encontraron modificaciones en el análisis de la capa lipídica con LipiView®, ni en la osmolaridad con TearLab® ni en los valores de MTF y OSI aportados por OQAS.



Autor y revista	Título del estudio	N y duración	Método	Resultados
Arita Ocul Surf. 2015	Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction	-10 voluntarios sanos. -2 semanas	MC seco Azuki no Chikara 2veces/día	Mejoría del TFBUT, Tª palpebral y área glandular tras 2 semanas.
		-10 pacientes con DGM. -2 semanas	MC: - 2 de calor seco (Azuki no Chikara, Eye Hot R) - 3 de calor húmedo (Hot towel, Hot Eye Mask, Memoto Este)	El TFBUT y la Tª palpebral mejoraban también con la aplicación aislada.
Bilkhu Optom Vis Sci 2014	Effect of a commercially available warm compress on eyelid temperature and tear film in healthy eyes.	-22 sujetos sanos. -1 día	Estudio prospectivo de casos y controles. Un ojo caso, y el ojo adelfo control 1. MGDRx eyebag (MC) 2. MC fría	La Tª ocular, el NIBUT y el TFLLT mejoraban inmediatamente después y permanecía 10 minutos
Bilkhu Br J Ophthalmol. 2014	Randomised masked clinical trial of the MGDRx EyeBag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye.	-25 pacientes con DGM sintomática -2 semanas	Estudio prospectivo de casos y controles. Un ojo caso, y el ojo adelfo control 1. MGDRx eyebag (MC) 2. MC fría	Mejoría significativa en, NIBUT, TFLLT, TMH, osmolaridad, y grado de obstrucción y función de las GM.

**Tabla 55: Estudios que evalúan el efecto del calentamiento palpebral y masaje mediante máscaras de calor (MC)**

Autor y revista	Título del estudio	N y duración	Método	Resultados
Baumann J Fr Ophtalmol. 2014	Meibomian gland dysfunction: a comparative study of modern treatments.	-30 pacientes -3 meses	Estudio monocéntrico, prospectivo y randomizado en 2 grupos de TTO: 1. Meibopatch® (MC) 2. Lipiflow®	Triple GM con función con Lipiflow®, y doble con Meibopatch®. El BUT y tinciones mejoraron. Sin diferencias en la TFLLT, la osmolaridad ni en los valores de MTF y OSI.
Dupont. Tesis doctoral, Poitiers 2012	Intérêt du MeiboPatch® dans le traitement des dysfonctionnement des glandes de Meibomius (impact sur la qualité de vision mesuré par aberrométrie double pass, OQAS).	-10 pacientes con DGM. -1 mes	Meibopatch® (MC)	Mejoría significativa del OSDI, BUT, grado de obstrucción de las GM y tinciones. Mejoría del MTF y del OSI. Sin diferencias en el RMS.
Sim HS Ophthalmol Ther. 2014	A Randomized, Controlled Treatment Trial of Eyelid-Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction	-75 pacientes con DGM sintomática (3 grupos de 25 pacientes) -3 meses.	Ensayo clínico aleatorizado con 3 grupos de tratamiento: - Toalla caliente - MC (EyeGiene®) - Blephasteam®	Mejoría sintomática con Blephasteam® significativamente mayor. Sin diferencias en TBUT, schirmer o número de GM obstruidas entre antes y después del tratamiento entre grupos.

**Tabla 56: Estudios que evalúan el efecto del calentamiento palpebral y masaje mediante máscaras de calor (MC).**

Autor y revista	Título del estudio	N y duración	Método	Resultados
Lam SM J lipid Res 2014	Longitudinal changes in the levels of tear fluid lysophospholipids and O-acyl-omega-hydroxy fatty acids brought about by eyelid-warming treatment in a cohort of Meibomian Gland Dysfunction patients.	-32 pacientes con DGM (3 grupos de tratamiento) -12 semanas	Ensayo clínico aleatorizado con 3 grupos de tratamiento: - Toalla caliente - MC (EyeGiene®) - Blephasteam®	No diferencias significativas entre tratamientos en parámetros clínicos. Disminución de lisofosfolípidos. Mejoraron los síntomas y la TE lagrimal.
Wang MT Optom Vis Sci. 2015	Comparison of Self-applied Heat Therapy for Meibomian Gland Dysfunction.	-41 pacientes con síntomas moderados o severos. -1 día	MC: -EyeGiene® -MGDRx®	Mejoría significativa de TFLLT, del NIBUT y de la Tª palpebral. No diferencias significativas entre grupos.
Yeo S Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016	Longitudinal Changes in Tear Evaporation Rates After Eyelid Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction.	-90 pacientes con DGM sintomática. -12 semanas	Ensayo clínico compuesto por 4 grupos: -Toalla caliente (n=22) -Eyegiene® (n=22) -Blephasteam® (n=22) -Lipiflow® (n=24)	Reducción de la tasa de evaporación (TE) lagrimal conjuntival. Una TE mayor basal predice una mayor respuesta tras el TTO.

**Tabla 57: Estudios que evalúan el efecto del calentamiento palpebral y masaje mediante máscaras de calor (MC).**

Los trabajos publicados hasta la fecha corroboran los resultados aportados por nuestro estudio. La elección del método de aplicación de calor dependerá de las

posibilidades de los pacientes y de los medios disponibles. Su eficacia la determinará principalmente el cumplimiento que hagan del mismo. Es responsabilidad del oftalmólogo insistir en la importancia de las rutinas de calor y masaje palpebral para conseguir que los pacientes las conviertan en hábitos.

Es fundamental ampliar la investigación para elaborar pautas de tratamiento consensuadas y establecer en qué momento evolutivo de la DGM se debe iniciar el tratamiento y cómo usarlo de mantenimiento. Benitez del Castillo<sup>198</sup> propone establecer pautas de higiene palpebral similares a las que existen en la higiene dental. Es decir, actuar en la prevención de la patología en lugar de sólo en las fases sintomáticas. Una vez producida una alteración en la dinámica de función lagrimal, será más complicado frenar el círculo vicioso.

En las últimas décadas, la medicina preventiva está en auge: en dermatología con la utilización de protectores frente los rayos ultravioletas, en cardiología con el control de los factores de riesgo cardiovascular, en urología con el control de la PSA y en patología mamaria con la realización de screening mediante pruebas radiológicas, entre otros. En oftalmología éstas prácticas se vienen llevando a cabo desde hace años para la retinopatía diabética, por ejemplo. En la subespecialidad de superficie ocular debería de contemplarse la instauración de este tipo de protocolos.

Es prioritario establecer cuáles son las pruebas diagnósticas que aportan una sensibilidad y una especificidad aceptable para el diagnóstico de la DGM en fases tempranas de la enfermedad. Arita<sup>199</sup> describe la conjunción de estas tres exploraciones: sintomatología ocular, alteraciones del margen palpebral y el meiboscore. El diagnóstico de la DGM basado en la alteración de una de las tres pruebas clínicas se asociaba a una sensibilidad del 100% y a una especificidad del 68,3%, la alteración de dos de las tres exploraciones una sensibilidad del 66% y una

especificidad del 96,7%, y si las tres determinaciones eran patológicas, una sensibilidad del 66% y una especificidad del 100%.

Una vez identificada la población de riesgo, debemos determinar cuándo se deben iniciar las maniobras preventivas en la DGM. De esta forma actuaremos de forma precoz, sobre una unidad de función lagrimal que aún no ha sufrido las consecuencias del déficit del componente lipídico y el daño sobre la superficie ocular y el tejido glandular.

### **11.7. *Discusión sobre parámetros clínicos automatizados de evaluación del estado de la superficie ocular mediante Keratograph5M.***

El Keratograph5M es un topógrafo corneal avanzado con un queratómetro real integrado y una cámara de color optimizada para imagen externa con diversos sistemas de iluminación. Gracias a él pudimos obtener datos objetivos de las mediciones pre y post tratamiento. Este dispositivo permitió eliminar la variabilidad interobservador y los posibles errores en la interpretación de las pruebas.

Los resultados referentes al NIBUT fueron congruentes con los descritos para el BUT: el tiempo de la primera rotura del NIBUT, el tiempo de la rotura media del NIBUT y el tiempo de la rotura final del NIBUT, aumentaron significativamente en el post tratamiento con respecto a la medición basal.

Para la estimación del grosor de la capa lipídica (TFLLT) según la escala de colores de Korb/Guillon se realizó una grabación de la dinámica de la película lagrimal durante 5 segundos mediante Keratograph5M: el TFLLT aumentó significativamente en el post tratamiento con respecto a la situación basal. Nuestra forma de análisis evitó subjetividad en la interpretación de los resultados: un investigador presentó dichas grabaciones a un segundo investigador una vez concluida la exploración, sin que éste conociera la fase del estudio en la que se encontraba el paciente.

La mayoría de estudios corroboran este aumento del TFLLT tras el calor. Wang comprobó esta mejoría mediante el análisis con Tearscope Plus® y la escala de gradación de Guillon-Keeler<sup>181</sup>. Bilkhu confirmó este aumento del grosor dela

película lagrimal con Tearscope<sup>186</sup>. Olson cuantificó el incremento del TFLLT en más de un 80%, cinco minutos después de iniciar el tratamiento con calor<sup>192</sup>.

Por el contrario, Baumann<sup>103</sup>, examinó el TFLLT con Lipiview® y no encontró diferencias significativas antes y después del tratamiento con Meibopatch®. Estos datos sin embargo son algo desconcertantes, dado que el aumento de la función de las GM tal como ellos proponen tras el tratamiento, debería estar acompañado por un aumento del componente lipídico de la película lagrimal.

Mediante el análisis automatizado realizado por el Keratograph5M registramos el grado de enrojecimiento conjuntival que presentaban los pacientes (escala JENVIS). Pudimos comprobar que la hiperemia conjuntival había disminuido de manera estadísticamente significativa en el post tratamiento con respecto al enrojecimiento inicial. Estos datos son apoyados también por otros estudios<sup>193</sup>.

Se analizó también la altura del menisco lagrimal antes y post-tratamiento sin evidenciarse diferencias significativas.

El Keratogoraph5M cuantificó los parámetros de forma automatizada, por lo que la mejoría de estas mediciones es un dato real y objetivo de la mejoría clínica de los pacientes de nuestro estudio.

### **11.8. *Discusión sobre parámetros de evaluación de calidad visual aportados por OQAS y aberrometría***

Al analizar los resultados aportados por OQAS y aberrometría fue decepcionante comprobar, que aunque los parámetros clínicos y la sintomatología habían mejorado significativamente, el tratamiento no había tenido el mismo efecto sobre la calidad visual.

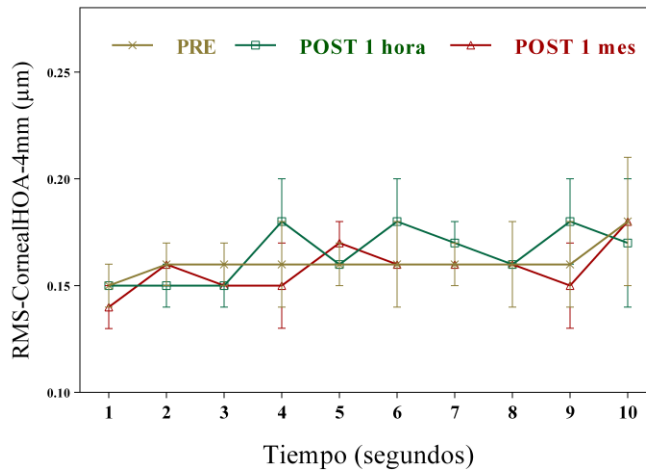
Si el tratamiento con calor mejora el estado de la superficie ocular aportando estabilidad a la lágrima, es lógico pensar que dicha mejoría se traducirá también en un aumento de la calidad visual. Tendremos por tanto que reflexionar sobre el motivo de estos resultados para poder entender mejor la dinámica del film lagrimal y las interacciones que se producen entre sus distintos componentes.

Durante el estudio se realizaron las mediciones de los distintos parámetros de calidad visual en tres momentos temporales distintos. Se analizaron en la segunda visita antes de la realización del tratamiento con calor y masaje, y una hora después del mismo. Estas mediciones se repitieron en la tercera visita. En esta última visita se les indicaba a los pacientes que realizaran el calentamiento palpebral y el masaje una hora antes de la cita médica.

