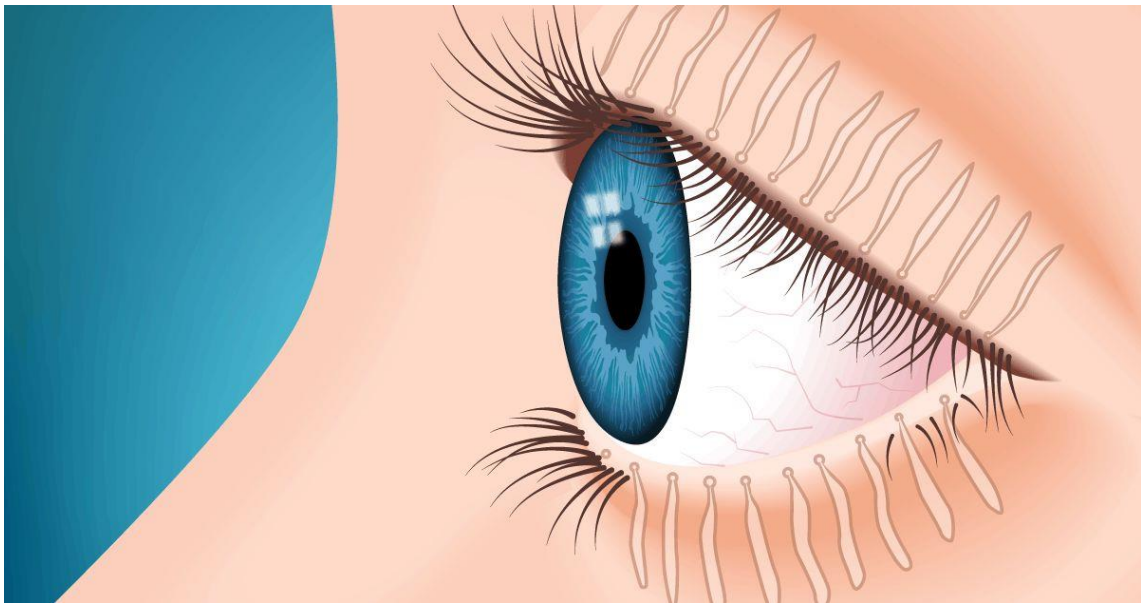




ESTUDIO LA PELICULA LAGRIMAL Y LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO I



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE ÓPTICA**

Alicia Pérez Barea



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA**

TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

**ESTUDIO LA PELICULA LAGRIMAL Y LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO EN
PACIENTES CON DIABETES TIPO I**
DEPARTAMENTO FISICA DE LA MATERIA CONDENSADA. ÁREA DE ÓPTICA.
TUTOR: MARÍA JOSÉ BAUTISTA LLAMAS
TIPOLOGÍA DEL PROYECTO: EXPERIMENTAL

Lugar y fecha de presentación: Facultad de Farmacia, 17 de junio 2022

Alicia Pérez Barea

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus (DM) es un trastorno endocrino-metabólico que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia crónica o sostenida, el ojo seco (OS) es una enfermedad multifactorial que se define como un trastorno de la película lagrimal y de la superficie ocular. Estas dos patologías se encuentran relacionadas, además de tener una alta prevalencia en la actualidad.

Objetivos: hemos realizado un estudio experimental con el fin de estudiar la película lagrimal en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), relacionando el estado lagrimal con la disfunción en las glándulas de Meibomio (GM) y con la patología del OS.

Metodología: se realizó un estudio transversal a un grupo control sano y a pacientes con DMT1 voluntarios, estos pacientes cumplieron un consentimiento informado, una historia clínica y posteriormente se les analizó la película lagrimal con un instrumento llamado OSA y con otras pruebas convencionales como Schirmer y BUT.

Resultados: en el estudio han participado un total de 48 pacientes, 24 personas con DMT1 y 24 personas sanas como control con edades comprendidas entre 18 y 49 años, siendo la única diferencia significativa el porcentaje de hemoglobina glicosilada capilar (HbA1c).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la sintomatología de OS con el cuestionario DEQ5 ($p > 0,05$), aunque los resultados fueron menores para el grupo con DMT1. Obtuvimos diferencia significativa entre ambos grupos en la altura del menisco lagrimal, en el NIBUT-1 y en la meibografía del párpado inferior del OD, siendo menor el valor obtenido en el grupo DMT1

Se ha obtenido una correlación inversa significativa entre el porcentaje de HbA1c y NIBUT-1, BUT, altura del menisco lagrimal y una correlación directa significativa con Schirmer OI y BUT. Un 89,6% de personas padecían OS en nuestro estudio, de las cuales el 55,8% eran personas con diabetes mellitus tipo I y el 44,2% eran personas control.

Conclusión: encontramos una mayor prevalencia de OS en pacientes con DMT1, sin embargo, estos pacientes presentan menos síntomas, por lo que es muy importante en las consultas la realización de pruebas de evaluación lagrimal para detectar la presencia de OS. Además, los pacientes con DMT1 presentan mayores pérdidas en las GM que las personas sanas, lo que está relacionado con la presencia de OS de tipo evaporativo en estos pacientes.

Palabras claves: Diabetes Mellitus tipo 1(DMT1), ojo seco (OS), película lagrimal, glándulas de Meibomio (GM), NIBUT, BUT, Schirmer, interferometría, DEQ5, OSA.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. ANATOMÍA DEL OJO, SUPERFICIE OCULAR.....	1
1.2. PELÍCULA LAGRIMAL.....	2
1.3. GLANDULAS DE MEIBOMIO.....	5
1.4. LA PATOLOGÍA DEL OJO SECO. DIAGNÓSTICO.....	6
1.5. LA DIABETES MELLITUS.....	6
1.6. ANTECEDENTES AFECTACIÓN A LA SUPERFICIE OCULAR, LÁGRIMA Y GLÁNDULAS DE MEIBOMIO EN DIABÉTICOS.....	7
2. OBJETIVOS.....	9
3. METODOLOGÍA	9
4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSIÓN.....	26
6. CONCLUSIÓN.....	29
7. BIBLIOGRAFÍA.....	30
8. ANEXOS.....	34

1. INTRODUCCIÓN

El ojo es un órgano complejo con diversas estructuras, este trabajo está centrado en el estudio de la película lagrimal en relación con las glándulas de Meibomio (GM) en los pacientes con la patología de la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), por lo que nuestro estudio estará centrado en la cara anterior del globo ocular y en diferentes pruebas para la evaluación de la película lagrimal.

1.1. Anatomía del ojo, superficie ocular.

La órbita ósea es una cavidad que contiene el globo ocular y cumple la función de protección de este y de las estructuras asociadas a él, como son los músculos, los nervios, los vasos sanguíneos y el aparato lagrimal. (Watson et al., 2019)

Podemos dividir el globo ocular en dos partes:

- Segmento anterior, es transparente, prominente y forma una sexta parte del globo ocular.
- Segmento posterior, es opaco, mayor y forma cinco sextas partes del globo ocular. (Watson et al., 2019)

Anatómicamente la superficie ocular está compuesta por todas las estructuras y anejos oculares expuestos al exterior, por lo que está formada por la conjuntiva tarsal y bulbar, limbo esclerocorneal y córnea. Esta superficie se comporta como una estructura con continuidad ya que hace función de barrera gracias a la película lagrimal precorneal que a su vez hace de función óptica y defensiva de la superficie ocular. (Fuentes et al., 2013)

- Los párpados son una estructura fundamental para la superficie ocular ya que proporcionan protección mecánica frente a traumatismos e irritaciones además de favorecer la dinámica lagrimal sobre la córnea y conjuntiva estabilizando la película lagrimal; libera la secreción meibomiana y su eliminación por los puntos lagrimales existentes en ellos. (Lupon et al., 2021)
- La córnea, transparente y con un poder refractivo muy grande (42 – 43 dioptrías), es un tejido con forma de casquete esférico, con un radio en torno a 7,8 mm y tiene función visual.

- Conjuntiva: está formada por un epitelio que se puede queratinizar debido a una exposición crónica o por sequedad y un estroma con gran aporte sanguíneo. Podemos diferenciar tres tipos de conjuntiva:
 - Palpebral, adherido a las láminas tarsales.
 - Fórnix, con mucho tejido.
 - Bulbar, uniéndose a nivel del limbo laxa el globo ocular.
- Limbo esclerocorneal: como su nombre indica es la zona de transición entre la córnea y la esclera, compuesta por más de 10 capas de células, aquí comienzan las células formadoras del epitelio corneal. (Fuertes et al., 2013)

1.2. Película lagrimal:

La unidad funcional lagrimal está compuesta por la película lagrimal con un espesor de 4 a 6 μm , las glándulas encargadas de secretar sus componentes, los nervios que controlan la secreción de estas glándulas y los párpados que distribuyen y eliminan la lágrima. Una alteración de los componentes mencionados daría lugar a un síndrome de disfunción lagrimal. Además, la calidad óptica del ojo depende en su mayoría de la homogeneidad de la película lagrimal ya que es el primer sistema por el que pasa la luz. (Herbaut et al., 2019; Garza-Leon et al., 2017; la Porta Weber et al., 2016)

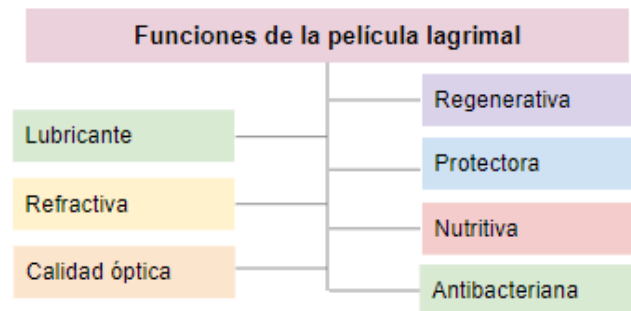


Figura 1. Funciones de la película lagrimal (Fuente: elaboración propia).

Wolff a finales de los cuarenta descubrió las capas de la película lagrimal: una capa de mucina, una capa acuosa y una capa lipídica. (Holly, 2005)

Por lo cual, la película lagrimal consta de tres capas cada una con propiedades y funciones muy diferentes: lipídica, acuosa y mucosa de anterior a posterior (Figura 2).

