



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

EFICACIA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO AL 0.4% Y GALACTOXILOGLUCANO AL 0.2% EN LA TERAPIA HORMONAL CONTRACEPTIVA

Alumna: Laura Cárdenas Nevado

Tutor: José María Sánchez González

Asignatura: Trabajo de Fin de Grado Experimental



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

DEPARTAMENTO DE FÍSICA DE LA MATERIA CONDENSADA

**EFICACIA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO AL 0.4% Y
GALACTOXILOGLUCANO AL 0.2% EN LA
TERAPIA HORMONAL CONTRACEPTIVA**

Alumna: Laura Cárdenas Nevado

Tutor: José María Sánchez González

Asignatura: Trabajo de Fin de Grado Experimental

En Sevilla, a 2 de septiembre de 2022

RESUMEN

El aparato lagrimal es el encargado de la secreción y el drenaje de las lágrimas. Las lágrimas están formadas por 3 capas, las cuales se equilibran para su correcto funcionamiento. Si se altera este equilibrio, puede presentarse el síndrome del ojo seco (SOS).

Se piensa que el uso de anticonceptivos orales aumenta la probabilidad de padecer SOS por las hormonas sexuales que presentan. Las lágrimas artificiales se usan para tratar este síndrome, las cuales intentan imitar a las lágrimas naturales. El ácido hialurónico es uno de los componentes más utilizados en las lágrimas artificiales por sus propiedades. El galactoxiloglucano es un polímero con propiedades mucoadhesivas. El objetivo de este estudio es verificar la efectividad de la combinación de ambos polímeros en usuarias de anticonceptivos orales.

Se divide la población muestral de 20 pacientes (40 ojos) en dos grupos randomizados y durante 6 semanas se someten a un tratamiento con lágrimas artificiales. El primer grupo utiliza la lágrima 1, que corresponde con la lágrima que contiene ambos polímeros y el segundo grupo utiliza la lágrima 2, que corresponde con la lágrima que contiene solo ácido hialurónico.

A ambos grupos se le realizan una serie de pruebas antes y después del tratamiento. Las pruebas son: medida de la agudeza visual, enrojecimiento bulbar, interferometría, altura de menisco lagrimal, NIBUT, meibografía, test de Schirmer, BUT y los cuestionarios OSDI y SPEED.

En los resultados se obtienen cambios significativos entre el pretratamiento y el postratamiento en el cuestionario OSDI, test de Schirmer y NIBUT; y no hay ningún cambio en las demás pruebas. Además, se observan unos mejores resultados en el grupo "lágrima 1" que en grupo "lágrima 2" en el postratamiento.

Se concluye que las lágrimas que contienen ambos polímeros en su composición mejoran la estabilidad lagrimal en personas que padecen del síndrome del ojo seco, pero no mejora el volumen lagrimal ni interviene en la capa lipídica de la lágrima.

Palabras claves: aparato lagrimal, lágrima, anticonceptivos orales, ácido hialurónico, galactoxiloglucano, lágrimas artificiales, síndrome del ojo seco.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	5
1.1	ANATOMÍA OCULAR.....	5
1.2	LA LÁGRIMA Y EL SISTEMA LAGRIMAL.....	7
1.3	LA TERAPIA HORMONAL CONTRACEPTIVA Y LA LÁGRIMA.....	9
1.4	LÁGRIMAS ARTIFICIALES.....	10
2	METODOLOGÍA.....	13
2.1	REDACCIÓN DEL ESTUDIO.....	13
2.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	13
2.3	POBLACIÓN MUESTRAL.....	13
2.4	MATERIALES.....	14
2.5	PROTOCOLO.....	15
2.6	ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	19
3	RESULTADOS.....	20
3.1	COMPARACIONES DE LOS DATOS DEMOGRÁFICOS.....	20
3.2	COMPARACIONES DE LAS PRUEBAS LAGRIMALES.....	20
4	DISCUSIÓN.....	25
4.1	COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	26
4.1.1	CUESTIONARIOS (OSDI Y SPEED).....	26
4.1.2	TEST INVASIVOS.....	27
4.1.3	TEST NO INVASIVOS.....	28
4.2	LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	31
4.3	FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	32
5	CONCLUSIONES.....	32
6	ANEXOS.....	33
7	BIBLIOGRAFÍA.....	35

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ANATOMÍA OCULAR

El sistema visual está compuesto por varios elementos: el globo ocular, los anejos y músculos extraoculares y la vía óptica (Figura 1).

Según Villaro (2021), el **globo ocular** es una estructura casi esférica que se encarga de recoger la información visual. Está dividida en 3 capas:

- La capa externa o esclerocorneal es una capa gruesa y resistente. Está constituida por la esclera, que actúa como soporte al globo e inserción de los músculos extraoculares; y la parte anterior de la córnea, que su función es principalmente óptica y protectora. La zona de unión de ambas se denomina limbo esclerocorneal. Además, la córnea y la esclera están recubiertas por una capa mucosa llamada conjuntiva bulbar.
- La capa media o uveal es una capa muy vascularizada y pigmentada. Está constituida por el iris, que es la encargada de controlar el paso de luz aumentando o disminuyendo el diámetro de la pupila; el cuerpo ciliar, que se encarga de la producción del humor acuoso (los procesos ciliares) y de la acomodación (la musculatura ciliar); y la coroides, que constituye la mayor parte de la úvea y su función es nutrir las capas de la retina.
- La capa interna la forma la retina. La retina está dividida en una porción no fotosensible (forma parte de la capa media) y otra fotosensible (comienza por la parte posterior de la ora serrata). La retina fotosensible recoge el estímulo luminoso y la transforma en un impulso nervioso que posteriormente es enviado al córtex visual por la **vía óptica**. La zona de mayor nitidez y percepción de colores de la visión es la fovea central, situada en la mácula, que a su vez se encuentra en la parte posterior de la retina.

Por otra parte, Kels et al. (2015) explican que el globo ocular se divide en 2 segmentos:

- El segmento anterior. A su vez, está dividido en dos cámaras: *cámara anterior*, que está limitada por la parte anterior de la córnea y la parte posterior del iris; y *cámara posterior*, que está limitada por la parte anterior del iris y la parte posterior del cristalino (actúa como lente convexa que ayuda a enfocar los rayos de luz hacia la retina). Ambas cámaras están comunicadas entre sí por la pupila y está relleno de humor acuoso, que es un líquido transparente que nutre la cara posterior de la córnea y el cristalino y mantiene la presión intraocular constante.

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

- El segmento posterior. Está limitada por la parte posterior del cristalino y la pared del globo. Se conoce también como *cámara vítrea* debido a que está rellena de humor vítreo, el cual es un gel transparente que da soporte al globo.

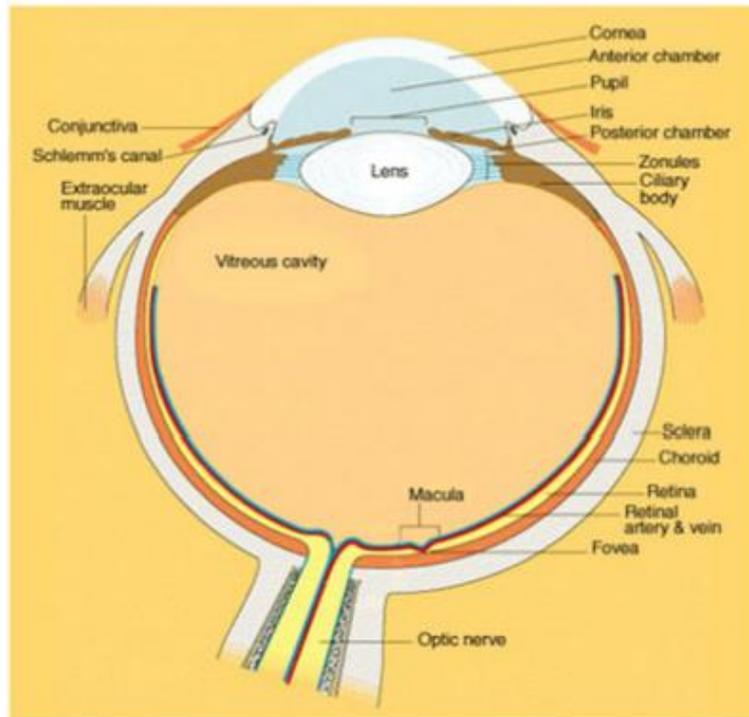


Figura 1. Esquema de las principales estructuras del globo ocular (Kels et al. 2015)

Los **músculos extraoculares** son una serie de músculos responsables de mover el globo en las diferentes posiciones de miradas. Estos músculos son 4 rectos (superior, inferior, lateral y medial) y 2 oblicuos (superior e inferior) (Kels et al. 2015).

Los **anejos oculares** lo constituyen:

- Los párpados. La función principal de los párpados es la protección del ojo ante agentes externos y la distribución de la lágrima por todo el globo ocular. Están formados por dos partes, una parte anterior recubierta por piel que permite la apertura y cierre de los ojos, y por una parte posterior revestida de una mucosa delgada y transparente llamada conjuntiva. En el borde de estos se encuentran las pestañas y algunas glándulas que forman parte del sistema lagrimal (Villaro, 2021).
- El aparato lagrimal lo forman dos sistemas, secretor y excretor, que se encargan de producir y drenar la lágrima gracias a una cadena hidráulica que forman los diferentes componentes del mismo (Serrano, 2010).

1.2 LA LÁGRIMA Y EL SISTEMA LAGRIMAL

Las lágrimas están formadas por un líquido incoloro que forman una película la cual cubre toda la córnea. Presenta un pH alcalino, una osmolaridad de 300 mOsm/l y una tensión superficial de 40 a 43.2 dina/cm. La película lagrimal tiene varias funciones: limpieza corneal, función óptica (mantiene la superficie corneal uniforme), nutre a la córnea, evita la deshidratación ocular y regula su temperatura y tiene función protectora contra gérmenes (la lágrima contiene lisozimas e inmunoglobulinas) (Pflugfelder and Stern, 2020).

Como explican Pflugfelder and Stern (2020), la película lagrimal está compuesta por 3 capas: la capa lipídica, la capa acuosa y la capa mucosa (Figura 2).