Se midieron las aberraciones corneales en cada segundo durante 10 segundos mediante el aberrómetro KR-1W® (Topcon, Clichy, France) y se analizaron las aberraciones corneales totales de alto orden (HOA) y desglosadas en las de 3er y 4to orden, con una pupila simulada de 4 mm y de 6mm. Los tamaños pupilares concuerdan con los analizados en otros estudios. No se obtuvieron diferencias significativas entre las medias del pre tratamiento, post tratamiento inmediato (1hora) y post tratamiento tardío (1mes). Si observamos las ilustraciones ---



podremos observar incluso que tras la terapia se produce un cambio de un patrón constante a lo largo del tiempo a un patrón con fluctuaciones, semejante a un patrón “en sierra”.



**Ilustración 36: Evolución de las aberraciones corneales de alto orden (HOA) a lo largo de 10 segundos, medidas con el aberrómetro KR-1W, con una pupila de 4mm.**

Mediante OQAS analizamos el OSI cada 0,5 segundos durante 20 segundos, en los que el paciente debía permanecer sin parpadear. Posteriormente se obtuvieron los valores del MTF cut-off, Strehl ratio, VA-100, VA-20, VA-9, OQAS-VALUE-100, OQAS-VALUE-20 y OQAS-VALUE-9.

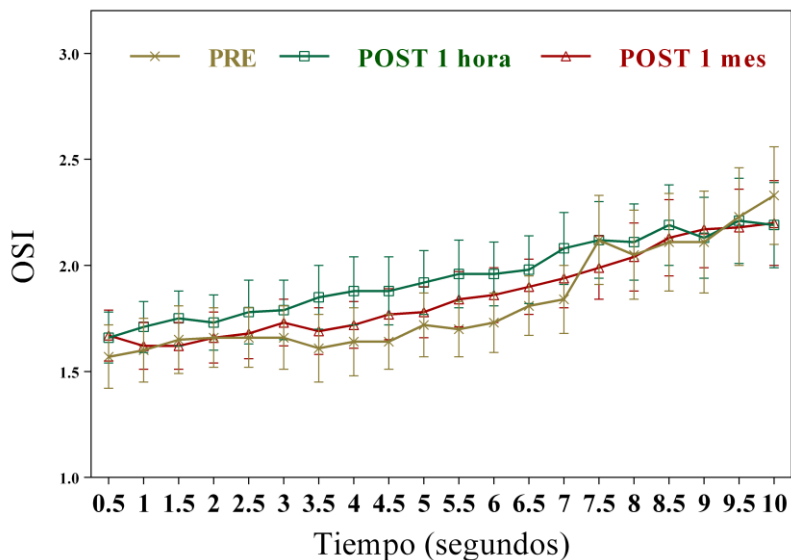
Se completó la información con el cálculo manual de otros parámetros de interés. Muchos de los pacientes eran incapaces de permanecer durante 20 segundos sin parpadear por lo que se cuantificó el número de parpadeos que realizaban durante este tiempo (NPARP) y el tiempo máximo que podían mantener los ojos abiertos (TMAX).

Esta incapacidad de los pacientes para permanecer con los ojos abiertos fue una limitación a la hora de obtener ciertos datos. Se intentó calcular el OSI change rate (OSICR) en 20 segundos pero su valor estaba infraestimado por el parpadeo que los pacientes realizaban a lo largo de ese período. Se decidió por lo tanto hacer una modificación de esta fórmula y analizar este cambio en el intervalo de tiempo de 5 y 10 segundos (OSICR5 y OSICR10). Del mismo modo el análisis evolutivo del OSI no pudo hacerse durante 20 segundos por este motivo. Se seleccionaron periodos de 10 segundos con 20 variables de OSI en vez de los periodos de 20 segundos con 40 variables que aporta el aparato automáticamente. Esta selección se realizó de forma manual desde el inicio de la medición del OSI, o si los datos eran insuficientes, comenzando en el segundo posterior a un parpadeo.

No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables generadas por OQAS automáticamente ni en las analizadas por nosotros manualmente, a excepción del tiempo máximo que los pacientes podían permanecer sin parpadear. El tiempo máximo sin parpadear aumento significativamente en el post-tratamiento en comparación al pre-tratamiento. Estos datos sí están en concordancia con los resultados aportados sobre la mejoría de la superficie ocular y son independientes de los parámetros de calidad visual que se analizan con OQAS. La recuperación de los componentes lipídicos fisiológicos y la disminución del estado pro inflamatorio de la película lagrimal se traduce en un alargamiento del BUT y una mayor capacidad de los pacientes para permanecer sin parpadear, por un posible efecto protector de la superficie ocular y una menor activación de los receptores nerviosos corneales.

Los parámetros aportados por OQAS se comportaron de forma similar a los aportados por aberrometría. El OSI no sólo no mejoró sino que hubo un mínimo ascenso en sus mediciones, especialmente en post tratamiento inmediato, sugiriendo una mayor dispersión e irregularidad de la película lagrimal. Los valores del MTF cut-off, Strehl ratio, VA-100, VA-20, VA-9, OQAS-VALUE-100, OQAS-VALUE-

20 y OQAS-VALUE-9 fueron menores en relación al estado inicial, con un empeoramiento de la calidad visual en el post-tratamiento con respecto a los valores iniciales, aunque como hemos comentado de forma no significativa. Resulta interesante comprobar además que los valores de OSICR5seg y OSICR10seg no sólo no descendieron, sino que aumentaron, traduciendo una velocidad de cambio mayor del OSI en el post-tratamiento con respecto al basal.



**Gráfica 38:** Representación de los valores de OSI en la evolución de 10 segundos tras parpadeo en el pre-tratamiento, post-tratamiento inmediato (1hora) y tardío (1mes).

En conclusión, todos los datos aportados por los sistemas de análisis de calidad visual generaron datos antagónicos a los que esperábamos encontrar, aunque de forma no significativa.

Los artículos publicados hasta la fecha sobre el efecto del calor y masaje sobre la calidad visual son limitados. Dupont<sup>183</sup>, en contraposición con nuestros resultados, describe una mejoría significativa del MTF y del OSI medio. Sin embargo tampoco encuentra diferencias en las aberraciones (RMS) ni el análisis del OSI tearfilm. Baumann<sup>103</sup> coincide con nuestros resultados e incluso tras 3 meses de la instauración del tratamiento no encuentra diferencias en el OSI ni en el MTF.

Está comprobado que los pacientes con EOS presentan una calidad visual inferior que los sujetos sanos. Esta disminución de la calidad visual es uno de los principales parámetros evaluados en los cuestionarios de calidad de vida como el OSDI, y ha objetivado tanto en la medición de las aberraciones como en el OQAS. La película lagrimal es la primera superficie refractiva ocular y su alteración se traduce en un descenso del MTF, produciendo una disminución de la sensibilidad al contraste y de la agudeza visual. Mediante aberrometría, ha sido descrito un aumento significativo del RMS y las HOA totales en el periodo de 10 segundos tras parpadeo en pacientes con EOS frente a sujetos normales<sup>200</sup>. En sujetos sanos, el valor máximo del área bajo la curva del MTF (aucMTF) se alcanza 5 segundos tras parpadear, sin producirse variaciones significativas en su valor a lo largo del periodo. Por el contrario, en pacientes con EOS, el máximo valor de aucMTF se alcanza antes, aproximadamente 1 segundo tras el parpadeo, y posteriormente disminuye como una función lineal hasta llegar a ser significativamente menor que en los controles sanos<sup>200,201,202</sup>.

Los cambios en el espesor y regularidad de la película lagrimal influyen en la formación de aberraciones ópticas en el ojo<sup>150</sup>. Cuanto mayor sea la TE lagrimal mayor será el número de aberraciones. La lágrima tiene un índice de refracción mayor que el aire. Los rayos de luz incidentes en las zonas donde existe un adelgazamiento del film lagrimal, se propagan más rápidamente y llegan antes a la retina que los que atraviesan zonas con la película lagrimal íntegra<sup>148</sup>.

Se ha evidenciado en multitud de estudios la mejoría de la calidad visual tras la instilación de lágrimas artificiales<sup>203,204,205</sup>. Al inicio de este trabajo considerábamos que la mejoría de la estabilidad lagrimal y el alargamiento del BUT tras el calor y el masaje palpebral provocarían un patrón de mejoría de la calidad visual similar al de estos estudios.

La principal causa por la que creemos que en nuestro estudio la calidad visual no mejora tras el calor, es que existe un intervalo de tiempo insuficiente entre la realización del tratamiento y las mediciones. El calentamiento palpebral y posteriormente el masaje produce la liberación no solo de los lípidos meibomianos, sino también de células epiteliales descamadas y restos queratinizados celulares. Los componentes de la secreción deben ser arrastrados por la película lagrimal e integrarse en ella o ser aclarados de la superficie ocular. Es necesario por lo tanto un tiempo de homogenización de todas estas partículas. Si examinamos mediante lámpara de hendidura el film lagrimal tras el calor y masaje, podremos evidenciar este material denso que fluye desde las GM de apariencia grasa y consistencia grumosa. Estos nuevos componentes presentes sobre la superficie ocular serían los responsables de este empeoramiento o no mejoría de la calidad visual. Sería interesante averiguar el momento concreto en el que estas sustancias son aclaradas o integradas dentro la misma película lagrimal, porque probablemente será en ese momento cuando los pacientes recuperen o incluso mejoren su calidad visual.

Por otro lado, el período de seguimiento de nuestro estudio fue de un mes, quizás limitado para observar una mejoría en calidad visual por desobstrucción de los conductos y recuperación de la función normal de las glándulas. En la muestra de nuestro estudio predominaban los pacientes con sintomatología grave. El daño celular existente y la ausencia de una cobertura apropiada de mucinas, dificultan la humectabilidad de la superficie ocular y el restablecimiento de la estabilidad del film lagrimal. A pesar de la mejoría clínica conseguida, quizás el tiempo de

seguimiento de este estudio fue corto para objetivar progresos en la medición de los parámetros automatizados de calidad visual.

Otra reflexión interesante es que quizás el incremento del componente lipídico generado tras el calor y el masaje fuera excesivo para el volumen del componente acuoso. En pacientes con EOS acuodeficientes severos, aunque las GM funcionen correctamente, la capa lipídica apenas puede visualizarse en la exploración de la película lagrimal, y tan sólo se aprecia una fina capa acuosa e inestable sobre la superficie ocular. En ocasiones, en estos pacientes puede mejorarse la extensión y la distribución de la capa lipídica tras la oclusión del punto lagrimal. Estos datos apoyan la teoría de que una la capa acuosa demasiado fina, o un deterioro importante de las mucinas dificultan la capacidad de retener la capa lipídica<sup>206</sup>.

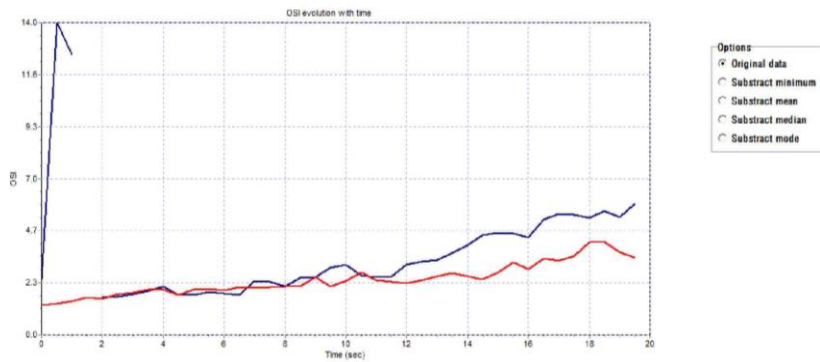
Nuestros pacientes no presentaban un síndrome acuodeficiente, pero sí un exceso de componente lipídico de forma repentina. Probablemente la unidad funcional lagrimal necesite tiempo para reaccionar ante este estímulo, y homogenizar dicho componente lipídico con el componente acuoso. El intervalo de tiempo que esperábamos entre la realización del calor y el masaje y las exploraciones de calidad visual era una hora, insuficiente para conseguir este objetivo.

