

TRABAJO FIN DE GRADO EXPERIMENTAL

“ESTABILIDAD Y PERMANENCIA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO
RETICULADO CON BASE LIPÍDICA”

MARÍA DEL CARMEN MUÑOZ BENÍTEZ



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TUTOR: JOSE MARÍA SÁNCHEZ GONZÁLEZ

DEPARTAMENTO DE FÍSICA DE LA MATERIA CONDENSADA

SEVILLA, 6 DE JULIO DE 2022

V.B Tutor

Jose María Sánchez González

RESUMEN

Objetivos:

Comparar el efecto de la administración de dos lágrimas artificiales, una con la combinación de liposomas, crocinas y ácido hialurónico reticulado en su composición, y otra compuesta por la forma lineal del mismo en dos grupos de pacientes que padecen de sequedad ocular.

Material y métodos:

Se evalúan los signos de sequedad de manera no invasiva mediante un analizador de superficie ocular, con el que se obtienen datos de enrojecimiento bulbar, menisco lagrimal, interferometría y NIBUT, y los síntomas mediante dos test distintos basados en el grado de sintomatología que refieren los pacientes en distintas situaciones. Las medidas se tomaron de manera previa a la instilación de las lágrimas artificiales a estudiar y, tras la aplicación de estas, en dos tiempos distintos a corto plazo, a los 30 y a los 45 minutos. Se mide también el volumen y la calidad de la lágrima de los pacientes.

Resultados:

Ambos grupos sufren mejoras de los resultados tras la instilación de las lágrimas en comparación con las medidas previas a la aplicación de las mismas. Sin embargo, se observa que los pacientes a los que se les aplica la lágrima tratamiento Aquoral Lipo obtienen mejores resultados en cuanto a la estabilidad y la calidad de la capa lipídica de la película lagrimal, además de un mayor tiempo de permanencia de la lágrima sobre la superficie ocular.

Conclusión:

La combinación de ácido hialurónico reticulado, liposomas y crocinas producirá mejoras significativas en la estabilidad de la lágrima y la sintomatología ocasionada por la sequedad ocular.

PALABRAS CLAVE

Película lagrimal, ojo seco, lágrima artificial, ácido hialurónico reticulado, liposomas.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Superficie ocular.....	5
1.2 Aparato lagrimal.....	7
1.3 Película lagrimal	8
1.4 Ojo seco.....	10
1.5 Opciones de tratamiento frente al ojo seco	12
1.6 Ácido hialurónico.....	13
1.7 Ácido hialurónico reticulado combinado con liposomas y crocinas	14
1.8 Estabilidad lagrimal	15
2. OBJETIVOS	15
3. METODOLOGÍA.....	15
3.1 Diseño del estudio.....	15
3.2 Criterios de inclusión y exclusión	16
3.3 Materiales	16
3.4 Variables medidas	18
3.5 Procedimiento.....	22
3.6 Análisis de los datos	23
4. RESULTADOS	23
4.1 Estudio de las variables generales	24
4.2 Evaluación previa al tratamiento	24
4.3 Evolución transcurridos 30 minutos de la instilación de lágrima artificial.....	25
4.4 Evolución transcurridos 45 minutos de la instilación de lágrima artificial.....	26
4.5 Evaluación de la cantidad lagrimal.....	28
4.6 Evaluación de la calidad lagrimal	29
4.7 Evaluación de la sintomatología.....	29
5. DISCUSIÓN.....	30
5.1 Análisis de los resultados	30
5.2 Comparación de resultados	31
5.3 Limitaciones y fortalezas del estudio	33
5.4 Futuras líneas de investigación	34
6. CONCLUSIONES	34
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35
8. ANEXOS	39

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Superficie ocular

La superficie ocular está formada por la córnea, el limbo esclerocorneal y la conjuntiva. A su vez, esta junto con la glándula principal y las accesorias, y los párpados forman la Unidad Funcional Lagrimal (UFL), una unidad anatómica y funcional en la que las estructuras trabajan conjuntamente y en sintonía para asegurar la calidad de la superficie refractiva del ojo, regulando la producción y la secreción lagrimal (Pflugfelder and Stern, 2020).

Es un componente vital del sistema visual, por lo que su función principal es garantizar la calidad refractiva. Además, representa la interfase entre el ojo y el medio externo por lo que actúa como barrera estructural para protegerlo de agentes externos o bacterianos (Sridhar, 2018).

a) Córnea:

Es una estructura convexa, esférica y avascular, cuya fuente de nutrientes es el humor acuoso. Es el tejido más innervado del cuerpo; sus fibras nerviosas se extienden por el estroma atravesando la membrana de Bowman y forman un plexo nervioso. La sensación se deriva en la rama nasociliar de la rama oftálmica del V par craneal (nervio trigémino). Además contribuye a 2/3 del poder refractivo ocular (Sridhar, 2018).

- *Epitelio:*

Es la capa más externa de la córnea, con 50 micras de espesor. Está compuesta por varias capas de células dispuestas de manera uniforme por su superficie. Aporta regularidad a la misma, manteniéndose en contacto con la capa mucínica de la película lagrimal; ambas mantienen una relación simbiótica, de manera que la mucina de la lágrima interactúa con las células epiteliales para que se produzca la propagación hidrofílica de la película lagrimal con el parpadeo. Al sufrir daños, el epitelio tiene la capacidad de autoregenerarse (Sridhar, 2018).

- *Membrana de Bowman:*

Cuenta con alrededor de 12 micras de espesor y está formada por fibras de colágeno y proteoglicanos; no se considera una capa en sí misma, ya que es una condensación acelular de la parte anterior del estroma. Su función es mantener la forma corneal, y no tiene capacidad de regeneración, por lo que los daños provocan cicatriz (Sridhar, 2018).

- *Estroma:*

Ocupa el 80-85% del espesor corneal total, y está formada por agua, queratocitos, glucosaminoglucanos y fibras de colágeno, las cuales se ordenan en capas paralelas y

con uniones más estrechas entre sí que en el resto de tejidos en el cuerpo, encontrándose una mayor densidad de estas en la parte anterior del estroma, lo que impide la dispersión de la luz y mantiene la transparencia del estroma (Collin et al., 2021; Sridhar, 2018).

- *Membrana de Descemet:*

Es una matriz de alrededor de 7 micras de espesor secretada continuamente por las células del endotelio corneal. Se encuentra libre de células y está formada principalmente por colágeno (Collin et al., 2021).

- *Endotelio:*

Es una monocapa de células hexagonales con alrededor de 5 micras de espesor, dispuestas a modo de mosaico y metabólicamente activas que regulan el contenido acuoso de la córnea para mantener la transparencia. Al contrario que el endotelio, no tiene capacidad regenerativa (Collin et al., 2021; Sridhar, 2018).

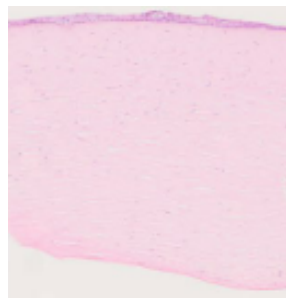


Figura 1. Corte histológico de la córnea (Polisetti et al., 2021)

b) Esclera:

Es una matriz extracelular formada por colágeno y fibroblastos que recubre superficialmente el globo ocular para mantener la forma del mismo. En ella hay una ausencia de vasos linfáticos, pero tiene una red superficial de vasos sanguíneos que es la encargada de su regulación; según el tono que tenga la esclerótica se podría diagnosticar diferentes patologías (Atta et al., 2020).

c) Limbo esclerocorneal:

El limbo es el borde que limita la córnea y la esclera. Cuenta con mecanismos de diferenciación de los distintos tipos de células e interviene en la integridad del epitelio corneal, ya que las células limbares se encargan de su regeneración tras sufrir cualquier daño. Además, en él se produce el drenaje del humor acuoso a través del canal de Schlemm (Michael Van Buskirk, 1989; Seyed-Safi and Daniels, 2020).

d) Conjuntiva:

Esta estructura es una membrana mucosa transparente y delgada que se encuentra recubriendo la superficie interna de los párpados y la esclera, extendiéndose desde el limbo esclerocorneal hasta formar un pliegue en ambos fornices de los párpados y después se continúa hasta la superficie de los mismos. Su función principal es la protección del globo ocular (Sridhar, 2018).

e) Párpados:

Actúan de barrera mecánica aportando protección a la superficie ocular. Un parpadeo constante produce la renovación de la lágrima y elimina cualquier cuerpo extraño que haya podido quedar adherido a la superficie (DelMonte and Kim, 2011).

1.2 Aparato lagrimal

Constituido por las glándulas lagrimales, los puntos lagrimales superior e inferior, los canalículos superior e inferior, el saco lagrimal y el conducto nasolagrimal.

La lágrima es secretada al ojo por las glándulas lagrimales y esta recubre toda la superficie ocular hasta llegar a los puntos lagrimales, que son unos pequeños orificios situados en el ángulo interno de los párpados superior e inferior. A partir de ahí pasa a los canalículos lagrimales, unos canales que se encargan de conducir la lágrima para verterla en el saco lagrimal, que es la zona de unión entre los canalículos y el conducto nasolagrimal, encargado del drenaje de la lágrima a la cavidad nasal.

Cualquier patología del aparato lagrimal se traducirá en la aparición de epifora, un signo clínico que puede ser producido por distintos factores, como la reducción del flujo lagrimal por una obstrucción del aparato, o la hipersecreción lagrimal (Trimarchi, 2021).