- La capa superficial o capa lipídica con un espesor de 0,1 nm, se forma sobre la capa acuosa a partir del producto oleoso de las GM y de las glándulas de Zeis y de Moll. Esta capa se encarga de retrasar la evaporación del agua de la superficie ocular evitando la sequedad ocular y cumple la función de protección en primer plano de la superficie ocular con el medio externo, protegiendo a la córnea de microorganismos y cuerpos extraños. Compuesta por lípidos polares asegurando así la unión con la capa mucoacuosa y la capa lipídica hidrófoba no polar.
- La capa intermedia o capa acuosa con un espesor entre 6,5 y 7,5 μm , está formada por las secreciones de la glándula principal y las glándulas accesorias de Krause y de Wolfring. Esta capa da humectación, nutrientes, enzimas y ayuda a proporcionar nutrición atmosférica al epitelio. Compuesta por mucinas diluidas en agua siendo más diluida en la superficie. Esta capa cumple un papel antimicrobiano importante debido a su concentración de anticuerpos IgA, lisozima, lactoferrina y beta-lisinas.
- La capa interna o capa mucosa, muy fina, formada por las células caliciformes de la conjuntiva y por las criptas de Henle y las glándulas de Man. Esta capa proporciona una estabilidad sobre el epitelio córneo-conjuntival. Tiene una función de hidratación y lubricación al volver hidrofílica la superficie formada por las membranas de las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva, que son hidrofóbicas. (Garza-Leon et al., 2017^a; Herbaut et al., 2019; Vashisht & Singh, 2011)



Figura 2. Capas de la película lagrimal y estructuras asociadas. (*FUNCIÓN DE LAS CAPAS DE LA LÁGRIMA | Óptica Alomar Barcelona, n.d.*)

La película lagrimal es una parte esencial del segmento anterior, proporciona la superficie más refractiva lisa para la córnea, imprescindible para obtener una imagen nítida de los objetos. (Vashisht & Singh, 2011)

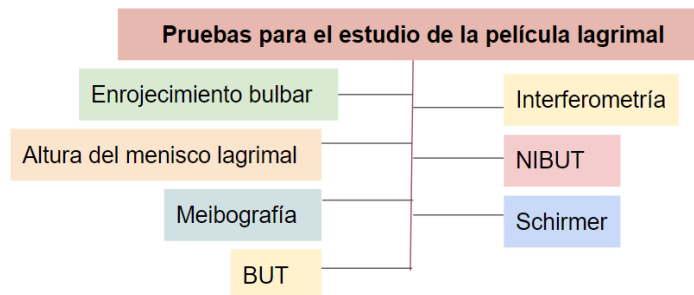


Figura 3. Pruebas para el estudio de la película lagrimal (Fuente: elaboración propia).

1.3. Glándulas de Meibomio

Las GM se sitúan en las placas tarsales de los párpados superiores e inferiores (Figura 2) y son una variante de las glándulas sebáceas. Sintetizan y secretan el Meibomio que forma parte de la capa lipídica de la película lagrimal, dando lugar a una mayor estabilidad y evitando su evaporación.

Cada GM está formada por múltiples acinos secretores con meibocitos, conductos laterales, un conducto central y un conducto excretor terminal que se abre en el margen posterior del párpado. Hay mayor cantidad de GM en el párpado superior que en el inferior.

Además, estas glándulas están muy inervadas y su función está muy regulada por andrógenos, estrógenos, progestágenos, ácido retinoico, factores de crecimiento, y posiblemente, por neurotransmisores.

La secreción de estas glándulas sale por los orificios glandulares situadas por delante de la unión mucocutánea del borde palpebral y se produce debido al movimiento de los párpados.

La disfunción de las GM o blefaritis posterior es la causa principal de ojo seco (OS) de tipo evaporativo, es una anomalía crónica y difusa de las mismas.

Esta disfunción puede ser de tres tipos: hipersecretora, hiposecretora y obstructiva (más frecuente). (Garza-Leon et al., 2017)

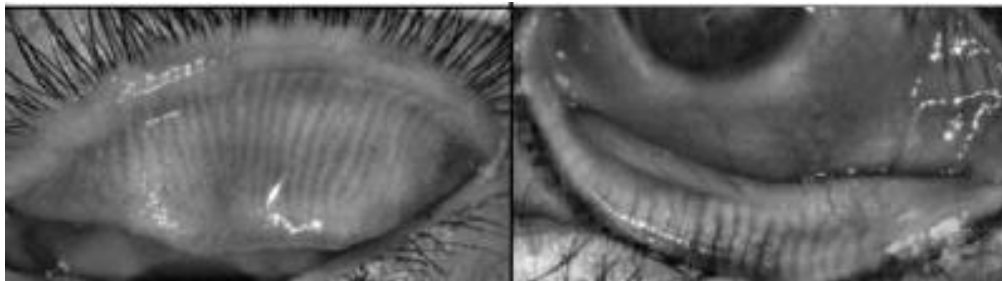


Figura 4. Glándulas de meibomio en perfecto estado. (Wu et al., 2022)



Figura 5. Glándulas de Meibomio con grado de pérdida e irregulares. (Wu et al., 2022)

1.4. La patología de ojo seco. Diagnóstico.

El OS se define como un trastorno de la película lagrimal y de la superficie ocular causado por una lágrima insuficiente o una evaporación excesiva de las lágrimas, lo que resulta en daño a la superficie ocular interpalpebral y síntomas de malestar ocular. También es conocido como síndrome de disfunción lagrimal o queratoconjuntivitis. Esta patología es de origen multifactorial y suele ir acompañado con molestias oculares, inestabilidad de la película lagrimal, fluctuaciones visuales..., también suele ir acompañado de hiperosmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular. Es el síndrome más frecuente en Oftalmología. (Oftalmología at al., 2017)

Este trastorno es más común en mujeres que en hombres, además, hay un alto porcentaje de pacientes con esta patología, mayormente en personas mayores de 40 años, siendo la prevalencia similar en todos los países del mundo, entre un 7% y un 33%.

Hay muchos tratamientos para esta patología, los más comunes suelen ser lágrimas artificiales, corticoides tópicos o ciclosporina A, lentes de contacto terapéuticas o procedimientos quirúrgicos como oclusión puntual y tarsorrafia. (la Porta Weber et al., 2016) Esta patología tan común puede alterar la calidad de vida de los pacientes con repercusiones psicológicas y sociales, sobre todo teniendo gran impacto en el trabajo. Estos pacientes suelen tener una buena agudeza visual y muchas molestias oculares.

En el OS existe una deficiencia lagrimal cuantitativa y/o cualitativa que da lugar a irregularidades o a la ruptura prematura de la película lagrimal, es decir, a la pérdida de calidad de la imagen retiniana. (Herbaut et al., 2019)

El síndrome de disfunción lagrimal se puede clasificar según su patogenia y se divide en deficiencia acuosa asociada o no a síndrome de Sjögren y enfermedad de tipo evaporativo por alteración intrínseca (deficiencia de las GM) o extrínseca por deficiencia de vitamina A, uso de conservadores tópicos o lentes de contacto y enfermedades de la superficie ocular como la alergia. (Garza-Leon et al., 2017)

1.5. La diabetes mellitus.

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno endocrino-metabólico que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia crónica o sostenida, acompañada en mayor o menor medida de alteraciones en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos.

Aunque el origen y la etiología de esta enfermedad pueden ser muy diversos, llevan inevitablemente a la presencia de alteraciones en la secreción de la insulina, de la disminución de su eficacia o de ambas.

Debido a la prevalencia de esta enfermedad, es una de las enfermedades con más problemas sociosanitarios en la actualidad por sus complicaciones específicas y la existencia de otras patologías que suelen acompañarlas. (Conget, 2002)

La DM es la alteración metabólica más común que existe, siendo el tercer problema de salud pública más importante en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud. Más de 200 millones de personas sufren esta enfermedad a nivel mundial, calculando que para el 2025 serán unos 300 millones de pacientes los que la padezcan (Oftalmología et al., 2017). Además, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. (Yazdani-Ibn-Taz et al., 2019)

Las principales categorías de la diabetes son tipo 1, tipo 2 y la DM gestacional. (ATLAS DE LA DIABETES DE LA FID, 2019)

La DMT1 es un subtipo importante de diabetes, se suele diagnosticar generalmente en edad temprana, está causada por una reacción autoinmunitaria en la que el sistema inmunitario del organismo ataca a las células beta del páncreas, sin producir insulina o la cantidad necesaria de esta, por lo que estos pacientes son insulino dependientes. (Li et al., 2017)

La insulina ayuda al organismo a utilizar el azúcar proveniente de los alimentos para obtener energía, estas personas se la inyectan para mantener un buen control de la glucosa en la sangre.

Las personas con DMT1 tienen un mayor riesgo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, presión arterial alta, ceguera, etc., pero con un buen control de la patología se logra reducir el riesgo de padecer estos problemas. ("What You Should Know About Type 1 Diabetes," 2018)

1.6. Antecedentes afectación a superficie ocular, lágrima y glándulas de Meibomio en pacientes diabéticos

En la tabla 1 se muestran los antecedentes que pueden padecer las personas con DMT1.