A pesar de los resultados obtenidos en términos de calidad visual, ningún paciente refirió disminución de la AV ni distorsión de la visión. No se encontraron diferencias significativas en la BCVA ni en el astigmatismo corneal en post tratamiento con respecto al pre. Los pacientes sí describían mejoras sintomáticas y mayor grado de confort tras la aplicación de la MC. Incluso muchos recurrían a su uso en momentos puntuales de aumento de la sintomatología para paliar dichas molestias. Por lo tanto, independiente que no hayamos podido constatar una

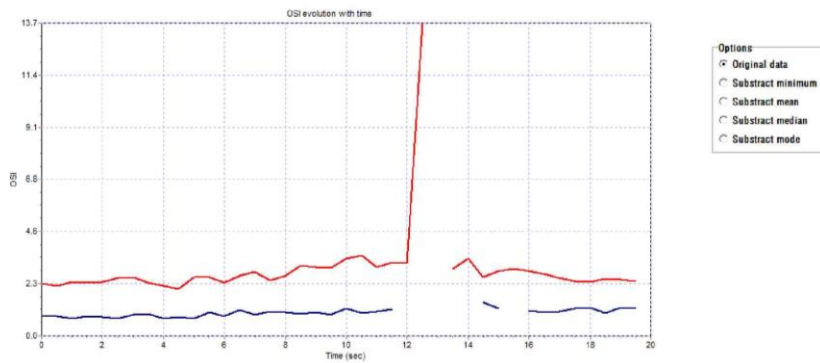
mejora de la calidad visual de los pacientes, el objetivo primordial del tratamiento sí fue conseguido.

Con objetivo de intentar dilucidar las causas de estos resultados, se decidió realizar estos cálculos pero mediante un análisis por subgrupos. El primero de ellos se creó con valores obtenidos en la situación basal de los pacientes. Se descartó aquellos ojos que tenían una suma del meiboscore del párpado superior e inferior mayor a 4 puntos. Cada párpado se clasificó con una puntuación de 0 a 3 según el área de depleción. La puntuación fue de 0 si las glándulas eran normales, 1, si la pérdida glandular es <33%, 2, si la depleción está entre 33-66% y 3 si era mayor al 66%. De esta forma, los pacientes con un área glandular reducida y con menor probabilidad de incrementar el volumen o la calidad de la secreción, se eliminaron. El tamaño muestral en este subgrupo fue de 30 ojos. Se repitieron los análisis de aberrometría y OQAS y los resultados fueron muy similares a los obtenidos con el total de la muestra, sin encontrar diferencias significativas.

Un segundo subgrupo se formó posterior a la obtención de los resultados. Solo se tuvieron en cuenta aquellos pacientes cuyo TFLLT había aumentado al menos 20nm. Se eliminaron aquellos pacientes en los que no habíamos conseguido incrementar la función de las GM y el componente lipídico del film lagrimal. El tamaño muestral total fue de 31 ojos. Se realizaron los mismos análisis y tampoco se encontraron diferencias significativas entre el pre y el post tratamiento.

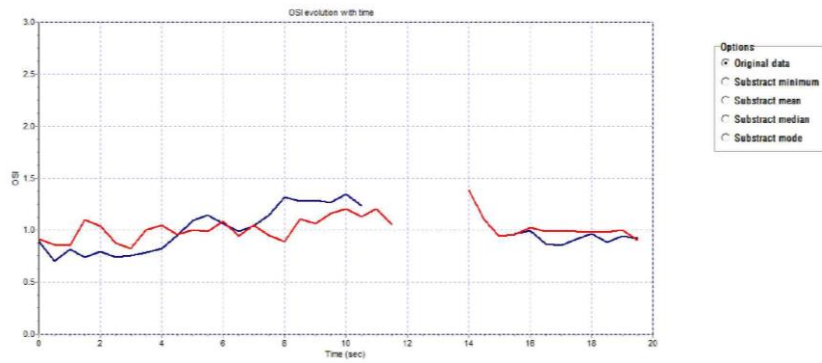


**Ilustración 37:** Imagen de la evolución del OSI en 20 segundos. En azul se representa los valores pre-tratamiento y en rojo los post-tratamiento. En este caso se aprecia mayor estabilidad de la película lagrimal tras el tratamiento, con valores de OSI menores en las mediciones de los últimos 5 segundos.



**Ilustración 38:** Imagen de la evolución del OSI en 20 segundos. En azul se representa los valores pre-tratamiento y en rojo los post-tratamiento. En este caso se observan valores de OSI mayores tras el tratamiento con calor y masaje.





**Ilustración 39:** Imagen de la evolución del OSI en 20 segundos. En azul se representa los valores pre-tratamiento y en rojo los post-tratamiento. En este caso se observan valores de OSI similares tras el tratamiento con calor y masaje.

### **11.9. *Discusión sobre la máscara de calor utilizada en el estudio y parámetros de seguridad de la misma***

La máscara de calor Etila Meibopatch® fue efectiva y segura para el tratamiento de la DGM. La principal propiedad de las MC debe ser que consigan mantener la misma temperatura durante los 7-10 minutos que dura el calentamiento. Meibopatch mantenía este calor y lo liberaba de forma constante. Otra cualidad es que se amolde bien a la anatomía orbicular para conseguir un contacto adecuado entre la piel de los párpados y la MC<sup>207</sup>. Su diseño y su adaptabilidad al estar formada con semillas, permitió que se acoplara apropiadamente en todos los pacientes. La única limitación de Meibopatch® es la necesidad de una fuente de calor externa.

En relación a la seguridad, no se produjeron efectos adversos en ningunos de los 22 pacientes que formaron el estudio. Mediante el análisis pre y post tratamiento de la BCVA, topografía corneal y PIO pudimos descartar efectos secundarios descritos en otros estudios<sup>208</sup>.

### **11.10. *CORRELACIONES***

#### **11.10.1. *Discusión sobre correlaciones entre los cuestionarios de calidad de vida y parámetros de evaluación de la superficie ocular***

Previo al tratamiento, la puntuación en el cuestionario OSDI evidenció una correlación positiva y significativa con el grado de obstrucción glandular (GOG), con

el área de depleción glandular en el PS (MEIBOSCORE\_PS) y con la suma del área de depleción glandular en el PS y PI (MEIBOSCORE\_PSPI). Cuanto mayor OSDI, menor función y menor área glandular.

Estas relaciones consolidan la relevancia de las GM en la unidad funcional lagrimal. Si existe una disminución de la función de las glándulas sin aporte lipídico, los pacientes presentan mayor sintomatología de ojo seco. Los lípidos son componentes esenciales del film lagrimal, funcionan protegiendo la superficie ocular y aportando estabilidad a la lágrima. Aumentan el BUT y disminuyen la TE lagrimal. Si existe una carencia del componente lipídico de la lágrima, los pacientes presentan mayores molestias e incluso necesidad de parpadear con más frecuencia por distorsión de la AV prematura debido a la inestabilidad lagrimal y desprotección corneal, que activa las terminaciones nerviosas responsable del estímulo del parpadeo. Liang describe una disminución del grosor y de la longitud de las glándulas en pacientes con DGM, y una correlación entre el área de depleción y los síntomas y signos clínicos, al igual que nuestro estudio<sup>209</sup>.

Existe una mayor correlación de la sintomatología con el meiboscore del párpado superior que con el meiboscore del párpado inferior. Esto es debido probablemente al mayor volumen del área glandular en el párpado superior frente al inferior.

La correlación del cuestionario OSDI con el GOG se mantuvo tras el tratamiento. La puntuación en el cuestionario OSDI disminuyó, y el GOG también descendió por un aumento de la función de las glándulas.

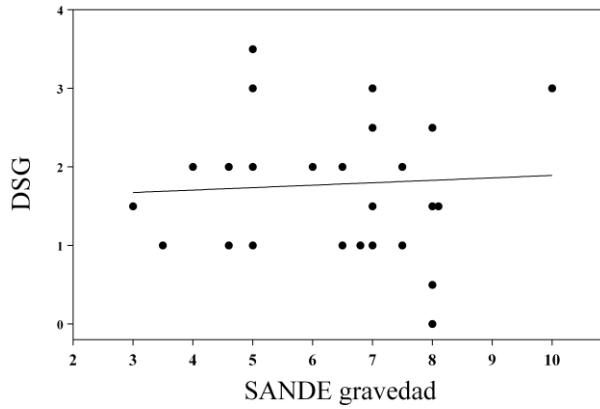
En contraposición, la relación entre el cuestionario OSDI post-tratamiento y el área de depleción glandular desapareció. Esta variación se produce porque el área glandular permanece constante, pero la sintomatología disminuye en todos los pacientes. Se estimula al máximo la funcionalidad de las GM mediante la acción del

calor y del masaje de forma independiente al grado de atrofia. Por lo tanto, se reducen las diferencias en el cuestionario OSDI entre los pacientes con mayor y menor área glandular por estímulo activo del volumen glandular que presenta cada uno de ellos. En aquellos pacientes que presentaban un menor volumen glandular, se consigue disminuir la sintomatología por el incremento de actividad de las GM remanentes.

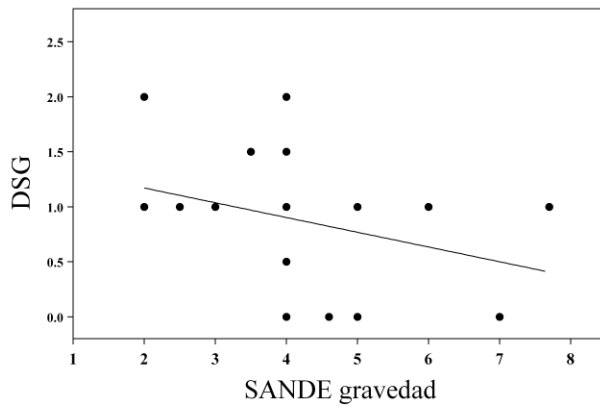
Tras el tratamiento, la puntuación en el cuestionario OSDI, SANDEFRE y SANDEGRA evidenció una correlación negativa y significativa con la densidad de la secreción de las GM (DSG). Cuanto mayor OSDI, SANDEFRE y SANDEGRA menor DSG, es decir, mejor calidad de la secreción. Este resultado está en probable relación con el hecho de que la sintomatología se redujo de forma más significativa en aquellos pacientes que presentaban peor calidad de la secreción, frente a aquellos que presentaban un meibum más fisiológico. El calor tuvo un efecto mayor en los pacientes que tenían una secreción grumosa o en pasta de dientes, consiguiendo una mayor reducción sintomática. La puntuación en los cuestionarios se redujo más en aquellos pacientes que presentan peor calidad de la secreción. Éstos pacientes que tenían la secreción espesa obtuvieron menores valores de OSDI frente a aquellos que tenían la secreción más fluida, y en los que el calor, no tuvo tanto efecto, ni disminuyó tanto los síntomas en comparación a su situación basal.

En la situación basal, aunque no se pudo establecer una correlación significativa entre los cuestionarios y la DSG, si se observa una leve inclinación de la pendiente (Gráficas 40 y 42), sugiriendo que cuánto mayor puntuación en los cuestionarios SANDE, peor calidad de la secreción meibomiana. Sin embargo, en los gráficos 41 y 43 vemos como la pendiente se invierte. Esto se produce porque el área de puntos que se encuentra en la posición superior derecha (pacientes con peor calidad de la secreción) pasa a situarse en la zona superior izquierda de la gráfica, por haber tenido una disminución mayor en la puntuación de los

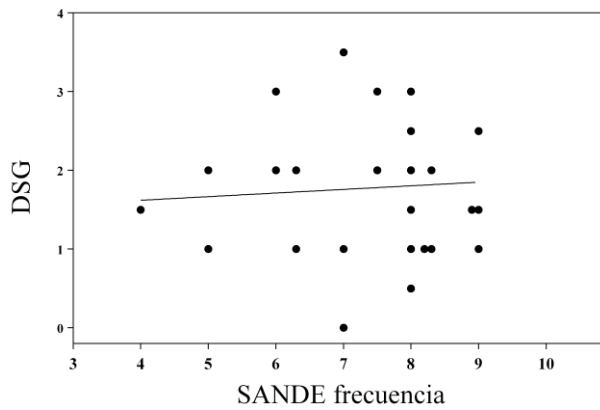
cuestionarios, en relación a los pacientes que tenían desde la situación basal una DGM menor.



