

Influencia de la hipercolesterolemia y dislipemia en la estabilidad de la película lagrimal y en la disfunción de las glándulas de Meibomio

Noelia Álvarez Santaliestra

TRABAJO FIN DE GRADO 2022/23

TUTORES: JOSÉ MARÍA SÁNCHEZ GONZÁLEZ
Y JOSÉ MANUEL SERRANO MORALES





TRABAJO FIN DE GRADO

Influencia de la hipercolesterolemia y dislipemia en la estabilidad de la película lagrimal y en la disfunción de las glándulas de Meibomio

Autora: Noelia Álvarez Santaliestra

Grado en Óptica y Optometría – Universidad de Sevilla – Facultad de Farmacia

Departamento: Física de la Materia Condensada

Tutores: José María Sánchez González y José Manuel Serrano Morales

Lugar y fecha de presentación: Facultad de Farmacia, 7 de junio de 2023

Tipología: experimental

Resumen

El síndrome del ojo seco (SOS) es una afección caracterizada por la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, acompañada de inflamación y daño a la superficie ocular, siendo una de sus múltiples causas la disfunción de glándulas de Meibomio (DGM). Esta condición es una anomalía crónica y generalizada de estas glándulas, que dejan de producir los lípidos que protegen a la lágrima de la evaporación.

Las dislipemias son el conjunto de enfermedades donde el nivel de lípidos en sangre está alterado. De ellas la más común es la hipercolesterolemia, donde hay un aumento del colesterol por factores hereditarios o enfermedades asociadas.

El objetivo de este estudio es relacionar los niveles de lípidos sistémicos con diferentes parámetros de la superficie ocular: enrojecimiento conjuntival, altura de menisco y grosor de la película lagrimal, tiempo de ruptura lagrimal y meibografía, además de con síntomas de síndrome de ojo seco mediante el cuestionario DEQ-5.

Los resultados de este trabajo prospectivo, transversal y controlado sugieren una correlación entre niveles de colesterol superiores a 200 mg/dL y LDL (lipoproteínas de baja densidad) superiores a 130 con la altura del menisco lagrimal y el SOS con un valor $p < 0.05$, y con la pérdida de glándulas de Meibomio (DGM) con $p < 0.01$. Asimismo, dividiendo a la población según el HDL (lipoproteínas de alta densidad), también son estadísticamente significativos los cambios en la DGM y el grosor de la capa lipídica lagrimal. Atendiendo al nivel de triglicéridos, los valores de DGM también se ven alterados significativamente.

Sin embargo, son necesarias más investigaciones para discernir y establecer los mecanismos subyacentes a estos hallazgos, si se prueba como cierta una relación causal.

Palabras clave: colesterol, DGM, capa lipídica, hipercolesterolemia, ojo seco

Índice

Introducción	5
Ojo seco	5
Definición	5
Diagnóstico	6
Clasificación	7
Etiología	7
Tratamiento	8
- Cuidado de los párpados	9
- Reducción de la inflamación	9
- Mejora de la lágrima	10
Disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM)	10
Definición y características clínicas	10
Dislipemias	12
El colesterol	12
Definición y características clínicas	12
Clasificación	13
Hipercolesterolemia	13
Hipertrigliceridemia	14
Objetivos	14
Metodología	15
Diseño	15
Desarrollo del estudio experimental	15
Primera fase	15
Segunda fase	15
Consentimiento y protección de datos	16
Grupo muestral y criterios de inclusión y exclusión	16
Pruebas realizadas	16
Medición del perfil lipídico	16
Mediciones oculares	18
Tratamiento y presentación de los resultados	21
Resultados	21
Discusión	28
Limitaciones del estudio	31
Fortalezas del estudio	31
Líneas futuras de investigación	31
Conclusiones	32
Bibliografía	32

Introducción

Ojo seco

Definición

La primera definición del síndrome del ojo seco (SOS) data de 1995 y lo clasificaba como una “irregularidad de la película lagrimal por deficiencia de lágrima o a la evaporación excesiva de esta que provoca daño en la superficie ocular interpalpebral y que se asocia con síntomas de malestar ocular” (Lemp, 1995). Sin embargo, la revisión más reciente (2017) toma en cuenta su etiología y causas bioquímicas y físicas para definirlo como una “enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares donde la inestabilidad e hiperosmolaridad lagrimal, la inflamación y el daño a la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales juegan un papel etiológico” (Craig et al., 2017). Toda esta superficie ocular está formada por córnea, conjuntiva y película lagrimal (Clayton, 2018):

La córnea es la estructura más anterior del ojo y cumple una función refractiva y protectora. Consiste en una cúpula transparente dividida en 5 capas de alrededor de 500µm de espesor en conjunto. Este tejido corneal está inervado por el nervio trigémino y tiene 300 veces más nociceptores que la piel (Belmonte y Gallar, 1996); y sin embargo, es avascular y carece de vasos sanguíneos, por lo que recibe sus nutrientes mayormente del humor acuoso alojado en la cámara anterior. Hacia la parte posterior, a la córnea la sustituye una capa blanca de tejido conjuntivo llamada esclerótica, que si está vascularizada. En este límite entre ambos tejidos se encuentra el limbo esclerocorneal, que contiene las células madre que renuevan el epitelio corneal (Cánovas et al., 2016).

La conjuntiva es la mucosa transparente que recubre la cara anterior de la esclerótica y la posterior de los párpados superior e inferior hasta los fondos de saco (conjuntiva bulbar y palpebral respectivamente) (Cánovas et al., 2016). Finalmente, el sistema lagrimal lo constituyen glándulas secretoras basales (constituyen el 90% de la secreción lagrimal total y son mayormente inervadas por el sistema parasimpático) y accesorias, y las vías lacrimales de drenaje (Örge y Boente, 2014).