Tabla 1: complicaciones que sufren las personas con DMT1	
Afectación vascular	Produce macroangiopatía y microangiopatía, dando lugar a secuelas destacables en los vasos retinianos, de aquí que muchos pacientes tengan retinopatía diabética (RD), tercera causa de ceguera en el mundo. (Oftalmología et al., 2017)
OS acuoso y evaporativo	Las personas con diabetes son más propensas a padecer OS tanto de origen acuoso como evaporativo. (Yazdani-Ibn-Taz et al., 2019)
Metaplasia escamosa conjuntival	Numerosos pacientes diabéticos cursan con metaplasia escamosa conjuntival. (Figueroa-Ortiz et al., 2011)
Daño crónico y progresivo en tejidos diana	La patología de la diabetes da lugar a un daño crónico y progresivo en los órganos dianas principales. (Shih et al., 2017)
Córnea	<p>La córnea es el órgano más superficial y transparente afectado por la DMT1. Es un tejido sensible a la hiperglucemia lo que da lugar a varias complicaciones diabéticas de la córnea, como retraso en la cicatrización de heridas epiteliales, erosiones recurrentes, neuropatía, pérdida de sensibilidad y cambios en la película lagrimal. (Shih et al., 2017)</p> <p>La reducción de la densidad del nervio subbasal de la córnea y la sensibilidad corneal es otra de las complicaciones que suelen presentar. (Misra et al., 2016)</p>
Neuropatía	Los cambios en los nervios de la córnea pueden predecir la neuropatía periférica y autonómica. Es la complicación más común de la DMT1. La manifestación de la neuropatía periférica diabética en la córnea se conoce como queratopatía neurotrófica diabética (Yu et al., 2022). Esta complicación es la causa de la morbilidad de la córnea en pacientes con DM. Además, el daño causado en las células endoteliales de la córnea puede causar alteraciones en el manejo de la retinopatía Diabética proliferativa antes y después de las cirugías debido a la descompensación endotelial. (Bikbova et al., 2012)
Abreviaturas: DMT1: diabetes mellitus tipo 1; OS: ojo seco.	

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es analizar el estado de la película lagrimal y las glándulas de Meibomio, mediante meibografía, en pacientes con diabetes mellitus tipo I (DMT1) comparándolo con un grupo control de las mismas características sin la enfermedad, y observar si existe alguna alteración relacionada con esta patología.

Como objetivos secundarios:

- Relacionar las pruebas con los síntomas presentados por los pacientes con DMT1, el valor de la hemoglobina glicosilada y la duración de la patología.
- Establecer la prevalencia de enfermedad de ojo seco en los pacientes estudiados.
- Establecer, en los casos que proceda, si el ojo seco es evaporativo o por problemas de secreción y disfunción de las glándulas de Meibomio.
- Relacionar los resultados de las diferentes pruebas realizadas con la duración de la diabetes y el nivel glucémico a través de la concentración de HbA1c.

3. METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se ha llevado a cabo un estudio analítico observacional prospectivo transversal de casos y controles, garantizando el cumplimiento de los principios éticos para las investigaciones médicas recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Este estudio cuenta con el dictamen favorable del comité de ética de la Universidad de Sevilla (código 1474-N-19).

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado después de la explicación de la naturaleza y consecuencias del estudio.

Selección de los pacientes

La población de estudio se ha seleccionado entre voluntarios del área universitaria de Reina Mercedes (alumnos, profesores y personal de administración y servicios).

Además, se solicitó la colaboración de la Asociación ANADIS (Asociación de Niños y Adolescentes con Diabetes de Sevilla) mediante el envío por mail de la información del estudio.

El tamaño muestral se ha calculado con el *granmo*®calculator (Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, España, Versión 7.12) disponible en <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 23 sujetos en cada grupo para detectar una diferencia igual o superior a 1 segundo en el N.I.B.U.T. Se asume que la desviación estándar común es de 1.2.(Sandra Johanna et al., 2019) Al ser un estudio transversal se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%.

Criterios de inclusión

- Personas con edad comprendida entre 18 años y 50 años.
- Personas diagnosticadas de DMT1 con más de 3 años de evolución.
- Personas sin DM con buen estado de salud como grupo control.

Criterios de exclusión

- Presencia de patología ocular o sistémica (a excepción de la DMT1 en el grupo de estudio) que pueda afectar a la superficie ocular como glaucoma, blefaritis, orzuelos, conjuntivitis, queratitis, hipertensión arterial, alergias, problemas de tiroides, colesterol, problemas renales, etc.
- Tratamiento farmacológico que pueda afectar a la superficie ocular como anticonceptivos, antidepresivos, diuréticos, ansiolíticos, antihistamínicos, antiinflamatorios, antibióticos, etc.
- Antecedentes de cirugía ocular.
- En el grupo control, una concentración de hemoglobina glicosilada capilar (HbA1c) superior a 5,7%.

Material

Este estudio se ha desarrollado en las Instalaciones de Grado en Óptica y Optometría situadas dentro de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla (C/ Profesor García González, 2), cumpliendo con la normativa establecida.

El material utilizado es:

- Lámpara de Hendidura modelo SL 990 de Essilor. Es un microscopio con luz brillante con el que observamos las distintas estructuras que se encuentran dentro y sobre la superficie ocular. Se emplea principalmente para la evaluación del polo anterior del ojo.
- Tira de fluoresceína de la marca I-DEW. Las utilizamos para observar la existencia de daño epitelial corneal junto con la lámpara de hendidura y el filtro azul cobalto.
- Test de Schirmer de la marca I-DEW. Es una tira especial de papel con una escala en milímetros con la que medimos la cantidad de lágrima del paciente.
- Cuestionario DEQ5 (ANEXO 1). Este cuestionario consta de 5 preguntas y se emplea para evaluar la presencia de síntomas de sequedad ocular. Cada respuesta lleva una puntuación, y dependiendo de la puntuación total obtenida, los resultados se clasifican en (Wolffsohn et al., 2017):
 - No OS: menor de 6 puntos.
 - OS: 6 – 12 puntos.
 - OS asociado a Síndrome Sjögren: mayor 12 puntos.
- Analizador de superficie ocular I.C.P. OSA (Ocular Surface Analyzer): es un instrumento de análisis individual de la lágrima que permite una evaluación rápida y estructural. Con él es posible identificar el tipo de DED (enfermedad del OS) y determinar cuáles son las capas deficientes. (OSA• Analizador de Superficie Ocular « Implantec S.A., n.d.)

I.C.P. OSA

Analizador de la
Superficie Ocular

Fabricado en Italia



Figura 6. I.C.P. OSA (OSA • Analizador de Superficie Ocular « Implantec S.A., n.d.)

Usamos este instrumento para medir la red bulbar, la interferometría, el menisco lagrimal, el NIBUT y las GM; en este orden para alterar lo menos posible la superficie ocular.

- Analizador Cobas b-101 (Roche Diagnostic), para medir la concentración de Hemoglobina glicosilada capilar.



Figura 7. Analizador Cobas b-101 (Roche Diagnostic).

Medidas.

Las medidas realizadas, siguiendo el orden en el que se llevaron a cabo fueron:

1. Mediante el analizador OSA:

a. Clasificación del enrojecimiento de la conjuntiva bulbar y palpebral. Tomamos una imagen del globo ocular y la clasificamos según el grado de enrojecimiento de la conjuntiva bulbar y palpebral. El paciente coloca la barbilla en la mentonera y enfocamos la imagen hasta que se vea nítida (Figura 8).

En la figura 8 se puede observar a la izquierda la imagen de nuestro paciente y a la derecha unos patrones para comparar el enrojecimiento (0 = normal, 1 = traza, 2 = leve, 3 = moderado y 4 = grave), Escala Efron. (Shahidi et al., 2010)

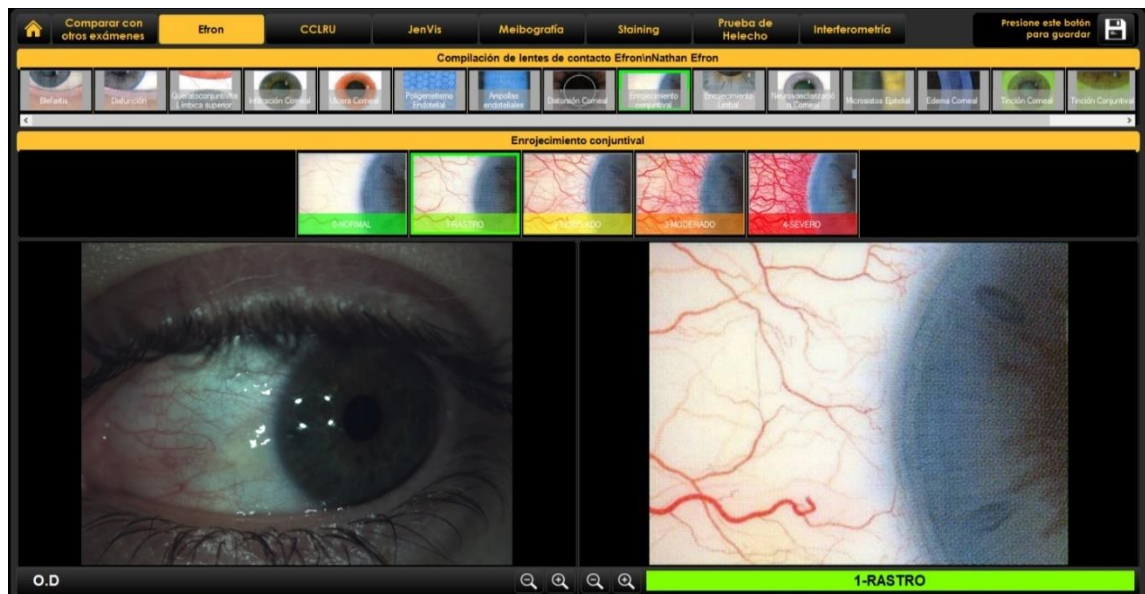


Figura 8. Enrojecimiento bulbar.

b. Medida del grosor de la capa lipídica mediante interferometría. En esta prueba el paciente apoya la barbilla en la mentonera, enfocamos la capa lipídica e indicamos al paciente que parpadee cada dos segundos mientras grabamos un video del movimiento de la capa lipídica. Posteriormente, el video se compara con unos valores de referencia proporcionados por el programa del OSA: < 15 nm – No presente// ~ 15 nm – Malla abierta// ~ 30 nm – Malla cerrada// ~ 30 / 80 nm – Patrón

de onda// ~ 80 nm – Amorfa// ~ 80 / 120 nm – Color de Borde// ~ 120 / 160 nm – Color Anormal. Consideramos valores normales el patrón de onda (30-80nm) y el patrón amorfo (80nm). (GuillonGuillón, 1998)

En la figura 9 se muestra a la derecha diferentes patrones que tiene el programa para comparar la capa lipídica, la imagen de la izquierda es el ojo de uno de nuestros pacientes.