- La **capa lipídica** es la capa más externa y está formada por ésteres del colesterol y ceras. Es secretada por las glándulas de Meibomio, de Moll (glándulas sudoríparas) y de Zeiss (glándulas sebáceas). Las glándulas de Meibomio están situadas en el espesor de los tarsos y las glándulas de Moll y de Zeiss entre la raíz de las pestañas. La función principal de esta capa es evitar la excesiva evaporación acuosa de la lágrima. Las únicas glándulas que tienen inervación propia (inervación adrenérgica) son las glándulas de Moll. Sin embargo, las glándulas de Zeiss se activan por procesos hormonales o por vasodilatación, y para activar la secreción de las glándulas de Meibomio es necesario que el borde del párpado superior las exprima. Por ello, un parpadeo incompleto puede provocar una deficiencia en esta capa por no activar su secreción.
- La **capa acuosa** es la capa intermedia de la película y la más importante. Está formada por agua y en ella están disueltos iones, proteínas, glucosa, enzimas y glucoproteínas. Es secretada por la glándula principal, localizada en la parte superior y externa de la órbita, y por las glándulas accesorias (glándula de Krause y glándula de Wolfring), localizadas en el fondo de saco y en el borde superior tarsal. Esta capa está conectada con la capa mucosa, por lo que en ella también hay mucina, y por ello se puede subdividir en dos partes, como se observa en la Figura 2: una parte con más concentración de mucina (la parte más interna) y otra parte con menos concentración (la parte más externa). Las funciones de esta capa son humedecer la córnea y la conjuntiva, transportar los metabolitos y proporcionar defensa ante agentes externos.
- La **capa mucosa** es la capa más profunda de la película y está formada por mucopolisacáridos y glucoproteínas. Es secretada por las células caliciformes y por las glándulas pilosebáceas de Henle y de Manz. Es una capa muy delgada que se adhiere al epitelio corneal y se comunica con la capa acuosa mediante unos filamentos que forman

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

una red que hacen que la sujeten. Gracias a las propiedades de la mucina, le proporciona hidrofilia al epitelio corneal (sin mucina es hidrófobo) y mantiene hidratada la córnea.



Figura 2. Esquema de las capas de la película lagrimal en un ojo sano. Se diferencia la capa lipídica y la capa acuosa intercalada con la capa mucínica. Se observa en la capa acuosa la concentración de mucina en mayor proporción hacia el epitelio corneal (Mayorga, 2008).

Serrano (2010) plantea que las lágrimas se producen y se drenan gracias al aparato lagrimal (Figura 3), que se compone de dos sistemas: el sistema secretor y el sistema excretor.

- El **sistema secretor** está constituido por la glándula principal, que es la que produce el mayor volumen de secreción lagrimal y las glándulas accesorias, las cuales secretan aproximadamente un 10% del volumen lagrimal.
- El **sistema excretor** se encarga de la evacuación de la lágrima por las fosas nasales. Está formado por los puntos lagrimales (situados en el borde libre de los párpados), los canalículos, el saco lagrimal y conducto lácrimo-nasal.

El flujo lagrimal comienza con su secreción gracias a la glándula principal y las accesorias. Baña toda la córnea hasta llegar a los puntos lagrimales, pasa por los canalículos hasta llegar al saco lagrimal y en este punto, desemboca en las fosas nasales (Serrano, 2010).

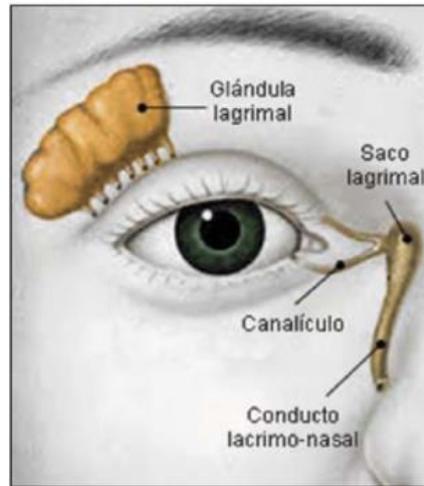


Figura 3. Estructura del sistema lagrimal (Serrano, 2010)

Las capas de la lágrima deben permanecer en equilibrio y la alteración de una de estas puede provocar el Síndrome de Ojo Seco (SOS). El SOS es una enfermedad crónica caracterizada por discomfort ocular, sensación de sequedad, irritación y fluctuación de la visión. Puede ser a causa de una deficiencia de la capa lipídica, por lo que la lágrima se evaporará más rápido (ojo seco de tipo evaporativo); por una deficiencia en la producción de la capa acuosa, por lo que no habrá suficiente cantidad de agua (ojo seco de tipo acuodeficiente); o por una alteración en la capa mucosa (Serrano, 2010).

El SOS causa un cambio en la osmolaridad de la lágrima, pasa de tener una osmolaridad normal a ser hiperosmótica. Lemp et al. (2007) explica que, al disminuir la cantidad de agua a causa de una deficiencia acuosa y/o evaporativa, aumenta la concentración de soluto. Se ha empezado a considerar que la hiperosmolaridad es una de las causas de la irritación e inflamación de los ojos.

1.3 LA TERAPIA HORMONAL CONTRACEPTIVA Y LA LÁGRIMA

En la actualidad, muchas mujeres utilizan métodos anticonceptivos como los dispositivos intrauterinos (DIU), implantes anticonceptivos, parches o los anticonceptivos orales, los cuales pueden ser solo con progestina o combinada con estrógenos. Más de 100 millones de mujeres en todo el mundo usan métodos anticonceptivos hormonales, y 93 millones de ellas usan los anticonceptivos orales.

Según Moschos and Nitoda (2017), la acción de la progesterona está regulada por sus receptores, aunque comparten receptores con otros elementos como los estrógenos, andrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides, ya que comparten un alto nivel de similitud

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

estructural y funcional. Es responsable de la implantación embrionaria y protege al miometrio y endometrio (lo prepara para un posible embarazo), mientras que la progestina es un progestágeno sintético que se encarga de suprimir la ovulación.

Incluso los estrógenos también juegan un papel importante en los anticonceptivos orales combinados. Moschos and Nitoda (2017) plantea que la función de los estrógenos es regular el sangrado y las alteraciones de las secreciones y estructuras celulares del endometrio. Además, inhibe la hormona foliculoestimulante, la cual ayuda a controlar el ciclo menstrual y la producción de óvulos.

Las hormonas sexuales influyen significativamente en las alteraciones en la superficie ocular. Es por ello por lo que se está empezando a considerar que las mujeres sufren más disconfort visual que los hombres y tienen mayor tendencia a padecer el SOS. Puede ser debido a que los estrógenos causan una disminución de lípidos y de la producción de glándulas sebáceas, por lo que la capa lipídica de la lágrima se vería afectada. Aunque también se piensa que no se asocia solo con los estrógenos, sino que los andrógenos y otras hormonas sexuales influyen en la fisiopatología del SOS y podría explicar la mayor parte de las diferencias en el tejido lagrimal relacionadas con el género (Chen et al. 2013).

Un estudio realizado por Schaumberg et al. (2001) analizó a las mujeres que nunca habían usado anticonceptivos orales y las que fueron usuarias durante el periodo de estudio, y observó que las mujeres que tomaron anticonceptivos orales tenían mayor prevalencia a padecer el SOS. Sin embargo, los autores no pudieron demostrar que era exclusivamente a causa de la toma de anticonceptivos orales debido a que existen varios factores de riesgos asociados al ojo seco, como medicamentos o afecciones médicas. Por ello, He et al. (2021) propone que el uso de anticonceptivos orales puede ser un factor de riesgo, pero la relación entre su uso y el SOS sigue siendo discutible.

Uno de los tratamientos más frecuentes que son usados para disminuir la sintomatología de este síndrome, cuando no es severo, es el uso de lágrimas artificiales.

1.4 LÁGRIMAS ARTIFICIALES

Las lágrimas artificiales son un producto farmacéutico/sanitario que se administran por vía oftálmica en el epitelio conjuntival. El objetivo de las lágrimas artificiales es proporcionar un producto equivalente a las lágrimas naturales. Sin embargo, ninguna lágrima artificial puede replicar exactamente la lágrima natural porque se desconocen todos sus componentes, pero

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

intentan imitar sus características fisicoquímicas como la presión osmótica, tensión superficial, pH y lubricidad/viscosidad (Torras Sanvicens and Moreno Ferrer, 2006).

Torras Sanvicens and Moreno Ferrer (2006) expone que la presencia de polímeros u otras sustancias en la formulación de las lágrimas artificiales define sus propiedades lubricantes, humectantes y mucoadhesivas, constituyendo el verdadero principio activo de las lágrimas. Además, puede presentar también conservantes, dependiendo de si el envase es en monodosis o multidosis.

Es importante que las lágrimas artificiales imiten las propiedades fisicoquímicas de la lágrima natural (osmolaridad, tensión superficial, pH alcalino y viscoelasticidad). La lágrima ideal debe tener buena tolerancia, alto tiempo de contacto, alta afinidad por la superficie conjuntival y baja viscosidad. Vico et al. (2005) explica que se han fabricado lágrimas artificiales con alta viscosidad para aumentar la permanencia de la misma en la superficie ocular, pero son menos tolerados porque provocan peor calidad visual (visión borrosa). Igualmente, algunos usuarios aceptan su uso por el beneficio de obtener mayor comodidad durante más tiempo. Además, las lágrimas artificiales deben ser lo menos tóxicas posible, y para ello, lo ideal es fabricarlas sin conservantes (cuanto mayor es el tiempo de contacto de una lágrima con conservantes, mayor son los efectos tóxicos que pueden provocar en el ojo).

Uno de los componentes más usados en la fabricación de lágrimas artificiales es el **ácido hialurónico** comercializado al 0.1%, 0.15% o 0.18%. El ácido hialurónico (Figura 4) es un mucopolisacárido no newtoniano (la viscosidad es variable según la superficie y el movimiento) con tensión superficial baja, lo que le permite que la solución se mantenga por mayor tiempo en la superficie ocular. Este polímero presenta propiedades cicatrizantes y antiinflamatorias, por lo que también ayuda en los procesos de cirugía refractiva (Torras Sanvicens and Moreno Ferrer, 2006).

El SOS provoca una hiperosmolaridad en la lágrima, la cual puede ser equilibrado con una solución hipotónica, restaurando la isoosmolaridad de la misma. Para ello, se ha elaborado una solución hipotónica de ácido hialurónico al 0.4%, la cual hace que, aparte de restaurar la isoosmolaridad, disminuya la tensión superficial y, por ende, aumente el contacto con la superficie del ojo (Troiano and Monaco, 2008).