La lágrima está integrada por 3 capas: lipídica, formada en su mayor parte por lípidos secretados por las glándulas de Meibomio; intermedia o acuosa, la más gruesa y compuesta por proteínas y electrolitos y que a su vez también transporta oxígeno; y la capa interna o mucínica. La primera capa se encarga de evitar la evaporación, la segunda forma el cuerpo y la última protege y facilita la adhesión a la superficie corneal. Además de los componentes mencionados, la película lagrimal protege al ojo de infecciones almacenando péptidos antimicrobianos, proteínas e inmunoglobinas solubles (Willcox et al., 2017).

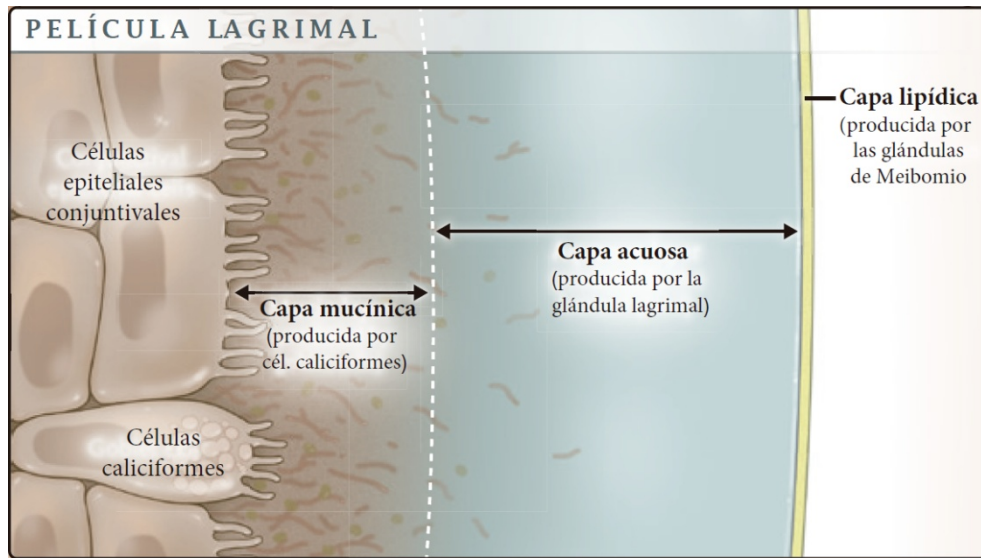


Figura 1. Desglose de las capas de la lagrime (Clayton, 2017)

Diagnóstico

El diagnóstico del SOS es complicado por la variedad de características poco específicas con las que se presenta y la relación inconsistente entre los síntomas reportados y los signos observados. Aunque se asume que puede deberse mayoritariamente a la poca estandarización de los test clínicos y la naturaleza subjetiva de los síntomas y la interpretación del dolor y sensaciones oculares.

Los síntomas más frecuentes son sequedad, irritación y enrojecimiento, dolor ocular, fotofobia y sensación de cuerpo extraño. El síntoma visual más común es la visión borrosa, ya que al tener una lágrima deficiente, la luz no traspasa correctamente ese medio refractivo. (Clayton, 2018). Otros síntomas incluyen epífora, sensación de pesadez en los párpados o al abrir los ojos, pestañeo excesivo y sensación de ojos cansados que a veces se apacigua al cerrarlos.

Los test utilizados por orden de preferencia para diagnosticar y evaluar el ojo seco según la mesa redonda inglesa de 2012 son el BUT (Tear Breakup time test) (93%), presencia de tinción con fluoresceína de la superficie ocular (85%), cuestionarios de ojo seco (76%), tinción de la conjuntiva (74%) y el test de Schirmer (54%). Este último compete con el test del rojo fenol en la medida del volumen lagrimal, pero sigue teniendo poca fiabilidad diagnóstica en casos leves y moderados si no se utiliza anestesia o en pacientes inmunodeprimidos (McGinnigle et al., 2012; López et al., 2005).

No hay un criterio de diagnóstico consensuado, sin embargo las propuestas son similares entre ellas. En 2017 se propuso un algoritmo que tenía en cuenta las respuestas sobre los síntomas de SOS en cuestionarios como el DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire) o el OSDI (Ocular Surface Disease Index), preguntas de clasificación para descartar otras afecciones (infecciones oculares, alergias), y signos de inestabilidad lagrimal como el BUT, la osmolaridad o tinciones corneales (Lemp, 2007; Willcox et al., 2017). Otras propuestas son la de la Sociedad Japonesa del Ojo Seco en 2006 y el Grupo de Consenso Europeo sobre la Severidad de la Sequedad Ocular (ODDISEY por sus siglas en inglés) (Nadelmann et al., 2022).

Clasificación

Cambios cuantitativos o cualitativos en sus componentes son la causa más común de ojo seco; y dependiendo de qué capa esté afectada, varía su clasificación y tratamiento, dividiéndose en ojo seco lipodeficiente, tantálico o evaporativo, acuodeficiente y mucodeficiente. Los dos primeros son los más frecuentes.

El síndrome de ojo seco acuodeficiente suele estar asociado al síndrome de Sjögren (SS) tanto primario como secundario. Por su parte, el lipodeficiente se divide según su origen en disfunción de las glándulas de Meibomio o por exposición (alteraciones en el parpadeo, uso de lentes de contacto). En los casos de deficiencia de mucina, la causa suele ser el síndrome de Stevens-Johnson o por penfigoide ocular cicatricial (POC) (Javadi y Feizi, 2011).

Etiología

Dado que en esta patología hay varios sistemas involucrados, existen muchos factores que pueden propiciar la aparición del ojo seco. La inflamación ocular es un elemento clave, que puede verse acentuado por infecciones oculares o factores medioambientales como exposición al viento, clima seco, temperaturas extremas o humo. También pueden ser

desencadenantes las deficiencias nutricionales, alergias, desbalances hormonales o enfermedades sistémicas (Clayton, 2018).