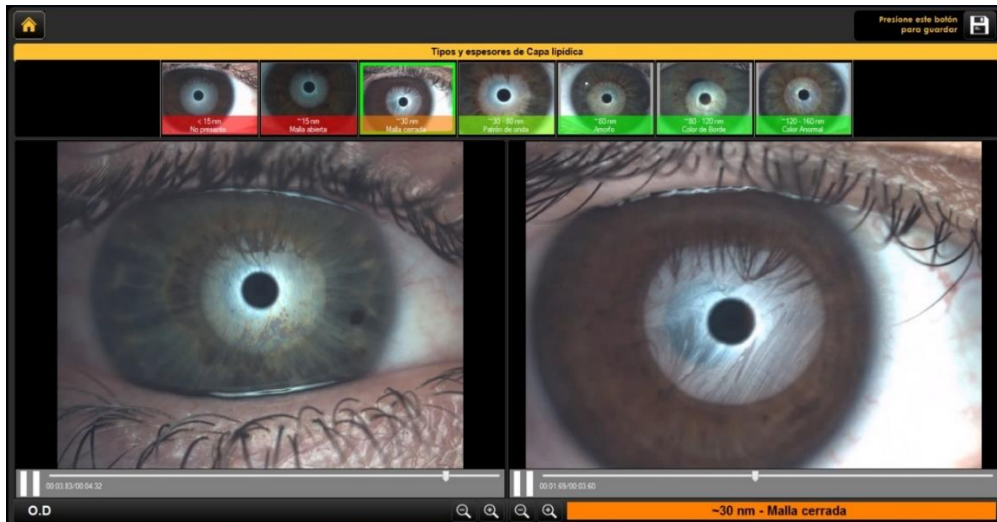


Figura 9. Interferometría.

c. Medida de la altura del menisco lagrimal. Evaluamos la cantidad de película lagrimal, midiendo la altura del menisco lagrimal y evaluando sus características en la zona central del párpado inferior. Valores por debajo de 0,2mm se consideran patológicos. (García-Resúa et al., 2009)

En esta prueba se enfoca la imagen hasta que se observan los bordes del menisco lagrimal nítidos y se toma una fotografía. A continuación, en la imagen, se señala con el cursor el borde superior e inferior del menisco y el software indica la altura en milímetros (Figura 10).



Figura 10. Medida de la altura del menisco lagrimal.

d. NIBUT. Con esta prueba se determina el tiempo de rotura lagrimal de forma no invasiva. Hacemos un video con las miras del cono enfocadas, usando un cono con anillos de plácido, se le pide al paciente que parpadee tres veces y después que aguante sin parpadear todo el tiempo que pueda. En el momento que el paciente parpadea se detiene la grabación del video. A continuación, el programa proporciona de forma automática el primer tiempo de rotura lagrimal (NIBUT-1) y el tiempo de rotura lagrimal total (NIBUTm) (Figura 11).

Clasificamos los resultados como: normal $>15s$ y anormal $<10s$, TFOS DWES II. (Wolffsohn et al., 2017)

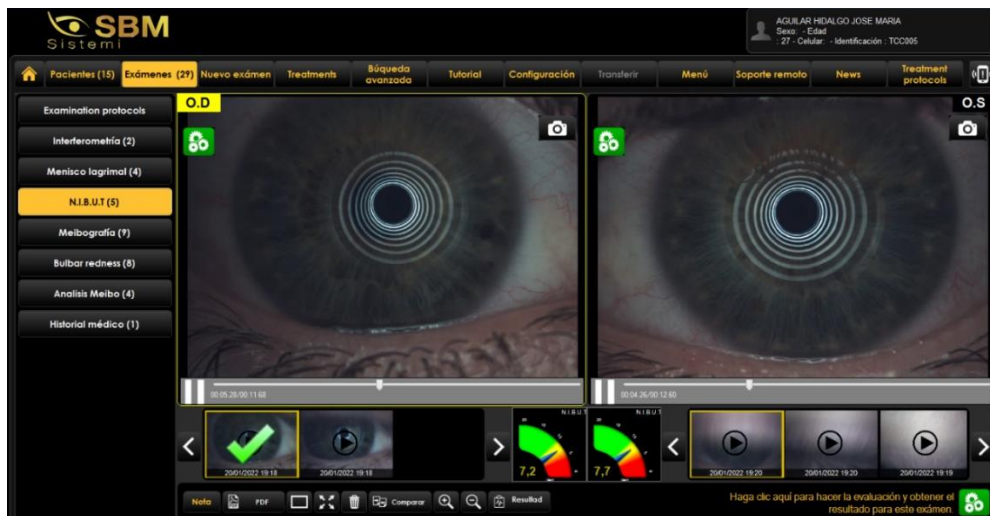


Figura 11. Imagen que observamos en el OSA al hacer el NIBUT.

e. Meibografía. Con esta técnica diagnóstica evaluamos in vivo las GM, ya que las podemos observar de forma directa con la eversión de los párpados. (Garza-Leon et al., 2017)

Mediante una cámara de infrarrojos se realiza un estudio de las GM responsables de la secreción de grasa de la lágrima. Con la ayuda de un hisopo, evertimos los párpados y acercamos el OSA al paciente, enfocamos y hacemos una foto que posteriormente será analizada para ver el grado de pérdida de las GM. En la imagen (Figura 12) podemos observar en las dos fotos superiores en verde las GM y el porcentaje de pérdida. Este se clasifica según una escala de 4 grados: ~ 0% – Grado 0// < 25% – Grado 1// 26% – 50% – Grado 2// 51% – 75% // Grado 3 // 75% – Grado 4, siendo un valor anormal a partir del grado 2. (Arita et al., 2008)



Figura 12. Glándulas de Meibomio.

f. Cuestionario DEQ5. Le hicimos las preguntas al paciente y fuimos marcando la respuesta en el cuestionario del programa obteniendo una puntuación al final (Figura 13).

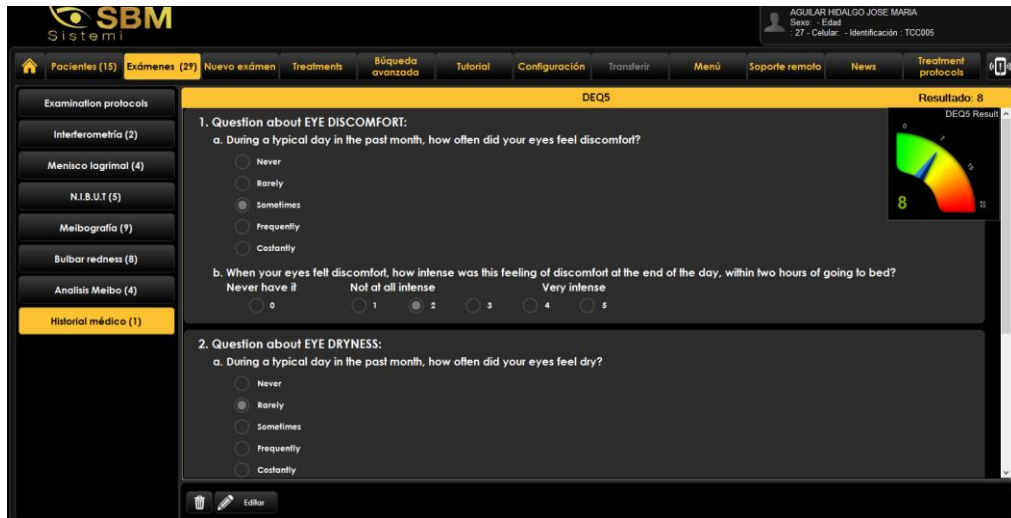


Figura 13. Cuestionario DEQ5.

2- Test de Schirmer. Utilizando una tira de Schirmer esterilizada de 35 mm de largo y 5 mm de ancho. Se dobló un milímetro del extremo redondeado de la tira y se insertó en el fórnix inferior y se le pidió al paciente que cerrara los ojos. La tira se retiró pasados 5 minutos y se midió inmediatamente la porción húmeda por debajo del extremo doblado. Los resultados se interpretaron de la siguiente forma:

- ≤ 5 mm OS severo.
- ≤ 10 mm OS limítrofe.
- > 10 mm como producción normal de lágrimas. (Vashisht & Singh, 2011)

3- Exploración con lámpara de hendidura.

- a. Exploración estado párpados y pestañas, conjuntiva y córnea.
- b. Hiperemia del margen palpebral.

4- Tinción de la superficie ocular con fluoresceína con la finalidad de observar si la córnea o la conjuntiva presentaban alguna tinción.

5- BUT. Esta prueba invasiva consiste en aplicar fluoresceína sobre la conjuntiva bulbar y con la lámpara de hendidura con filtro azul vemos el tiempo de rotura lagrimal.

Cogemos una tira con fluoresceína y la humedecemos con suero, la pasamos sobre la parte superior de la conjuntiva mientras el paciente mira a nasal, tiñendo de este modo la superficie ocular.

Le pedimos al paciente que parpadee 3 veces para distribuir uniformemente la mezcla de lágrimas y fluoresceína y posteriormente pedimos al paciente que mantenga el ojo abierto sin parpadear para observar el cambio de la fluoresceína, contabilizando el tiempo desde el parpadeo hasta observar un punto seco (mancha negra), causado por la falta de lágrima. Valores por encima de 10 segundos están dentro de la normalidad. (Wolffsohn et al., 2017)

Procedimiento

Al recibir al paciente procedimos a la firma del consentimiento informado (ANEXO II), con el que el paciente autorizará la medición de las diferentes pruebas a realizar, continuamos con la anamnesis, el cual es un cuestionario sobre su historial médico ocular (ANEXO III), y a los participantes con DMT1 se les cuestionó sobre su control glucémico y duración de la enfermedad.

Tras obtener estos datos, procedimos a realizar las pruebas del estudio. En primer lugar, se procedió a determinar el porcentaje de HbA1c que presentaba el paciente. A continuación, se procedió a la evaluación de la superficie ocular con el OSA. Primero analizamos el enrojecimiento bulbar, seguido de la interferometría, continuamos con la altura del menisco lagrimal, el NIBUT y la meibografía. Una vez finalizadas estas medidas, se procedió al examen del polo anterior con la lámpara de hendidura, para ello teñimos la superficie ocular con fluoresceína y evaluamos el polo anterior del ojo, seguidamente realizamos la prueba de Schirmer y finalizamos con el BUT.