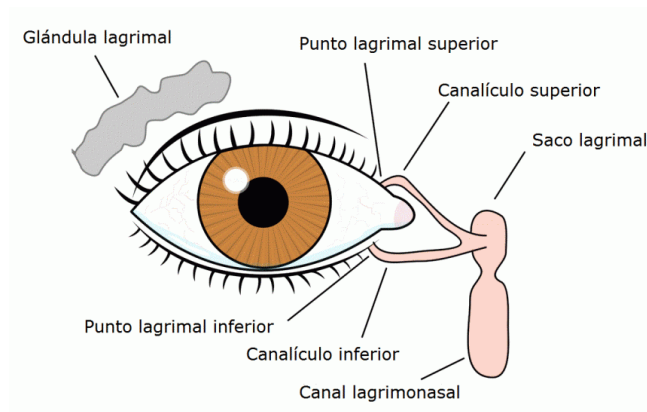


Figura 2. Anatomía del aparato lagrimal (Lacrimal Gland Anatomy and Drainage System #Anatomy ... | GrepMed, 2018).

1.3 Película lagrimal

La película lagrimal es la capa que recubre la córnea, por lo que esta es la primera superficie en la que incide la luz al llegar al ojo. Su principal función es la protección y lubricación de la superficie ocular (Sridhar, 2018).

La lágrima está compuesta por tres capas; de dentro afuera, la primera es la capa mucínica, seguida de la capa acuosa y, finalmente, se encuentra la capa lipídica.

- *Capa lipídica:*

Su grosor oscila entre 0'015 y 0'160 micras, y es producida por las glándulas de Meibomio; estas se sitúan dentro de la placa tarsal en el borde de los párpados y secretan los lípidos a la película lagrimal. Es la encargada de la reducción de la tensión superficial lagrimal, y es esencial para evitar la evaporación de la capa acuosa de la lágrima y mantener la humedad en el ojo, asegurando así una película lagrimal estable que ayude al proceso de refracción y a la formación de la imagen retiniana. La capa lipídica se comprime hacia el párpado inferior durante el parpadeo y, a medida que se abre el párpado, se extiende hacia arriba sobre la superficie corneal y se estabiliza después de alrededor de 1 segundo. En una distrofia de las glándulas de Meibomio se produce una propagación alterada y un adelgazamiento de la capa lipídica, lo que contribuye a la inestabilidad del lagrimeo (Pflugfelder and Stern, 2020; Rolando and Zierhut, 2001).

- *Capa acuosa:*

Tiene un grosor aproximado de 4 micras por lo que representa el mayor porcentaje de la lágrima, y es secretada continuamente por la glándula lagrimal principal y las accesorias, de manera que este flujo constante produce la eliminación de partículas y patógenos. No es una capa puramente acuosa, ya que contiene numerosos componentes solubles e insolubles en agua, como electrolitos, proteínas, péptidos o pequeñas moléculas metabólicas. Es la responsable del movimiento celular en la superficie ocular, proporciona a la córnea los nutrientes y el oxígeno necesario para su metabolismo y elimina elementos tóxicos y cuerpos extraños. Actúa evitando la deshidratación y se encarga de la lubricación del ojo mediante el parpadeo. Además, junto con la capa lipídica es responsable de la regularidad de la superficie óptica para que pueda producirse adecuadamente la refracción de la luz (Cwiklik, 2016; Rolando and Zierhut, 2001; Sridhar, 2018).

- *Capa mucínica:*

Cuenta con entre 2'5 y 5 micras de espesor y, al ser la capa más interna de la lágrima, se encuentra en contacto directo con el epitelio corneal. Su componente principal son proteínas glicosiladas de tipo mucínica ricas en azúcar, producidas por las células epiteliales de la conjuntiva y la córnea. Tiene un papel importante en la propagación de la lágrima sobre el epitelio corneal y es esencial en la adecuada humectación ocular, previniendo la adhesión de células o agentes patógenos a su superficie (Cwiklik, 2016; Rolando and Zierhut, 2001).



Figura 3. Partes de la película lagrimal (Mayorga, 2008).

La película lagrimal no es sistema estático, sino que consta de varios procesos; el flujo lagrimal, la evaporación y el parpadeo. Las dos primeras fases traen consigo una dinámica que puede dar lugar a un proceso estacionario, mientras que el proceso del parpadeo lleva a producir perturbaciones significativas sobre la película lagrimal. Después de cada parpadeo, la lágrima debe propagarse de nuevo por la superficie corneal, un proceso que se caracteriza por distintos factores; la osmolaridad, fuerzas gravitacionales y la evaporación son algunos de los cuales tienen un papel importante en la dinámica de propagación de la lágrima (Cwiklik, 2016).

La disfunción de la película lagrimal dará lugar a la inestabilidad lagrimal produciendo un aumento de la evaporación de la lágrima, inflamación ocular y efectos adversos en la visión, que provocarán borrosidad y fluctuaciones en ella (Pflugfelder and Stern, 2020).

La estabilización de la capa lipídica es importante porque las alteraciones en composición, distribución y el grosor de la misma se asocian al Síndrome de Ojo Seco (Cwiklik, 2016).

1.4 Ojo seco

El Síndrome de Ojo Seco es una enfermedad multidisciplinar de la película lagrimal y la superficie ocular que produce discomfort, molestias, alteraciones visuales e inestabilidad en la película lagrimal, acompañados de un aumento de la osmolaridad lagrimal y una inflamación ocular (Messmer, 2015).

Esta inflamación ocular tiene un papel importante en el desarrollo y la propagación de la enfermedad, ya que los cambios en la osmolaridad y estabilidad lagrimal pueden producir daño en la superficie del ojo, iniciándose así una respuesta inflamatoria que genera una serie de respuestas inmunes innatas y adaptativas que se traducen en un mayor daño en la superficie y en el desarrollo de un ciclo inflamatorio que se perpetua a sí mismo convirtiéndose en un proceso crónico (Stevenson et al., 2012).

Entre los síntomas clínicos de ojo seco se encuentran enrojecimiento, ardor, escozor, sensación de cuerpo extraño, prurito y fotofobia. Los signos clínicos son erosiones epiteliales punteadas, un menisco lagrimal reducido, y puede haber signos de disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM), en los que estas se encuentran obstruidas por una secreción sólida. Si esta disfunción de glándulas está asociada a inflamación, se produce también la aparición de blefaritis o inflamación de las glándulas de Meibomio (Messmer, 2015).

Ojo seco hiposecretor o acuodeficiente:

Asociado a una reducción de la producción lagrimal. El 10% de los pacientes que padecen ojo seco tienen un tipo acuodeficiente. Se produce principalmente por condiciones que afectan a la función de la glándula lagrimal, entre las que se encuentran enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren que reduce la producción de lágrimas por la descomposición del tejido lagrimal, obstrucciones o deficiencias del conducto lagrimal y efectos adversos de medicamentos sistémicos. A pesar de ello, la causa más común del deterioro de la producción de lágrimas es la hiposecreción asociada a la edad (Chan et al., 2019; Messmer, 2015; Oversikt and Raeder, 2019).

Al disminuir el componente acuoso, la película lagrimal no se estabiliza después del parpadeo y se vuelve inestable, por lo que los pacientes que sufren este ojo seco suelen padecer de queratitis punteada superficial, consecuencia de la rotura de la lágrima inmediatamente después del parpadeo. Además, la inestabilidad de la lágrima produce un aumento de la fricción de los párpados con la superficie ocular, lo que dará lugar a inflamación y daño epitelial. Según la teoría de la compensación de la película lagrimal, una falta de componente acuoso en la

lágrima se compensa con una capa lipídica gruesa y una gran cantidad de mucina acumulada (Tsubota et al., 2019).

En el tratamiento de este tipo de ojo seco, se utilizan secretagogos combinados con la oclusión puntual del ojo, lágrimas artificiales que suministren los componentes acuosos que le faltan a la lágrima, por ejemplo, aquellas que llevan ácido hialurónico en su composición, y tratamiento antiinflamatorio para disminuir el daño de la superficie del ojo (Tsubota et al., 2019).

Ojo seco evaporativo:

Está asociado a un aumento de la evaporación de la película lagrimal. Este tipo de ojo seco, y la forma híbrida de ambos tipos, afecta al 80% de los pacientes que sufre esta disfunción. Se relaciona con condiciones que afectan a los párpados, como la DGM, el parpadeo insuficiente y trastornos del párpado, o aquellas que afectan a la superficie ocular como el uso prolongado de lentes de contacto que hace que se altere la función y morfología de las glándulas de Meibomio, el consumo frecuente de medicamentos tópicos con conservantes y aquellas alteraciones de la superficie que estén relacionadas con el sistema inmune como puede ser la queratoconjuntivitis. Entre ellos, la disfunción lagrimal es la principal causa de sequedad ocular por evaporación; estas se producen cuando la UFL es incapaz de mantener la estabilidad de la película precorneal como consecuencia de una alteración en uno o varios de sus componentes, lo que da lugar a manifestaciones clínicas como irritación ocular, fotofobia y visión borrosa, pudiendo influir negativamente a la calidad de vida del paciente afectado (Chan et al., 2019; Messmer, 2015; Oversikt and Raeder, 2019; Stern et al., 2013).

Este tipo de ojo seco se produce por una falta de lípidos en la lágrima o por una reducción de la calidad de los mismos, lo que produce una película lagrimal inestable. Cuando existe una deficiencia de la capa lipídica, la lágrima se compensa con un aumento del volumen lagrimal en un intento de buscar la estabilización (Tsubota et al., 2019).

En la DGM, se produce una obstrucción, disfunción o atrofia de las glándulas de Meibomio, lo que da lugar a una disminución de la producción lipídica que hará que la lágrima se presente más inestable. Esto produce la evaporación lagrimal, que trae consigo un aumento de la hiperosmolaridad de la lágrima por el desequilibrio entre los componentes de la misma. Además, se observa daño sobre la superficie ocular, como inflamación e irritación por la fricción de los párpados, y aumenta la secreción de lágrima refleja por un reflejo compensatorio sobre la superficie ocular. Entre los síntomas que este tipo de ojo seco trae consigo, se encuentra disconfort, disminución de vision, hiperemia bulbar e irritación conjuntival, fotofobia y sensación de cuerpo extraño (Chhadva et al., 2017).

Para el tratamiento del ojo seco evaporativo, se actúa sobre las glándulas de Meibomio, se lleva a cabo una higiene palpebral, y se utilizan lágrimas artificiales que contengan lípidos para aumentar la concentración de estos (Tsubota et al., 2019).