El **galactoxiloglucano** (Figura 4) es un polisacárido procedente de las semillas de tamarindo (*Tamarindus indica*), la cual es una fruta tropical que proviene de África. El polisacárido de semilla de tamarindo crea una capa protectora que proporciona más tiempo de contacto en la superficie corneo-conjuntival. Se cree que es debido a que el galactoxiloglucano presenta una

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

gran similitud a la estructura química de la mucina, como la MUC1. La mucina le proporciona al epitelio corneal hidrofilia y adhesión a las otras capas de la película, por lo que una lágrima artificial fabricada con este polímero va a ayudar a extenderse mejor por la superficie ocular y a adherirse mejor en ella (Rolando and Valente, 2007).

En un estudio comparativo de Rolando and Valente (2007) se ha comprobado que el galactoxiloglucano al 0.5% o al 1% son comparables al ácido hialurónico al 0.2%. En este estudio se demostró que el tratamiento con polisacárido de semilla de tamarindo produce una tolerabilidad óptima e incluso podría, durante un período de tiempo, producir mejora en la estabilidad de la película lagrimal.

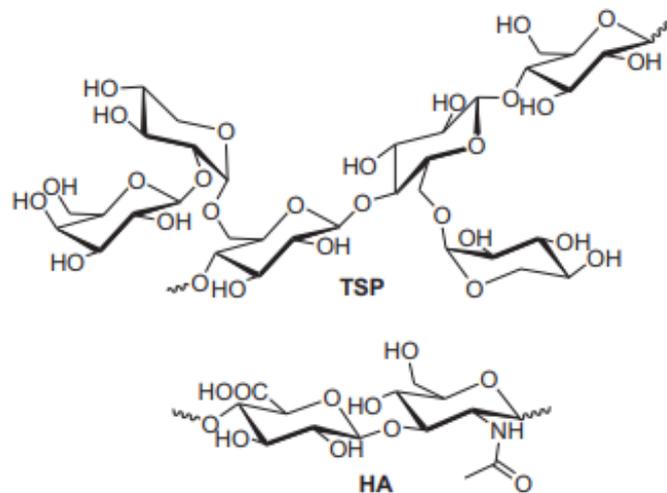


Figura 4. Estructuras del galactoxiloglucano (TSP) y del ácido hialurónico (HA) (Uccello-Barretta et al., 2013)

Una de las principales desventajas de las soluciones de ácido hialurónico comerciales es la poca estabilidad y rápida degradabilidad. Algunos autores como Uccello-Barretta et al. (2013) presumen que la combinación del ácido hialurónico junto al polisacárido de semilla de tamarindo en lágrimas artificiales proporciona una acción sinérgica aumentando significativamente la estabilidad del ácido hialurónico en la superficie ocular.

Según Barabino et al. (2013), se han realizado varias pruebas con técnicas de resonancia magnéticas y se ha demostrado que la combinación del galactoxiloglucano en solución junto al ácido hialurónico provocan cambios en la conformación estructural. Este hecho produce un efecto sobre la capacidad de la solución a permanecer más tiempo en contacto con la superficie y, en algunas relaciones de concentración, resulta ser notablemente mejor que la mostrada por los dos compuestos por separados.

La combinación de ambos polímeros podría tener un papel importante en el SOS, por lo que el objetivo de este estudio es comprobar la eficacia de la combinación del ácido hialurónico al 0.4% junto con el galactoxiloglucano al 0.2% en pacientes que están sometidos a un tratamiento de terapia hormonal contraceptiva.

2 METODOLOGÍA

2.1 REDACCIÓN DEL ESTUDIO

Para la redacción de este estudio se ha realizado una búsqueda de información en páginas como Pubmed, Dialnet y libros y artículos electrónicos desde febrero de 2022 hasta septiembre de 2022. En estas páginas se buscó palabras claves como “sistema visual”, “aparato lagrimal”, “lágrima”, “ojo seco”, “lágrimas artificiales”, “anticonceptivos orales”, “ácido hialurónico”, “galactoxiloglucano”, “semillas de tamarindo” con el fin de encontrar la información adecuada al estudio. Además, estas palabras se buscaron en inglés para aumentar el rango de información con la estrategia booleana, es decir, buscando las palabras claves entrecomilladas y entre las ellas poner AND u OR para concretar la búsqueda.

2.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio presenta el permiso ético aprobado por el *Comité de Ética de la Junta de Andalucía*.

Todo el estudio sigue la normativa según los principios establecidos en la ***Declaración de Helsinki de la AMM***. Además, con el fin de velar por la seguridad de las pacientes, se ha redactado un consentimiento informado en el que se explica de forma detallada la finalidad del estudio, su participación de forma voluntaria y la protección, tanto de salud física como de datos de las pacientes sometidos al mismo.

2.3 POBLACIÓN MUESTRAL

La búsqueda de la población muestral se llevó a cabo de forma randomizada con criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, se seleccionaron 20 personas que cumplían estos criterios.

Los **criterios de inclusión** incluyen mujeres que tomen anticonceptivos orales, de edad comprendida en 18 a 30 años y personas que noten alguna sintomatología de ojo seco.

Los **criterios de exclusión** incluyen mujeres que tomen otro tipo de anticonceptivo, padecer alguna patología sistémica que altere la lágrima o alguna patología ocular, presentar alguna intervención ocular, ser usuaria de lentes de contacto y seguir un tratamiento oftalmológico que altere la estabilidad de la lágrima.

Este estudio clínico es un proyecto piloto de un estudio con mayor población muestral que se está llevando a cabo en el grupo de investigación de Ciencias de la Visión (CIVIUS) de la Universidad de Sevilla.

2.4 MATERIALES

Los materiales utilizados para este estudio fueron los siguientes:

- Autorrefractómetro: Es un instrumento óptico que realiza la refracción objetiva y la queratometría del paciente (Davies et al. 2003). En este estudio se ha utilizado solo para la refracción objetiva de la paciente si no portaba gafas.
- Frontofocómetro: Es un instrumento óptico que se usa para obtener la prescripción de las gafas del paciente. Existen dos tipos, el manual y el automático (Cordero, 2016). En este estudio se ha utilizado el frontofocómetro automático.
- Pantalla de optotipos: Es una pantalla digital en la cual se proyectan letras, números o dibujos de un tamaño específico que sirve principalmente para obtener la graduación y la AV del paciente (Daiber and Gnugnoli, 2021).
- Ocluser: Es una paleta de plástico traslúcida que se utiliza para ocluir el ojo.
- Fluoresceína: Es un tinte de color amarillo que se utiliza para teñir la superficie ocular. Se utiliza la lámpara de hendidura con el filtro azul para estudiar la superficie ocular del paciente. Puede ser en gotas o en tiras, y en este caso se ha utilizado en tiras, por lo que era necesario el uso de solución única para mojar la tira.
- Test de Schirmer: Es un papel absorbente milimetrado de 35 x 5 mm de dimensión que se utiliza para realizar la prueba de Schirmer (Tian et al. 2016).
- Lámpara de hendidura: Este instrumento óptico permite comprobar la salud ocular del paciente, ayudar en la adaptación y seguimiento de lentes de contacto, realizar pruebas lagrimales y otras gestiones similares (Martin, 2018). El uso que se ha dado a este instrumento en este estudio es para realizar la prueba de tiempo de rotura lagrimal (Break-up time, BUT), que se explicará en el siguiente punto.

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

- OSA[®], Ocular Surface Analyzer (SBM, Italia): Es un novedoso instrumento óptico que es capaz de analizar las diferentes capas de la lágrima (lipídica, acuosa y mucínica) para poder diagnosticar el tipo de SOS que pueda padecer el paciente y proporcionarle el mejor tratamiento (Figura 5). Las pruebas que se pueden hacer con este instrumentos son: interferometría, altura de menisco, tiempo de rotura no invasivo (Non Invasive Break-up Time, NIBUT), meibografía, clasificación de blefaritis, clasificación del enrojecimiento ocular, pupilometría y medida del blanco a blanco (white-to-white, WTW) (SBM Sistemi, 2018).

Las pruebas que se han realizado con OSA[®] para el desarrollo de este estudio son los siguientes: interferometría, menisco lagrimal, NIBUT y clasificación del enrojecimiento ocular. Estas pruebas serán explicadas en el siguiente punto.



Figura 5. *Ocular Surface Analyzer, OSA[®] (SBM Sistemi, 2018)*

- Lágrimas artificiales: En este estudio se han seleccionado dos tipos de lágrimas, ambas en formato multidosis de 10ml, pero con compuestos diferentes. La “lágrima 1” contiene ácido hialurónico al 0.4% y galactoxiloglucano al 0.2%, que corresponde con la lágrima del estudio; y la “lágrima 2” contiene ácido hialurónico al 0.4%, que corresponde con la lágrima control.

2.5 PROTOCOLO

Las pacientes fueron examinadas para comprobar que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. A continuación, debían firmar el consentimiento informado de forma digital y una vez firmado, se llevaron a cabo las siguientes pruebas en este orden (primero pruebas no invasivas y luego pruebas invasivas) para no alterar la estabilidad lagrimal:

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

- **Agudeza Visual (AV).** Para comprobar la AV de la población, si la persona era portadora de gafas, se obtenía la AV de la paciente con la graduación de la gafa en la pantalla de optotipos. Si no era portadora de gafas, se obtenía la AV sin corrección. Se realizaba de forma monocular usando el ocluser. El valor normal es de AV = 1 (Daiber and Gnugnoli, 2021).
- **Enrojecimiento bulbar.** Para comprobar el enrojecimiento de la superficie ocular se ha utilizado el instrumento OSA®. Se tomaba a la paciente una fotografía de toda la superficie ocular de ambos ojos. En él se puede comprobar la intensidad del enrojecimiento según la tabla de Efron (Figura 6) que viene en el mismo programa de OSA®.
La clasificación está enumerada del 0 al 4 según la intensidad, siendo 0 un valor normal y 4 un valor severo.