Para el diagnóstico de OS se ha seguido el criterio establecido en el estudio TFOS DEWS II (Wolffsohn et al., 2017), en el cual, tras un screening inicial de síntomas de OS, se considera presencia de sintomatología si presenta una puntuación en el cuestionario DEQ5 mayor de 6. Se considera OS cuando un sujeto presenta valores de NIBUT o BUT inferiores a 10 segundos. A partir de aquí, clasificamos el OS en los subtipos secretor, cuando el paciente presenta un Schirmer por debajo de 5 mm en 5 minutos y la altura del menisco lagrimal es menor de 0,2 mm; y evaporativo, cuando el paciente presenta una capa lipídica menor de 30 nm (malla cerrada) junto con una disfunción en las GM (pérdida mayor del 33%).

Análisis de datos

Para el análisis estadístico de los datos se ha empleado el programa IBM SPSS Statistics 26 para Windows (SPSS Science, Chicago, United States). En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de los datos, mostrándose la frecuencia y el porcentaje para las

variables cualitativas y la media \pm desviación estándar (DE) y el rango para la cuantitativas. La normalidad de las variables se analizó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para la comparativa de las variables entre los dos grupos se empleó la prueba T-Student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney, dependiendo de si la variable se ajustaba o no a la normalidad. El estudio de las correlaciones se llevó a cabo mediante la correlación Pearson o la Rho de Spearman. Todos los test estadísticos fueron realizados para un intervalo de confianza del 95%, considerando un $p < 0,05$ estadísticamente significativo.

4. RESULTADOS

En este estudio se ha evaluado un total de 48 pacientes, 24 personas con DMT1 (10 hombres y 14 mujeres) y 24 personas sanas como control (11 hombres y 13 mujeres) con edades comprendidas entre 18 y 49 años. En la tabla 2 se muestran las características principales de los participantes en ambos grupos. Los pacientes de ambos grupos son similares respecto a la edad y sexo, siendo la única diferencia estadísticamente significativa el porcentaje de HbA1c (Tabla 2).

Tabla 2: Resultados expresados como media \pm DE (rango) de las características principales de los participantes en ambos grupos de estudio y el P valor obtenido en la comparación.

	Edad (años)	Sexo (H/M) (n, %)	%HbA1c (%)	Duración de la DMT1	RD (n, %)
DMT1 (n=24)	31,38 \pm 10,81 (18-49)	10 (47,6) /14 (51,9)	6,91 \pm 0,58 (5,8 – 7,8)	13,48 \pm 9,33 (3 – 38)	0 (0)
CONTROL (n=24)	31,08 \pm 10,29 (21-49)	11(52,4) /13 (48,1)	4.98 \pm 0,24 (4,6 – 5,4)	-	-
P valor	0,780	0,771	0,000*	-	-

Abreviaturas: DMT1: personas con Diabetes Mellitus tipo1; H: hombres; M: mujeres; HbA1c: Hemoglobina glicosilada capilar; DE: desviación estándar.

*Estadísticamente significativo mediante la prueba U de Mann Whitney para muestras independientes

Sintomatología de OS

En el cuestionario DEQ5 el grupo DMT1 obtuvo una puntuación media menor que el grupo control $6,14 \pm 4,18$ (de 0 a 14) y $7,58 \pm 4,44$ (de 0 a 16) respectivamente, aunque esta diferencia no fue significativa ($p > 0,05$).

En el grupo con DMT1, de los 24 participantes, 14 (58,3 %) presentó síntomas de OS según el cuestionario DEQ5, 2 (8,3 %) de ellos con síntomas severos (OSSJ). En el grupo control, de los 24 participantes, 15 (62,5 %) presentó síntomas de OS y 4 (16,7 %) esta sintomatología se clasificó como severa (OSSJ).

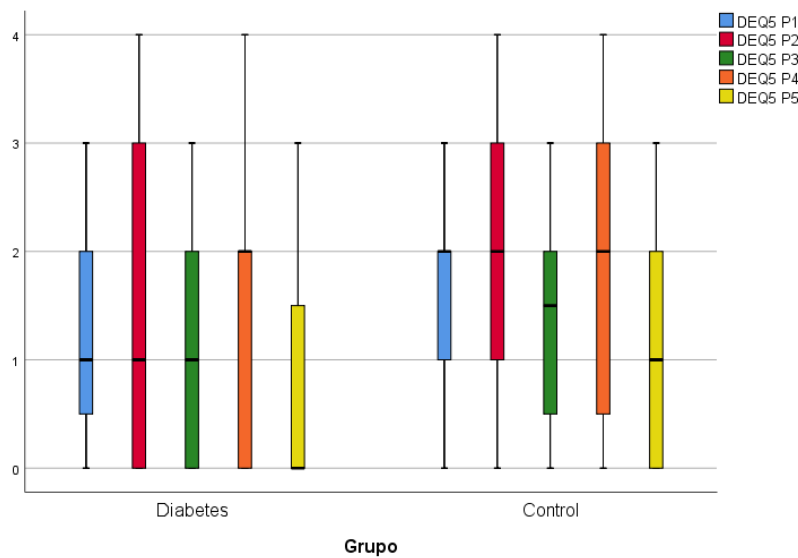


Figura 10. Diagrama de cajas y bigotes para la comparativa entre los grupos de las preguntas del cuestionario DEQ5.

Evaluación de la película lagrimal

Resultados de la evaluación de la película lagrimal con el OSA

Los resultados obtenidos en el análisis de la evaluación de las pruebas lagrimales con el OSA (para OD y OI) en los dos grupos del estudio, la significancia estadística (p valor) de la comparativa, así como los valores de referencia y sujetos (número y porcentajes) en los que se obtuvieron valores anormales respecto a los de referencia se muestran en la Tabla 3.

Obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la altura del menisco lagrimal, en el NIBUT-1 y en la meibografía del párpado inferior del OD, siendo menor el valor obtenido en el grupo DMT1.

No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el NIBUT medio, en la interferometría, en el enrojecimiento bulbar, ni en la meibografía superior ni inferior del OI. A pesar de no haber diferencias significativas en estas pruebas, tanto en NIBUT medio, en interferometría y en enrojecimiento bulbar, obtuvimos valores inferiores en el grupo DMT1.

Respecto al porcentaje de pérdida de GM, encontramos resultados superiores para el grupo DMT1, aunque esta diferencia es solo estadísticamente significativa para el párpado inferior del OD.

Respecto al porcentaje de sujetos que obtuvieron valores fuera de la referencia en las diferentes pruebas realizadas, encontramos un mayor porcentaje de sujetos con valores anormales en el grupo DMT1 en el enrojecimiento bulbar del OD, interferometría, altura del menisco lagrimal, NIBUT del OI, meibografía superior del OI, meibografía inferior, Schirmer y BUT.

Ambos grupos coincidieron en el número de personas con valores anormales en las pruebas de enrojecimiento bulbar del OI y NIBUT del OD. Tabla 3 y 4.

Tabla 3: Resultados expresados como media \pm DE (rango) de la evaluación lagrimal de los pacientes con el OSA en ambos grupos de estudio y el P valor obtenido en la comparativa entre ambos.

		Grupo DMT1	Grupo CONTROL	P valor	Valor de referencia normal/anormal	Anormalidad (n, %)	
						DMT1	Control
Enrojecimiento bulbar	OD	1,67 \pm 0,70 (de 3 a 2)	1,63 \pm 1,01 (de 13 a 0)	0,869	0/>1 Escala Efron (Shahidi et al., 2010)	13 (54,2)	12 (50)
	OI	1,63 \pm 0,65 (de 3 a 1)	1,71 \pm 1,04 (de 3 a 0)	0,726		13 (54,2)	13 (54,2)
Interferometría	OD	25,63 \pm 6,96 (de 30 a 15)	30,00 \pm 20,59 (de 80 a 15)	0,448	30-80nm (Patrón de onda), 80nm (Amorfo)/<30 nm (Malla cerrada) Valores de OSA (Guillon, 1998)	21 (87,5)	19 (79,2)
	OI	25,00 \pm 7,22 (de 30 a 15)	29,38 \pm 20,82 (de 80 a 15)	0,209		22 (91,7)	20 (83,3)
Altura del Menisco lagrimal	OD	0,21 \pm 0,06 (de 0,35 a 0,12)	0,31 \pm 0,08 (de 0,44 a 0,21)	<0,001*	< 0,2/0.2-0.4 mm (García-Resúa et al., 2009)	10 (41,7)	0 (0)
	OI	0,21 \pm 0,05 (de 0,33 a 0,11)	0,30 \pm 0,08 (de 0,54 a 0,20)	< 0,001*		7 (29,2)	0 (0)
NIBUT-1	OD	4,49 \pm 0,68 (de 5,84 a 3,52)	4,88 \pm 0,62 (de 5,76 a 3,68)	0,021*	15s/<10s TFOS DWES II (Wolffsohn et al., 2017)	-	-
	OI	4,35 \pm 0,57 (de 5,60 a 3,52)	4,49 \pm 0,94 (de 7,52 a 3,56)	0,031**		-	-
NIBUT medio	OD	9,34 \pm 3,04 (de 19 a 4,62)	9,33 \pm 2,23 (de 17 a 4,98)	0,934		17 (70,8)	17 (70,8)
	OI	8,88 \pm 2,07 (de 13,84 a 4,36)	9,48 \pm 2,00 (de 15 a 5,91)	0,216		18 (75)	15 (62,5)
Meibografía superior	OD	24,00 \pm 12,33 (de 6 a 46)	23,42 \pm 14,95 (de 9 a 51)	0,883	Grado 0 y 1/ > 33% de pérdidas Grado 2 (Arita et al., 2008)	7 (29,2)	8 (33,3)
	OI	27,08 \pm 12,86 (de 9 a 51)	20,25 \pm 13,29 (de 0 a 47)	0,077		8 (33,3)	5 (20,8)
Meibografía inferior	OD	35,50 \pm 9,67 (de 63 a 23)	29,08 \pm 10,28 (de 52 a 10)	0,018*		13 (54,2)	7 (29,2)
	OI	27,67 \pm 12,58 (de 48 a 0)	27,50 \pm 10,27 (de 53 a 10)	0,596		8 (33,3)	5 (20,8)

Abreviaturas: DMT1: personas con Diabetes Mellitus tipo1; DE: desviación estándar; OS: ojo seco.
 *Estadísticamente significativo mediante la prueba U de Mann Whitney para muestras independientes.
 **Estadísticamente significativo mediante la prueba T de Student para muestras independientes.