1.5 Opciones de tratamiento frente al ojo seco

Hay diversas opciones de tratamiento que pueden ser utilizadas para paliar los síntomas de ojo seco, entre las que se encuentran las lágrimas artificiales, geles o ungüentos, medicamentos, procesos que estimulen las glándulas secretoras o con opciones quirúrgicas.

Medicamentos:

La prescripción de medicamentos tópicos disminuye los mediadores de la respuesta inflamatoria y es efectiva en pacientes que padecen un ojo seco con un componente inflamatorio significativo y en aquellos que tienen un nivel moderado o severo de acuodeficiencia. Un empleo de estos medicamentos es Lifitegrast, el cual es un antagonista del antígeno asociado a la función de los linfocitos que tiene un efecto rápido de mejora de los signos y síntomas del ojo seco gracias a su acción antiinflamatoria (O'neil et al., 2019).

Productos derivados sanguíneos:

Se utilizan productos derivados de las plaquetas para la regeneración tisular y la cicatrización de cualquier herida producida. Estos aprovechan las similitudes que existen entre las lágrimas y el suero sanguíneo y producen un aumento de los factores de crecimiento y de las moléculas que se encargan de la adhesión de las células para conseguir los efectos terapéuticos en la superficie ocular. El plasma rico en plaquetas oculares y el plasma rico en factores de crecimiento son dos de los productos que contienen una concentración de plaquetas hasta 5 veces mayor que las gotas que se obtienen del suero, por lo que aumentan la cantidad de factores de crecimiento y de moléculas de adhesión celular y consiguen la reducción de los síntomas que produce el ojo seco (O'neil et al., 2019).

Procesos de estimulación de las glándulas de Meibomio:

Se utilizan procesos como la luz pulsada intensa para destruir las telangiectasias en los párpados, ya que las lesiones vasculares absorben la luz y esta sufre una reconversión a calor destructivo que elimina las anomalías. También hay algunos procesos que actúan directamente sobre las glándulas de Meibomio y las dilatan eliminando las obstrucciones (O'neil et al., 2019).

Dispositivos:

La neuroestimulación de la lágrima intranasal se realiza con un dispositivo que simula los nervios de la mucosa para producir la estimulación de la producción natural de la lágrima a través del reflejo nasolagrimal, lo que es una buena alternativa en los casos de ojo seco acuodeficiente (O'neil et al., 2019).

Las lentes esclerales se usan principalmente para el tratamiento de anomalías corneales, pero existe un modelo de estas que ayudan al tratamiento del ojo seco; se diseñan de forma personalizada utilizando medidas oculares del paciente para que la lente no toque la córnea de forma apical o periférica, manteniendo un movimiento mínimo y optimizando el flujo de la lagrima a través de ella (O'neil et al., 2019).

La membrana amniótica se utiliza en el tratamiento de una gran variedad de alteraciones de la superficie ocular porque ofrece cobertura sobre el epitelio para permitir su curación, pero también cuenta con propiedades antiinflamatorias que disminuyen los síntomas que ocasiona el ojo seco pudiendo ayudar así tratarlo (O'neil et al., 2019).

Lágrimas artificiales:

El uso de lágrimas artificiales aumenta la estabilidad lagrimal, reduce el estrés en la superficie ocular, y aumenta la sensibilidad al contraste y la calidad óptica de aquellos pacientes que sufren ojo seco, lo que se resume en un incremento de su calidad de vida. Son válidas todas aquellas lágrimas con ácido hialurónico, alcoholes polivinílicos o derivados de celulosa en su composición, y dependiendo de la gravedad del ojo seco que se padece, hay múltiples sustancias que pueden agregarse a la mezcla y van desde preparados de baja hasta alta viscosidad. Hay que tener en cuenta que en el tratamiento con colirios de las disfunciones de glándulas de Meibomio la composición de estos debe incluir lípidos para que se produzca la mejora de los síntomas (Messmer, 2015).

A pesar de la variedad de métodos que existen para tratar la sequedad ocular, actualmente las lágrimas artificiales se consideran el tratamiento de preferencia para tratar esta alteración ya que, al ser un producto que intenta imitar la composición de la lágrima natural, tiene una naturaleza no invasiva y no se suelen producir reacciones adversas al entrar en contacto con el ojo (Moshirfar et al., 2014).

1.6 Ácido hialurónico

El ácido hialurónico es un polisacárido natural que pertenece a la familia de los glucosaminoglucanos y consiste en dos azúcares unidos a un ácido glucorónico y a N-acetilglucosamina. Por lo general, aparece como una masa molecular en el líquido sinovial que rodea las articulaciones, el cartílago, y los tejidos oculares en nuestro cuerpo. Tiene una función regeneradora de tejidos y posee una gran capacidad para retener agua y liberarla de manera progresiva. De esta manera, hidrata y lubrica la superficie ocular cuando se encuentra en la composición de las lágrimas artificiales para el tratamiento del ojo seco (Bayer, 2020; Neuman et al., 2015).

Por ello, la razón de que se utilice el ácido hialurónico en la composición de las lágrimas artificiales es que este es un lubricante natural y es capaz de aliviar los síntomas que acarrea esta alteración (Bayer, 2020).

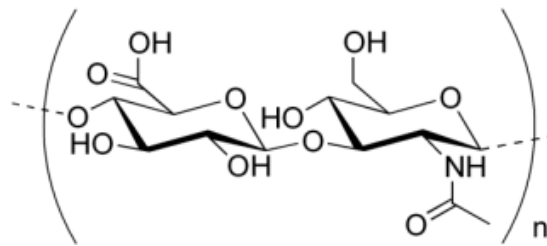


Figura 4. Estructura química del ácido hialurónico (Rodríguez Pérez et al., 2017).

1.7 Ácido hialurónico reticulado combinado con liposomas y crocinas

Cuando el ácido hialurónico se somete a un proceso de reticulación, sus moléculas se reagrupan formando una malla tridimensional que da lugar a un material con una mayor viscoelasticidad, hidratación y mejor estabilidad física y química en comparación con el ácido hialurónico lineal, lo que permitirá un aumento del tiempo de contacto con la superficie ocular (Ali et al., 2021).

Los liposomas son elementos lipídicos que, al ser incluidos en la composición de las lágrimas artificiales, consiguen disminuir la evaporación de la lágrima gracias a su unión y mejora de la capa lipídica (Ali et al., 2021).

Las crocinas son carotenoides solubles en agua que se activan al interactuar con los rangos azules y verdes del espectro visible. Una vez activados y en una solución acuosa, son capaces de establecer interacciones con distintas estructuras moleculares, lo que permite aumentar el grado de reticulación y la viscosidad de la solución, contando también con efectos antioxidantes y antiinflamatorios (Ali et al., 2021).

Con la unión de estos tres compuestos en la composición de una lágrima artificial, se obtendrá una mayor permanencia de la misma sobre la superficie ocular lo que producirá una mejora de la estabilidad de la película lagrimal, ya que actuará sobre la capa lipídica para evitar la rápida evaporación del componente acuoso tras el parpadeo.

1.8 Estabilidad lagrimal

En términos generales, para que exista estabilidad lagrimal debe haber integridad estructural de sus componentes, una normal distribución de lágrima sobre el epitelio y un parpadeo adecuado. Una película lagrimal estable es esencial para el mantenimiento del confort ocular y la calidad visual. Esto se consigue mediante la interacción dinámica y funcional entre los componentes de la lágrima; cualquier anomalía cualitativa o cuantitativa de los mismo produce el desequilibrio del sistema y dará lugar a la inestabilidad de la lágrima y al desarrollo de ojo seco. La lágrima contiene además proteínas y factores de crecimiento que hacen posible su papel en la disminución de la inflamación de la superficie ocular, y en la prevención de infecciones gracias a la cantidad de antioxidantes que se encuentran en ella (Gumus et al., 2011; Pflugfelder and Stern, 2020).

2. OBJETIVOS

- Estudiar el aumento de la permanencia de lágrimas artificiales con ácido hialurónico reticulado con base lipídica en su composición.
- Valorar cómo mejora este la calidad lagrimal en pacientes que padecen ojo seco, en comparación con el uso de lágrimas artificiales compuestas por ácido hialurónico no reticulado.

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño del estudio

Este estudio es unicéntrico, no ciego y aleatorio, que se lleva a cabo en los gabinetes de optometría de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, durante los meses de Febrero y Marzo de 2022.

Se selecciona una población de 20 pacientes, es decir, 40 ojos, según los criterios de inclusión recogidos en el punto 3.2, y se dividen en dos grupos. Por lo tanto, 10 de ellos son asignados al grupo tratamiento y los 10 restantes se asignan al grupo control, según un programa de randomización de números aleatorios.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Todas las personas voluntarias para este estudio han leído y firmado el consentimiento informado en el que se les notifica la protección de datos y se les proporciona la información necesaria con respecto a los objetivos, condiciones y pruebas a realizar.

Los criterios de inclusión establecidos incluyen tener un valor de Schirmer menor o igual a 20 mm y un tiempo de ruptura lagrimal (BUT) que sea inferior o igual a 10 segundos.

Entre los criterios de exclusión, se incluyen a las personas que sean usuarias habituales de lentes de contacto, ya que el uso abusivo de estas hará que la superficie lagrimal se encuentre alterada.

3.3 Materiales

- Analizador de Superficie Ocular (I.C.P. OSA):

Es un instrumento de análisis lagrimal que permite un estudio de la composición de la película lagrimal mediante la investigación de cada una de sus capas de manera no invasiva. Con ello, es posible cuantificar el tipo de ojo seco de los pacientes y saber cuáles son las capas lagrimales cuya función es deficiente (Dedicated dry eye clinic, 2021).