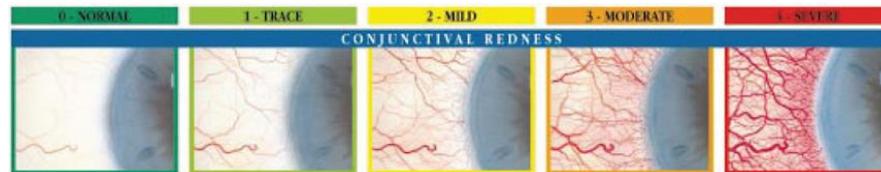


Figura 6. Clasificación del enrojecimiento conjuntival según Nathan Efron (Efron, 2004)

- **Interferometría.** Como explican Wolffsohn et al. (2017), la interferometría es una técnica que estudia el movimiento y patrón de la capa lipídica de la película lagrimal (Figura 7). Gracias a esta técnica se puede estudiar la estabilidad lagrimal y el grosor de la capa lipídica.
Para llevar a cabo la interferometría, se toma una secuencia de varios segundos a la paciente mientras parpadea con el instrumento OSA® y en el mismo instrumento se comprueba el patrón de la capa lipídica comparándolo con 5 grados de movimiento y grosor. Está enumerado del 0 al 4, donde el 0 es escaso grosor y el 4 es excesivo grosor.



Figura 7. Interferometría (fuente propia)

- **Menisco lagrimal.** La medida del menisco lagrimal proporciona información sobre el volumen de la lágrima. En este caso se ha estudiado la regularidad, la altura y la forma con el instrumento OSA[®], pero también se puede usar la lámpara de hendidura (Bron et al. 2017). Con OSA[®] se toma una fotografía de ambos ojos de la paciente y el mismo instrumento toma la altura del menisco de forma cuantitativa y exacta (Figura 8). Tian et al. (2016) propone que el menisco lagrimal debe ser regular en toda la hendidura inferior y su altura debe estar entre 0.1 y 0.2 mm.

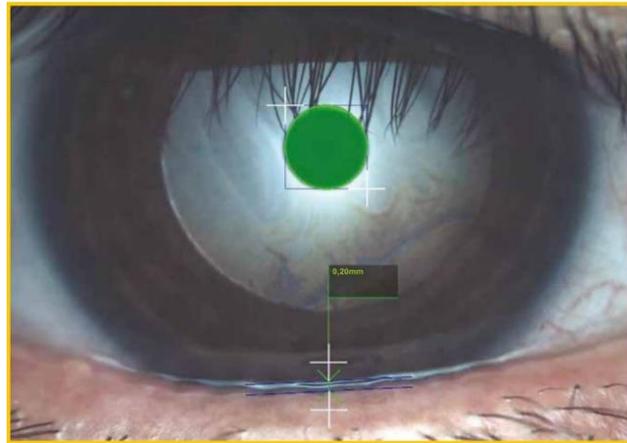


Figura 8. Medida de la altura del menisco lagrimal (fuente propia)

- **NIBUT.** El tiempo de rotura lagrimal no invasivo (NIBUT) podría ser la técnica más popular, ya que de manera no invasiva puede comprobar el tiempo que tarda la lágrima en romper mediante los discos de Plácido o las miras del queratómetro (Wolffsohn et al. 2017). Se puede realizar con un queratómetro, topógrafo e incluso con el instrumento OSA[®], que es el que se ha usado para este estudio.

La paciente debe parpadear un par de veces y luego permanecer sin parpadear hasta que aguante o hasta que el profesional vea los discos de Plácido distorsionados (en este momento es cuando se ha roto la lágrima). Para captar el tiempo exacto, se toma una secuencia de varios segundos y el instrumento posteriormente lo analizará y determinará el tiempo de rotura lagrimal.

Según los valores normativos del tiempo de rotura lagrimal, ya sea el método invasivo o no invasivo, es de 10 segundos aproximadamente.

- **Meibografía.** La meibografía permite analizar el estado de las glándulas de Meibomio de manera no invasiva mediante una fotografía en blanco y negro e iluminada con una luz infrarroja (Figura 9). Además de observar su morfología, se puede cuantificar la cantidad de pérdida que puede llegar a tener la paciente (Wolffsohn et al. 2017).

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

Para realizar la fotografía, es necesario evertir tanto el párpado superior como el inferior. Se toma la fotografía y posteriormente será analizada por el programa dado, el cual proporciona de forma cuantitativa la cantidad de pérdida que tiene la paciente en ambos ojos.

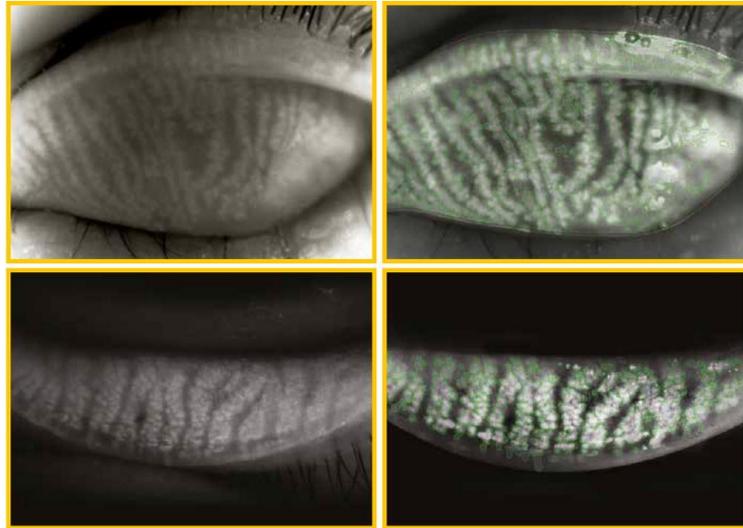


Figura 9. Meibografía (fuente propia)

- **Test de Schirmer.** El test de Schirmer es una prueba invasiva que mide la cantidad de lágrima que puede secretar las glándulas lagrimales. Se le coloca a la paciente el test en el tercio lateral del fórnix inferior y durante 5 minutos debe mantener los ojos cerrados con el papel puesto. Una vez pasados los 5 minutos, se observa la cantidad mojada. Un ojo sano debe tener una humectación de 15 mm aproximadamente (Tian et al. 2016).
- **BUT.** El tiempo de rotura lagrimal (BUT) es una técnica invasiva que proporciona el tiempo que tarda la lágrima en romper desde el último parpadeo. Consiste en la instilación de fluoresceína a la paciente y con la lámpara de hendidura y el filtro de luz azul se estudia cuánto tarda en romperse la lágrima.
La paciente debe parpadear un par de veces y permanecer sin parpadear hasta que aguante o el profesional observe unas pequeñas manchas negras en la superficie ocular. Los valores normales son los superiores a 10 segundos, como en el NIBUT (Wolffsohn et al. 2017).
- **Test OSDI (Ocular Surface Disease Index).** El test OSDI (Anexo 1) es un cuestionario para determinar la frecuencia de la sintomatología del ojo seco que pueda padecer la paciente en diferentes situaciones. Se debe contestar enumerando del 0 al 4 la frecuencia que puede notar la sintomatología, siendo 0 “en ningún momento” y 4 “en todo momento”.

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

Una vez contestado, se suman los puntos obtenidos y según la puntuación total se clasifica en normal OSDI (hasta 13 puntos), OSDI leve a moderado (de 13 a 22 puntos) y OSDI moderado a grave (de 23 a 48 puntos).

- **Test SPEED (Standard Patient Evaluation of Eye Dryness).** El test SPEED (Anexo 2) es un cuestionario en el cual, mediante varias preguntas relacionadas la frecuencia y la gravedad de la sintomatología del ojo seco (sensación de ojo seco, irritación, quemazón y fatiga ocular), se determina cuánto puede notar el ojo seco la paciente. Se puntúa del 0 al 4, siendo 0 “ningún problema” y 4 “no tolerable”. Según afirma Asiedu et al. (2017), una puntuación mayor o igual a 6 se considera sintomatología de sequedad ocular.

Tras la realización de las pruebas, la población estuvo con el tratamiento de lágrimas artificiales durante 6 semanas siguiendo la posología indicada (una gota en cada ojo dos veces al día).

Para la selección de la lágrima, se utilizó una tabla de números randomizada para hacer la aleatorización de la muestra en dos grupos de estudio. De esta forma se le proporcionó a la mitad de la población la “lágrima 1” y a la otra mitad de la población la “lágrima 2”.

Una vez pasadas las 6 semanas, se repitieron las pruebas excepto la meibografía, con el fin de observar cómo ha influido ambas lágrimas artificiales en la estabilidad lagrimal de las pacientes.

2.6 ANALISIS DE LOS DATOS

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS 25 para Windows (SPSS Science, Chicago, United States). La normalidad de los datos se comprobó mediante la prueba de ShapiroWilk.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los datos, mostrándose la frecuencia absoluta y el porcentaje de cada una de las categorías de las variables cualitativas estudiadas y la media y la DT, o en su defecto la mediana y el rango intercuartílico (RIC) en las variables cuantitativas. En dichos análisis, en las variables que se ajustaron a la normal usamos la prueba T-Student o t de Welch, según fue necesario, y para las variables que no se ajustaron a la normal se empleó la prueba U de Mann-Whitney.

Se analizó la relación existente entre las variables. Para ello se determinó el valor del coeficiente R de Pearson y se llevó a cabo un análisis de regresión lineal simple, mostrándose los valores del coeficiente de determinación R² y el coeficiente no estandarizado B. Todos los test estadísticos fueron realizados considerando un intervalo de confianza del 95% (IC) ($p < 0.05$).

3 RESULTADOS

3.1 COMPARACIONES DE LOS DATOS DEMOGRÁFICOS

En la Tabla 1 aparecen los datos demográficos (edad, esfera, cilindro, eje y AV) de las pacientes del estudio. Se ha distribuido en dos grupos: el primer grupo se denomina “lágrima 1”, que corresponde con el grupo que han estado con el tratamiento de la lágrima que contiene ácido hialurónico al 0.4% y galactoxiloglucano al 0.2%; y el segundo grupo se denomina “lágrima 2”, que corresponde con el grupo que han estado con el tratamiento de la lágrima que contiene solamente ácido hialurónico al 0.4%.

La población muestral es de 20 personas, pero se ha medido cada ojo de forma independiente, por lo que la frecuencia total del estudio es de 40 ojos y cada grupo está formado por 20 ojos.