Prueba de Schirmer

En la tabla 4 se muestra la puntuación media obtenida en la prueba de Schirmer en ambos grupos de estudio (para OD y OI) la significancia estadística (p valor) de la comparativa, así como los valores de referencia y sujetos (número y porcentajes) en los que se obtuvieron valores anormales respecto a los de referencia. Obtuvimos un menor resultado para el grupo DMT1 respecto al grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa en ambos ojos.

Tiempo de rotura lagrimal invasivo (BUT)

En la tabla 4 se muestran los valores medios obtenidos para cada grupo en la prueba del BUT en ambos grupos de estudio (para OD y OI) la significancia estadística (p valor) de la comparativa, así como los valores de referencia y sujetos (número y porcentajes) en los que se obtuvieron valores anormales respecto a los de referencia. El grupo DMT1 obtuvo un tiempo de rotura lagrimal menor que el grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa para ambos ojos.

Tabla 4: Resultados (media ± DE) de las pruebas de evaluación lagrimal de los participantes en ambos grupos de estudio (DT1 y control) y el P valor obtenido.

		DMT1	Control	P valor	Valor de referencia normal/anormal	Anormalidad (n, %)	
						DMT1	Control
Schirmer	OD	16,67 ± 11,50 (de 35 a 2)	22,38 ± 10,11 (de 35 a 4)	0,040*	15-30mm (5') /< 5mm/ (5') (OJO SECO: EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO - Veinte20, n.d.)	2 (8,3)	0 (0)
	OI	16,08 ± 9,73 (de 35 a 2)	22,50 ± 9,87 (de 35 a 5)	0,047*		3 (12,5)	0 (0)
BUT	OD	5,54 ± 3,36 (de 17 a 1)	8,96 ± 3,88 (de 17 a 3)	0,001*	< 10 seg (Wolffsohn et al., 2017)	22 (91,7)	15 (62,5)
	OI	5,63 ± 3,13 (de 14 a 1)	9,42 ± 4,63 (de 20 a 2)	0,002*		22 (91,7)	14 (58,3)

Abreviaturas: DMT1: personas con Diabetes Mellitus tipo1; DE: desviación estándar.

*Estadísticamente significativo mediante la prueba U de Mann Whitney para muestras independientes.

Prevalencia/diagnóstico de OS

En el estudio de OS, obtuvimos que los 24 pacientes del grupo DMT1 presentaron OS, 7 personas tenían OS de tipo secretor, 22 personas con OS de tipo evaporativo y 7 personas ambos tipos de OS.

En el grupo control, de los 24 pacientes, 20 personas presentaron OS de tipo evaporativo.

Tabla 5: Prevalencia de Síndrome de OS en los pacientes del estudio.			
N= 48	Total N (%)	DMT1 N, (% total / % Grupo)	CONTROL N, (% total / % Grupo)
OS*	43 (89,6)	24 (55,8) / (100)	19 (44,2)/ (79,2)
OS Secretor	7 (14,6)	7 (100) / (29,2)	0 (0)/ (0)
OS Evaporativo	42 (87,5)	22 (45,8) / (91,7)	20 (41,7) / (83,3)
Ambos (secretor + evaporativo)	7 (14,6)	7 (100) / (29,2)	0 (0)/ (0)
OS: Ojo seco *Algún subtipo			

Diagnóstico de disfunción de las GM (DGM)

Se ha considerado un diagnóstico de DGM encontrar una pérdida de glándulas > 33% junto con una capa lipídica reducida < 33 nm, malla cerrada; en el párpado superior o inferior de ambos ojos.

De los 48 pacientes totales, 14(29%) presentaron DGM, 10(21%) eran personas con DMT1 y 4(8%) eran controles, por lo que la prevalencia de padecer DGM es mayor en el grupo con DMT1 que en el grupo control.

ESTUDIO DE LAS CORRELACIONES

Correlación entre síntomas y signos de OS

En el total de la población, existe una correlación directa moderada estadísticamente significativa entre la puntuación DEQ5 y el diagnóstico de OS ($\rho = 0.386$, $p = 0.007$), sin embargo, no se encuentra correlación estadísticamente significativa por cada subtipo de OS ni con la DGM. Cuando sólo se estudia esta relación en el grupo con DMT1 esta correlación no se encuentra.

En el estudio de la correlación de la puntuación total del DEQ5 con las diferentes pruebas de evaluación realizada en el total de la muestra, se obtiene una correlación inversa moderada estadísticamente significativa con la prueba de Schirmer (OD $\rho = -0.413$, $p = 0.003$; $\rho = -0.398$, $p = 0.005$). Dentro del grupo con DMT1, encontramos una correlación inversa moderada con Schirmer y altura del menisco, pero solo estadísticamente significativa en el OI ($\rho = -0.428$, $p = 0.037$; $\rho = -0.513$, $p = 0.010$ respectivamente).

Correlación entre la HbA1c y las diferentes pruebas de evaluación de la lágrima

Se ha obtenido una correlación inversa significativa entre el porcentaje de HbA1c y NIBUT-1 del OD ($\rho = -0.419$, $p = 0.014$) y del OI ($r = -0.344$, $p = 0.046$), BUT OD ($\rho = -0.380$, $p = 0.027$) y BUT OI ($\rho = -0.444$, $p = 0.009$), menisco del OD ($\rho = -0.518$, $p = 0.002$), y menisco del OI ($\rho = -0.562$, $p = 0.001$) así como una correlación directa significativa entre el porcentaje de HbA1c y la prueba de Schirmer del OI ($\rho = 0.900$, $p = 0.000$), BUT OD ($\rho = 0.295$, $p = 0.042$) y BUT OI ($\rho = -0.403$, $p = 0.004$).

Correlación entre la duración de la diabetes y las diferentes pruebas de evaluación de la lágrima

No se ha encontrado correlación significativa entre la duración de la diabetes y las variables estudiadas.

5. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran que las personas con DMT1 presentan un mayor porcentaje de OS que las personas que no padecen la enfermedad a pesar de que en los resultados de la sintomatología de OS tienen una puntuación baja, es decir, las personas con DMT1 suelen tener menos síntomas, aunque tengan más signos, esto puede justificarse con la pérdida de sensibilidad corneal. (Yazdani-Ibn-Taz et al., 2019; Shih et al., 2017)

El 100% de los pacientes de nuestro estudio con DMT1 presentaron OS, en la mayoría de ellos OS de tipo evaporativo ya que el valor de las pruebas de BUT, NIBUT, capa lipídica y porcentaje de pérdida de GM, están disminuidos en este grupo. En el grupo control también obtenemos un mayor porcentaje de pacientes con OS de tipo evaporativo.

Además, los pacientes del grupo con DMT1 y con un porcentaje HbA1c mal controlada tienen peor resultado en las pruebas de Schirmer, BUT y NIBUT, por lo que entre estas personas existe una prevalencia mayor de OS y una película lagrimal más inestable.

En nuestro estudio en el porcentaje de pérdida de GM, encontramos resultados superiores para el grupo DMT1, aunque esta diferencia es solo estadísticamente significativa para el párpado inferior del OD.

Tan solo el 29% de participantes presentó DGM, siendo este porcentaje mayor en el grupo DMT1 que en el grupo control.

Además, no se ha encontrado una correlación significativa entre el estado de las GM con el resto de las pruebas lagrimales.

Coincidimos con los resultados presentados por Pérez et al. en el que las personas con un mal control de la enfermedad tienen mayores problemas a nivel ocular que las personas que tienen un buen control. (Pérez et al., 2014)

Shujaat et al. coincide en que la mayoría de las personas con DMT1 tienen mayor prevalencia de padecer OS, aunque su estudio también relacionó la vejez con el alto riesgo de padecerlo, en nuestro caso no hay diferencias significativas con la edad. También encontraron que la duración prologada de la DMT1 tenía una mayor incidencia de OS. En este estudio se encontraron valores más bajos para el BUT que en la prueba de Schirmer, lo que lleva a una mayor prevalencia de OS por evaporación. En nuestro estudio ocurre

igual, con lo que corroboramos que hay más riesgo de OS por evaporación que por secreción: (Shujaat et al., 2017)

Koca et al. realizaron un estudio en el que obtuvieron valores menores en las pruebas de Schirmer y BUT en el grupo con DMT1, habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, al igual que ocurre en nuestro estudio. En el análisis del porcentaje de pérdida de las GM obtuvieron un resultado mayor en el grupo de DMT1 con resultados significativos tanto en el párpado superior como en el inferior, a diferencia de nuestro estudio, aunque el porcentaje de pérdida que obtenemos es mayor en ambos párpados para los pacientes con DMT1, solo obtenemos diferencias significativas en el párpado inferior del OD. Es decir, un porcentaje mayor de pérdida en las GM suele ir relacionado con valores bajos en las pruebas lagrimales. (Koca et al., 2022)

Ferdousi et al. coincide en que la prevalencia de OS es significativamente mayor en pacientes con DMT1, pero cabe destacar que este grupo no presentan resultados significativos en los cuestionarios de sintomatología de OS, es decir, no se corresponden los signos con los síntomas, resultado igual al nuestro. (Ferdousi et al., 2018)

Guo et al. coincide en que los pacientes diagnosticados con DM tienden a tener anomalías en la estabilidad de la película lagrimal. Pero no coincide con nuestro estudio en que los pacientes con DMT1 tienen trastornos de las GM, en cambio sí se describen en otros trabajos, como el de Guo et al., que concluye que la diabetes a largo plazo puede conducir a la disfunción de las GM. (Guo et al., 2022)

En nuestro estudio hemos obtenido unos resultados estadísticamente significativos en la prueba de Schirmer y BUT, estando este más reducido en el grupo con DMT1, Akil et al. coincide en que los valores se reducen para la prueba de Schirmer, pero no para el BUT, en lo que puede influir la diferencia de edad, ya que los pacientes de este estudio son pediátricos y en nuestro estudio son adultos, y como dijo la Porta Weber et al., una de las causas de OS es la edad, a medida que crecemos la probabilidad de padecer OS es mayor. (la Porta Weber et al., 2016; Akil et al., 2016) También Ferdousi et al. encuentra que las pruebas de BUT y Schirmer presentan unos valores menores en los pacientes con DMT1 que en los pacientes controles. (Ferdousi et al., 2018)

La mayoría de los estudios realizados hacen referencia a los pacientes con DM tipo 2, lo que dificulta la comparación de nuestros resultados.