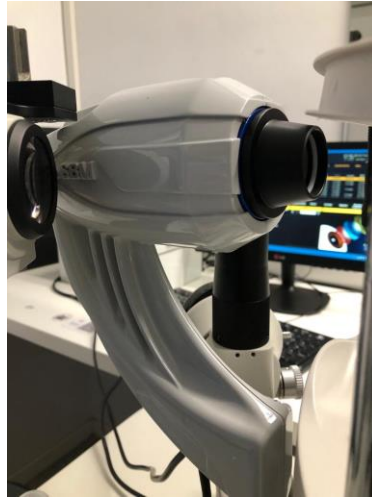


Figura 5. I.C.P. OSA

Realiza una evaluación completa de la superficie ocular gracias a la combinación de distintas pruebas diagnósticas para el ojo seco. En este estudio, se utiliza el I.C.P. OSA para llevar a cabo las medidas de enrojecimiento bulbar, menisco lagrimal, interferometría y NIBUT.

Al contar con una tecnología no invasiva, se pueden realizar las medidas de una manera más precisa y con gran sensibilidad, valorando de este modo los parámetros lagrimales de calidad y cantidad sin que entre en juego la lágrima refleja.

- Lágrima artificial “Aquoral Lipo”:

Compuesta por ácido hialurónico al 0’15% reticulado, liposomas y crocinas, es la lágrima que se instilará sobre el grupo tratamiento. Tiene una acción lubricante y antioxidante gracias a la forma reticulada del ácido, que produce un aumento de la viscoelasticidad y la estabilidad de la molécula para un mayor tiempo de permanencia sobre la superficie ocular. Este se combina con liposomas y crocinas para obtener la formulación del colirio, y gracias a la acción de estos compuestos puede ser administrado en todos los tipos de sequedad ocular, ya sea ocasionada por producción insuficiente o por evaporación excesiva de la película lagrimal. Además, ayuda a prevenir el daño causado por la sequedad en la superficie ocular y está indicada en el tratamiento sintomático del Síndrome de Ojo Seco y para la protección corneal tras intervenciones quirúrgicas, traumatismos o casos de estrés visual o ambiental (Prospecto de la lágrima artificial Aquoral Lipo, 2018).

- Lágrima artificial “Hyabak”:

La lágrima que se instilará sobre el grupo control contiene en su composición hialuronato sódico al 0’15%, actinoquinol y trometanol. Cuenta con propiedades lubricantes e hidratantes a corto

y medio plazo y está libre de preservantes, lo que hace que la composición sea más natural y similar a los tejidos culares. Está indicado para el tratamiento de ojo seco producido por condiciones medioambientales y agentes externos, como el viento, polvo, aire acondicionado o el uso continuado de pantallas de visualización de datos (Prospecto de la lágrima artificial Hyabak, 2014).

- Tiras de papel milimetrado.
- Tiras de fluoresceína sódica.

3.4 Variables medidas

Las pruebas que conforman este estudio se realizan antes de la utilización del tratamiento y en dos tiempos posteriores a corto plazo para evaluar la eficacia del mismo.

Medida de la Agudeza Visual (AV):

A pesar de que no aporte información diagnóstica sobre la lágrima y la condición de sequedad ocular, se realiza la toma de la AV de forma monocular utilizando optotipos de letras para tener una garantía de que el paciente tiene buena visión.

Se considera normal una AV de 1,0.

Enrojecimiento bulbar:

A través de una foto del ojo realizada por el I.C.P OSA, es posible detectar los vasos sanguíneos conjuntivales y evaluar el grado de enrojecimiento bulbar. A partir de ello, compara el estado de la conjuntiva con una clasificación del grado de enrojecimiento aportada por el propio instrumento (Dedicated dry eye clinic, 2021).



Figura 6. Clasificación de enrojecimiento conjuntival (Elaboración propia).

Menisco lagrimal:

Se evalúa la cantidad de película lagrimal a través de la medición de la altura del menisco y sus características a lo largo del borde del párpado inferior; en este estudio, los resultados se obtienen al medirlo en la zona central del párpado.

Interferometría:

Utilizando el cono principal del instrumento para llevar a cabo la medida del grosor de la capa lipídica de la lágrima para comprobar si este es suficiente para evitar la evaporación lagrimal. Se realiza un vídeo del ojo del paciente en el que se registra un parpadeo para poder observar el movimiento de los lípidos en la lágrima y, para clasificarlo, se compara con una guía que representa los distintos patrones lagrimales.

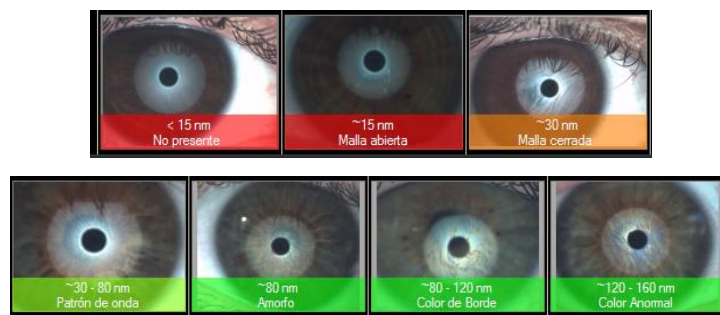


Figura 7. Clasificación de los patrones lipídicos de la lágrima (Elaboración propia).

Tiempo de Ruptura Lagrimal No Invasivo (NIBUT):

Se valora la cantidad lagrimal de manera automática y no invasiva, sin necesidad de instilar fluoresceína; la presencia de esta en pruebas como BUT puede estimular lágrima refleja y producir cambios en las propiedades de la película lagrimal, por lo que utilizar este procedimiento evita las modificaciones que la tinción puede producir. Para realizarlo, se utiliza el cono de plácido del instrumento, el cual refleja en la lágrima los discos de plácido para llevar a cabo el examen, y se procede a grabar un vídeo desde el último parpadeo del paciente hasta que se produce la rotura de la lágrima. Con el I.C.P OSA se obtienen dos medidas; el primer NIBUT se refiere al momento en el que se produce la distorsión de las miras, y el NIBUT medio representa la rotura de la película lagrimal (Dedicated dry eye clinic, 2021).

Test de Schrimmer:

Es una prueba invasiva realizada para determinar la cantidad lagrimal y obtener un diagnóstico de ojo seco.

Para llevarla a cabo, se colocan unas tiras de papel secante milimetrado, de 5 mm de ancho y 30 mm de longitud, en el borde externo de ambos párpados inferiores y el paciente debe mantener los ojos cerrados durante 5 minutos. Después de este tiempo, se retiran las tiras y se debe comprobar cuánto se ha humedecido cada una para obtener la cantidad de lágrima que produce el paciente (Bitton and Wittich, 2014).



Figura 8. Realización del test de Schirmer

Se consideran valores normales de Schirmer cuando, transcurrido el tiempo anteriormente mencionado, las tiras se han humedecido entre 10 mm y 25 mm. En los casos en los que la medida sea inferior a 10 mm, se da una hiposecreción lagrimal por un déficit de producción lagrimal y, cuando la medida sobrepase los 25 mm, se produce una hipersecreción lagrimal.

Tiempo de Ruptura Lagrimal (BUT):

Es una prueba invasiva utilizada para evaluar la calidad de la lágrima según el tiempo que transcurre desde el último parpadeo hasta la aparición de una zona seca en la superficie ocular.

Para realizarla se utiliza fluoresceína, un colorante ocular amarillo de bajo peso molecular y elevada solubilidad en agua que se instila al ojo utilizando un formato de tiras estériles a las cuales se les aplica una gota de suero fisiológico antes de hacer contacto con ellas sobre la superficie ocular del paciente.

A través de la lámpara de hendidura y utilizando un filtro de luz azul cobalto, se observa una fluorescencia verde que, al parpadear, se extiende por toda la superficie del ojo.

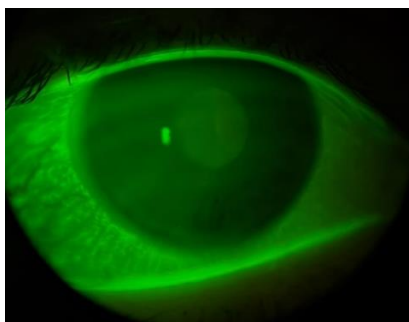


Figura 9. Realización del test BUT

Para obtener las medidas, se debe contar cuánto tiempo transcurre desde que el paciente deja de parpadear hasta que aparecen manchas de sequedad en la córnea, es decir, zonas en las que no existe fluoresceína (Del et al., 2020).

Los valores normales de BUT deben ser superiores a 10 segundos. Mientras que los valores que se encuentren por debajo de este tiempo indican sequedad ocular.

Cuestionario OSDI; Ocular Surface Disease Index (Test OSDI para Ojo Seco, n.d.):

Este es un test que nos permite detectar y clasificar la gravedad del ojo seco que se padece a partir de unas preguntas sobre la sintomatología ocular que refiere.

Consta de un total de 12 preguntas divididas en 3 bloques: refiriéndose siempre a la frecuencia de los síntomas durante la última semana, las cuestiones se clasifican en alteraciones, limitación de la actividad e incomodidad ocular en distintas situaciones.

Se utiliza un test virtual, en el que el paciente debe responder online a las preguntas (Anexo I).

Se obtiene un resultado en % que permite clasificar la sintomatología que presenta el paciente, siendo el 100% una incomodidad grave que afecta al paciente en todo momento.

- < 12% se considera normal, el paciente no presenta sintomatología.
- Entre 13% y 22% es una sintomatología leve.
- Entre 23% y 32% se produce una sintomatología moderada.
- > 33% se da lugar una sintomatología severa.

Cuestionario SPEED; Standart Patient Evaluation of Eye Dryness (Test SPEED para Ojo Seco, n.d.):

Con este cuestionario es posible valorar el grado de ojo seco según una serie de preguntas relacionadas con los síntomas, la frecuencia y la gravedad con la que el paciente padece la sintomatología de esta afectación (Anexo II).

Las respuestas se puntúan del 0-4, donde 0 significa que no se presentan síntomas y 4 representa la incapacidad de realizar las tareas cotidianas.