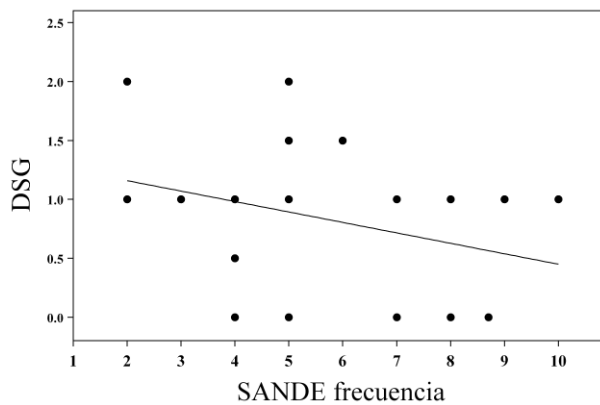
**Gráfica 39: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE gravedad y la densidad de la secreción glandular (DSG) en la situación basal.**



**Gráfica 40: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE gravedad y la densidad de la secreción glandular (DSG) en el post tratamiento.**



**Gráfica 41: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE frecuencia y la densidad de la secreción glandular (DSG) en la situación basal.**



**Gráfica 42: Correlación entre la puntuación en el cuestionario SANDE frecuencia y la densidad de la secreción glandular (DSG) en el post-tratamiento.**

Se analizaron las relaciones entre la puntuación de los cuestionarios y el BUT y el NIBUT. Previo al tratamiento, se encontró una correlación NEGATIVA y significativa del SANDE gravedad con el NIBUT final cuantificado por Keratograph5M. Post tratamiento, se evidenció una correlación NEGATIVA y significativa del SANDE frecuencia y gravedad con el BUT. Estos datos apoyan la teoría de la presencia de mayor sintomatología en pacientes con menor BUT/NIBUT, por rotura prematura de la lágrima.

Una mayor puntuación en la gravedad del SANDE se correlacionó también con un grado mayor de tinción con fluoresceína, post tratamiento. Los defectos epiteliales de la superficie ocular provocan mayor sintomatología.



### ***11.10.2. Discusión sobre la correlación entre parámetros de medición automatizados con Keratograph5M y parámetros clásicos de evaluación de la superficie ocular.***

El TMH analizado con Keratograph5M experimentó una correlación positiva y significativa con el grado de obstrucción y la densidad de la secreción. Cuanto mayor TMH, mayor grado de obstrucción glandular, menor función y una secreción más espesa. En pacientes con EOS se ha descrito una altura menor del menisco lagrimal en relación con sujetos sanos. Esta situación será más frecuente en síndromes acuodeficientes. En nuestro caso, el aumento de la altura del TMH puede ser debido a un efecto irritativo de la carencia del componente lipídico sobre la superficie ocular que estimule la epifora reactiva. No es infrecuente que los pacientes con EOS refieran un exceso de volumen lagrimal, y se sorprendan cuando les pautamos sustitutivos lagrimales. Arita, en uno de sus estudios, describe un incremento en la producción lagrimal como un mecanismo compensatorio de la pérdida del tejido glandular. Estos datos coinciden con el aumento del TMH observado en nuestro estudio<sup>199</sup>. Del mismo modo, en el post-tratamiento, evidenciamos una correlación positiva entre el TMH y la medición del test Schirmer.

Resulta decepcionante no haber podido constatar una correlación entre el BUT y el NIBUT analizado por Keratograph5M. Sin embargo, debemos ser prudentes a la hora de interpretar estas mediciones. Los resultados no indican que no exista una relación, simplemente, que no se ha podido constatar en este estudio. Posiblemente sean necesarios tamaños muestrales más amplios para poder objetivar esta correlación. Lo relevante de este estudio es que con ambos métodos hemos podido demostrar una alteración del estado basal de ambas variables, y un incremento tras el tratamiento.

### **11.10.3. Discusión sobre la correlación entre parámetros de medición automatizados con Keratograph5M y parámetros de evaluación de la calidad visual.**

En primer lugar, analizamos las mediciones aportadas por Keratograph5M con las aportadas por OQASII. Se encontraron correlaciones negativas y significativas del tiempo medio de ruptura lagrimal no invasivo con los parámetros de análisis de calidad visual pre y post tratamiento. Previo al tratamiento, el NIBUTMED evidenció una correlación negativa y significativa con el MTFCUTOFF, VA100, VA20, VA9, OQASV100, OQASV20 y OQASV9. Tras el tratamiento, el NIBUTMED evidenció una correlación negativa y significativa con el MTFCUTOFF, SR, VA100 y OQASV100. Cuanto mayor NIBUTMED menor calidad visual tanto en la situación basal como en el post-tratamiento.

Un comportamiento similar tuvo el NIBUT final con las mediciones aportadas por OQASII pero únicamente en el pre tratamiento: se encontró una correlación negativa y significativa con el SR, VA20, VA9, OQASV20 y OQASV9. Cuanto mayor NIBUTFIN menor calidad visual.

Estos resultados, pueden parecer antagónicos a nuestros argumentos. Sin embargo, podrían explicarse gracias a los datos aportados por otros estudios de investigación de calidad visual. Se ha descrito, que el mínimo RMS en pacientes con EOS se alcanza en los  $2,9\pm 0,4$  segundos tras el parpadeo, en comparación con los  $6,1\pm 0,5$  segundos en sujetos sanos<sup>188,210</sup>. Por lo tanto, los pacientes con ojo seco más severo, alcanzarían una mejor calidad visual antes, que los sujetos con EOS más leves o normales. Los valores de calidad visual aportados por OQASII que hemos presentado con anterioridad (MTF, SR, VA100, VA20, VA9, OQAS100, VA20, VA9) se analizan en un momento puntual en el tiempo, transversal, y no de manera evolutiva. Por lo tanto, aquellos pacientes con EOS más severa, y con peores valores

de NIBUT, alcanzarían su mejor calidad antes, que aquellos con EOS moderada o leve, con NIBUT más largos. Por lo tanto, si medimos la calidad visual en los primeros segundos tras el parpadeo, puede que estos pacientes más graves y con NIBUT más cortos, presenten mejores calidades visuales que aquellos con NIBUT normales. Esta hipótesis es la que hemos establecido para poder explicar la relación inversa entre el NIBUT y la calidad visual, sin embargo, debemos ser precavidos y conscientes de su naturaleza especulativa, que debe ser contrastada con futuros estudios.

Para el estudio de la influencia de la película lagrimal en la calidad visual, las mejores pruebas son aquéllas que analizan variables dinámicas. Un ejemplo es el análisis de la película lagrimal aportado por OQAS o el cambio en las aberraciones durante 10 segundos que ofrece el aberrómetro KR-1W de Topcon, que ha sido utilizado en este estudio. Los trabajos que describen este empeoramiento de la calidad visual a lo largo del tiempo en pacientes con EOS, utilizan estos métodos<sup>200</sup>.

El OQAS analiza la calidad visual mediante un método de doble paso por las distintas estructuras oculares. Las variables aportadas fueron útiles para estudiar a un mismo sujeto en dos momentos temporales distintos y el cambio que había surgido tras el tratamiento. Sin embargo, al estudiar correlaciones, no son estrictamente adecuados, y hay que ser prudentes en las interpretaciones. Todos los pacientes presentaban BCVA mayores a 20/25, pero posiblemente no todos tenían la misma calidad visual ni el mismo grado de opacidad de medios. Debemos ser conscientes de que existen factores de confusión no controlados en este análisis.

Por el contrario, con aberrometría, sí pudimos analizar el componente corneal de forma independiente, y el valor de sus aportaciones se limita al área que nos interesa en nuestro estudio.

El primer NIBUT, NIBUT medio y NIBUT final aportado por keratograph5M se correlacionó con el número de parpadeos (NPARP) y el tiempo máximo que los pacientes podían permanecer sin parpadear a lo largo de 20 segundos (TMAX). Estas relaciones se describieron en estado basal y se repitieron tras el tratamiento. A mayor valor de NIBUTPRI, NIBUTMED y NIBUTFIN, menor NPARP y mayor TMAX. Es interesante comprobar la relación entre dichas variables y corroborar la influencia del NIBUT en la necesidad de parpadear. Añade relevancia el hecho de que las variables han sido realizadas de forma automatizada, de forma objetiva y con distintos sistemas de análisis: Keratograph5M y OQASII. Se ha descrito que los sujetos parpadear un segundo antes que las aberraciones empiecen a aumentar: 4-5 segundos en sujetos normales, 1-2 segundos en EOS<sup>201</sup>. Este aumento de aberraciones se correlaciona con el BUT, y por lo tanto, apoya los resultados que hemos encontrado en nuestro estudio. Los pacientes necesitan parpadear inmediatamente después del BUT/NIBUT, cuando la película lagrimal se desestructura y pierde estabilidad. Cuanto mayor sea el tiempo de BUT/NIBUT, menor necesidad de parpadear y mayor capacidad para permanecer voluntariamente con los ojos abiertos.

Tras el tratamiento, el TFLT evidenció una correlación positiva y significativa con el OSICR10SEG y el OSICR5SEG. Cuanto mayor TFLT mayor OSICR10SEG y OSICR5SEG. El OSICR mide la velocidad del cambio. Cuanto mayor velocidad de cambio mayor inestabilidad de la película lagrimal. Significa que la calidad de la lágrima empeora rápidamente y cambia en relación a la situación basal. La interpretación más razonable de estos valores, es similar a la que obtuvimos del empeoramiento de la calidad visual tras el calor y el masaje. El exceso de lípidos aportados tras el tratamiento necesita tiempo para estabilizarse sobre la película lagrimal. Las secreciones meibomianas, por lo tanto, permanecen en la superficie ocular, creando mayores fluctuaciones en la calidad visual cuanto mayor sea el componente lipídico. Un incremento brusco del TFLT, producirá un mayor cambio

en la calidad visual, y un mayor OSICR, al menos mientras dure el periodo de tiempo necesario para que la lágrima recupere su homogeneidad y regularidad.

#### ***11.10.4. Discusión sobre la correlación entre pruebas clínicas y parámetros de análisis de la calidad visual.***

El grado de obstrucción glandular (GOG) evidenció una correlación positiva y significativa con las aberraciones corneales totales para una pupila de 4mm en el primer segundo, aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 4mm en el primer segundo y aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 4mm en el primer segundo previo al tratamiento. Cuanto mayor GOG mayores aberraciones. Cuanto menor componente glandular funcional, mayores aberraciones.

Una correlación similar se estableció tras el tratamiento, con el análisis simulado de una pupila de 6mm en lugar de la de 4mm: el grado de obstrucción glandular (GOG) evidenció una correlación positiva y significativa con las aberraciones corneales totales para una pupila de 6mm en el primer segundo, aberraciones corneales de 3er orden para una pupila de 6mm en el primer segundo y aberraciones corneales de 4to orden para una pupila de 6mm en el primer segundo.

Este patrón de comportamiento de las aberraciones ratifica que cuanto menor aporte meibomiano a la película lagrimal, peor calidad visual. Sin embargo debemos ser cautos con la interpretación de estos resultados. La correlación se establece únicamente en el primer segundo tras el parpadeo, y no permanece cuando se analizan las mismas aberraciones en el quinto segundo.

Posteriormente al tratamiento, el grado de obstrucción (GOG) evidenció una correlación positiva y significativa con el OSI medio. Cuanto mayor GOG mayor OSIMEDIO. Cuanto peor era la calidad de la secreción, más espesa y más grumosa, mayor distorsión la película lagrimal y mayor OSI medio, especialmente, tras el el tratamiento con calor y masaje palpebral que estimula la salida del meibum.

El BUT se correlacionó con una menor velocidad de cambio en el OSI tras el tratamiento. Cuanto más estable y mayor tiempo de ruptura lagrimal, menores fluctuaciones en el OSI. Debemos tener claro la diferencia entre el BUT y el exceso de componente lipídico que observamos en la superficie ocular tras una estimulación aguda. El análisis del BUT nos está describiendo el comportamiento de la unidad funcional lagrimal. El componente lipídico forma parte de la secreción meibomiana que fluye de forma aguda desde las glándulas: se libera en un momento determinado de tiempo, necesita un período para estabilizarse, y puede producir una distorsión de la calidad visual transitoria. Si analizamos la calidad visual en este intervalo de tiempo, un mayor componente lipídico en la película lagrimal tras el tratamiento, provoca un OSICR mayor.