Sobre este último punto, muchos medicamentos sistémicos conllevan riesgo de ojo seco como efecto secundario, contando la diabetes mellitus, enfermedades del tiroides, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, así como sus tratamientos y muchos otros (diuréticos, antihistamínicos, antidepresivos, psicotrópicos, reguladores del colesterol, betabloqueantes, anticonceptivos orales...) (Javadi y Feizi, 2011).

También se destaca el síndrome de Sjögren por estar muy vinculado al ojo seco acuodeficiente. Se trata de una enfermedad autoinmune donde la infiltración de linfocitos y ataque a las glándulas lagrimales y salivales las destruye y desencadena en sequedad en boca y ojos. (Javadi y Feizi, 2011).

Tratamiento

Al ser una enfermedad multifactorial, los tratamientos apuntan a cada causa desde diferente ángulo, pero siempre teniendo en cuenta la severidad y origen del problema. Aunque antes, durante y después, se recomienda llevar a cabo algunas prácticas para prevenir y mejorar la condición con cambios en el estilo de vida y la dieta sin necesitar medicamentos ni aparatos. (Nadelmann et al., 2022; Clayton, 2018; Javadi y Feizi, 2011).

Estas medidas preventivas consisten en evitar los factores predisponentes de ojo seco, como alejarse de los climas extremos y el aire acondicionado directo, y utilizar humidificadores y protecciones oculares. El calor licua los lípidos y los humidificadores previenen la ruptura de la capa lagrimal. Algunos autores también incluyen en esta categoría el cuidado de la dieta: uso moderado del alcohol e ingesta adecuada de líquido y ácidos grasos esenciales como el omega-3 y el ácido linoleico, aunque en un reciente estudio se muestra que la ingesta de suplementos de ácidos grasos n-3 no conlleva una mejora en el transcurso de esta enfermedad (Asbell et al., 2018). Por el contrario, cuidarse del déficit de vitamina D sí tiene efectos significativos positivos (Liu et al., 2020).

Los tratamientos se pueden clasificar en función de su objetivo, sea este cuidar los párpados, reducir la inflamación ocular o mejorar la calidad y cantidad de la lágrima (Clayton, 2018).

- Cuidado de los párpados

Es la raíz de la mejora del ojo seco causado por la enfermedad de las glándulas de Meibomio. El uso de calor local seco y la limpieza mecánica reducen la carga bacteriana y permite la desobstrucción de los canales glandulares mejorando su función. También se pueden utilizar antibióticos tópicos como azitromicina y glucocorticoides cuando sea necesario para un tratamiento a corto plazo. Otras sustancias aplicables beneficiosas son el aceite de árbol de té y los andrógenos (Clayton, 2018; Javadi y Feizi, 2011).

En ocasiones especiales, pueden ser necesarios procedimientos quirúrgicos para retener la lágrima en pacientes para los que no hay o no toleran ninguna otra alternativa. La cauterización puntal consiste en el cierre permanente del punto lagrimal; y otras intervenciones incluyen la reparación de defectos palpebrales como el ectropión, entropión o el lagoftalmos con reconstrucción o tarsorrafia, procedimiento donde se reduce la apertura palpebral por sutura (Nadelmann et al., 2022).

- Reducción de la inflamación

La solución más utilizada y más eficaz contra todos los tipos de ojo seco es el uso de la ciclosporina; en este campo, es seguida de las tetraciclinas y los corticoesteroides. La ciclosporina A (CsA) es un inmunosupresor lipofílico que figura como tratamiento para un amplio rango de enfermedades como la psoriasis, artritis reumatoide y para prevención del rechazo en trasplantes de órganos. Para el ojo seco, el uso al 0.05% en gotas oftálmicas se aprobó por la FDA en 2003 para disminuir la inflamación reduciendo la activación de células T mediadas por la interleucina (IL)-2.

La segunda alternativa que ha sido aprobada es el lifitegrast al 5%, actuando como antagonista del antígeno 1 de los linfocitos (LFA-1). Su ventaja sobre la ciclosporina es la rapidez del efecto y la seguridad a largo plazo; sin embargo, los efectos secundarios incluyen irritación, dolor ocular y visión borrosa (Javadi y Feizi, 2011).

Otros antiinflamatorios son los corticoesteroides; en este caso, impiden la producción de metaloproteinasas (MMP-9), prostaglandinas, quimiocinas y citocinas, incluyendo la IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α . Algunos ejemplos son el etabonato de loteprednol, la dexametasona, la prednisolona y la fluorometolona. Pero su uso se limita a casos moderados o severos y exclusivamente durante un plazo de entre dos y cuatro semanas para evitar sus efectos adversos. Un estudio en 2016 comprobó las distintas eficacias de algunos medicamentos en

ratones y mientras que la ciclosporina era efectiva y segura, la prednisolona reducía la inflamación al costo de la apoptosis de las células epiteliales corneales (Kim et al., 2016).

Por último se consideran los antibióticos, en especial la tetraciclina por su uso en el control de enfermedades inflamatorias crónicas. Reduce la producción de IL-1 α y TNF- α en el epitelio corneal y en concentraciones altas inhiben las citocinas y quimiocinas. La doxiciclina es un derivado que, además, mejora la regularidad de la superficie corneal y su función de barrera protectora (Javadi y Feizi, 2011).

- Mejora de la lágrima

Este abordaje se puede dividir en tres estrategias: aumento de la cantidad de líquido (capa acuosa lagrimal), aumento de la cantidad de lípidos o disminución de la evaporación de la lágrima. Los lubricantes tópicos están diseñados con estos puntos en mente y su uso depende de las necesidades del individuo, de una vez al día a una vez cada hora.