A menor puntuación, el paciente presentará una menor sintomatología de ojo seco.

3.5 Procedimiento

Este estudio ha sido diseñado para comprobar la mejora a corto plazo de la calidad lagrimal en términos de tiempo de rotura lagrimal en personas que padecen de ojo seco, utilizando dos tipos de lágrimas artificiales diferentes llamadas “Aquoral Lipo” y “Hyabak”.

La población se ha dividido en 2 grupos: un grupo tratamiento al que se le instila una gota de Aquoral Lipo, y un grupo control al que se le administra una gota de Hyabak. Se toman las medidas en tres períodos de tiempo distintos. La primera medida se realiza para obtener los datos base sobre el estado del ojo antes de aplicar las lágrimas artificiales, y estas mismas pruebas se repetirán tras un período de 30 y 45 minutos posteriormente a la aplicación del tratamiento. Tras ello, se obtendrán unos resultados que serán analizados para estudiar cómo se modifica la calidad lagrimal de los pacientes con el uso de las lágrimas a corto plazo.

Todos los pacientes se someten a las pruebas bajo condiciones escotópicas, para evitar que los resultados que se obtienen con el I.C.P. OSA se vean alterados por la luz del entorno.

Tras la firma del consentimiento informado y la realización de la anamnesis, la primera prueba que se realiza a los pacientes es la toma de la AV para comprobar que todos tienen una buena visión. Después, se procede a la utilización del I.C.P. OSA para medir enrojecimiento bulbar, menisco lagrimal, interferometría y NIBUT, en ese orden para asegurar que la realización de alguna de estas pruebas interfiera lo mínimo posible en las medidas de las posteriores. El paciente contesta los cuestionarios OSDI y SPEED sobre ojo seco y, a continuación, se procede a administrar una gota de la lágrima artificial asignada aleatoriamente. Después de la instilación, se espera 30 minutos y se vuelven a realizar las pruebas con el I.C.P OSA, las cuales se volverán a repetir 15 minutos más tarde. Una vez se han llevado a cabo las 3 mediciones, se realiza Schirmer y BUT a los pacientes y se dan por finalizadas las medidas.

3.6 Análisis 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 Shapiro-Wilk. 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 y W de Wilcoxon. En el caso de la variable “sexo” se usó, según fue preciso, la prueba Chi-cuadrado de Pearson o, en su defecto, la prueba exacta de Fisher. Seguidamente 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) ($p < 0.05$).

4. RESULTADOS

Se obtienen resultados del grupo tratamiento y del grupo control, dentro de los cuales se encuentran las medidas realizadas tras dos cortos períodos de tiempo posteriores a la instilación de la lágrima artificial.

A continuación, se exponen en la Tabla 1 y la Tabla 2 los resultados de las variables generales y aquellas medidas en relación a la lágrima para la población de cada grupo. En cuanto a la distribución por sexo, se obtiene que de los 20 pacientes de la muestra, 18 de ellos son hombres y 22 mujeres.

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>p valor</i>
<i>Edad (años)</i>	20.20 ± 2.04 (18-24)	21.40 ± 0.82 (20-22)	< 0.01
<i>Esfera (D)</i>	-0.85 ± 1.59 (-3.50-0.50)	0.30 ± 1.44 (-2.00-3.25)	< 0.01
<i>Cilindro (D)</i>	-0.35 ± 0.42 (-1.25-0)	-0.45 ± 0.59 (-1.75-0.75)	< 0.01
<i>Eje (°)</i>	65.20 ± 80.54 (0-180)	94.30 ± 60.32 (5-175)	< 0.01
<i>Agudeza Visual (LogMAR)</i>	-0.04 ± 0.08 (-0.1-0.1)	-0.04 ± 0.08 (-0.1-0.1)	< 0.01
<i>Agudeza Visual (Snellen)</i>	18.40 ± 3.67 (16-25)	18.60 ± 3.64 (16-25)	< 0.01

Tabla 1. Variables generales de los pacientes

		<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>p valor</i>
<i>Schirmer (mm)</i>	Previo	11.55 ± 8.82 (0-30)	26.50 ± 9.46 (12-35)	< 0.01
<i>BUT (s)</i>	Previo	7.00 ± 2.88 (3-10)	8.20 ± 3.69 (3-12)	0'06
<i>OSDI (puntos)</i>	Previo	18.48 ± 11.05 (6.81-41.66)	36.53 ± 26.96 (7.50-77.27)	< 0.01
<i>SPEED (puntos)</i>	Previo	7.00 ± 4.42 (2-17)	10.00 ± 6.58 (2-19)	< 0.01
<i>Enrojecimiento bulbar</i>	Previo	0.50 ± 0.68 (0-2)	0.90 ± 0.55 (0-2)	< 0.01
	30 minutos	0.60 ± 0.50 (0-1)	0.80 ± 0.41 (0-1)	< 0.01
	45 minutos	0.50 ± 0.51 (0-1)	0.80 ± 0.41 (0-1)	< 0.01
<i>Interferometría</i>	Previo	1.10 ± 0.85 (0-2)	1.60 ± 0.68 (1-3)	< 0.01
	30 minutos	1.90 ± 0.71 (1-3)	1.10 ± 0.55 (0-2)	< 0.01
	45 minutos	2.10 ± 0.85 (1-3)	1.20 ± 0.61 (0-2)	< 0.01
<i>Menisco lagrimal (mm)</i>	Previo	0.19 ± 0.02 (0.14-0.23)	0.20 ± 0.015 (0.18-0.23)	0'12
	30 minutos	0.22 ± 0.02 (0.16-0.28)	0.21 ± 0.023 (0.17-0.25)	< 0.05
	45 minutos	0.23 ± 0.02 (0.19-0.27)	0.21 ± 0.02 (0.18-0.25)	< 0.05
<i>Primer NIBUT; distorsión (s)</i>	Previo	4.49 ± 0.41 (2.95-5.10)	5.37 ± 1.46 (3.72-8.04)	< 0.01
	30 minutos	5.74 ± 0.89 (4.50-7.88)	4.84 ± 1.53 (3.08-8.72)	< 0.01
	45 minutos	6.46 ± 0.95 (5.10-7.90)	4.82 ± 0.86 (3.90-6.25)	0'20
<i>NIBUT medio; rotura (s)</i>	Previo	10.91 ± 3.93 (6.25-19.50)	11.69 ± 4.02 (8.76-18.98)	< 0.01
	30 minutos	15.60 ± 5.81 (8.40-25.04)	12.20 ± 3.91 (5.68-19.44)	< 0.01
	45 minutos	17.11 ± 5.57 (9.41-24.90)	12.82 ± 4.48 (6.11-20.56)	< 0.01

Tabla 2. Resultados de las variables de estudio previos y posteriores a la instilación de lágrima artificial

4.1 Estudio de las variables generales

Los pacientes seleccionados para el estudio son hombres y mujeres que se encuentran entre los 18 y los 24 años de edad, representando una media de 20.80 ± 1.65 . Entre ellos, existe una variación de graduaciones y agudeza visual estadísticamente significativa que muestra diferencias porque estos datos no eran relevantes dentro de los criterios de inclusión y exclusión. En todas las variables que se exponen se obtiene una significación en la prueba de U de Mann-Whitney mayor a 0.05.

4.2 Evaluación previa al tratamiento

Antes de instilar el tratamiento con lágrima artificial, se realizan las medidas de las variables a estudiar para conocer el estado previo de la película lagrimal.

- Enrojecimiento bulbar: El grupo 1 presenta una media de 0.50 ± 0.68 frente al grupo 2, cuya media es de 0.90 ± 0.55 . Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-

- Whitney de 0.05, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.03, y el p valor para esta variable es < 0.01 .
- Interferometría: El grupo 1 presenta una media de 1.10 ± 0.85 frente al grupo 2, cuya media es de 1.60 ± 0.68 . Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.12, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.09, y el p valor para esta variable es < 0.01 .
 - Menisco lagrimal: El grupo 1 presenta una media de 0.50 ± 0.68 mm frente al grupo 2, cuya media es de 0.90 ± 0.55 mm. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.01, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.01, y el p valor para esta variable es de 0.12.
 - NIBUT: Se mide el NIBUT que representa la distorsión (primer NIBUT) y el que representa la rotura (NIBUT medio).
 - o Primer NIBUT: El grupo 1 presenta una media de 4.49 ± 0.41 s frente al grupo 2, cuya media es de 5.37 ± 1.46 s. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.14, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.14, y el p valor para esta variable es < 0.01 .
 - o NIBUT medio: El grupo 1 presenta una media de 10.91 ± 3.93 s frente al grupo 2, cuya media es de 11.69 ± 4.02 s. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.75, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.74, y el p valor para esta variable es < 0.01 .

4.3 Evolución transcurridos 30 minutos de la instilación de lágrima artificial

Una vez ha pasado el primer período de tiempo de 30 minutos después de la instilación de la lágrima artificial correspondiente a cada grupo, se realizan de nuevo las medidas.

- Enrojecimiento bulbar: El grupo 1 presenta una media de 0.60 ± 0.50 frente al grupo 2, cuya media es de 0.80 ± 0.41 . Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.28, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.17, y el p valor para esta variable es < 0.01 .
- Interferometría: El grupo 1 presenta una media de 1.90 ± 0.71 frente al grupo 2, cuya media es de 1.10 ± 0.55 . Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.00, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.00, y el p valor para esta variable es < 0.01 .

- Menisco lagrimal: El grupo 1 presenta una media de 0.22 ± 0.02 mm frente al grupo 2, cuya media es de 0.21 ± 0.02 mm. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.05, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.04, y el p valor para esta variable es < 0.05 .
- NIBUT:
 - Primer NIBUT: El grupo 1 presenta una media de 5.74 ± 0.89 s frente al grupo 2, cuya media es de 4.84 ± 1.53 s. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.00, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.00, y el p valor para esta variable es < 0.01 .
 - NIBUT medio: El grupo 1 presenta una media de 15.60 ± 5.81 s frente al grupo 2, cuya media es de 12.20 ± 3.91 s. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.22, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.21 y el p valor para esta variable es < 0.01 .