**Ilustración 40: Exceso de componente lipídico sobre la superficie corneal, una hora después de realizar calentamiento y masaje palpebral.**



**Ilustración 41: Exceso de lípidos en la zona nasal superior corneal.**



**Ilustración 42: Irregularidad de la película lagrimal por la salida del meibum de forma aguda tras el tratamiento con calor y masaje palpebral.**



Montés- Mico encontró una relación entre el tiempo en el que se objetiva el mínimo RMS (mínimas aberraciones) con el BUT210 mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Time minRMS (segundos)} = 0,49 \times \text{BUT (segundos)} + 1,46$$

En nuestro estudio no se cumplió esta relación con el BUT ni con ninguno de los NIBUT y no se encontraron correlaciones entre este tiempo y el tiempo de mínimo y máximo RMS (aberraciones) en la muestra de pacientes.

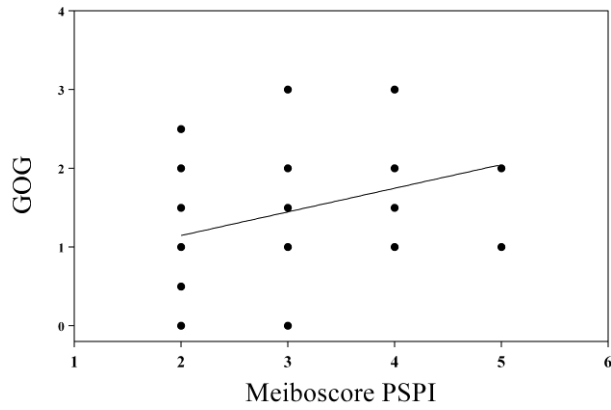
### ***11.10.5. Discusión de correlaciones del área glandular con parámetros de medición del estado de la superficie ocular.***

Se ha establecido una correlación positiva y significativa entre el área de depleción glandular y la obstrucción de las GM. Esta relación se ha objetivado antes y tras el tratamiento. Cuanta mayor puntuación MEIBOSCORE mayor GOG.

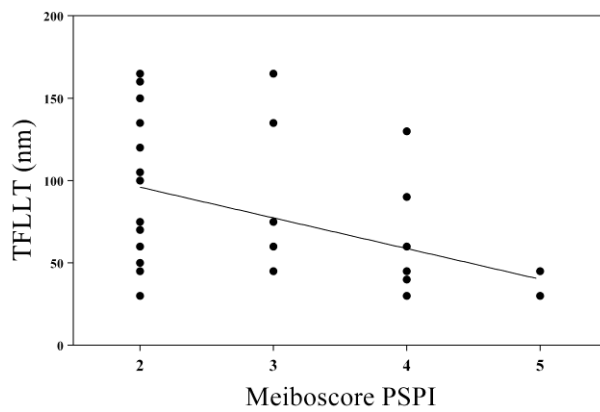
La disminución en la capacidad de exprimir el contenido de las GM, se produce por la obstrucción del conducto terminal o por la reducción del área glandular. Ambos procesos están íntimamente relacionados: la obstrucción provoca daño en las células acinares por aumento de presión y por tanto pérdida del volumen glandular con atrofia acinar secundaria. Mediante este análisis hemos podido constatar la estrecha relación entre la funcionalidad de las glándulas, y el área de depleción glandular palpebral.

Así mismo, se ha evidenciado una correlación negativa y significativa del MEIBOSCORE con el TFLLT pre y post tratamiento. Cuanto menor área glandular, menor TFLLT. Esta correlación ha sido descrita también por Eom al evaluar la depleción glandular y el grosor de la capa lipídica<sup>211</sup>.

Estos resultados son los más representativos de la influencia de las GM en la unidad funcional lagrimal. Existe una clara relación entre la obstrucción y función de las GM y el área glandular, y del área glandular con el componente lipídico de la lágrima. Un mayor volumen de GM podrá aportar mayor cantidad de lípidos a la película lagrimal y por lo tanto mayor estabilidad.



**Gráfica 43:** Correlación entre la suma del área de depleción de párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI), con el grado de obstrucción glandular (GOG), en estado basal. Esta correlación se mantuvo tras el tratamiento.



**Gráfica 44:** Correlación entre la suma del área de depleción de párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI), con el grosor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT), en estado basal. Esta correlación se mantuvo tras el tratamiento.

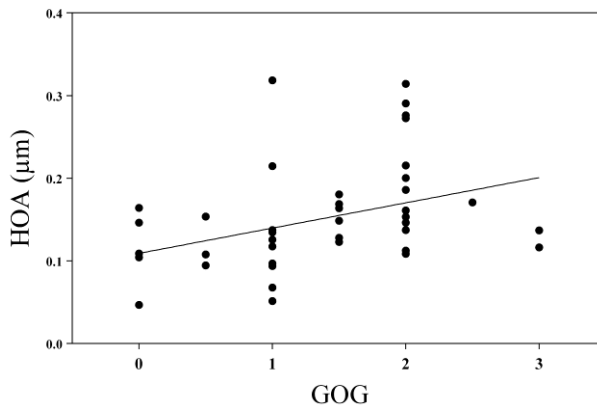
El TFLT se correlacionó de manera significativa con el área glandular. Sin embargo, no pudimos demostrar esta relación del TFLT con la función de las GM. Estos resultados pueden ser debidos a un escaso tamaño muestral o a la mayor subjetividad de esta exploración frente a la medición del área glandular con meibografía. Aunque el GOG y la función glandular sean el principal criterio diagnóstico de DGM, la medición del área glandular es fundamental y no debe faltar en ningún protocolo exploratorio de un ojo seco.

#### ***11.10.6. Discusión de correlaciones del área glandular con parámetros de medición de calidad visual:***

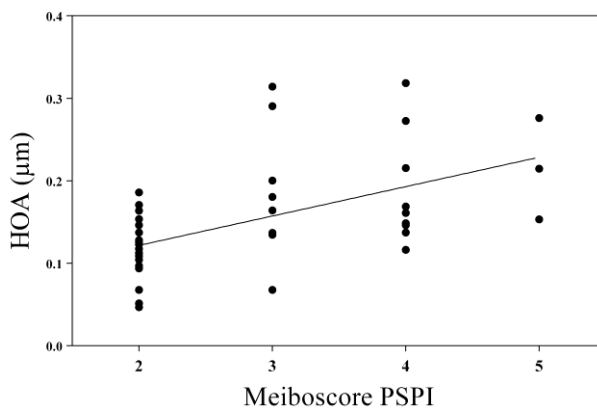
Se evidenció una correlación positiva y significativa del MEIBOSCORE con las HOA corneales totales y las de tercer orden, para una pupila de 4mm, en el primer segundo tras parpadeo. Cuanta mayor era el área de depleción, mayores aberraciones. Estos resultados, apoyan los descritos anteriormente sobre la relación de la funcionalidad de la GM con las aberraciones corneales: correlación positiva entre GOG y las HOA corneales totales, de tercer y cuarto orden, para una pupila de 4mm, en el primer segundo tras parpadeo.

Por lo tanto, paulatinamente, los datos van consolidando nuestra teoría: un menor volumen glandular o una menor función de las GM, se relaciona con mayores aberraciones corneales, al menos en el primer segundo tras parpadeo. Esta alteración se debe posiblemente al menor aporte lipídico de las glándulas a la película lagrimal o a una alteración de la superficie ocular crónica por carencia del componente protector que suponen los lípidos meibomianos.

Tras el tratamiento, se objetivó una correlación negativa y significativa entre la suma del MEIBOSCORE de PS y PI con los parámetros de evaluación aportados por OQASII. Cuánto mayor área de depleción, menor MTFCUTOFF, VA100, VA20 VA9, OQASV100 y OQASV20.



**Gráfica 45:** Correlación entre el grado de obstrucción glandular (GOG) con las aberraciones corneales de alto orden (HOA), medidas un segundo después del parpadeo, con una pupila de 4mm.



**Gráfica 46:** Correlación entre la suma del área de depleción de párpado superior e inferior (MEIBOSCORE PSPI), con las aberraciones corneales de alto orden (HOA), medidas un segundo después del parpadeo, con una pupila de 4mm.

### ***11.10.7. Discusión sobre correlaciones entre parámetros de medición de calidad visual con OQASII y con aberrometría.***

No hemos podido demostrar una relación entre los datos aportados por los dos sistemas de medición de la calidad visual: OQASII y aberrometría.

El aberrómetro KR-1W analiza de forma independiente las aberraciones corneales. De esta forma se puede realizar una valoración más específica de la influencia de la película lagrimal sobre la calidad visual. El OQASII estudia el comportamiento lagrimal por la dispersión intraocular de los haces lumínicos. Ambos sistemas, analizan la calidad visual de forma dinámica en distintas etapas ópticas. Además, utilizan variables de medición heterogéneas. Por lo tanto, es posible, que los valores de sus mediciones no se relacionen entre sí, especialmente con tamaños muestrales reducidos.





# **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**



## 12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de nuestro estudio fue el escaso tamaño muestral. Asumimos que 25 sujetos/ año eran derivados a una consulta de superficie ocular con DGM sintomática y EOS evaporativo. Los casos de DGM leve y asintomáticos suelen ser controlados con medidas básicas de higiene y uso de lágrimas artificiales, y no suelen enviarse a consultas más especializadas en esta patología. Si conociéramos los datos reales de prevalencia de esta patología, posiblemente la población a estudio hubiese tenido que ser mayor que la presentamos en nuestro trabajo.

A su vez, somos conscientes de que no es apropiado introducir los dos ojos de un mismo paciente, por la correlación que puede existir entre ambos. Sin embargo, nuestra decisión se fundamenta en múltiples artículos que aconsejan los llamados "Two-eye design analyses"<sup>212,213</sup> basándose en la correlación positiva, pero no necesariamente elevada o perfecta, entre ambos ojos de un mismo individuo. Además, la DGM es una enfermedad de afectación asimétrica, en la que la evolución de los dos ojos no siempre es paralela. La sintomatología, las pruebas clínicas y el área glandular son independientes en cada ojo, y creemos conveniente estudiarlas por separado para poder así establecer una mejor la correlación entre las variables.

Así mismo, la comparación en términos de calidad visual, debía hacerse con el mismo ojo en el pre y post tratamiento, para poder evidenciar mínimos cambios en su cuantificación. Las aberraciones oculares corneales o el OSI son específicas e inherentes al sistema óptico de cada ojo, y aunque pueden relacionarse, sus patrones y valores también son independientes.

Existen multitud de trabajos semejantes al nuestro, con un tamaño muestral similar, que evalúan cada ojo por separado y que han sido publicados en revistas prestigiosas y de amplio impacto a nivel internacional<sup>214,215,216</sup>.

La sintomatología, las pruebas clínicas, el área glandular y la calidad visual en pacientes con DGM no tienen correlaciones perfectas entre cada ojo, y su estudio conjunto, resulta más complicado y puede enmascarar relaciones entre variables.

La DGM es una patología cuyos criterios diagnósticos han sido establecidos recientemente, y que requiere experiencia para su constatación. La capacidad para distinguir entre una GM que fluye con normalidad o una obstruida, y la calidad de esta secreción, son destrezas que se adquieren con el tiempo y con cierto carácter de subjetividad interprofesional.

Nuestro interés por conocer no sólo el efecto del calor y el masaje, sino las relaciones e interacciones entre las distintas mediciones, nos condujo tal vez a hacer demasiadas exploraciones en una muestra reducida de la población. Hemos expuesto la prioridad de encontrar pruebas diagnósticas definitivas de DGM y analizar la correlación entre las variables eran también objetivos de nuestro estudio.

La constatación de la relación existente entre el área de depleción con la cantidad de GM con función y el TFLLT nos orienta de que vamos en la dirección correcta en la evaluación de esta patología, y que paulatinamente, vamos conociendo e interpretando mejor las pruebas subjetivas. Debemos tener confianza en el valor de nuestras exploraciones e interpretaciones.

Así mismo, hemos comprobado que en pacientes con una menor área glandular y menor función, existen mayores aberraciones en el primer segundo tras el parpadeo. Esta relación es también acorde a nuestras hipótesis.