Tabla 1. Comparación de edad, graduación (esfera, cilindro y eje) y AV según el grupo

	LÁGRIMA 1	LÁGRIMA 2	P VALOR
EDAD	21.90 ± 0.97 (21 – 23)	21.50 ± 1.05 (20 – 23)	0.25
ESFERA	-0.80 ± 2.81 (-8.50 – +3.25)	-1.08 ± 1.51 (-3.50 – +1.00)	0.34
CILINDRO	-0.64 ± 0.86 (-3.75 – 0)	-0.63 ± 0.79 (-2.25 – -0.25)	0.65
EJE	92.53 ± 60.92 (2 – 170)	92.60 ± 68.13 (12 – 180)	0.64
AV	1.09 ± 0.10 (1.0 – 1.2)	1.08 ± 0.10 (1.0 – 1.2)	0.75

Ninguna de las variables tiene diferencia estadísticamente significativa. Igualmente, estos datos no nos proporcionan información sobre la calidad de la lágrima.

3.2 COMPARACIONES DE LAS PRUEBAS LAGRIMALES

En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos en las pruebas lagrimales que se han realizado. Se ha dividido en dos grupos (lágrima 1 y lágrima 2) y, a su vez, está dividida en dos fases: pretratamiento (1ª fase) y postratamiento (2ª fase).

Cada grupo está formado por 20 ojos, como en el caso de la Tabla 1.

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

Tabla 2. Comparación de los resultados obtenidos en las pruebas lagrimales en el pretratamiento y postratamiento según el grupo

		LÁGRIMA 1	LÁGRIMA 2	P VALOR
PRETRATAMIENTO	TEST OSDI	22.15 ± 12.91 (2.5 – 39)	28.85 ± 12.53 (12 – 52)	0.16
	TEST SPEED	8.70 ± 5.25 (0 – 14)	9.80 ± 2.67 (5 – 14)	0.87
	TEST SCHIRMER	14.95 ± 9.96 (0 – 35)	22.30 ± 5.21 (15 – 35)	< 0.01
	BUT	10.00 ± 3.06 (5 – 15)	8.10 ± 1.65 (5 – 11)	< 0.05
	ENROJECIMIENTO BULBAR	0.60 ± 0.50 (0 – 1)	0.70 ± 0.47 (0 – 1)	0.51
	INTERFEROMETRÍA	1.65 ± 1.04 (0 – 4)	1.35 ± 0.81 (0 – 3)	0.43
	MENISCO LAGRIMAL	0.18 ± 0.05 (0.11 – 0.28)	0.19 ± 0.04 (0.13 – 0.25)	0.46
	FNIBUT	4.28 ± 1.06 (0.36 – 5.64)	4.51 ± 0.79 (3.07 – 5.93)	0.82
	MNIBUT	13.13 ± 4.85 (4.78 – 20.80)	11.56 ± 3.74 (5.21 – 18.04)	0.22
	MEIBOGRAFÍA SUPERIOR	27.72 ± 13.21 (5.40 – 49.40)	32.78 ± 5.67 (21.40 – 42.80)	0.16
	MEIBOGRAFÍA INFERIOR	37.52 ± 16.91 (1.90 – 76.60)	31.09 ± 8.87 (19.30 – 45.40)	0.26
POSTRATAMIENTO	TEST SCHIRMER	14.35 ± 7.93 (5 – 30)	12.40 ± 4.06 (6 – 20)	0.83
	BUT	11.00 ± 2.22 (8 – 14)	8.70 ± 1.84 (6 – 12)	< 0.05
	TEST OSDI	6.00 ± 3.40 (1 – 12)	15.40 ± 3.68 (10 – 22)	< 0.01
	TEST SPEED	4.80 ± 1.70 (2 – 8)	9.20 ± 1.64 (6 – 12)	< 0.01
	ENROJECIMIENTO BULBAR	0.60 ± 0.50 (0 – 1)	0.50 ± 0.51 (0 – 1)	0.53
	INTERFEROMETRÍA	1.55 ± 0.61 (0 – 2)	1.35 ± 0.67 (0 – 2)	0.32
	MENISCO LAGRIMAL	0.17 ± 0.03 (0.10 – 0.21)	0.19 ± 0.03 (0.12 – 0.22)	0.10
	FNIBUT	6.02 ± 0.56 (5.12 – 6.96)	5.01 ± 0.65 (4.02 – 6.23)	< 0.01
	MNIBUT	16.83 ± 4.33 (7.34 – 21.70)	13.73 ± 2.51 (8.40 – 16.60)	< 0.05

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

En la fase del **pretratamiento** existen diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de test Schirmer y BUT. Sin embargo, no existen diferencias significativas en las pruebas de test OSDI, test SPEED, enrojecimiento bulbar, interferometría, medida de la altura de menisco lagrimal, FNIBUT (el primer momento en el que se distorsionan las miras del OSA®), MNIBUT (momento de la rotura lagrimal) y meibografía superior e inferior.

En la fase del **postratamiento** existen diferencias estadísticamente significativas en las pruebas BUT, test OSDI, test SPEED, FNIBUT y MNIBUT. En cambio, no existen diferencias significativas en el test Schirmer, enrojecimiento bulbar, interferometría y medida de la altura de menisco lagrimal.

Con el fin de estudiar la acción de ambas lágrimas en las pacientes, se comparan los resultados de la primera fase y de la segunda fase en cada prueba lagrimal:

- Test OSDI. En ambos grupos ha bajado la media en el postratamiento, pero la diferencia es más notoria en la lágrima 1. Además, la máxima de ambos también ha bajado significativamente (Figura 11). El *P valor* entre el pretratamiento y el postratamiento es < 0.01 , por lo que sí existe diferencia significativa.

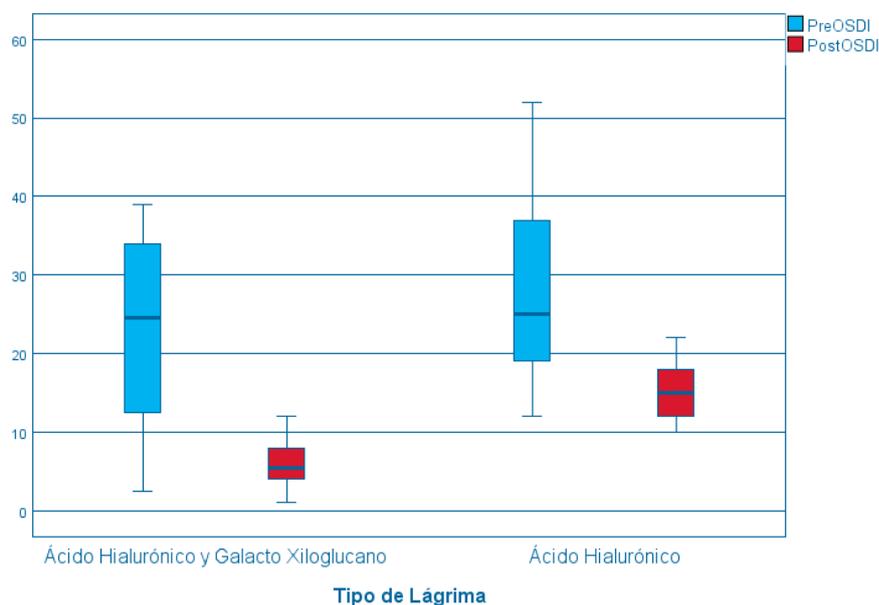


Figura 11. Diagrama de cajas y bigotes representando los datos de test OSDI de ambos grupos de pacientes

- Test SPEED. En ambos grupos ha bajado la media en el postratamiento, pero en la lágrima 1 la diferencia es mayor. También ha bajado ambas máximas. Entre ambas fases no hay diferencia ya que *P valor* = 0.38.

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

- Test de Schirmer. Al observar la media de ambas fases, se puede decir que son prácticamente iguales en la lágrima 1, pero el mínimo ha subido ligeramente. Sin embargo, en la lágrima 2 el postratamiento ha disminuido con respecto al pretratamiento. Además, entre el pretratamiento y el postratamiento existe diferencia estadísticamente significativa ($P \text{ valor} < 0.01$).
- BUT. En ambos grupos ha subido la media en el postratamiento, pero la mínima y la máxima de la lágrima 1 son más altas en ambas fases (Figura 10). Entre el pretratamiento y el postratamiento no existe diferencia ($P \text{ valor} = 0.34$).

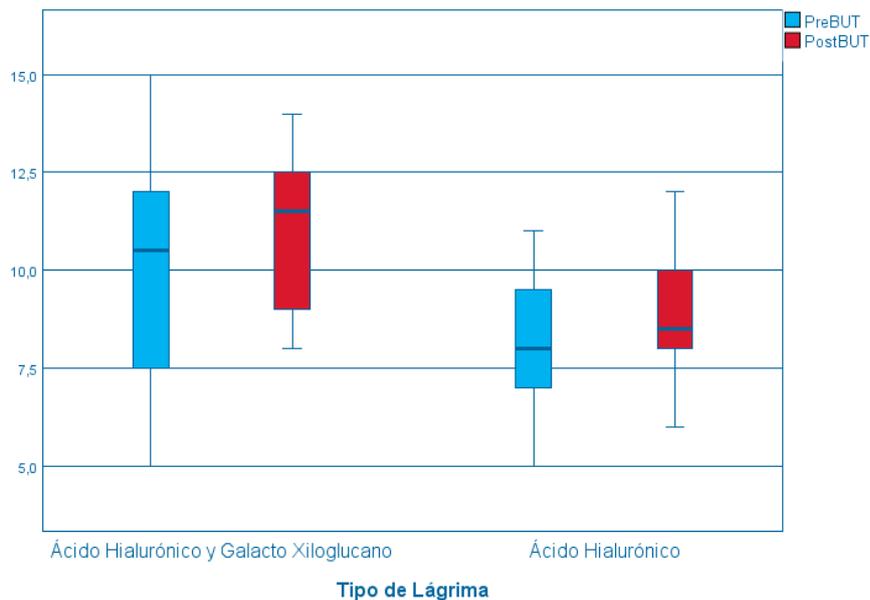


Figura 10. Diagrama de cajas y bigotes representando los datos de BUT de ambos grupos de pacientes

- Enrojecimiento bulbar. La media del postratamiento ha bajado ligeramente en la lágrima 2. En cambio, en la lágrima 1 ha permanecido igual. El $P \text{ valor} = 0.1$ entre el pretratamiento y el postratamiento, por lo que no hay diferencia.
- Interferometría. En la lágrima 1 la media ha permanecido igual, pero la máxima ha bajado. En la lágrima 2 también se ha mantenido igual. No hay diferencia entre ambas fases ($P \text{ valor} = 0.93$).
- Altura de menisco lagrimal. En ambos grupos ha subido ligeramente la media, pero es insignificante. Entre ambas fases no existe diferencia estadísticamente significativa ($P \text{ valor} = 0.84$).