Existen formulaciones con diferentes constituyentes dependiendo de su objetivo principal; así, se comercializan lágrimas artificiales con celulosa, ácido hialurónico, hipromelosa, sulfato de condroitina, hialuronato de sodio y taurina (Clayton, 2018; Javadi y Feizi, 2011).

Constantemente se están investigando principios activos y aditivos cada vez más eficaces. Las gotas con polímero hidroxipropil guar han demostrado mejorar los síntomas y signos de pacientes en 28 días (Hartstein et al., 2005), y una solución oftálmica japonesa de dicuafosol tetrasódico también consiguió estimular la secreción lagrimal junto con un beneficio clínico (Bremond-Gignac et al., 2014).

Disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM)

Definición y características clínicas

La DGM se define como una “anomalía crónica y generalizada de las glándulas de Meibomio, donde se dan cambios cualitativos y cuantitativos en la secreción glandular por la obstrucción de sus conductos”. El término incluye varios padecimientos con estas características, incluyendo la neoplasia y enfermedades congénitas. Estas condiciones alteran la película lagrimal, llevando a irritación e inflamación de la superficie ocular (Nelson et al., 2011).

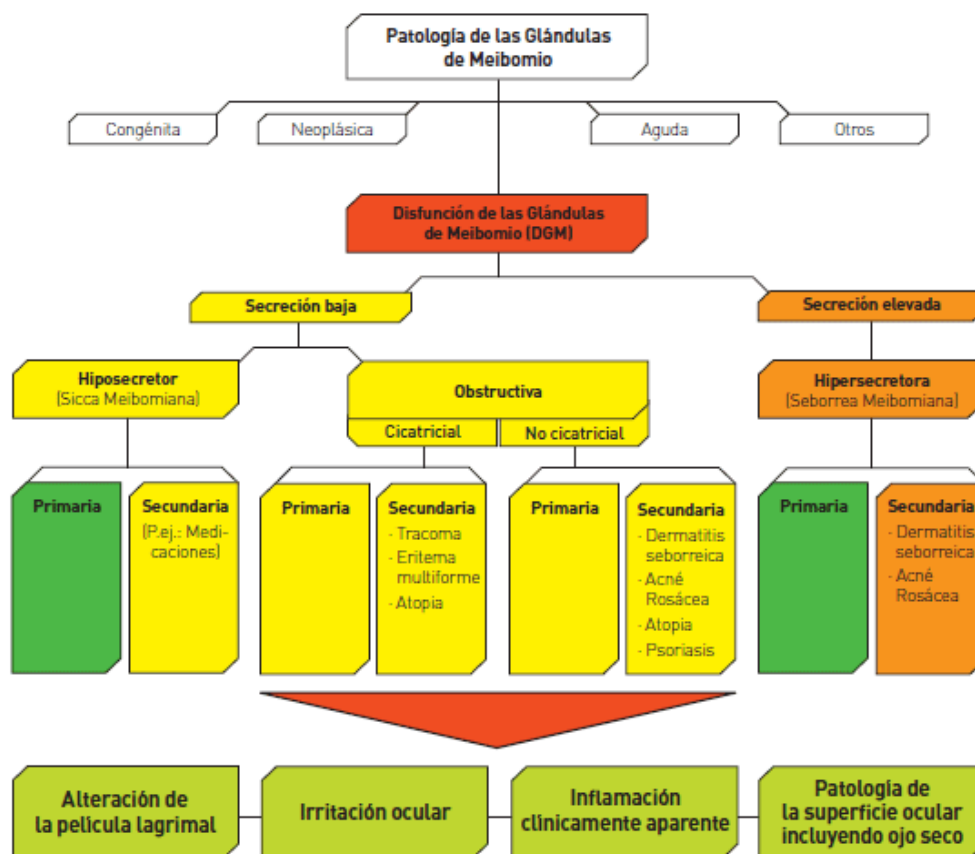


Figura 2. Subdivisiones de la enfermedad de glándulas de Meibomio (Nelson et al., 2011).

El DGM se subdivide en aquel de secreción alta o de secreción baja. En este último la afección puede deberse a una disminución de la secreción o en la obstrucción de los canales. Las causas del DGM hiposecretor son la atrofia de la glándula principal, el uso prolongado de lentes de contacto y la reacción adversa a medicamentos. Sin embargo, la forma más común de DGM es la obstructiva, sobre todo en personas de edad avanzada o medicadas. Esta se clasifica en cicatricial, si los conductos y orificios han sido desplazados de lugar por heridas; y no cicatricial, donde se mantienen en su posición normal. El primero es más común en los lugares donde el tracoma es una enfermedad prevalente, y también puede estar causado por el penfigoide cicatricial ocular, el eritema multiforme y la enfermedad ocular atópica. El DGM no cicatricial puede verse en pacientes con síndrome de Sjögren, dermatitis seborreica, rosácea y psoriasis. En ocasiones se presenta con inflamación pero no se ha llegado a un consenso claro sobre si es una causa o una consecuencia de la obstrucción (Nelson et al., 2011).

El DGM de secreción alta está vinculado a la dermatitis seborreica, el acné y la rosácea, pero no se presenta con actividad inflamatoria ni con cambios en la morfología. La causa más plausible es una respuesta excesiva a los andrógenos, y se estima que sólo afecta a un porcentaje de las glándulas y no a su totalidad (Nelson et al., 2011).

Dislipemias

El colesterol

El colesterol es un lípido esencial para el organismo que se encuentra en las membranas celulares y regula su función y permeabilidad. Además, es el precursor de diversas hormonas, los ácidos biliares y la vitamina D. Por su naturaleza hidrofóbica, para atravesar la sangre necesita ser transportado por lipoproteínas específicas, que se clasifican según su densidad en HDL (High-Density Lipoprotein), IDL (Intermediate-Density Lipoprotein), LDL (Low-Density Lipoprotein), VLDL (Very Low-Density Lipoprotein) y ULDL (Ultra Low-Density Lipoproteins), también llamadas quilomicrones (QM) (Guijarro y Cosín-Sales, 2021; Maldonado et al., 2012).