Tendremos que ahondar en el conocimiento de la interacción entre la capa mucino-acuosa, la lipídica y la dinámica del film lagrimal. Tal vez comprobar nuestra teoría de que un exceso agudo de componente lipídico es incapaz de integrarse de forma repentina en la lágrima, por una desproporción con el componente acuoso.

Los resultados de este trabajo son fruto de una metodología estricta y rigurosa. Hemos intentado transmitir aquello que hemos comprobado mediante una exploración meticulosa. Hemos interpretado nuestros hallazgos con la mayor coherencia. Ciertas deducciones son especulativas y por el momento no se pueden establecer como certezas. La EOS y la DGM son patologías en auge en las que aún queda mucho por investigar. Es responsabilidad de los oftalmólogos ahondar en su conocimiento para proporcionar terapias eficaces y apoyo moral a los pacientes con estas enfermedades.



# **CONCLUSIONES**





## **13. CONCLUSIONES**

Una vez expuesto el trabajo de investigación clínica, motivo de esta tesis doctoral, podemos afirmar que de nuestro estudio se derivan las siguientes conclusiones:

1. El tratamiento con calor y masaje palpebral produce una mejoría sintomática, un alargamiento del tiempo de ruptura lagrimal (BUT), una disminución del grado de tinción de la superficie ocular y un aumento de la función de las GM con mejoría en la calidad de la secreción glandular estadísticamente significativa, en pacientes con DGM moderada-severa.

2. El tratamiento con calor y masaje palpebral produce una prolongación del tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (NIBUT), aumento del grosor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT) y disminución de la hiperemia conjuntival estadísticamente significativa, analizado de forma automatizada con Keratograph5M, en pacientes con DGM moderada severa.

3. No se ha podido constatar un cambio estadísticamente significativo en calidad visual tras el tratamiento con calor y masaje palpebral en pacientes con DGM moderada severa, mediante el análisis con OQASII y con el aberrómetro KR-1W.

4. Existe una correlación positiva y estadísticamente significativa, entre la puntuación en el cuestionario OSDI, con el grado de obstrucción y el área de depleción glandular, en pacientes con DGM moderada severa.

5. Existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo final (NIBUT) analizado con

Keratograph5M, y el tiempo máximo que los pacientes toleran sin parpadear durante 20 segundos, calculado con OQASII.

6. Existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el grosor de la capa lipídica (TFLLT) y la velocidad de cambio del OSI (OSICR) tras el tratamiento con calor y masaje y palpebral, en pacientes con DGM moderada severa.

7. Existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el grado de obstrucción de las GM y el área de depleción glandular, con las aberraciones corneales de alto orden, medidas un segundo después del parpadeo, en pacientes con DGM moderada severa. .

8. Existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el área de depleción glandular y el grado de obstrucción de las GM, en pacientes con DGM moderada severa.

9. Existe una correlación negativa y estadísticamente significativa entre el área de depleción glandular y el grosor de la capa lipídica lagrimal (TFLLT), en pacientes con DGM moderada severa.

10. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de medición de la seguridad de la máscara de calor utilizada en nuestro estudio (Etila Meibopatch®): agudeza visual (BCVA), topografía corneal y presión intraocular (PIO).

# **BIBLIOGRAFÍA**



## 14. BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on the Epidemiology of, and Associated Risk Factors for, MGD. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(4):1994-2005.
- <sup>2</sup> Nelson JD, Shimazaki J, Benítez del Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1930–1937.
- <sup>3</sup> Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, Lemp MA, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1922-9.
- <sup>4</sup> DEWS. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007; 5: 75-92.
- <sup>5</sup> Foulks GN, Nichols KK, Bron AJ, Holland EJ, McDonald MB, Nelson JD. Improving awareness, identification, and management of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2012;119:S1-12.
- <sup>6</sup> Viso E, Gude F, Rodriguez-Ares MT. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a population-based study in Spain. *Cornea* 2011;30:1-6.
- <sup>7</sup> Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)*. 2009;23:688–693.
- <sup>8</sup> McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-1119.
- <sup>9</sup> Benitez del Castillo JM, Kaercher T, Mansour K, Wylegala E, Dua H. Evaluation of the efficacy, safety, and acceptability of an eyelid warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2014;8:2019-2027.

- <sup>10</sup> Siak JJ, Tong L, Wong WL, Cajucom-Uy H, Rosman M, Saw SM, Wong TY. Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction: The Singapore Malay eye study. *Cornea* 2012;31:1223-8.
- <sup>11</sup> Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea* 2006;25:1162-7
- <sup>12</sup> Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096-101
- <sup>13</sup> Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-70
- <sup>14</sup> Uchino M, Dogru M, Yagi Y, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci.* 2006;83:797–802.
- <sup>15</sup> Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among de elderly. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:723-728.
- <sup>16</sup> Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea.* 2012;31:472-8.
- <sup>17</sup> Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubiña B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:2601-6.
- <sup>18</sup> Alghamdi YA, Mercado C, McClellan AL, Batawi H, Karp CL, Galor A. Epidemiology of meibomian gland dysfunction in an elderly population. *Cornea.* 2016;35(6):731-5.
- <sup>19</sup> Auw-Haedrich C, Reinhard T. Chronic blepharitis: pathogenesis, clinical features, and therapy. *Ophthalmologe.* 2007; 104:817–826.
- <sup>20</sup> McCulley JP. Blepharoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin.* 1984; 24:65–77.
- <sup>21</sup> Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SC. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:743–749.
- <sup>22</sup> Czepita D, Kuzna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. *Ann Acad Med Stetin.* 2007;53:63–67.

- <sup>23</sup> Randon M, Liang H, El Hamdaoui M, et al. In vivo confocal microscopy as a novel and reliable tool for the diagnosis of Demodex eyelid infestation. *British Journal of Ophthalmology* 2015;99:336-41.
- <sup>24</sup> Suzuki T. Meibomitis-related keratoconjunctivitis: implications and clinical significance of meibomian gland inflammation. *Cornea* 2012;31 Suppl 1:S41-S44.
- <sup>25</sup> Suzuki T, Teramukai S, Kinoshita S. Meibomian glands and ocular surface inflammation. *Ocul Surf* 2015;13:133-49.
- <sup>26</sup> Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology*. 1998;105:1485–1488.
- <sup>27</sup> Zuber TJ. Rosacea: beyond first blush. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 1997;32:188–189.
- <sup>28</sup> Alvarenga LS, Mannis MJ. Ocular rosacea. *Ocul Surf*. 2005;3:41–58
- <sup>29</sup> Viso E, Clemente MA, Rodriguez-Ares MT. Rosacea-associated Meibomian Gland Dysfunction - An Epidemiological Perspective. *European Ophthalmol Rev* 2014;8:13-6.
- <sup>30</sup> Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology* 1997;104:1863-7.
- <sup>31</sup> Caffery BE, Josephson JE. Ocular side effects of isotretinoin therapy. *J Am Optom Assoc*. 1988;59:221–224. 95.
- <sup>32</sup> Egger SF, Huber-Spitzy V, Bohler K, et al. Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995;73:355–357
- <sup>33</sup> Fenga C, Aragona P, Cacciola A, et al. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye*. 2008;22:91–95
- <sup>34</sup> Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology*. 2009;116:379–84.
- <sup>35</sup> Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1938-78.

- <sup>36</sup> Meibom H. *De Vasis Palpebrarum Novis Epistola* Helmestadi: Typis & sumptibus. Helmstadt, Germany: Henningi Mulleri; 1666.
- <sup>37</sup> Heiligenhaus A, Koch JM, Kemper D, Kruse FE, Waubke TN. Therapy in tear film deficiencies. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1994;204:162–168.
- <sup>38</sup> Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, et al. Evaluation of the Clinical Course of Dry Eye Syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:1364–1368
- <sup>39</sup> Greiner JV, Glonek T, Korb DR, et al. Volume of the human and rabbit meibomian gland system. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438: 339–343
- <sup>40</sup> Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008;27:1142–1147.
- <sup>41</sup> Olami Y, Zajicek G, Cogan M, Gnessin H, Pe’er J. Turnover and migration of meibomian gland cells in rats’ eyelids. *Ophthalmic Res*. 2001;33:170–175.
- <sup>42</sup> Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM, Bron AJ. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993;12:255–259.
- <sup>43</sup> Baudouin C. Revisiting meibomian gland dysfunction. *J Fr Ophtalmol* 2014;37:757-62.
- <sup>44</sup> Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2006-49.
- <sup>45</sup> Aragona P, Aguenouz M, Rania L, Postorino E, Sommario MS, Roszkowska AM, et al. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122:62-71.
- <sup>46</sup> Kuo TF, Tatsukawa H, Matsuura T, Nagatsuma K, Hirose S, Kojima S. Free fatty acids induce transglutaminase 2-dependent apoptosis in hepatocytes via ER stressstimulated PERK pathways. *J Cell Physiology* 2012;227:1130-7
- <sup>47</sup> Mudgil P, Borchman D, Yappert MC, Duran D, Cox GW, Smith RJ, Bhola R, Dennis GR, Whitehall JS. Lipid order, saturation and surface property relationships: a study of human meibum saturation. *Exp Eye Res*. 2013;116:79-85
- <sup>48</sup> Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615-21.



- <sup>49</sup> Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols KK. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea*. 2005;24:382-8.
- <sup>50</sup> Liang Q, Pan Z, Zhou M, Zhang Y, Wang N, Li B, Baudouin C, Labbé A. Evaluation of optical coherence tomography meibography in patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2015;34(10):1193-9.
- <sup>51</sup> Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, Tomidokoro A, Amano S. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2009;116(11):2058-63.
- <sup>52</sup> Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115:911–15.
- <sup>53</sup> Pult H, Riede-Pult BH. Non-contact meibography: keep it simple but effective. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:77–80
- <sup>54</sup> Srinivasan S, Menzies K, Sorbara L, Jones L. Infrared imaging of meibomian gland estructure using a novel keratograph. *Optom Vis Sci* 2012;89:788-94.
- <sup>55</sup> Arita R. Validity of noninvasive meibography systems: noncontact meibography equipped with a slit-lamp and a mobile pen-shaped meibograph. *Cornea* 2013;32 Suppl1:S65-S70.
- <sup>56</sup> Call CB, Wise RJ, Hansen MR, Carter KD, Allen RC. In vivo examination of meibomian gland morphology in patients with facial nerve palsy using infrared meibography. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2012;28(6):396-400.
- <sup>57</sup> Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, et al. Objective image analysis of the meibomian gland area. *Br J Ophthalmol* 2014;98:746-55
- <sup>58</sup> Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM, Dogru M, Tsubota K. The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. *Mol Vis*. 2008;14:1263-71.
- <sup>59</sup> Geerling G, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Boboridis KG, Benítez del Castillo JM, Akova YA, Merayo-Llodes J, Labetoulle M, Steinhoff M, Messmer EM. Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction: Proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf*. 2017.