4.4 Evolución transcurridos 45 minutos de la instilación de lágrima artificial

Pasados de nuevo 15 minutos más desde la instilación, es decir, 45 minutos, se realizan las últimas medidas.

- Enrojecimiento bulbar: El grupo 1 presenta una media de 0.50 ± 0.51 frente al grupo 2, cuya media es de 0.80 ± 0.41 . Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.10, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.05, y el p valor para esta variable es < 0.01 .
- Interferometría: El grupo 1 presenta una media de 2.10 ± 0.85 frente al grupo, cuya media es de 1.20 ± 0.61 . Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.00, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.00, y el p valor para esta variable es < 0.01 .
- Menisco lagrimal: El grupo 1 presenta una media de 0.23 ± 0.02 mm frente al grupo 2, cuya media es de 0.21 ± 0.02 mm. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.06, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.05, y el p valor para esta variable es < 0.05 .
- NIBUT:
 - Primer NIBUT: El grupo 1 presenta una media de 6.46 ± 0.95 s frente al grupo 2, cuya media es de 4.82 ± 0.86 s. Se obtiene una significación en la prueba U de

Mann-Whitney de 0.00, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.00, y el p valor para esta variable es de 0.20.

- NIBUT medio: El grupo 1 presenta una media de 17.11 ± 5.57 s frente al grupo 2, cuya media es de 12.82 ± 4.48 s. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.02, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.02 y el p valor para esta variable es < 0.01 .

Los resultados del p valor en el menisco lagrimal previo y en el NIBUT de distorsión a los 45 minutos son $> 0'05$, por lo que se acepta la hipótesis nula. En cambio, en el resto de las variables esta hipótesis se rechaza porque los resultados son $< 0'05$ y, para ellos, se realizan dos pruebas no paramétricas.

Con respecto a la comparativa de los resultados entre ambos grupos se utiliza la U de Mann-Whitney, ya que estos son independientes.

- Enrojecimiento bulbar: No hay diferencias significativas entre ambos grupos.
- Interferometría: En los valores previos no existen diferencias estadísticamente significativas, pero en la segunda y tercera medidas sí.
- Menisco lagrimal: No se aplica sobre los valores previos, y sobre las dos posteriores tomas de medida no existen diferencias.
- NIBUT: En la distorsión existen diferencias sobre los valores a los 30 minutos, dejándose de aplicar en la tercera toma de medidas. En la rotura existen diferencias significativas sobre los valores a los 45 minutos.

Para realizar la comparativa de los resultados de las variables en tiempos distintos se utiliza la W de Wilcoxon porque son grupos relacionados.

- Enrojecimiento bulbar: Existen diferencias sobre los valores previos.
- Interferometría: Existen diferencias en la toma de la segunda y tercera medida.
- Menisco lagrimal: No se aplica sobre los valores previos, y solo existen diferencias sobre los datos de la segunda medida.
- NIBUT: En la distorsión no se aplica en las medidas a los 45 minutos pero existen diferencias en la segunda medida. En la rotura, existen en la tercera medida.

Se presentan a continuación los diagramas de evolución entre ambos grupos con respecto a la interferometría, donde se puede observar un aumento mayor de la concentración de lípidos en lágrima en el grupo tratamiento a lo largo del tiempo, mientras que en el grupo control no se observan cambios antes y después de la instilación.

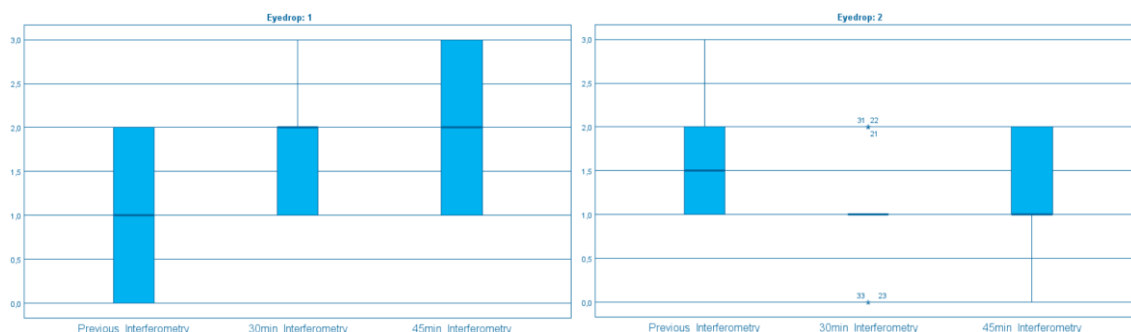


Figura 1. Comparativa de los resultados de interferometría de cada grupo en los distintos tiempos, siendo “Eyedrop: 1” el grupo 1 (parte superior) y “Eyedrop: 2” el grupo 2 (parte inferior).

Así mismo, en la Figura 2 se observan los diagramas comparativos de los resultados de rotura lagrimal de NIBUT, gracias a los cuales se puede ver de manera gráfica el importante aumento que sufre la lágrima de los pacientes del grupo control.

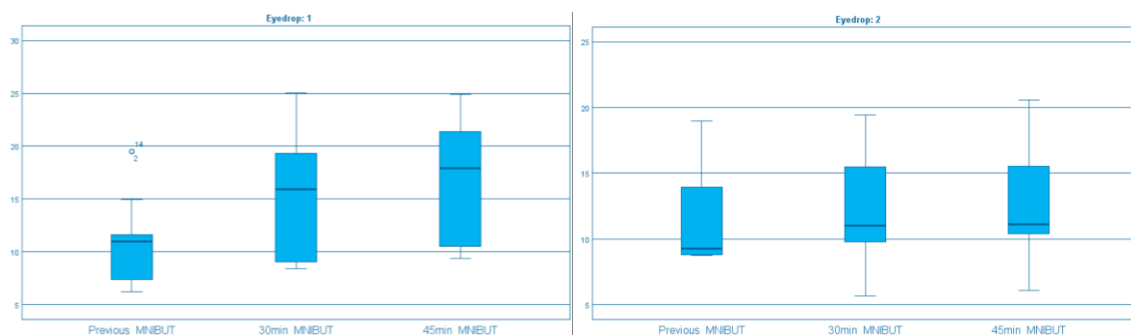


Figura 2. Comparativa de los resultados de rotura de la película lagrimal en prueba NIBUT de cada grupo en los distintos tiempos, siendo “Eyedrop: 1” el grupo 1 (parte superior) y “Eyedrop: 2” el grupo 2 (parte inferior).

4.5 Evaluación de la cantidad lagrimal

En la valoración general de la cantidad lagrimal, se realiza el test de Schirmer.

El grupo 1 presenta una media de Schirmer de 11.55 ± 8.82 mm frente al grupo 2, cuya media es de 26.50 ± 9.46 mm. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.00, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.00, y el p valor para esta variable es < 0.01 .

Existe una diferencia estadísticamente significativa de 15 mm entre ambos grupos.

4.6 Evaluación de la calidad lagrimal

Para la valoración de la calidad lagrimal de manera general, se comparan las medidas de BUT obtenidas entre el grupo tratamiento y el grupo control.

El grupo 1 presenta una media de BUT de 7.00 ± 2.88 s frente al grupo 2, cuya media es de 8.20 ± 3.69 s. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.28, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.27, y el p valor para esta variable es de 0.06.

Sobre esta variable no existen diferencias estadísticamente significativas.

4.7 Evaluación de la sintomatología

Se evalúa la sintomatología que presentan los pacientes realizando el test de OSDI, y el test de SPEED. Se comparan los resultados obtenidos en ambos test para el grupo tratamiento y el grupo control.

- OSDI: El grupo 1 presenta una media de 18.48 ± 11.05 puntos frente al grupo 2, cuya media es de 36.53 ± 26.96 puntos. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.04, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.03, y el p valor para esta variable es < 0.01 .
- SPEED: El grupo 1 presenta una media de 7.00 ± 4.42 puntos frente al grupo 2, cuya media es de 10.00 ± 6.58 puntos. Se obtiene una significación en la prueba U de Mann-Whitney de 0.20, en la prueba W de Wilcoxon una significación de 0.19, y el p valor para esta variable es < 0.01 .

Se utiliza la prueba de U de Mann-Whitney para la comparación entre los grupos y se obtiene que no existen diferencias significativas sobre los resultados de OSDI, mientras que sobre los de SPEED hay una diferencia de 3 puntos.

5. DISCUSIÓN

5.1 Análisis de los resultados

Los resultados obtenidos en el estudio sugieren que el tratamiento de la sequedad ocular con el uso de la lágrima artificial Aquoral Lipo (grupo 1) es más efectivo que la utilización de la lágrima Hyabak (grupo 2).

Las variables generales de edad, graduación (esfera, cilindro y eje) y agudeza visual muestran diferencias estadísticamente significativas debido a que no se tiene en cuenta ningún criterio de inclusión o exclusión en relación a estos aspectos. Los pacientes estudiados presentan diferentes ametropías que, así mismo, les aportan diferencias en la toma de agudeza visual.

El enrojecimiento bulbar previo en el grupo tratamiento es menor que el del grupo control, y tras aplicar el tratamiento se mantiene estable. En cambio, con la lágrima Hyabak se disminuye en la segunda toma de medidas para estabilizarse en esos valores. La hiperemia ocular se produce por una inestabilidad lagrimal, por lo que los resultados más reducidos tras el tratamiento cobran sentido.

En los datos de interferometría del grupo tratamiento se produce una mejora significativa a los 30 minutos, y se obtiene una medida mayor de nuevo a los 45 minutos, al contrario de lo que ocurre en el grupo control, el cual inicia el estudio con un grado de interferometría que se ve afectado por una disminución de los lípidos en la lágrima. La mejora de la capa lipídica lagrimal en el grupo tratamiento se debe a que la lágrima utilizada sobre los pacientes es la que presenta base lipídica, por lo que ayuda a restaurar el estado de esta capa y se disminuye la evaporación lagrimal.