Entre las funciones principales de las lipoproteínas, las LDL se encargan de llevar el colesterol recién absorbido o sintetizado al resto de células; mientras que las HDL recogen el exceso y lo devuelven al hígado para su excreción o almacenamiento (Maldonado et al., 2012; Guijarro y Cosín-Sales, 2021). El LDL transporta el 90% del colesterol plasmático, por lo que hay una correlación alta entre los niveles de colesterol total y los LDL unidos a colesterol (c-LDL) (Guijarro y Cosín-Sales, 2021).

Definición y características clínicas

Las dislipemias o dislipidemias comprenden las enfermedades caracterizadas por la alteración de los niveles de lípidos en sangre, siendo las más comunes el aumento de colesterol (hipercolesterolemia) y de triglicéridos (hipertrigliceridemia) (Pappan y Rehman, 2022).

Los factores de riesgo para ambas incluyen el consumo de tabaco, el sedentarismo, el sobrepeso y la alimentación inadecuada. En este último punto se destaca un alto consumo de grasas saturadas y una insuficiencia de frutas, verduras y frutos secos. También existe la posibilidad de presentar una predisposición genética por mutaciones, como la mutación autosómica sobre el gen receptor del LDL que causa la hipercolesterolemia familiar (Pappan y Rehman, 2022; Berberich y Hegele, 2022).

La complicación más grave de las dislipidemias a largo plazo es la aterosclerosis (acumulación de grasa en las arterias), que puede provocar trombos (taponamiento de arterias), hemorragias e infarto de miocardio (Pappan y Rehman, 2022; Berberich y Hegele, 2022).

Clasificación

Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia es una condición en la que la cantidad de colesterol medido en sangre es elevada. En 2002, el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) definió la hipercolesterolemia como una presencia de colesterol total superior a 200 mg/dl, sin embargo esa cifra se escogió de manera arbitraria y no consideraba los niveles de las lipoproteínas transportadoras, que pueden explicar, por ejemplo, niveles de colesterol superiores a 200 en mujeres jóvenes sin que se asocie a una enfermedad. La asociación americana NLA (National Lipid Association por sus siglas en inglés) basa su definición en las concentraciones de LDLc y HDL no unidas a colesterol, poniendo el límite en 130 y 150 mg/dL respectivamente. Estas cifras fueron previamente establecidas por el NCEP como útiles a la hora de discernir entre pacientes sanos y afectados por la enfermedad cardiovascular aterosclerótica por su alto nivel de sensibilidad.

Las hipercolesterolemias se dividen en primarias o secundarias según su etiología. Las primarias tienen un origen mayoritariamente genético pero también se incluyen aquellas idiopáticas para las que no se tiene una causa clara. En contraste, las secundarias están asociadas a otras enfermedades subyacentes (Civeira et al., 2022).

Las primarias se clasifican según los genes afectados. La más común es la poligénica y se produce por la combinación de factores ambientales y múltiples variantes genéticas que influyen en el aumento de los niveles de colesterol. Estas constituyen el 20-30% de los casos de hipercolesterolemia primaria para los que no se encuentra una causa genética clara. La hipercolesterolemia familiar (HF) se debe a mutaciones específicas en el gen del receptor de LDL, por lo que se disminuye la capacidad del organismo para eliminar el colesterol de la circulación sistémica. (Collado et al., 2021; Civeira et al., 2022).

También existen otros tipos, como la hipercolesterolemia familiar combinada (HFC), donde coinciden mutaciones del gen del receptor de LDL con las del gen de la apolipoproteína B (APOB), lo que afecta a la eliminación del colesterol LDL y la síntesis de VLDL.

Por su parte, las hipercolesterolemias secundarias constituyen la mayoría de las dislipidemias en adultos dado que su etiología es muy variada. Enfermedades y situaciones clínicas asociadas a esta condición son el embarazo, la diabetes mellitus, el síndrome nefrótico, el hipotiroidismo y la anorexia nerviosa, entre otros. Además del uso de ciertos medicamentos

como los estrógenos, corticosteroides, diuréticos tiazídicos, antipsicóticos, retinoides o progestágenos, y los factores de riesgo antes mencionados. Mejorar el estilo de vida es el primer paso para controlar los niveles de colesterol, pero con frecuencia también es necesario el tratamiento de la enfermedad subyacente o el cambio de la dosis de la medicación, junto con agentes hipolipemiantes como las estatinas, los inhibidores de la absorción de colesterol o los secuestrantes de ácidos biliares (Cicero y Cincione, 2022; Civeira et al., 2022).

Hipertrigliceridemia

Los triglicéridos (TG) son lípidos que, como el colesterol, deben ser transportados por lipoproteínas, específicamente los QM y las VLDL. Estas lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) son complejos esféricos formados por lípidos muy apolares (TG y ésteres de colesterol) en el centro y fosfolípidos (PL) y colesterol libre (CL) cerca de la superficie (Ibarretxe y Masana, 2021).

Las hipertrigliceridemias se clasifican según los valores plasmáticos de TG en leve-moderada (entre 150-885 mg/dl), grave (885-1.770 mg/dl) y muy grave (>1.770 mg/d); además de en primarias y secundarias. Estas últimas son las más comunes y su gravedad suele ser leve-moderada (Ibarretxe y Masana, 2021).

Objetivos

Los objetivos de este trabajo se han definido como:

1. Evaluar la relación entre distintas variables relativas a la superficie ocular y los niveles de colesterol en sangre.
2. Evaluar la relación entre distintas variables relativas a la superficie ocular y los niveles de triglicéridos en sangre.
3. Comparar el estado de la superficie ocular y glándulas de Meibomio entre individuos con alto y bajo perfil lipídico.