- <sup>60</sup> Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M, Adan ES, Wakamatsu TH, Goto T, Negishi K, Tsubota K. The efficacy, sensitivity, and specificity of in vivo laser confocal microscopy in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2010;117(4):665-72
- <sup>61</sup> Matsumoto Y, Shigeno Y, Sato EA, Ibrahim OM, Saiki M, Negishi K, Ogawa Y, Dogru M, Tsubota K. The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(6):821-9.
- <sup>62</sup> King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a Novel Interferometric Method to Investigate the Relation between Lipid Layer Thickness and Tear Film Thinning. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010;51(5):2418-2423.
- <sup>63</sup> Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ. Non-invasive tear film break up time; sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmol*. 1986;64:441-444.
- <sup>64</sup> Best N, Drury L, Wolffsohn JS. Clinical evaluation of the Oculus Keratograph. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:171-4.
- <sup>65</sup> Szalai E, Berta A, Szekanecz Z, Szûcs G, Módis L Jr. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea* 2012;31(8):867-71.
- <sup>66</sup> Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5): 792-798.
- <sup>67</sup> Clinical Workflow. TearLab Inc. Available from: <http://www.tearlab.com/products/doctors/practice.htm>. Accessed August 12, 2015.
- <sup>68</sup> Zeev MS, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:581-590.
- <sup>69</sup> Tung CI, Perin AF, Gumus K, Pflugfelder SC. Tear meniscus dimensions in tear dysfunction and their correlation with clinical parameters. *American journal of ophthalmology*. 2014;157(2):301-310.
- <sup>70</sup> Clinch TE, Benedetto DA, Felberg NT, Laibson PR. Schirmer's test. A closer look. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(9):1383-6.
- <sup>71</sup> Lee JH, Hyun PM. The reproducibility of the Schirmer test. *Korean J Ophthalmol*. 1988;2(1):5-8

- <sup>72</sup> Cho P1, Yap M. Schirmer test. I. A review. *Optom Vis Sci.* 1993;70(2):152-6.
- <sup>73</sup> Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):108-52.
- <sup>74</sup> Lucca JA1, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J.* 1990;16(2):109-12.
- <sup>75</sup> Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Basal and reflex human tear analysis. I. Physical measurements: osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate. *Ophthalmology.* 1981;88(8):852-7.
- <sup>76</sup> Ophthalmology Management. Tearscope-Plus. Available at: <http://www.ophtalmologymanagement.com/articleviewer.aspx?articleID=5727>. Accessed October 2014.
- <sup>77</sup> García-Resúa C, Giraldez Fernandez MJ, Gonzalez Penedo MF, Calvo D, Penas M, et al. New software application for clarifying tear film lipid layer patterns. *Cornea* 2013;32:538-46.
- <sup>78</sup> García-Resúa C, Pena-Verdeal H, Minones M, Giráldez MJ, Yebra-Pimentel E. Interobserver and intraobserver repeatability of lipid layer pattern evaluation by two experienced observers. *Contact Lens and Anterior Eye* 2014;37:431-7.
- <sup>79</sup> Yokoi N, Komuro A, Maruyama K, Kinoshito S. New instruments for dry eye diagnosis. *Semin Ophthalmol* 2005;20:63-70.
- <sup>80</sup> Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2013;32:1549-53.
- <sup>81</sup> Eom Y, Lee JS, Kang SY, Kim HM, Song JS. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1104-10.

- <sup>82</sup> Arita R, Mori N, Shirakawa R, Asai K, Imanaka T, Fukano Y, Nakamura M, Amano S. Meibum Color and Free Fatty Acid Composition in Patients With Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4403-12.
- <sup>83</sup> Murube J, Chen Zhuo. Exploración fentobiomicroscópica del ojo seco. In Murube J. *Ojo seco- Dry eye.* Soc Española de Oftalmología. Madrid. Tecnimedia editorial S.L. 1997; 123-34.
- <sup>84</sup> Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996;122:818-24.
- <sup>85</sup> Bartlett H, Eperjesi F. New perspectives on the investigation and treatment of dry eye syndrome. *The Optician.* 231. 27, 30-37(2006).
- <sup>86</sup> Niyadurupola N, Astbury N. Endophthalmitis: controlling infection before and after cataract surgery. *Community Eye Health Journal* 2008;21:9-10.
- <sup>87</sup> Cohen LB. Use of Selsun in blepharitis marginalis. *Am J Ophthalmol.* 1954;38:560–2.
- <sup>88</sup> Thode AR, Latkany RA. Current and emerging therapeutic strategies for the treatment of meibomian gland dysfunction (MGD). *Drugs* 2015;75(11):1177-85.
- <sup>89</sup> Korb DR, Blackie CA. Debridement-scaling: a new procedure that increases meibomian gland function and reduces dry eye symptoms. *Cornea* 2013;32:1554-7.
- <sup>90</sup> Scope Ophthalmics. BlephEx blepharitis treatment. 2015.
- <sup>91</sup> Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2050-64.
- <sup>92</sup> Nagymihalyi A, Dikstein S, Tiffany JM. The influence of eyelid temperature on the delivery of meibomian oil. *Exp Eye Res* 2004;78:367-70
- <sup>93</sup> Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV, Holmes M, Korb DR. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci.* 2008;85:675—83.
- <sup>94</sup> Mori A, Shimazaki J, Shimmura S, et al. Disposable eyelid-warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Jpn J Ophthalmol.*2003;47:578-86.

- <sup>95</sup> Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, et al. Efficacy of a new warm moist air device on tear functions of patients with simple meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2006;25:644-650.
- <sup>96</sup> Ishida R, Matsumoto Y, Onguchi T, et al. Tear film with Orgahexa eye masks in patients with meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 2008;85:684-691.
- <sup>97</sup> Blackie CA, McMonnies CW, Korb DR. Warm compresses and the risks of elevated corneal temperature with massage. *Cornea* 2013;1-4.
- <sup>98</sup> McMonnies CW, Korb DR, Blackie CA. The role of heat in rubbing and massage-related corneal deformation. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:148-54.
- <sup>99</sup> Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland therapeutic expression: quantifying the applied pressure and the limitation of resulting pain. *Eye Contact Lens* 2011;37:298-301.
- <sup>100</sup> Solomon JD, Case CL, Greiner JV, Blackie CA, Herman JP, Korb DR. Warm compress induced visual degradation and Fischer-Schweitzer polygonal reflex. *Optom Vis Sci* 2007;84:580-7.
- <sup>101</sup> TearScience. LipiFlow video gallery. 2015. <http://www.lipiflow.com/video-gallery>. Accessed 9 Jun 2015.
- <sup>102</sup> Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2010;31:396-404.
- <sup>103</sup> Baumann A, Cochener B. Meibomian gland dysfunction: a comparative study of modern treatments. *J Fr Ophtalmol*. 2014;37:303-12.
- <sup>104</sup> Greiner JV. Long-term (12-month) improvement in meibomian gland function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(6):524-30.
- <sup>105</sup> Di Pascuale MA, Goto E, Tseng SC. Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients. *Ophthalmology*. 2004;111(4):783-791.
- <sup>106</sup> Lee SY, Tong L. Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. *Optom Vis Sci* 2012;89:1654-61.

- <sup>107</sup> Kaercher T, Thelen U, Brief G, Morgan-Warren RJ, Leaback R. A prospective, multicentre, non-interventional study of Optive Plus® in the treatment of patients with dry eye: The prolipid study. *Clinical Ophthalmology* 2014;8:1147-55.
- <sup>108</sup> Scaffidi RC, Korb DR. Comparison of the efficacy of two lipid emulsion eyedrops in increasing tear film lipid layer thickness. *Eye Contact Lens*. 2007;33(1):38–44.
- <sup>109</sup> Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffson JF. Effect of a liposomal spray on the precocular tear film. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:83-7.
- <sup>110</sup> McCulley JP, Shine WE. The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):361–5.
- <sup>111</sup> Kashkouli MB, Fazel AJ, Kiavash V, Nojomi M, Ghiasian L. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomized double-masked open-label clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):199-204.
- <sup>112</sup> Li DQ, Zhou N, Zhang L, Ma P, Pflugfelder SC. Suppressive effects of azithromycin on zymosan-induced production of proinflammatory mediators by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5623–5629.
- <sup>113</sup> Zhang L, Su Z, Zhang Z, Lin J, Li DQ, Pflugfelder SC. Effects of Azithromycin on gene expression profiles of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in the eyelid margin and conjunctiva of patients with meibomian gland disease. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1117-23.
- <sup>114</sup> Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kim SH, McKay JW. Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea* 2010;29:781-8.
- <sup>115</sup> Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27(4):486–491.
- <sup>116</sup> Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kakar S. Topical azithromycin and oral doxycycline therapy of meibomian gland dysfunction: a comparative clinical and spectroscopic pilot study. *Cornea* 2013;32:44-53.
- <sup>117</sup> Qiao J, Yan X. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1797–80

- <sup>118</sup> Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(11): 2970–2975.
- <sup>119</sup> Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? *Cornea*. 2015;34(3):342-6.
- <sup>120</sup> Tighe S, Gao YY, Tseng S. Terpinen-3-ol is the most active ingredient of tea tree oil to kill *Demodex* mites. *Transl Vis Sci Technol*. 2013;2(7):1-8
- <sup>121</sup> Kabataş N, Doğan AŞ, Kabataş EU, Acar M, Biçer T, Gürdal C. The effect of *Demodex* infestation on blepharitis and the ocular symptoms. *Eye Contact Lens*. 2017;43(1):64-67.
- <sup>122</sup> Bhandari V, Reddy JK. Blepharitis: always remember demodex. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014;21(4):317–20.
- <sup>123</sup> Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:478-83.
- <sup>124</sup> Lee H, Chung B, Kim KS, Seo KY, Choi BJ, Kim TI. Effects of topical loteprednol etabonate on tear cytokines and clinical outcomes in moderate and severe meibomian gland dysfunction: randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(6): 1172–83.
- <sup>125</sup> Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology*. 2000;107(5):967–974.
- <sup>126</sup> Perry HD, Donnenfeld ED, Acheampong A, et al. Topical Cyclosporine A in the management of postkeratoplasty glaucoma and corticosteroidinduced ocular hypertension (CIOH) and the penetration of topical 0.5% cyclosporine A into the cornea and anterior chamber. *CLAO J*. 1998;24(3):159–165
- <sup>127</sup> Heiligenhaus A, Steuhl KP. Treatment of HSV-1stromal keratitis with topical cyclosporin A: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237(5):435–438
- <sup>128</sup> Mendicute J, Aranzasti C, Eder F, Ostolaza JI, Salaberria M. Topical cyclosporin A 2% in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)*. 1997;11(Pt 1):75–78

- <sup>129</sup> Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05 % in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2006;25(2):171–5
- <sup>130</sup> Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*. 2000;107(4):631–639.
- <sup>131</sup> Perry HD, Donnenfeld ED. New frontiers in dry eye treatment: for the first time, an eyedrop increases tear production by reducing inflammation. *Ophthalmology Management*. 2003. <http://www.ophtalmologymanagement.com/articleviewer.aspx?articleID=85723>.
- <sup>132</sup> Rubin M, Rao SN. Efficacy of topical cyclosporine 0.05 % in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22(1):47–53.
- <sup>133</sup> Ziment I. Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed Pharmacother*. 1988;42(8):513–519.
- <sup>134</sup> Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu U, Baykal O. Efficacy of topical N-acetylcysteine in the treatment of meibomian gland dysfunction. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(4):329–33.
- <sup>135</sup> Pokupec R, Petricek I, Sikic´ J, Bradic´ M, Popovic´-Suic´ S, Petricek G. Comparison of local acetylcysteine and artificial tears in the management of dry eye syndrome. *Acta Med Croatica*. 2005;59(4):337–340.
- <sup>136</sup> Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu UY, Ates O, Baykal O. Comparison of the efficacy of topical N-acetyl-cysteine and a topical antibiotic combination therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(1):49–52.
- <sup>137</sup> Liu A, Ji J. Omega-3 essential fatty acids therapy for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Med Sci Monit*. 2014;20:1583–9.
- <sup>138</sup> Oleňik A, Mahillo-Fernández I, Alexandre-Alba N, Fernández-Sanz G, Pérez MA, Luxan S, Quintana S, Martínez de Carneros Llorente A, García-Sandoval B, Jiménez-Alfaro I. Benefits of omega-3 fatty acid dietary supplementation on health-related quality of life in patients with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol*. 2014 Apr 30;8:831–6.



- <sup>139</sup> Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:336–56.
- <sup>140</sup> Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Díaz-Llópis M, Benítez-del-Castillo J. Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplementation with antioxidants and essential fatty acids. *Clinical Interventions in Aging.* 2013;8:711-719.
- <sup>141</sup> Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2010;29(10):1145–52.
- <sup>142</sup> Wladis EJ. Intraductal meibomian gland probing in the management of ocular rosacea. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012;28(6):416–418.
- <sup>143</sup> Jiang X, Lv H, Song H, Zhang M, Liu Y, Hu X, Li X, Wang W. Evaluation of the safety and effectiveness of intense pulsed light in the treatment of meibomian Gland Dysfunction. *J Ophthalmol.* 2016;2016:1910694.
- <sup>144</sup> Vora GK, Gupta PK. Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(4):314-8
- <sup>145</sup> Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg* 2015;33:41-6.
- <sup>146</sup> Susana Marcos. Calidad óptica del ojo. *Investigación y ciencia* 2005;345:66-74.
- <sup>147</sup> D. Gatinel, A.D., Qualité de vision, qualité de vie, in M.I.C.S. et Qualité de Vision, B.e.L. Chirurgie, Editor. 2010. p. 10-19.
- <sup>148</sup> Elies D, Gatell J, Coret A. Calidad visual, aberraciones ópticas y tratamiento personalizado de la miopía. *Microcirugía ocular.* [en línea] 2002; 4. URL disponible en [www.oftalmo.com/secoir/secoir2002/rev02-4/02d-05.htm](http://www.oftalmo.com/secoir/secoir2002/rev02-4/02d-05.htm).
- <sup>149</sup> Rosas A, Alió J. Aberrometría. *SCO* 2005; 38 (3): 69-71
- <sup>150</sup> Milena A. Bases de la aberrometría. *Fundación universitaria del área andina* 2009;5:13-16.