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

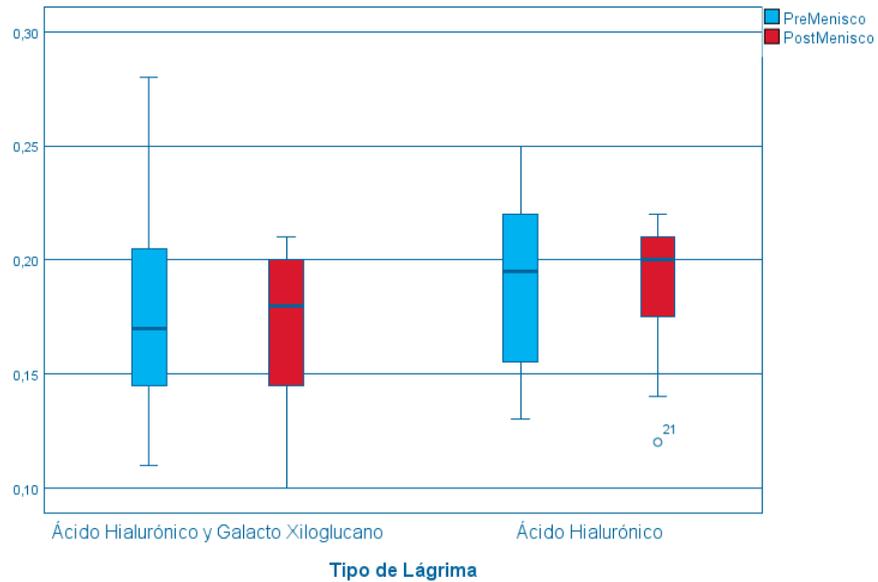


Figura 12. Diagrama de cajas y bigotes representando los datos de la altura de menisco lagrimal de ambos grupos de pacientes

- FNIBUT. En ambos grupos ha aumentado la media en el postratamiento, pero en la lágrima 1 el cambio es mucho más significativo que en la lágrima 2. Además, tanto la mínima como la máxima han aumentado en ambos casos (Figura 13). Entre el pretratamiento y el postratamiento hay diferencia significativa ($P \text{ valor} < 0.05$).

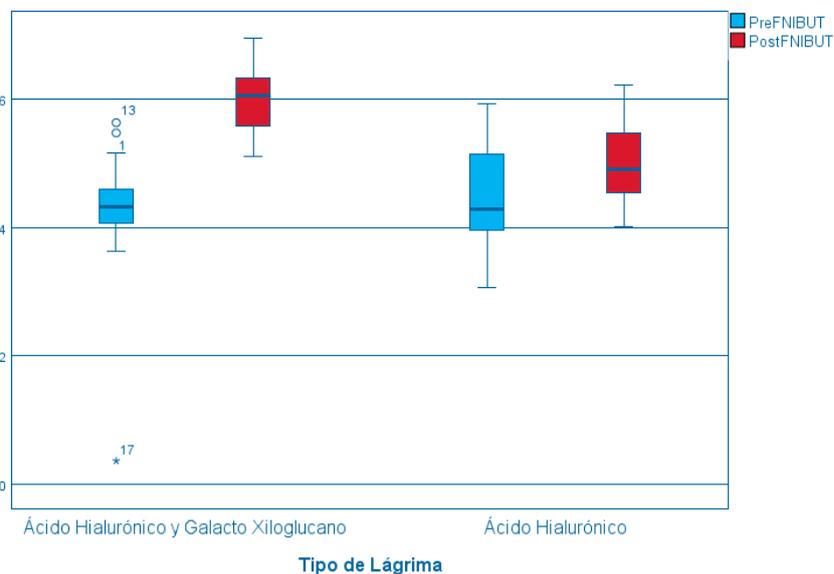


Figura 13. Diagrama de cajas y bigotes representando los datos de FNIBUT de ambos grupos de pacientes

- MNIBUT. Al igual que en el FNIBUT, en ambos casos ha aumentado la media, la mínima y la máxima en el postratamiento y es más notorio en la lágrima 1 que en la lágrima 2

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

(Figura 14). En este caso, entre el pretratamiento y el postratamiento no existe diferencia (P valor = 0.12).

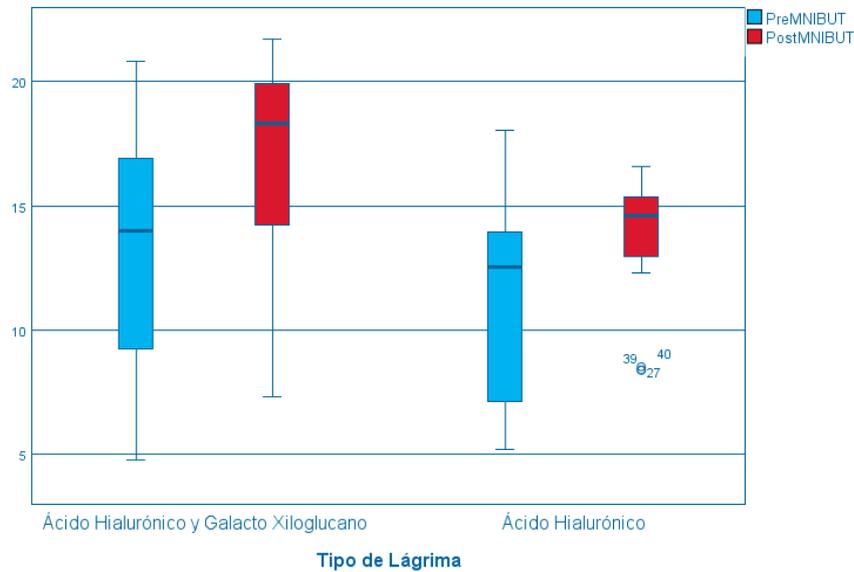


Figura 14. Diagrama de cajas y bigotes representando los datos de FNIBUT de ambos grupos de pacientes

4 DISCUSIÓN

Para valorar los cambios que se han producido a lo largo de todo el estudio, se comprueba el resultado del P valor, que es el parámetro que indica si existe alguna diferencia entre dos variables del estudio.

El valor de P de la Tabla 1 indica que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa en las variables demográficas. Esto es debido a que se han usado los mismos criterios de inclusión y exclusión en los dos grupos que se organizaron de forma aleatoria.

Esto también sucede con los datos de la fase del pretratamiento, mostrados en la Tabla 2. Se puede observar cómo la diferencia entre ambos grupos (lágrima 1 y lágrima 2) tampoco existen cambios estadísticamente significativos, excepto en el test Schirmer y en el BUT. El hecho de que se encuentren cambios en las pruebas de Schirmer y BUT es inesperado, puesto que no debería haber ningún parámetro con cambios significativos al ser la población muestral parecida en ambos grupos. Sin embargo, se puede justificar ya que ambas pruebas son invasivas y estas pueden alterar la estabilidad de la lágrima y por ende, los resultados que se obtienen.

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

Los resultados del pretratamiento mostrados en la Tabla 2 están dentro de la normalidad excepto ambos cuestionarios (OSDI y SPEED), que están por encima de los valores normativos. Los cuestionarios son pruebas totalmente subjetivas, por lo que se entiende que la población muestral padece sintomatología de ojo seco de forma leve a moderada.

En cambio, si se comparan los datos del pretratamiento con los del postratamiento existen diferencias entre ambos grupos. En general, en ambos grupos se ve una mejoría en la calidad de la película lagrimal, pero parece que en el primer grupo (lágrima 1) la mejora es más significativa que en el segundo grupo (lágrima 2). Este hecho se puede contrastar en algunas pruebas como en los dos cuestionarios (OSDI y SPEED), en el BUT y en el NIBUT (FNIBUT y MNIBUT).

4.1 COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1.1 CUESTIONARIOS (OSDI Y SPEED)

En este estudio, ambos cuestionarios han dado como resultado en el pretratamiento que la media de la población presenta sensación de sequedad ocular de forma leve a moderada. En un estudio realizado por Asiedu et al. (2017) muestra que al realizar el test OSDI y el test SPEED en una población de 700 personas, de todas las mujeres que tomaban anticonceptivos orales, el 80% presentaba sintomatología de sequedad ocular, por lo que en este caso, los datos obtenidos tienen lógica.

Entre el pretratamiento y el postratamiento existe una diferencia significativa, es normal ya que una de las funciones de las lágrimas artificiales es la disminución de la sintomatología del ojo seco (Torras Sanvicens and Moreno Ferrer, 2006). Sin embargo, la mejora es más notoria en el grupo "lágrima 1" que en el "lágrima 2" debido a los diferentes componentes. Molina-Solana et al. (2020) expone en su estudio que con la combinación del ácido hialurónico al 0.4% junto al galactoxiloglucano al 0.2% reduce la puntuación del cuestionario OSDI en más de un 50% a la inicial. Por esta razón, tiene sentido que en este estudio haya bajado significativamente la puntuación.

Anteriormente existían dudas con el test SPEED por ser menos preguntas y los estudios que se realizaron eran con muestras pequeñas, por lo que era más común realizar el cuestionario OSDI. Sin embargo, Asiedu et al. (2016) demostró en su estudio no clínico que tanto el test OSDI como el test SPEED son válidos para la separación de personas asintomáticas y sintomáticas de ojo seco y que el test SPEED podría ser usado en la práctica clínica para la detección de ojo seco.

4.1.2 TEST INVASIVOS

Test de Schirmer

Los resultados obtenidos en la prueba de Schirmer en el pretratamiento hay diferencias entre ambos grupos, pero en el postratamiento no existe diferencia entre ellos. Sin embargo, entre el pretratamiento y el postratamiento si que existen diferencias significativas.

El test de Schirmer consiste en estudiar la cantidad de lágrima, tanto basal como refleja, que puede secretar las glándulas lagrimales. Aunque sea una prueba muy fácil de realizar y de bajo coste, tiene muchas desventajas. Entre ellas se incluye la baja reproducibilidad, lo invasivo que puede llegar a ser para el paciente y la incertidumbre de saber si la cantidad de lágrima absorbido por el papel corresponde solamente con lágrima basal o hay lágrima refleja (Savini et al. 2008). Es por ello que seguramente haya habido un error en la toma de la medida, ya que lo esperado sería que no existieran diferencias.