El instrumento usado para el análisis de la lágrima, el OSA, es un instrumento muy subjetivo, ya que la valoración de las pruebas es bajo el criterio de la persona que lo analiza, a excepción de la prueba del NIBUT, que sí es objetiva. A pesar de esto, en este caso los resultados son fiables, ya que siempre ha medido y analizado cada prueba la misma persona, sin variar de criterio a la hora de tomar la medida y analizarla.

Para reforzar este estudio hubiese sido más fiable un estudio doble ciego, en el que el medidor no supiese si estaba evaluando a una persona con DMT1 o control, siendo así lo más objetivo posible a la hora de analizar los resultados.

6. CONCLUSIONES

1. En el grupo de sujetos con diabetes mellitus tipo I no existe una correlación entre los síntomas y los signos presentados por los mismos.

2. Los sujetos pertenecientes al grupo control presentan más síntomas de ojo seco que los que padecen diabetes mellitus tipo I, sin embargo, los signos son mayores en estos últimos.

3. Existe una diferencia significativa entre el grupo con diabetes mellitus tipo I y el grupo control en las pruebas de la altura del menisco lagrimal, en el NIBUT-1 y en la meibografía del párpado inferior del ojo izquierdo, con resultados reducidos en el grupo con diabetes mellitus tipo I.

4. Un 89,6% de personas padecían ojo seco en nuestro estudio, de las cuales el 55,8% eran personas con diabetes mellitus tipo I y el 44,2% eran personas control.

5. En nuestro estudio 14 personas presentaron disfunción en las glándulas de Meibomio, 10 personas padecían la patología de la diabetes mellitus tipo I y 4 eran personas controles.

6. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, es mayor el porcentaje de ojo seco que los síntomas que presentan, por lo tanto, es necesario una evaluación completa de la película lagrimal para la detección de esta patología.

7. No se ha encontrado relación entre la duración de la patología de la diabetes y el porcentaje de hemoglobina glicosilada en el grupo que padece diabetes mellitus tipo I.

7. BIBLIOGRAFÍA

ATLAS DE LA DIABETES DE LA FID., (2019).

Arita, R., Itoh, K., Inoue, K., & Amano, S. (2008). Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*, 115(5), 911–915. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2007.06.031>

Bikbova, G., Oshitari, T., Tawada, A., & Yamamoto, S. (2012). Corneal changes in diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews*, 8(4), 294–302. <https://doi.org/10.2174/157339912800840479>

Conget, D. I. (2002). Diagnosis, classification and pathogenesis of diabetes mellitus. *Revista Espanola de Cardiologia*, 55(5), 528–535. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(02\)76646-3](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(02)76646-3)

Ferdousi, M., Petropoulos, I. N., Kalteniece, A., Azmi, S., Ponirakis, G., Efron, N., Soran, H., & Malik, R. A. (2018). No Relation Between the Severity of Corneal Nerve, Epithelial, and Keratocyte Cell Morphology With Measures of Dry Eye Disease in Type 1 Diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(13), 5525–5530. <https://doi.org/10.1167/IOVS.18-25321>

Figuroa-Ortiz, L. C., Jiménez Rodríguez, E., García-Ben, A., & García-Campos, J. (2011). Estudio de la función lagrimal y la superficie conjuntival en pacientes diabéticos. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología*, 86(4), 107–112. <https://doi.org/10.1016/J.OFTAL.2010.12.010>

FUERTES, C., & Segmento, M. C.-M. de I. a la C. del. (2013.). ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA SUPERFICE OCULAR. Sofcale.Org. Retrieved June 5, 2022, from <https://sofcale.org/wp-content/uploads/2020/03/Manual-Iniciacio%CC%81n-Seg-Ant.pdf#page=9>

FUNCIÓN DE LAS CAPAS DE LA LÁGRIMA | Óptica Alomar Barcelona. (n.d.). Retrieved June 6, 2022, from <https://opticaalomar.com/blog/funcion-de-las-capas-de-la-lagrima/>

García-Resúa, C., Santodomingo-Rubido, J., Lira, M., Giraldez, M. J., & Vilar, E. Y. P. (2009). Clinical assessment of the lower tear meniscus height. *Ophthalmic & Physiological Optics: The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 29(5), 526–534. <https://doi.org/10.1111/J.1475-1313.2009.00634.X>

Garza-Leon, M., Ramos-Betancourt, N., Beltrán-Díaz de la Vega, F., & Hernández-Quintela, E. (2017a). Meibografía. Nueva tecnología para la evaluación de las glándulas de

- Meibomio. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 91(4), 165–171.
<https://doi.org/10.1016/J.MEXOFT.2016.04.007>
- Guillon, J. P. (1998). Non-invasive Tearscope Plus routine for contact lens fitting. *Contact Lens & Anterior Eye: The Journal of the British Contact Lens Association*, 21 Suppl 1(SUPPL. 1). [https://doi.org/10.1016/S1367-0484\(98\)80035-0](https://doi.org/10.1016/S1367-0484(98)80035-0)
- Guo, Y., Zhang, H., Zhao, Z., Luo, X., Zhang, M., Bu, J., Liang, M., Wu, H., Yu, J., He, H., Zong, R., Chen, Y., Liu, Z., & Li, W. (2022). Hyperglycemia Induces Meibomian Gland Dysfunction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 63(1).
<https://doi.org/10.1167/IOVS.63.1.30>
- Herbaut, A., Liang, H., Denoyer, A., Baudouin, C., & Labbé, A. (2019). Tear film analysis and evaluation of optical quality: A review of the literature. *Journal Français d’Ophtalmologie*, 42(2), e21–e35. <https://doi.org/10.1016/J.JFO.2018.12.001>
- Koca, S., Koca, S. B., & İnan, S. (2022). Ocular surface alterations and changes of meibomian glands with meibography in type 1 diabetic children. *International Ophthalmology*, 42(5). <https://doi.org/10.1007/S10792-021-02155-8>
- La película lagrimal: una parte del ojo pequeña pero altamente compleja. (n.d.). Retrieved June 5, 2022, from https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912005000200002&script=sci_arttext&lng=en
- la Porta Weber, S., Becco De Souza, R., Gomes, J. Á. P., & Hofling-Lima, A. L. (2016). The Use of the Esclera Scleral Contact Lens in the Treatment of Moderate to Severe Dry Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology*, 163, 167-173.e1.
<https://doi.org/10.1016/J.AJO.2015.11.034>
- Li, W., Huang, E., & Gao, S. (2017). Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD*, 57(1), 29–36.
<https://doi.org/10.3233/JAD-161250>
- Lupon, E., Saboye, J., Grolleau, J.-L., & Chaput, B. (2021). Cirugía estética de los párpados. *EMC - Cirugía Otorrinolaringológica y Cervicofacial*, 22(1), 1–17.
[https://doi.org/10.1016/S1635-2505\(21\)45058-9](https://doi.org/10.1016/S1635-2505(21)45058-9)
- Misra, S. L., Braatvedt, G. D., & Patel, D. v. (2016). Impact of diabetes mellitus on the ocular surface: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 44(4), 278–288.
<https://doi.org/10.1111/CEO.12690>
- Oftalmología, Y. F. M.-R. C. de, & 2017, undefined. (n.d.). Síndrome de ojo seco en pacientes diabéticos de un área de salud. *Scielo.Sld.Cu*. Retrieved June 5, 2022, from

<http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864->

[21762017000200004&script=sci_arttext&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762017000200004&script=sci_arttext&lng=en)

OJO SECO: EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO - Veinte20. (n.d.).

Retrieved June 9, 2022, from <https://veinte20.com/2016/09/ojo-seco-epidemiologia-diagnostico-y-tratamiento/>

OSA • Analizador de Superficie Ocular « Implantec S.A. (n.d.). Retrieved April 25, 2022, from https://implantecinsumos.com/?page_id=2907

Pérez, A., Mediavilla, J. J., Miñambres, I., & González-Segura, D. (2014). Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain. *Revista Clinica Espanola*, 214(8), 429–436. <https://doi.org/10.1016/J.RCE.2014.05.028>

Sandra Johanna, G. P., Antonio, L. A., & Andrés, G. S. (2019). Correlation between type 2 diabetes, dry eye and Meibomian glands dysfunction. *Journal of Optometry*, 12(4), 256–262. <https://doi.org/10.1016/J.OPTOM.2019.02.003>

Shahidi, A. M., Sampson, G. P., Pritchard, N., Edwards, K., Russell, A., Malik, R. A., & Efron, N. (2010). Exploring retinal and functional markers of diabetic neuropathy. *Clinical and Experimental Optometry*, 93(5), 309–323. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2010.00491.x>

Shih, K. C., Lam, K. L., & Tong, L. (2017). A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutrition & Diabetes*, 7(3). <https://doi.org/10.1038/NUTD.2017.4>

Shujaat, S., Jawed, M., Memon, S., & Talpur, K. I. (2017). Determination of Risk Factors and Treatment of Dry Eye Disease in Type 1 Diabetes Before Corneal Complications at Sindh Institute of Ophthalmology And Visual Sciences. *The Open Ophthalmology Journal*, 11(1), 355–361. <https://doi.org/10.2174/1874364101711010355>