- <sup>151</sup> Mejía S. Aberraciones ópticas. *Franja Ocular*. 2001;15: 3-7
- <sup>152</sup> Artal P, Fernández EJ, Manzanera S. Are optical aberrations during accommodation a significant problem for refractive surgery? *J Refract Surg* 2002; 18: S563-S566.
- <sup>153</sup> Gatinel, D. Qualité de vision des forts amétropes. in 115e congrès de la SFO. 2009. Paris
- <sup>154</sup> Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol*. 1992; 76:157-8.
- <sup>155</sup> Liu H, Thibos L, Begley CG, Bradley A. Measurement of the time course of optical quality and visual deterioration during tear break-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(6):3318-26.
- <sup>156</sup> Airini S, Rozell J, Lee SM, Braunstein RE. The effect of lubricant eyedrops on ocular wavefront aberrations. *J Refract Surg*. 2005; 21:709-15.
- <sup>157</sup> Hiraoka T, Yamamoto T, Okamoto F, Oshika T. Time course of changes in ocular wavefront aberration after administration of eye ointment. *Eye*. 2012; 26(10): 1310–1317.
- <sup>158</sup> Díaz-Doutón F, Benito A, Pujol J, Arjona M, Güell JL. Comparison of the retinal image quality with a Hartmann-Shack wavefront sensor and a double-pass instrument. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:1710–16.
- <sup>159</sup> Vilaseca M, Padilla A, Pujol J, Ondategui JC, Artal P. Optical quality one month after verisyse and veriflex phakic IOL implantation and Zeiss MEL80 LASIK for myopia from 5.00 to 16.50 diopters. *J Refract Surg*. 2009;25:689–98.
- <sup>160</sup> Alió JL, Schimchak P, Montés-Micó R, Galal A. Retinal image quality after microincision intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:1557–60.
- <sup>161</sup> Fernández-Vega L, Madrid-Costa D, Alfonso JF, Montés-Micó R, Poo-López A. Optical and visual performance of diffractive intraocular lens implantation after myopia laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:825–32.
- <sup>162</sup> Ortiz D, Alió JL, Ruiz-Colechá J, Oser U. Grading nuclear cataract opacity by densitometry and objective optical analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:1345–52.

- <sup>163</sup> Artal P, Benito A, Perez GM, Alcón E, De Casas A. An objective scatter index based on double-passretinal images of a point source to classify cataracts. PLoS One. 2011;6(2):e16823.
- <sup>164</sup> Jiménez JR, Octiz C, Pérez-Ocón F, Jiménez R. Optical image quality and visual performance for patients with keratitis. Cornea 2009;28:783–8.
- <sup>165</sup> Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. Invest Ophthalmol mol Vis Sci. 2000;41:4117–23.
- <sup>166</sup> Saad A, Saab M, GatineID. Repeatability of measurements with a double-pass system. J Cataract Surg. 2010;36:28–33.
- <sup>167</sup> Vilaseca M, Peris E, Pujol J, Borrás R, Arjona M. Intra and inter session repeatability of a double pass instrument. Optometry and Vision Science 2010;87:675–81.
- <sup>168</sup> Xu CC, Xue T, Wang QM, Zhou YN, Huang JH, Yu AY. Repeatability and reproducibility of a double-pass optical quality analysis device. PLoS One. 2015;10(2):e0117587.
- <sup>169</sup> Artola A, Patel S, Schimchak P, Ayala MJ, Ruiz-Moreno JM, Alio JL. Evidence for delayed presbyopia after photo refractive keratectomy for myopia. Ophthalmology. 2006;113(5):735-741.
- <sup>170</sup> Palomino C, Carmona D, Castillo A, Genol I, Clariana A. Visual quality after presbyopia surgery. 2010;1:74-80
- <sup>171</sup> Vilaseca M, Arjona M, Pujol J, Issolio L, Güell JL. Optical quality off old able monofocal intraocular lenses before and after injection: comparative evaluation using a double-pass system. J Cataract Refract Sur. 2009;35(8):1415–23.
- <sup>172</sup> Nochez Y, Habay T, Bellicaud D, Favard A, Pisella PJ. Evaluation of tear film quality with a Double-Pass Scattering Index presented at Lacrimal Gland and Tear Film session. Fort Lau-derdale, Florida, USA: Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2011.
- <sup>173</sup> Diaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, García-Vidal SE, Sánchez-Pulgarín M, Borrego Sanz L, Gegúndez-Fernández JA, Benitez-Del-Castillo JM. Effect of lubricating eyedrops on ocular light scattering as a measure of vision quality in patients with dry eye. J Cataract Refract Surg. 2012;38(7):1192-7.

- <sup>174</sup> Hu AL, Qiao LY, Zhang Y, Cai XG, Li L, Wan XH. Reproducibility of optical quality parameters measured at objective and subjective best focuses in a double pass system. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(5):1043-50.
- <sup>175</sup> Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Cont Lens Anterior Eye* 2013;36:22–7.
- <sup>176</sup> Ban Y, Shimazaki-Den S, Tsubota K, et al. Morphological evaluation of meibomian glands using noncontact infrared meibography. *Ocul Surf* 2013;11:47–53.
- <sup>177</sup> Pult H, Nichols JJ. A review of meibography. *Optom Vis Sci* 2012;89:E760–9.
- <sup>178</sup> Benitez del Castillo JM, Kaercher T, Mansour K, Wylegala E, Dua H. Evaluation of the efficacy, safety, and acceptability of an eyelid warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2014;8:2019-2027.
- <sup>179</sup> Blackie CA, Coleman CA, Holland EJ. The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2016;10:1385-1396.
- <sup>180</sup> Doan S et al. Evaluation of an Eyelid Warming Device (Blephasteam) for the Management of Ocular Surface Diseases in France: The ESPOIR Study. *J Fr Ophtalmol*. 2014; 37 (10): 763-772.
- <sup>181</sup> Wang MT, Jaitley Z, Lord SM, Craig JP. Comparison of Self-applied Heat Therapy for Meibomian Gland Dysfunction. *Optom Vis Sci*. 2015;92(9):e321-6.
- <sup>182</sup> Yeo S, Tan JH, Acharya UR, Sudarshan VK, Tong L. Longitudinal Changes in Tear Evaporation Rates After Eyelid Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(4):1974-81.
- <sup>183</sup> Dupont. Intérêt du MeiboPatch® dans le traitement des dysfonctionnements des glandes de Meibomius (impact sur la qualité de vision mesuré par aberrométrie double pass ,OQAS). [Tesis doctoral]. Poitiers: Faculté de Médecine et Pharmacie, Université de Poitiers; 2012.
- <sup>184</sup> Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S. Effects of eyelid warmnig devices on tear film parameters in normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *The Ocul Surf*.2015;13:321-30.

- <sup>185</sup> Bilkhu PS, Naroo SA, Wolffsohn JS. Effect of a commercially available warm compress on eyelid temperature and tear film in healthy eyes. *Optom Vis Sci* 2014;91:163–70.
- <sup>186</sup> Bilkhu PS, Naroo SA, Wolffsohn JS. Randomised masked clinical trial of the MGDRx EyeBag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1707-11.
- <sup>187</sup> Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf*. 2014;12(2):146-54
- <sup>188</sup> Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Tsubota K. Improvement of tear stability following warm compression in patients with meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506(Pt B):1149-52.
- <sup>189</sup> Goto E, Monden Y, Takano Y, Mori A, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Treatment of non-inflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(12):1403-7.
- <sup>190</sup> Greiner JV. A single LipiFlow® Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. *Curr Eye Res*. 2012;37(4):272-8.
- <sup>191</sup> Lam SM, Tong L, Duan X, et al. Longitudinal changes in tear fluid lipidome brought about by eyelid-warming treatment in a cohort of meibomian gland dysfunction. *Journal of Lipid Research*. 2014;55(9):1959-1969.
- <sup>192</sup> Olson MC, Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens*. 2003;29(2):96-9.
- <sup>193</sup> Pult H, Riede-Pult BH, Purslow C. A comparison of an eyelid-warming device to traditional compress therapy. *Optom Vis Sci*. 2012;89(7):E1035-41.
- <sup>194</sup> Purslow C. Evaluation of the ocular tolerance of a novel eyelid-warming device used for meibomian gland dysfunction. *Cont Lens Anterior Eye*. 2013;36(5):226-31.

- <sup>195</sup> Sim HS, Petznick A, Barbier S, et al. A Randomized, Controlled Treatment Trial of Eyelid-Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmology and Therapy*. 2014;3(1-2):37-48.
- <sup>196</sup> Amparo F, Schaumberg DA, Dana R. Comparison of Two Questionnaires for Dry Eye Symptom Assessment: The Ocular Surface Disease Index and the Symptom Assessment iN Dry Eye. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1498-1503.
- <sup>197</sup> Blackie CA, Carlson AN, Korb DR. Treatment for meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(4):306-13.
- <sup>198</sup> Benitez-Del-Castillo JM. How to promote and preserve eyelid health. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1689-98.
- <sup>199</sup> Arita R1, Fukuoka S, Morishige N. New Insights into the Lipid Layer of the Tear Film and Meibomian Glands. *Eye Contact Lens*. 2017. [Epub ahead of print]
- <sup>200</sup> Denoyer A, Rabut G, Baudouin C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1811-8.
- <sup>201</sup> Montés-Mico R, Alió JL, Charman WN. Postblink changes in the ocular modulation transfer function measured by a doublepass method. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4468 –73.
- <sup>202</sup> Ferrer-Blasco T, Garcia-Lazaro S, Montés-Mico R, et al. Dynamics changes in the air-tear film interface modulation transfer function. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:127–32.
- <sup>203</sup> Montés-Micó R, Cervino A, Ferrer-Blasco T, et al. Optical quality of the interface air-tear film following instillation of eye drops in dry eyes. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:935-40
- <sup>204</sup> Airiani S, Rozell J, Lee SM, Braunstein RE. The effect of lubricant eye drops on ocular wavefront aberrations. *J Refract Surg* 2005;21:709-15
- <sup>205</sup> Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL. Changes in ocular aberrations after instillation of artificial tears in dry-eye patients. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1649-52

- <sup>206</sup> Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1897-905
- <sup>207</sup> Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV, Holmes M, Korb DR. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci*. 2008;85(8):675-83.
- <sup>208</sup> McMonnies CW, Korb DR, Blackie CA. The role of heat in rubbing and massage-related corneal deformation. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35(4):148-54.
- <sup>209</sup> Liang Q1, Pan Z, Zhou M, Zhang Y, Wang N, Li B, Baudouin C, Labbé A. Evaluation of Optical Coherence Tomography Meibography in Patients With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea*. 2015;34(10):1193-9.
- <sup>210</sup> Montés-Mico R. Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005.;46(5):1615-9
- <sup>211</sup> Eom Y, Lee JS, Kang SY, Kim HM, Song JS. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(6):1104-1110.
- <sup>212</sup> Ray WA, O'Day DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26:1186-1188.
- <sup>213</sup> Ederer F. Shall we count numbers of eyes or numbers of subjects? *Arch Ophthalmol*. 1973;89:1-2.
- <sup>214</sup> Finis D1, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2013;32(12):1549-53.
- <sup>215</sup> Greiner JV. A single LipiFlow® Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. *Curr Eye Res*. 2012;37(4):272-8.
- <sup>216</sup> Greiner JV. Long-Term (3 Year) Effects of a Single Thermal Pulsation System Treatment on Meibomian Gland Function and Dry Eye Symptoms. *Eye Contact Lens*. 2016;42(2):99-107.