En cuanto al menisco lagrimal, el grupo control tiene valores más elevados pero se produce un aumento de la medida en la población de ambos grupos, siendo esta un poco mayor en el grupo tratamiento.

Partiendo de la prueba NIBUT se obtiene dos resultados; el primero de ellos hace referencia a la distorsión de las miras reflejadas en córnea, mientras que el segundo representa la rotura media de la lágrima. Ambos resultados son menores en el grupo tratamiento al comenzar con el estudio, pero en estos pacientes se produce un aumento que crece exponencialmente a lo largo de la toma de medidas, siendo este más acentuado en el tiempo de rotura lagrimal. En cambio, en el grupo control se produce una disminución del tiempo de distorsión a medida que se van realizando las distintas mediciones, siendo el tiempo de rotura el que se incrementa más sutilmente en comparación con los resultados del grupo anterior. Con esta prueba se estudia la

estabilidad lagrimal, por lo que el incremento de los datos que se da en los pacientes que utilizan el ácido hialurónico reticulado con base lipídica es un resultado coherente ya que se produce un aumento de la hidratación y permanencia de la composición en el ojo, produciendo de la misma manera una lágrima más estable.

En el estudio del volumen lagrimal, el test de Schirmer realizado nos indica que el grupo tratamiento presenta una cantidad de lágrima bastante menor al control.

El test de BUT indica que, nuevamente, es el grupo tratamiento el que presenta una menor calidad lagrimal a pesar de que la diferencia entre los grupos sea ahora más pequeña.

Para finalizar y en cuanto a los cuestionarios de sintomatología, aquellos pacientes dentro del grupo tratamiento muestran menor sensación de sequedad ocular que aquellos que se encuentran en el grupo control, según los resultados que se obtienen en ambos test.

5.2 Comparación de resultados

Mengher et al. (Mengher et al., 1986) comprueban el efecto del hialuronato sódico frente al cloruro sódico en una población de 10 pacientes que padecen ojo seco, centrándose en los resultados de la prueba NIBUT en diferentes tiempos tras una única instilación. En ellos, obtienen que la lágrima de los pacientes del grupo control tiene tiempos de rotura mayores, llegando incluso a haber un porcentaje de la muestra con NIBUT mayores de 30 segundos en todas las medidas posteriores realizadas. Concluyen que el hialuronato sódico muestra beneficios en el tratamiento de la sequedad ocular gracias a las propiedades viscoelásticas y las similitudes que este presenta con la composición de la lágrima natural. En el estudio que se presenta, se utilizan desde el inicio dos lágrimas artificiales compuestas por ácido hialurónico (grupo control) e hialuronato sódico (grupo tratamiento), con lo que al comparar con los resultados del estudio descrito, los resultados deben aumentar en ambos grupos. Tras el análisis de estos, se observa que se incrementan en mayor o menor medida.

Yang et al. (Yang et al., 2021) estudian los efectos del ácido hialurónico sobre la película lagrimal utilizando sobre el grupo tratamiento una lágrima artificial que se compone del mismo, y una que no tiene concentración del ácido sobre el grupo control. Realizan pruebas de Schirmer y BUT, y según lo que se refleja en los resultados, estos son favorables hacia las lágrimas con ácido hialurónico en su composición ya que sobre este grupo se aumenta la producción de la lágrima y la estabilidad de la misma. Además, se realiza el test OSDI para la sintomatología de sequedad

ocular y esta se disminuye en el grupo tratamiento tras la aplicación de las lágrimas. Por lo tanto, al utilizar en nuestro estudio dos lágrimas artificiales que están compuestas por este ácido, se obtiene una mejora de los resultados tanto en el grupo tratamiento como en el grupo control.

Tras haber investigado sobre estos estudios, puede concluirse que la presencia de ácido hialurónico en las lágrimas artificiales es una característica necesaria para aumentar la calidad de la película lagrimal. Por esto mismo, ambas lágrimas utilizadas en nuestro estudio serán efectivas para producir mejoras sobre la sequedad ocular de los pacientes

Bastien Garrigue et al. (Bastien Garrigue et al., 2017) expone que las terapias con base lipídica son una alternativa con la que se consiguen mejores resultados que con aquellas que se basan en agua. Al presentar unos componentes similares a los de la lágrima, esta consigue aliviar los síntomas de la sequedad ocular tras la instilación de las mismas, además de aumentar la estructura y el espesor de la capa lipídica dando lugar a una película lagrimal con mayor estabilidad. Los resultados que se obtienen en nuestro estudio se encuentran en la misma línea que los del estudio que se describe, ya que se consiguen unos datos más elevados cuando se aplica la lágrima artificial con base lipídica. Gracias a ello, en el grupo tratamiento se consigue incrementar además la interferometría, la cual se ve afectada negativamente en el grupo control porque no existen lípidos en la lágrima artificial que puedan agregarse a la capa lipídica lagrimal.

Sánchez-González et al. (Sánchez-González et al., 2020) presentan un estudio en el que se compara en dos tiempos distintos una lágrima compuesta por ácido hialurónico y galactoxiloglucano, con la lágrima Aquoral Lipo de nuestro grupo tratamiento, formada por ácido hialurónico reticulado, crocinas y liposomas. Los resultados referidos a calidad y cantidad lagrimal sufren una mejora tras la aplicación de ambas lágrimas, y los pacientes referían menos sintomatología. Los resultados que se obtienen en nuestro estudio se encuentran en sintonía con los obtenidos en el estudio referido, ya que tras utilizar la lágrima, los pacientes manifiestan tener mayor comodidad y alivio de los síntomas, mientras que también se valora de manera objetiva la existencia de una mejora de la lágrima en todos los aspectos medidos, incluso en el patrón lipídico lagrimal.

Ali et al. (Ali et al., 2021) lleva a cabo un estudio que tiene como objetivo evaluar la viscosidad y adhesividad del ácido hialurónico reticulado con crocinas y liposomas sobre el ojo seco. Los resultados que se obtienen muestran que existen efectos antioxidantes y antiinflamatorios en el uso de los mismos sobre el ojo seco. Esto se produce porque la formulación presenta una viscosidad y capacidad de adhesión mejorada que ayuda a la lubricación e hidratación de la superficie. Además, existe una acción sinergista entre las crocinas y el ácido hialurónico

reticulado que consigue disminuir los procesos inflamatorios asociados al síndrome de ojo seco. Son estas propiedades las que nos llevan a afirmar que la unión de estas moléculas en la composición de las lágrimas artificiales tiene una elevada repercusión en la protección de la superficie y la mejora de las características de los ojos afectados por la sequedad. La lágrima utilizada sobre el grupo tratamiento tiene en su composición esta combinación. Los resultados indican que los antioxidantes que presenta ayudan a que la lágrima permanezca durante más tiempo sobre la superficie porque se observa que, en la tercera medida a los 45 minutos, las variables siguen viéndose afectadas por cambios positivos y sigue habiendo una mejora de todos los resultados.

Comparando nuestros resultados con las conclusiones obtenidas por estos estudios, se puede concluir que la combinación del ácido hialurónico con distintos componentes permitirá que el grado de ojo seco se reduzca ya que estos compuestos son capaces de actuar sobre las reacciones desencadenadas por el sistema inmune ante el mal estado de la película lagrimal y la falta de protección ante los agentes externos.

5.3 Limitaciones y fortalezas del estudio

Una de las limitaciones de este estudio ha sido la presencia de una muestra pequeña, de 20 pacientes, y el reducido tiempo entre la toma de las medidas para ver su efecto. Estos resultados deberían ser corroborados en un análisis con una muestra mayor a la que se presenta, además de realizarse en un período más prolongado para ver cómo actúan los tratamientos con un mayor uso. Esta línea de investigación se seguirá el año que viene en un nuevo TFG, en el cual se estudiarán estos mismos pacientes tras haber utilizado las lágrimas artificiales durante 6 semanas.

En cuanto a las pruebas y el método que se ha utilizado para realizarlas, una de las limitaciones es el uso del test Schirmer para medir la cantidad de lágrima, ya que este test induce lágrima refleja por su carácter invasivo por lo que se podrían utilizar otro test de medida del volumen lagrimal que no estimulara la secreción de este tipo de lágrima y se basara solo en la medida de la basal.

En cambio, una de las mayores fortalezas que presenta este estudio es la tecnología no invasiva del instrumento utilizado para la medida del resto de variables lagrimales, el I.C.P. OSA, gracias a lo cual se ha podido estudiar el estado lagrimal de los pacientes sin que se produjeran modificaciones por contacto ocular.

Además, esta es la primera vez que se realiza el estudio comparativo de estas dos lágrimas artificiales sobre una población con las características que presenta la muestra.

5.4 Futuras líneas de investigación

A partir de este estudio, se abren numerosas líneas de investigación.

En primer lugar, se podría llevar a cabo una investigación sobre la misma muestra poblacional pero instilando a cada grupo de pacientes otras lágrimas artificiales, con el mismo fin de conocer cómo cambian los parámetros lagrimales dependiendo de la composición de las gotas utilizadas.

Por otro lado, se podría realizar el estudio comparativo de estas lágrimas sobre otro tipo de población modificando los criterios de inclusión y exclusión. Se podría estudiar la eficacia en pacientes con un rango de edad más elevado, que presenten algún tipo de patología que afecte a la lágrima (como síndrome de Sjögren o artritis reumatoide) o en aquellos que padezcan sintomatología de ojo seco y utilicen lentes de contacto, para comprobar cómo cambian los valores en ellos y ver cómo se relacionan las circunstancias del paciente con la sequedad ocular.

Por último, una línea de investigación interesante sería valorar cómo se modifican las condiciones lagrimales de los pacientes de este estudio tras utilizar a largo plazo las lágrimas artificiales analizadas anteriormente, y no solo tras una única instilación del tratamiento. Un ejemplo de ello, sería fijar una pauta a los pacientes de dos instilaciones diarias durante 6 semanas y, transcurrido ese tiempo, evaluar los mismos parámetros medidos en este estudio.