Vashisht, S., & Singh, (2011). Evaluation of Phenol Red Th read test versus Schirmer test in dry eyes: A comparative study. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 1(1). <https://doi.org/10.4103/2229-516X.81979>

Watson, S., & Lowe, G. (2019). Ocular anatomy and physiology relevant to anaesthesia. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 20(12), 710–715. <https://doi.org/10.1016/J.MPAIC.2019.10.004>

What You Should Know About Type 1 Diabetes. (2018). *American Family Physician*, 98(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215907/>

Wolffsohn, J. S., Arita, R., Chalmers, R., Djalilian, A., Dogru, M., Dumbleton, K., Gupta, P. K., Karpecki, P., Lazreg, S., Pult, H., Sullivan, B. D., Tomlinson, A., Tong, L., Villani,

- E., Yoon, K. C., Jones, L., & Craig, J. P. (2017a). TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocular Surface*, 15(3), 539–574. <https://doi.org/10.1016/J.JTOS.2017.05.001>
- Wu, H., Fang, X., Luo, S., Shang, X., Xie, Z., Dong, N., Xiao, X., Lin, Z., & Liu, Z. (2022). Meibomian Glands and Tear Film Findings in Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/FMED.2022.762493>
- Yazdani-Ibn-Taz, K., Myint Han, M., Jonuscheit, S., Collier, A., Nally, J. E., & Hagan, S. (2019). *Clinical Ophthalmology* Patient-reported severity of dry eye and quality of life in diabetes. <https://doi.org/10.2147/OPTh.s184173>
- Yu, F. shin X., Lee, P. S. Y., Yang, L., Gao, N., Zhang, Y., Ljubimov, A. v., Yang, E., Zhou, Q., & Xie, L. (2022). The impact of sensory neuropathy and inflammation on epithelial wound healing in diabetic corneas. *Progress in Retinal and Eye Research*. <https://doi.org/10.1016/J.PRETEYERES.2021.101039>

8. ANEXOS

- ANEXO I. Cuestionario DEQ5. (Wolffsohn et al., 2017)

DEQ 5

1. Questions about **EYE DISCOMFORT**:

- a. During a typical day in the past month, how often did your eyes feel discomfort?

<input type="checkbox"/> 0	Never
<input type="checkbox"/> 1	Rarely
<input type="checkbox"/> 2	Sometimes
<input type="checkbox"/> 3	Frequently
<input type="checkbox"/> 4	Constantly

- b. When your eyes felt discomfort, how intense was this feeling of discomfort at the end of the day, within two hours of going to bed?

Never have it	Not at all intense				Very intense	
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	

2. Questions about **EYE DRYNESS**:

- a. During a typical day in the past month, **how often** did your eyes feel dry?

<input type="checkbox"/> 0	Never
<input type="checkbox"/> 1	Rarely
<input type="checkbox"/> 2	Sometimes
<input type="checkbox"/> 3	Frequently
<input type="checkbox"/> 4	Constantly

- b. When your eyes felt dry, **how intense was this feeling of dryness** at the end of the day, within two hours of going to bed?

Never have it	Not at all intense				Very intense	
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	

3. Question about **WATERY EYES**:

- During a typical day in the past month, **how often** did your eyes look or feel excessively watery?

<input type="checkbox"/> 0	Never
<input type="checkbox"/> 1	Rarely
<input type="checkbox"/> 2	Sometimes
<input type="checkbox"/> 3	Frequently
<input type="checkbox"/> 4	Constantly

- ANEXO II. Consentimiento informado



Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Calle Profesor García González s/n. 41013 Sevilla



TRABAJO DE FIN DE GRADO:

**ANÁLISIS DE LA PELÍCULA LAGRIMAL Y GLÁNDULAS DE MEIBOMIO EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS**

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Según lo establecido en el art. 8.2 de la Ley Básica 41/2002 Reguladora de la Autonomía del Paciente y de los Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica, el consentimiento escrito será necesario en los procedimientos de diagnóstico, pronóstico y terapéuticos que se le apliquen al paciente y que vayan a ser utilizados en un proyecto docente y de investigación y que dicha actividad en ningún caso podrá comportar riesgo adicional para su salud.

1. INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO

El objetivo de esta investigación es realizar un análisis de la película lagrimal y glándulas de meibomio en pacientes con diabetes mellitus. Para ello se procederá a la realización unas pruebas que determinen la calidad y cantidad de lágrima y una meibografía. Esta técnica clínica no comporta riesgo para el paciente.

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D. DNI.....

1. Manifiesto que he leído la hoja informativa que le ha sido entregada. He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio y he recibido respuestas satisfactorias.
2. Que la naturaleza y propósito de este estudio han sido explicados satisfactoriamente por el investigador y lo he discutido con él.
3. Los datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos. Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable.
4. Manifiesto que decido libremente participar en esta investigación sobre la película lagrimal.
5. Comprendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento.
6. Doy mi consentimiento de participación libre y voluntariamente.

Sevilla, de de.....

Firma del paciente

- ANEXO III. Historia clínica

Análisis de la película lagrimal y valoración de las glándulas de meibomio en pacientes con diabetes mellitus

NOMBRE:		Tel:
Fecha nacimiento:		Fecha examen:

HISTORIA CLÍNICA (marque con una X lo que corresponda)

<p>HISTORIA MÉDICA</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes tipo I</p> <p>¿Desde cuando?.....</p> <p>¿Cómo es el control glucémico?.....</p> <p>Último valor de la H. Glicosilada.....</p> <p>¿Cuándo fue?.....</p> <p>Último valor de Glucosa.....</p> <p>¿Cuándo fue?.....</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes tipo II</p> <p><input type="checkbox"/> Hipertensión</p> <p><input type="checkbox"/> Problemas de tiroides</p> <p><input type="checkbox"/> Colesterol</p> <p><input type="checkbox"/> Problemas renales</p> <p><input type="checkbox"/> Enfermedad metabólica.....</p> <p><input type="checkbox"/> Otros:</p>	<p>HISTORIA OCULAR</p> <p><input type="checkbox"/> Glaucoma</p> <p><input type="checkbox"/> Ojo vago. ¿Cuál?.....</p> <p><input type="checkbox"/> Estrabismo Vision doble <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Cirugía refractiva. Fecha.....</p> <p><input type="checkbox"/> Traumatismo ocular. Fecha.....</p> <p><input type="checkbox"/> Queratitis</p> <p><input type="checkbox"/> Conjuntivitis</p> <p><input type="checkbox"/> Blefaritis</p> <p><input type="checkbox"/> Orzuelos</p> <p><input type="checkbox"/> Sequedad ocular</p> <p><input type="checkbox"/> Edema Macular Diabético</p> <p><input type="checkbox"/> Retinopatía Diabética.</p> <p><input type="checkbox"/> Ha recibido tratamiento para Retinopatía D</p> <p><input type="checkbox"/> Otros.....</p>
<p>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO</p> <p><input type="checkbox"/> Oral. Nombre.....</p> <p><input type="checkbox"/> Insulina. Nombre.....</p> <p><input type="checkbox"/> Insulina. Nombre.....</p> <p><input type="checkbox"/> Insulina. Nombre.....</p> <p><input type="checkbox"/> Otros:</p> <p>Nombre.....Indicación:.....</p> <p>Nombre.....Indicación:.....</p> <p>Nombre.....Indicación:.....</p>	<p>SÍNTOMAS VISUALES</p> <p><input type="checkbox"/> Fluctuaciones en la vision de lejos</p> <p><input type="checkbox"/> Fluctuaciones en la vision de cerca</p> <p><input type="checkbox"/> Dificultad de acomodacion (enfoque en cerca)</p> <p><input type="checkbox"/> Fotopsias (destellos luminosos)</p> <p><input type="checkbox"/> Miodesopsias (moscas volantes)</p> <p><input type="checkbox"/> Vision reducida en la oscuridad</p> <p><input type="checkbox"/> Fotofobia / Deslumbramientos</p> <p><input type="checkbox"/> Mala adaptacion a cambios luz-oscuridad</p>
<p>¿Usa o ha usado lagrimas artificiales?</p> <p><input type="checkbox"/> SI. ¿Cuándo?.....</p> <p><input type="checkbox"/> NO</p> <p>CORRECCIÓN ÓPTICA ACTUAL</p> <p><input type="checkbox"/> Gafas. Desde.....</p> <p><input type="checkbox"/> Lentes de contacto. Desde.....</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna</p> <p>Última revision ocular:</p>	<p>ANTECEDENTES FAMILIARES</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes</p> <p><input type="checkbox"/> Glaucoma</p> <p><input type="checkbox"/> Hipertensión</p> <p><input type="checkbox"/> Estrabismo</p> <p><input type="checkbox"/> Otros.....</p> <p>Última retinografía:</p>

- ANEXO IV. Ficha de toma de datos de los pacientes.

FICHA TOMA DE DATOS
Análisis de la Película lagrimal y glándulas de Meibomio en Diabetes Mellitus

NOMBRE:		Tel.:	
FECHA DE NACIMIENTO:		FECHA EXAMEN:	

Consentimiento informado:	SI	NO	DM TIPO I
Usuario de Lentes de contacto:	SI	NO	DM TIPO II

LC que utiliza:

Resultado Cuestionario ORCID

Ultima GLUC (mg/dl)	ultimo HbA1c: %

RESULTADO RETINOGRAFIA:	
OD	OI

GRADUACION ACTUAL EN GAFAS		AV
OD		
OI		

RESULTADO MEIBOGRAFIA:	
OD	OI

PRUEBAS LAGRIMALES	OD	OI
TEST SCHIRMER		
NIBUT		
MENISCO		
BUT		
TINCIONES:		
FLUORESCINA		
ROSA DE BENGALA		
VERDE DE LISAMINA		
CONCLUSIÓN:		

AUTOREFRACTÓMETRO	
OD	
OI	

QUERATOMETRÍA	
OD	
OI	

DIAMETRO CORNEAL mm	
OD	OI

EXPLORACIÓN LÁMPARA DE HENDIDURA			
OD		OI	
CATARATAS:	SI NO	CATARATAS:	SI NO