Metodología

Diseño

Se ha realizado un estudio prospectivo, transversal y controlado a pacientes voluntarios en los gabinetes de la facultad de farmacia donde se han tomado medidas del nivel de colesterol y triglicéridos y distintas características de la lágrima.

Este trabajo cumple con todos los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, y a su vez ha obtenido la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Sevilla.

Desarrollo del estudio experimental

Se realizó un estudio experimental durante los días 1-15 de febrero de 2022 hasta llegar a un mínimo de 20-30 pacientes, siendo el número final total de 40.

Los pacientes han acudido a una única visita tras realizar un control de los niveles de colesterol se le clasifica en un grupo dentro o fuera de la norma. Después se les realiza un estudio de la superficie ocular con el OSA (Ocular Surface Analyser) donde se toman los siguientes valores: enrojecimiento bulbar, menisco lagrimal, interferometría, tiempo de ruptura lagrimal y meibografía. Al final de la toma de medidas se les ha presentado con el cuestionario DEQ-5 integrado en el OSA.

Primera fase

La captación de pacientes se ha llevado a cabo mayormente durante el mes de enero ofreciendo la participación en el estudio a familiares y miembros conocidos de la comunidad universitaria.

Segunda fase

A los pacientes seleccionados se les citó el día 1 o 15 de febrero por la mañana o el 8 del mismo mes por la tarde según su disponibilidad de horarios. Además, era requisito imprescindible acudir con 8 horas de ayuno como mínimo para poder realizar la medida de colesterol y triglicéridos.

Consentimiento y protección de datos

Todos los voluntarios firmaron un documento accesible por enlace y QR donde se presentaban todas las medidas y la finalidad del estudio. A través de éste también se recogieron sus DNI y nombre completo.

Grupo muestral y criterios de inclusión y exclusión

La muestra de pacientes ha comprendido a pacientes sanos sin cirugías previas ni estas características:

- Usuarios de lentes de contacto
- Usuarios de fármacos que afecten a la lágrima
- Usuarios de lubricantes oculares
- Pacientes con disfunción de glándulas de Meibomio grave

De los 55 originalmente reclutados, 15 fueron excluidos: 5 tuvieron incompatibilidad horaria, 4 decidieron no realizar el ayuno, 3 eran usuarios de lentillas, otros 2 fueron víctima de imprevistos que les impidieron venir y 1 era usuaria de lágrimas artificiales.

La edad de los pacientes comprende desde los 18 a los 58 años, siendo la media 35,23.

Pruebas realizadas

Medición del perfil lipídico

Para medir el nivel de lípidos en sangre se utilizó el instrumento cobas b 101 de Roche siguiendo el protocolo propuesto por el fabricante. Se trata de un aparato de diagnóstico in vitro que determina cuantitativamente el colesterol total, el HDL y el TG mediante reacciones enzimáticas; y estima el LDL por medio de la fórmula de Friedewald: $LDL = CT - HDL - TG/5$.

Los ésteres de colesterol de la muestra se hidrolizan a colesterol y ácidos grasos. El colesterol y el NAD⁺ generan colesteno y NADH. La WST-8 se reduce a colorante de formazán por diaforasa y NADH mediante una reacción redox. La intensidad del color del formazán a 460nm es directamente proporcional a la concentración de colesterol total y HDL de la muestra. Por su parte, los triglicéridos se hidrolizan a glicerol y ácidos grasos por la lipasa lipoproteica. En presencia de la glicerol deshidrogenasa, el glicerol y el NAD⁺ generan dihidroxiacetona y NADH. La WST-8 se vuelve a reducir a colorante de formazán igual que en el proceso anterior y se miden a la misma longitud de onda, siendo la intensidad de su color proporcional a la concentración de triglicéridos en la muestra.



Figura 3. Anverso (izquierda) y reverso (derecha) de los discos reactivos correspondientes al instrumento de análisis cobas b 101

Con atención al uso de guantes y la recogida de residuos, se desinfectó el dedo índice de cada paciente limpiándolo tres veces con una gasa empapada en alcohol, repitiendo el proceso una segunda vez antes de realizar una punción con una lanceta de un solo uso. Una vez realizada y limpiada la primera gota de sangre, se aplicó una ligera presión en una zona cercana a la herida y en contacto con la cara impresa del disco con la gota de sangre hasta el llenado completo del disco, volumen marcado en azul en su parte trasera (figura 3). Cada disco se cerró con su respectiva tapa de bisagra y se colocó en el analizador, requiriendo para cada paciente aproximadamente 10 minutos de procesamiento.



Figura 4. Puesto de medición del colesterol, HDL, LDL y TG

Mediciones oculares

Se trasladó a cada paciente a otra habitación para las pruebas oculares, cuidando que sólo hubiera un paciente cada vez.

Enrojecimiento conjuntival: Se solicitó a los voluntarios que miraran de frente al OSA y se tomó una foto a la conjuntiva de ambos ojos para evaluarla en la escala de evaluación Efron del 0 al 4, que clasifica de manera cualitativa el enrojecimiento desde nulo a severo.

Altura de menisco lagrimal: Se tomó una fotografía a cada ojo y posteriormente se midió manualmente la altura completa en milímetros gracias al zoom del aparato (figura 5).