6. CONCLUSIONES

1. Las lágrimas artificiales compuestas de ácido hialurónico consiguen una mejora del ojo seco por su composición similar a la de la lágrima natural que es secretada.
2. La aplicación de lágrimas artificiales con ácido hialurónico lineal es suficiente para aliviar los signos y síntomas que produce el ojo seco.
3. En cambio, la aplicación de lágrimas artificiales con ácido hialurónico reticulado, liposomas y crocinas, con base lipídica mejora la calidad y estabilidad lagrimal porque actúan produciendo un incremento de lípidos, que son los responsables de evitar la evaporación lagrimal.

7. BIBLIOGRAFÍA

Ali S, Davinelli S, Mencucci R, Fusi F, Scuderi G, Costagliola C, et al. molecules Communication Crosslinked Hyaluronic Acid with Liposomes and Crocin Confers Cytoprotection in an Experimental Model of Dry Eye 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26040849>.

Atta G, Tempfer H, Kaser-Eichberger A, Guo Y, Schroedl F, Traweger A, et al. The lymphangiogenic and hemangiogenic privilege of the human sclera. *Ann Anat* 2020;230. <https://doi.org/10.1016/J.AANAT.2020.151485>.

Bastien Garrigue J-S, Amrane M, Faure M-O, Holopainen JM, Tong L. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease 2017. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0052>.

Bayer IS. Hyaluronic Acid and Controlled Release: A Review. *Molecules* 2020;25. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25112649>.

Bitton E, Wittich W. Influence of eye position on the Schirmer tear test. *Cont Lens Anterior Eye* 2014;37:257–61. <https://doi.org/10.1016/J.CLAE.2013.11.011>.

Chan TCY, Chow SSW, Wan KHN, Yuen HKL. Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction. *Hong Kong Med J = Xianggang Yi Xue Za Zhi* 2019;25:38–47. <https://doi.org/10.12809/HKMJ187331>.

Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian gland disease: the role of gland dysfunction in dry eye disease 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.031>.

Collin J, Queen R, Zerti D, Bojic S, Dorgau B, Moyse N, et al. A single cell atlas of human cornea that defines its development, limbal progenitor cells and their interactions with the immune cells. *Ocul Surf* 2021;21:279–98. <https://doi.org/10.1016/J.JTOS.2021.03.010>.

Cwiklik L. Tear film lipid layer: A molecular level view. *Biochim Biophys Acta - Biomembr* 2016;1858:2421–30. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2016.02.020>.

Dedicated dry eye clinic. 2021.

Del M, Sánchez-Valerio R, Mohamed-Noriega K, Zamora-Ginez I, Guadalupe Baez Duarte B, Vallejo-Ruiz V. Dry Eye Disease Association with Computer Exposure Time Among Subjects with Computer Vision Syndrome 2020. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S252889>.

DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:588–98. <https://doi.org/10.1016/J.JCRS.2010.12.037>.

Gumus K, Crockett CH, Rao K, Yeu E, Weikert MP, Shirayama M, et al. Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:456–61. <https://doi.org/10.1167/IOVS.10-5292>.

Lacrimal Gland Anatomy and Drainage System #Anatomy ... | GrepMed. 2018. <https://www.grepmed.com/images/2749/ophthalmology-lacrimal-anatomy-system-ducts-gland> (accessed June 9, 2022).

Mayorga MT. Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular Película lagrimal: estructura y funciones Película lagrimal: estructura y funciones. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul* 2008:121–31.

Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ, Davey CC. Effect of sodium hyaluronate (0.1 %) on break-up time (NIBUT) in patients with dry eyes. *Br J Ophthalmol* 1986;70:442–7. <https://doi.org/10.1136/bjo.70.6.442>.

Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:71–82. <https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.2015.0071>.

Michael Van Buskirk E. *The Anatomy of the Limbus*. vol. 3. 1989.

Moshirfar M, Pierson K, Hanamaikai K, Santiago-Caban L, Muthappan V, Passi SF. Artificial tears potpourri: a literature review. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1419–33. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S65263>.

Neuman MG, Nanau RM, Oruña-Sanchez L, Coto G. *Hyaluronic Acid and Wound Healing*. vol. 18. 2015.

O'neil EC, Henderson M, Massaro-Giordano M, Bunya VY. *Advances in Dry Eye Disease Treatment* 2019. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000569>.

Oversikt K, Raeder S. Tørre øyne-diagnostikk og behandling | Tidsskrift for Den norske legeforening Tørre øyne-diagnostikk og behandling. 2019.

Pflugfelder SC, Stern ME. *Biological Functions of Tear Film* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108115>.

Polisetti N, Schmid A, Schlötzer-Schrehardt U, Maier P, Lang SJ, Steinberg T, et al. A decellularized human corneal scaffold for anterior corneal surface reconstruction. *Sci Reports* | 2021;11:2992. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82678-3>.

Prospecto de la lágrima artificial Aquoral Lipo. 2018. www.omisan.com (accessed June 8,

2022).

Prospecto de la lágrima artificial Hyabak. 2014. www.laboratoriossthea.com (accessed June 7, 2022).

Rodríguez Pérez E, Pradas MM, Luís J, Ivirico E. Diseño de nuevos biomateriales basados en redes poliméricas interpenetradas de ácido hialurónico y polímeros acrílicos 2017.

Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(00\)00203-4](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(00)00203-4).

Sánchez-González J-M, De-Hita-Cantalejo C, Carmen Sánchez-González M, St Physic Faculty M. ·Clinical Research· Crosslinked hyaluronic acid with liposomes and crocin for management symptoms of dry eye disease caused by moderate meibomian gland dysfunction 2020. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.09.05>.

Seyed-Safi AG, Daniels JT. The limbus: Structure and function. *Exp Eye Res* 2020;197. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2020.108074>.

Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* 2018;66:190–4. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_646_17.

Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. International Reviews of Immunology Dry Eye as a Mucosal Autoimmune Disease 2013. <https://doi.org/10.3109/08830185.2012.748052>.

Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol* 2012;130:90–100. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.364>.

Test OSDI para Ojo Seco. n.d. <http://www.oftagalia.es/es/pruebas-online/test-osdi-ojo-seco> (accessed June 7, 2022).

Test SPEED para Ojo Seco. n.d. <https://da4e1j5r7gw87.cloudfront.net/wp-content/uploads/sites/520/2017/09/SPANISH-Official-SPEED-Questionnaire.pdf> (accessed June 7, 2022).

Trimarchi M. Multidisciplinary approach to lacrimal system diseases. *ACTA Otorhinolaryngol Ital* 2021;41:102–7. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-41-2021-10>.

Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, Dogru M, Kojima T, Yamada M, et al. A New Perspective on Dry Eye Classification: Proposal by the Asia Dry Eye Society 2019. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000643>.

Yang YJ, Lee WY, Kim YJ, Hong YP. A meta-analysis of the efficacy of hyaluronic acid eye drops for the treatment of dry eye syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:1–14.
<https://doi.org/10.3390/IJERPH18052383>.

8. ANEXOS

ANEXO I. Cuestionario OSDI





INICIO
QUIÉN SOY
POR QUÉ
DÓNDE ESTOY
PRUEBAS ONLINE
CONTACTO

[Inicio](#) > [Pruebas online](#) > Test OSDI-Ojo Seco

Test OSDI-Ojo Seco

El Test OSDI (ocular surface disease index) es un test sencillo creado para establecer una gravedad y clasificación del ojo seco según su sintomatología.

Conteste a las siguientes preguntas marcando la casilla que mejor represente su respuesta:

¿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"/>

Puntuación total OSDI*:

Pida cita para una revisión 

Patologías más frecuentes 

Pseudoexfoliación: la herencia celta 

Patología asiática 亚洲眼科 

Noticias


[Mis publicaciones](#)

[Sesiones clínicas](#)

[Utilidades](#)

[Curiosidades](#)

[Enlaces de interés](#)

 [Sígueme en Facebook](#)

 [Únete a mi red LinkedIn](#)

 [Sígueme en ResearchGate](#)



ANEXO II. Cuestionario SPEED

CUESTIONARIO SOBRE OJO SECO SPEED™

Nombre: _____ Fecha: ___/___/___ Sex: M F (Circle) DOB: ___/___/___

Responda a las siguientes preguntas marcando la casilla que mejor represente su respuesta. Seleccione solo una respuesta para cada pregunta.

1. Señale el tipo de SÍNTOMAS que experimenta y cuándo aparecen:

Síntomas	En esta visita		En las últimas 72 horas		En los últimos 3 meses	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Sequedad, aspereza o picazón						
Dolor o irritación						
Ardor o lagrimeo						
Fatiga ocular						

2. Señale la FRECUENCIA de sus síntomas utilizando la lista de valoración a continuación:

Síntomas	0	1	2	3
Sequedad, aspereza o picazón				
Dolor o irritación				
Ardor o lagrimeo				
Fatiga ocular				

0 = Nunca 1 = A veces 2 = A menudo 3 = Constantemente

3. Señale la GRAVEDAD de sus síntomas utilizando la lista de valoración a continuación:

Síntomas	0	1	2	3	4
Sequedad, aspereza o picazón					
Dolor o irritación					
Ardor o lagrimeo					
Fatiga ocular					

0 = Sin problemas
 1 = Tolerable: no perfecto, pero no me causa molestia
 2 = Incómodo: irritante, pero no interfiere con mi vida cotidiana
 3 = Molesto: irritante e interfiere con mi vida cotidiana
 4 = Insoportable: no puedo realizar mis tareas cotidianas

4. ¿Utiliza gotas para la lubricación de los ojos? SÍ NO Si es así, ¿con qué frecuencia? _____

Cornea, 2013 Sep;32(9):1204-10
 © 2011 TearScience, Inc. Todos los derechos reservados.
 MKT-EDU 001-03 (Rev A)