El uso de las lágrimas artificiales de este estudio mejora la estabilidad en la superficie ocular, pero no incrementa el volumen de la lágrima. Por ello, el test de Schirmer no debería presentar cambios significativos entre ambas fases, como lo enseña Barabino et al. (2013) en su estudio del efecto de la combinación de los dos polímeros de la “lágrima 1”. Es otra razón más para pensar que ha habido un error.

BUT

En el pretratamiento, entre ambos grupos hay una diferencia significativa. En el grupo “lágrima 1” estos datos están dentro de los valores normativos, mientras que en el grupo “lágrima 2” están por debajo de estos valores. Podría ser debido a que en dicho grupo haya un número mayor de pacientes que padezcan el SOS, lo cual se puede contrastar con los resultados de las demás pruebas. En ambos cuestionarios, por ejemplo, los resultados obtenidos eran mayor en el grupo “lágrima 2”, por lo que la sensación de sequedad ocular es mayor, y por ende, la probabilidad de padecer el SOS también aumenta.

En el postratamiento, entre ambos grupos también existe diferencias y se observa una mejora respecto al pretratamiento pero no de forma significativa, por lo que en el grupo “lágrima 1” sigue estando entre los valores normativos y en el grupo “lágrima 2” sigue por abajo del mismo.

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

Estos datos no son coherentes puesto que, al usar de forma continuada las lágrimas artificiales, debería haber una mejora significativa entre ambas fases, como enseña Rolando and Valente (2007) en su estudio de la actuación del galactoxiloglucano en el tratamiento del SOS.

Sin embargo, estos datos se pueden justificar por la metodología de la prueba. El BUT consiste en la instilación de fluoresceína en la superficie ocular para cuantificar el tiempo de rotura lagrimal. Se considera una prueba invasiva dado que, al instilar la fluoresceína con una tira de papel, puede producir lágrima refleja que alteren los resultados. Asimismo, los principios activos de la fluoresceína afectan en mayor medida a la película lagrimal provocando su inestabilidad. Es por ello que puede inducir a cometer errores en la toma de medida y que los resultados obtenidos no sean coherentes (Wolffsohn et al. 2017).

La prueba de BUT y la de NIBUT estudian el tiempo de rotura lagrimal. En ambos casos, los valores normales son los mismos (a partir de 10 segundos se considera ojo sano). Sin embargo, es aconsejable fijarse en los datos obtenidos en el NIBUT ya que mide la estabilidad lagrimal de manera no invasiva, por lo que es menor la probabilidad de generar errores.

4.1.3 TEST NO INVASIVOS

Enrojecimiento bulbar

Al observar los datos obtenidos en el enrojecimiento bulbar se puede comprobar que no existe ninguna diferencia en ninguna fase ni entre ambos grupos y los resultados están dentro de la normalidad.

Se concluye que las pacientes, al no presentar hiperemia conjuntival y que la duración del tratamiento ha sido corto, no se ha podido notar de forma significativa los cambios que pueden producir el uso de lágrimas artificiales.

Interferometría

Los datos de la prueba de la interferometría no se han obtenido cambios significativos en el pretratamiento ni en el postratamiento entre ambos grupos. Igualmente, tanto los resultados del pretratamiento como los del postratamiento se encuentran dentro de los valores normativos.

El hecho de que no haya habido ningún cambio puede ser debido a que, al tomar los datos con el instrumento OSA[®], solo se observa el patrón del movimiento de la capa lipídica y se compara

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

con la clasificación del mismo programa. Es decir, se toman valores de forma menos exacta que con otros instrumentos que toman de forma cuantitativa el grosor de esta capa.

En el estudio realizado por Yeh y Lin (2017) se comprobó que las usuarias que estaban con tratamiento hormonal contraceptivo, independientemente del estado de atrofia de las glándulas de Meibomio, presentan una capa lipídica significativamente más fina que las que no toman los anticonceptivos orales. Además, las que sí tienen alguna atrofia de las glándulas de Meibomio tenían la capa lipídica incluso más delgada.

Los datos del estudio de Yeh and Lin (2017) tienen lógica ya que se ha demostrado que el uso de los anticonceptivos orales puede ser un factor de riesgo a padecer SOS a causa de una deficiencia de la capa lipídica de la película lagrimal (He et al. 2021).

Asimismo, en el postratamiento no ha habido ninguna diferencia. Posiblemente es porque ambas lágrimas tienen propiedades mucoadhesivas y no son de base lipídica como otros tipos de lágrimas artificiales. La propiedad mucoadhesiva proporciona mayor adherencia de la lágrima a la superficie ocular, pero no mejora la capa lipídica (Rolando and Valente, 2007). Es por esta razón que la capa lipídica se mantiene igual que en el pretratamiento.

Altura de menisco lagrimal

En la toma de la medida de la altura del menisco lagrimal se puede observar que no hay diferencias significativas entre ambos grupos ni entre ambas fases y el valor está dentro de los valores normativos.

Esta prueba mide el volumen lagrimal, por lo que se estudia la cantidad de lágrima que puede segregarse de las glándulas lagrimales de manera no invasiva. Aunque no esté la probabilidad de que se alteren los resultados como en el test de Schirmer, el uso de estas lágrimas artificiales no van a mejorar la producción de la lágrima, sino mejoran su estabilidad en la superficie ocular. Es por ello que no se han producido cambios significativos en ningún momento y se puede concluir que los resultados que se han obtenido en esta prueba son coherentes.

NIBUT

En la prueba de NIBUT, en este estudio se ha dividido en dos partes: FNIBUT, que corresponde con el primer momento que se distorsionan las miras del OSA®; y MNIBUT, que corresponde con la rotura de la lágrima.

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

En el pretratamiento, en los resultados obtenidos en el FNIBUT y MNIBUT, se observa que no hay ninguna diferencia significativa entre ambos grupos. El hecho de que no haya diferencias entre ellos tiene sentido porque se escogieron a las pacientes con los mismos criterios de inclusión y exclusión.

Además, los resultados están dentro de los valores normativos (MNIBUT \geq 10s), por lo que se puede decir que las pacientes de este estudio tienen buena estabilidad lagrimal. Sin embargo, en un estudio realizado por Wang et al. (2020) se ha demostrado que los anticonceptivos orales pueden ser un factor de riesgo a padecer el SOS por provocar una disfunción en las glándulas de Meibomio. Al padecer atrofia en las glándulas de Meibomio, puede producir una alteración en la capa lipídica y por ende, menor estabilidad lagrimal. Esta inestabilidad lagrimal se vería reflejado en la prueba del NIBUT (MNIBUT $<$ 10s).

En el postratamiento, en los resultados obtenidos en el FNIBUT y MNIBUT se observa que han habido cambios significativos entre ambos grupos, siendo el de mayor valor el grupo de "lágrima 1". También se percibe un cambio entre la fase 1 y la fase 2.

Estos datos dan a entender que el uso de estas lágrimas artificiales mejoran la estabilidad lagrimal en dicha población muestral, pero la combinación de ambos polímeros proporciona mayor estabilidad que solo la actuación del ácido hialurónico. En el estudio realizado por Molina-Solana et al. (2020) se muestra cómo la combinación de ambos polímeros puede mejorar significativamente la estabilidad lagrimal en su población muestral. Por ello, los valores recogidos en este estudio son coherentes.

El aumento de la estabilidad lagrimal que proporciona la lágrima 1 puede atribuirse a las propiedades mucoadhesivas que presenta el galactoxiloglucano. Estas propiedades generan una mayor adhesión de la capa mucínica al epitelio corneal, haciendo que permanezca durante mayor tiempo la lágrima en la superficie ocular y por ende, origina un aumento del NIBUT (Rolando and Valente, 2007).

Meibografía

Esta prueba consiste en calcular la pérdida de glándulas de Meibomio que puede llegar a presentar la paciente. En la Tabla 2 aparece esta pérdida en forma de porcentaje, siendo 0% ninguna pérdida y 100% pérdida completa de las glándulas.

En esta prueba entre ambos grupos no presenta cambios significativos y estos datos son coherentes ya que, como se ha explicado en anteriores puntos, se han establecido los mismos

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

criterios de inclusión y exclusión, por lo que van a ser parecido la pérdida de las glándulas de Meibomio.

La pérdida que presenta la población muestral tanto en los párpados superiores como en los inferiores es de leve a moderado, lo cual es coherente ya que el uso de los anticonceptivos orales afecta en la disfunción de las glándulas de Meibomio (Wang et al. 2020).

En el estudio realizado por Yeh and Lin (2017), sugirió que las probabilidades de presentar disfunción de las glándulas de Meibomio eran 4,8 veces mayor en las usuarias de anticonceptivos orales que para las no usuarias y la gravedad de la atrofia era similar entre las mujeres no usuarias de anticonceptivos orales y los hombres.

No es posible comparar el pretratamiento con el postratamiento porque las lágrimas artificiales solo mejoran la calidad de la lágrima, pero no solucionan la atrofia de las glándulas de Meibomio. Es decir, si el paciente padece de SOS a causa de una disfunción de las glándulas de Meibomio, con el uso de las lágrimas artificiales solo va a conseguir disminuir la sintomatología de la sequedad ocular. Para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio se utiliza la técnica de estimulación térmica, como la luz pulsada o modulada (Magno et al. 2021).

4.2 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Este estudio ha tenido varias limitaciones, pero también presenta fortalezas.

Una de las limitaciones es que la población muestral es muy pequeña (20 personas, 40 ojos), por lo que se limita a la hora de demostrar la eficacia del mismo. Otra de las limitaciones es que se ha realizado en un período corto de tiempo. El estudio comenzó con la búsqueda de la población muestral en febrero y terminó en mayo (incluyendo el pretratamiento y el postratamiento).

Otra de las limitaciones es que se han realizado pruebas invasivas (test Schirmer I y BUT). El test Schirmer I puede provocar la secreción de lágrima refleja al ser sin anestesia y el BUT produce inestabilidad lagrimal por la instilación de la fluoresceína. Es por ello que pueden alterarse los resultados y que no salgan coherentes.