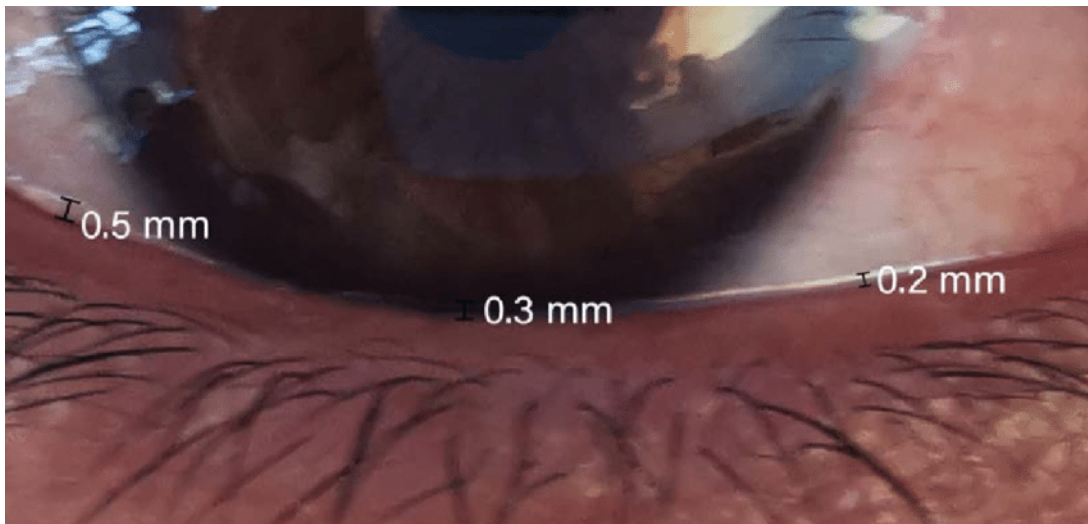


Figura 5. Alturas de menisco lagrimal 0.5mm, 0.3mm y 0.2mm en un mismo ojo (Sánchez, 2020)

Interferometría: Se grabó un video enfocando la película lagrimal de los ojos de los pacientes mientras parpadeaban un par de veces para analizar su patrón lipídico según la escala de patrones de Guillon del 0 al 6, según su abundancia y distribución (figura 6).

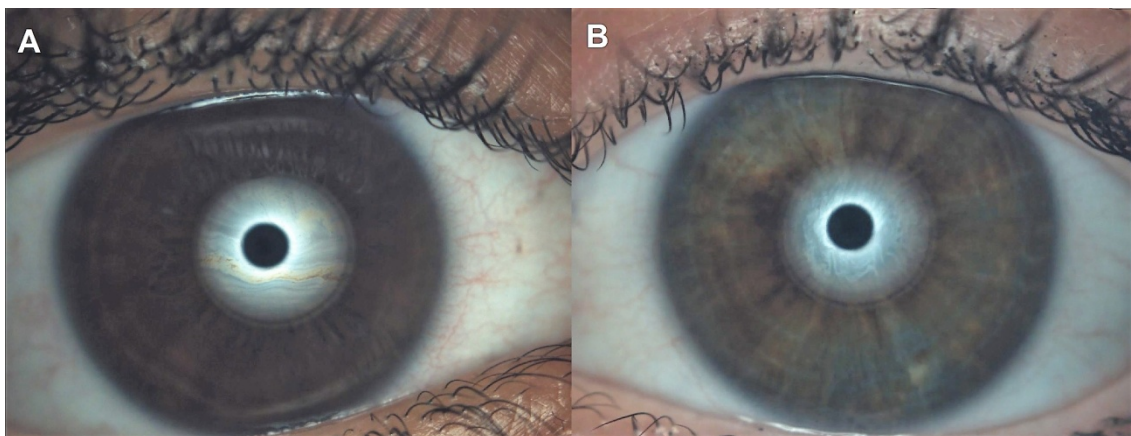


Figura 6. Diferencia entre un ojo con patrón de Guillon alto (A) y bajo (B).

Tiempo de ruptura lagrimal: Después del enfoque automático de la mira, se le pidió a los pacientes que parpadearan y mantuvieran los ojos abiertos el mayor tiempo posible. A través del OSA se graba desde el primer parpadeo hasta el último y el programa discrimina cuando se rompe la película lagrimal aunque el paciente no parpadee. El primer tiempo de ruptura lagrimal se ha anotado como PNIBUT y el valor medio, MNIBUT.

Meibografía: A todos los pacientes se les tomó foto de la conjuntiva palpebral inferior y el programa se encargó de analizar el porcentaje de pérdida de glándulas de Meibomio (figura 7). Además también se examinó la conjuntiva palpebral superior de 19 voluntarios.

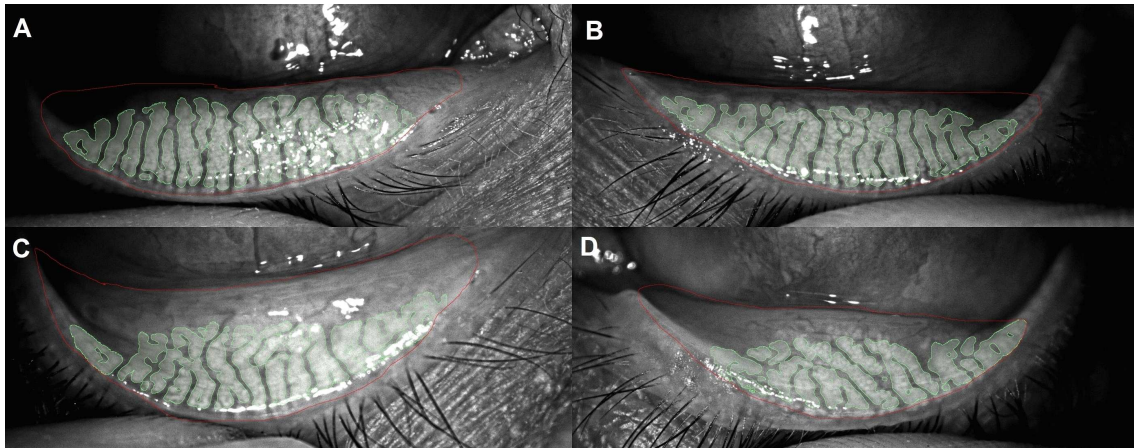


Figura 7. Diferencia entre conjuntivas palpebrales con distintos grados de pérdida de glándulas de Meibomio. Gradualmente de menor pérdida (A) a mayor (D).