Sin embargo, es considerado un estudio original, ya que existen muy pocos estudios que comprueben la eficacia de la combinación del ácido hialurónico junto al galactoxiloglucano en personas que tomen anticonceptivos orales. Además, la mayoría de las pruebas lagrimales que se han realizado son pruebas no invasivas, por lo que aporta más exactitud a los datos obtenidos

y menos margen de error. Los test invasivos como el test Schirmer puede provocar la salida de lágrima refleja y el BUT puede alterar la estabilidad de la lágrima.

4.3 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

A partir de este estudio se pueden realizar varias investigaciones relacionadas.

Una línea de investigación podría ser con mayor población muestral y que el intervalo de tiempo sea mayor. Al ser mayor la población, se consigue más variedad de resultados y, por ende, aumenta la fiabilidad del estudio. Asimismo, si se aumenta el período de tratamiento, se observaría la mejora de la película lagrimal de forma más clara.

En este caso, esa línea de investigación está en proceso, ya que este estudio es una prueba piloto de un estudio mayor que llevan a cabo el grupo de investigación de Ciencias de la Visión (CIVIUS) de la Universidad de Sevilla.

Otra línea de investigación podría ser, si la población muestral es mayor, incluir solamente a las personas que tomen anticonceptivos orales que presente sequedad ocular. Para ello se podría realizar el cuestionario OSDI o SPEED previamente para comprobar la sensación de sequedad que presenta cada persona. Si se realiza de esta manera los resultados podrían ser más notorios entre el pretratamiento y el postratamiento.

También se podría realizar solamente pruebas no invasivas, ya que las invasivas pueden afectar a los resultados obtenidos. De esta forma, el estudio se vuelve más preciso y con menos margen de error.

5 CONCLUSIONES

- Los anticonceptivos orales pueden ser un factor de riesgo en el desarrollo del Síndrome del Ojo Seco.
- La combinación del ácido hialurónico junto el galactoxiloglucano en las lágrimas artificiales proporciona mayor estabilidad en la superficie ocular por sus propiedades mucoadhesivas.
- La combinación del ácido hialurónico junto el galactoxiloglucano es más efectivo para mejorar la sintomatología de sequedad ocular que la actuación solo del ácido hialurónico.
- El galactoxiloglucano no tiene efecto sobre la capa lipídica ni mejora el volumen lagrimal.

6 ANEXOS

ANEXO 1: Cuestionario Test OSDI

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

	FRECUENCIA				
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento
Sensibilidad a la luz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sensación de arenilla en los ojos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dolor de ojos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Visión borrosa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mala visión	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

	FRECUENCIA					
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	NO SÉ
Leer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Conducir de noche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trabajar con un ordenador o utilizar un cajero automático	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ver la televisión	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

	FRECUENCIA					
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	NO SÉ
Viento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lugares con baja humedad (muy secos)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zonas con aire acondicionado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Calcular puntuación OSDI

Puntuación total OSDI*:

* Una puntuación de 100 corresponde a una discapacidad total (respuesta "En todo momento" a todas las preguntas contestadas), mientras que una puntuación de 0 corresponde a ninguna discapacidad (respuesta "En ningún momento" a todas las preguntas contestadas). Por ello, el cambio con respecto al valor basal de -12,5 corresponde a una mejora en al menos una categoría en la mitad de las preguntas contestadas.

ANEXO 2: Cuestionario Test SPEED


SPEED® DRY EYE QUESTIONNAIRE

Patient Name: _____
 Date: _____

Please answer the following questions by checking the box that best represents your answer. Select only one answer per question.

1. Report the type of SYMPTOMS you experience and when they occur:

SYMPTOMS	AT THIS VISIT		WITHIN PAST 72 HOURS		WITHIN PAST 3 MONTHS	
	YES	NO	YES	NO	YES	NO
Dryness, Grittiness or Scratchiness						
Soreness or Irritation						
Burning or Watering						
Eye Fatigue						

2. Report the FREQUENCY of your symptoms using the rating list

SYMPTOMS	0	1	2	3
Dryness, Grittiness or Scratchiness				
Soreness or Irritation				
Burning or Watering				
Eye Fatigue				

0 = Never 1 = Sometimes 2 = Often 3 = Constant

3. Report the SEVERITY of your symptoms using the rating list below:

SYMPTOMS	0	1	2	3	4
Dryness, Grittiness or Scratchiness					
Soreness or Irritation					
Burning or Watering					
Eye Fatigue					

0 = No Problems
 1 = Tolerable - not perfect, but not uncomfortable
 2 = Uncomfortable - irritating, but does not interfere with my day
 3 = Bothersome - irritating and interferes with my day
 4 = Intolerable - unable to perform my daily tasks

4. Do you use eye drops for lubrication? YES NO If yes, how often? _____

TearScience® Customer Service at 919-459-4891
www.lipiflow.com

© 2013 Sep-32(9):1204-10 © TearScience, Inc. All rights reserved.
13-ADW-123 A

7 BIBIOGRAFÍA

1. Asiedu K, Kyei S, Boampong F, Ocansey S. Symptomatic Dry Eye and Its Associated Factors: A Study of University Undergraduate Students in Ghana. *Eye and Contact Lens*. 2017 Jul 1;43(4):262–6.
2. Asiedu K, Kyei S, Mensah SN, Ocansey S, Listowell ‡, Abu S, et al. Ocular Surface Disease Index (OSDI) Versus the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED): A Study of a Nonclinical Sample. Vol. 35, *Cornea*. 2016.
3. Barabino S, Rolando M, Nardi M, Bonini S, Aragona P, Traverso CE. The effect of an artificial tear combining hyaluronic acid and tamarind seeds polysaccharide in patients with moderate dry eye syndrome: A new treatment for dry eye. *European Journal of Ophthalmology*. 2013 Sep 9;24(2):173–8.
4. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocular Surface*. 2017 Jul 1;15(3):438–510.
5. Chen SP, Massaro-Giordano G, Pistilli M, Schreiber CA, Bunya VY. Tear Osmolarity and Dry Eye Symptoms in Women Using Oral Contraception and Contact Lenses. 2013;
6. Cordero I. Understanding and caring for a lensmeter. *Community Eye Health*. 2016;29(94):37.
7. Daiber HF, Gnugnoli DM. Visual Acuity. *Handbook of Visual Display Technology*. 2021 Dec 9;1:93–9.
8. Davies LN, Mallen EAH, Wolffsohn JS, Gilmartin and B. Clinical Evaluation of the Shin-Nippon NVision-K 5001/Grand Seiko WR-5100K Autorefractor. *Optometry and Vision Science*. 2003 Apr 1;80(4):320–4.
9. Efron N. *Contact Lens Complication, 2nd Edition*. Vol. 1. 2004.
10. He B, Iovieno A, Etminan M, Kezouh A, Yeung SN. Effects of hormonal contraceptives on dry eye disease: a population-based study. 2021;
11. Kels BD, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. *Clinics in Dermatology*. 2015 Mar 1;33(2):140–6.
12. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocular Surface*. 2007;5(2):75–92.
13. Magno M, Moschowits E, Arita R, Vehof J, Utheim TP. Intraductal meibomian gland probing and its efficacy in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Survey of Ophthalmology*. 2021 Jul 1;66(4):612–22.
14. Martin R. *Cornea and anterior eye assessment with slit lamp biomicroscopy, specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy*. 2018;
15. Mayorga MT. *Película lagrimal: estructura y funciones*. Vol. 11. 2008.
16. Molina-Solana P, Domínguez-Serrano F de B, Garrido-Hermosilla AM, Montero-Iruzubieta J, Fernández-Palacín A, Rodríguez-De-la-rúa-franch E, et al. Improved tear film stability in patients with dry eye after hyaluronic acid and galactoxyloglucan use. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:1153–9.
17. Moschos MM, Nitoda E. The impact of combined oral contraceptives on ocular tissues: a review of ocular effects. 2017;
18. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological Functions of Tear Film. *Exp Eye Res*. 2020 Aug 1;197:108115.

Eficacia del Ácido Hialurónico al 0.4% y Galactoxiloglucano al 0.2% en la Terapia Hormonal Contraceptiva

19. Rolando M, Valente C. *Establishing the tolerability and performance of tamarind seed polysaccharide (TSP) in treating dry eye syndrome: Results of a clinical study.* *BMC Ophthalmology.* 2007;7.
20. Savini G, Prabhawasat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. *The challenge of dry eye diagnosis.* *Clinical Ophthalmology.* 2008.
21. SBM Sistemi. *CLINICA PARA EL OJO SECO [Internet].* 2018 [cited 2022 Jul 8]. Available from: www.sbmsistemi.com
22. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. *Hormone Replacement Therapy and Dry Eye Syndrome.* *JAMA.* 2001 Nov 7;286(17):2114–9.
23. Serrano Horacio. *Sistema lagrimal (3a. ed.).* Jaypee - Highlights Medical Publishers; 2010.
24. Tian L, Qu JH, Zhang XY, Sun XG. *Clinical Study Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease.* 2016;
25. Torras Sanvicens J, Moreno Ferrer S. *Revisión Lágrimas artificiales.* 2006;
26. Troiano P, Monaco G. *Effect of Hypotonic 0.4% Hyaluronic Acid Drops in Dry Eye Patients: A Cross-Over Study.* 2008.
27. Uccello-Barretta G, Balzano F, Vanni L, Sansò M. *Mucoadhesive properties of tamarind-seed polysaccharide/hyaluronic acid mixtures: A nuclear magnetic resonance spectroscopy investigation.* *Carbohydrate Polymers.* 2013 Jan 16;91(2):568–72.
28. Vico E, Quereda A, Benítez del Castillo J, Fernández C, García Sánchez J. *Estudio comparativo entre el hialuronato sódico al 0,15% y el alcohol polivinílico como tratamiento para el ojo seco.* 2005;
29. Villaro AC. *Histología para estudiantes.* Buenos Aires [etc: Editorial Médica Panamericana; 2021.
30. Wang MTM, Vidal-Rohr M, Muntz A, Diprose WK, Ormonde SE, Wolffsohn JS, et al. *Systemic risk factors of dry eye disease subtypes: A New Zealand cross-sectional study.* *The Ocular Surface.* 2020 Jul 1;18(3):374–80.
31. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. *TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report.* *Ocular Surface.* 2017 Jul 1;15(3):539–74.
32. Yeh TN, Lin MC. *Risk factors for severe Meibomian gland atrophy in a young adult population: A cross-sectional study.* 2017;