Cuestionario DEQ-5: Cada paciente contestó 5 preguntas integradas en el OSA acerca de su sintomatología diaria asociada a ojo seco, concretamente la presencia de molestia, incomodidad, lagrimeo y sensación de sequedad.



Figura 8. Puesto de medición de los parámetros oculares

Tratamiento y presentación de los resultados

Estos se presentan junto a su desviación estándar. El estudio estadístico comparativo se realizó mediante la prueba U de Mann Whitney. Las diferencias se han considerado estadísticamente significativas con un 95% de confianza cuando $p < 0.05$, y significativas con un 99% de confianza, cuando $p < 0.01$.

Se ha considerado colesterol alto aquellos valores estrictamente superiores a 200 mg/dL; HDL alto, superior a 40 mg/dL; LDL alto, superior a 130 mg/dL; y TG alto, superior a 150 mg/dL.

Resultados

Variables	Rango medio de valores	Límites inferior y superior
Edad	35.23 ± 13.8	Entre 18.00 y 58.00
Altura	170.68 ± 8.07	Entre 156.00 y 188.00
Peso	73.58 ± 14.66	Entre 50.00 y 120.00
Colesterol Total (CT)	187.98 ± 43.21	Entre 105.00 y 256.00
Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL)	54.37 ± 16.18	Entre 30.00 y 86.00
Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL)	110.51 ± 42.12	Entre 53.00 y 185.00
Triglicéridos (TG)	134.68 ± 76.81	Entre 50.00 y 400.00
Enrojecimiento conjuntival	1.76 ± 0.52	Entre 0.00 y 2.50
Altura de Menisco Lagrimal	0.26 ± 0.08	Entre 0.13 y 0.60
Grosor de Capa Lipídica	1.80 ± 0.94	Entre 0.00 y 4.00
Primera Ruptura No Invasiva de la Capa Lagrimal (PNIBUT)	7.12 ± 4.62	Entre 2.32 y 16.00
Tiempo Medio de Ruptura No Invasiva de la Capa Lagrimal (NIBUTM)	14.44 ± 9.64	Entre 6.70 y 38.20
Disfunción de Glándula de Meibomio de Párpado Superior (DGM)	26.29 ± 8.11	Entre 10.50 y 38.00
Disfunción de Glándula de Meibomio de Párpado Inferior (DGM)	32.85 ± 13.01	Entre 14.00 y 73.50
Cuestionario de Ojo Seco 5 (DEQ-5)	6.25 ± 4.12	Entre 0.00 y 13.00

Tabla 1: Análisis descriptivo

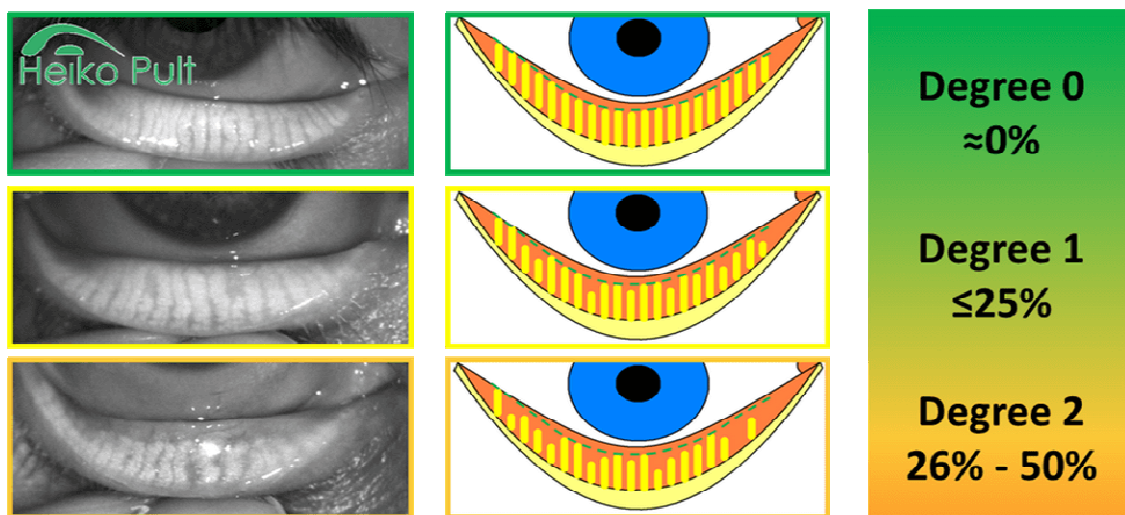


Figura 9. Rangos de pérdida de glándulas de Meibomio entre los que se encuentra la muestra (Martín, 2018)

Variables	Hombres	Mujeres	Total
Colesterol total bajo	11	14	25
Colesterol total alto	8	7	15
HDL bajo	5	5	10
HDL alto	14	16	30
LDL bajo	11	13	24
LDL alto	8	7	15
TG bajo	10	12	22
TG alto	9	9	18

Tabla 2: Hombre y mujeres divididos según colesterol, HDL, LDL y TG, así como el total.

En la tabla 1 se citan todas las variables medidas, junto con sus valores medios y límites superior e inferior.

Más de un tercio del grupo presentaba niveles de colesterol total y LDL altos (15 de los 40), mientras que en TG el valor aumentaba a 18 (tabla 2).

Variables <i>[Unidades]</i>	Colesterol Total Bajo (≤ 200)	Colesterol Total Alto (> 200)	Valor P
Clasificación del Enrojecimiento Conjuntival <i>[Escala de Graduación Efron]</i>	1.70 ± 0.47 (1.0 a 2.5)	1.86 ± 0.58 (0.0 a 2.5)	0.24
Altura de Menisco Lagrimal <i>[milímetros, mm]</i>	0.25 ± 0.09 (0.12 a 0.59)	0.27 ± 0.05 (0.17 a 0.36)	< 0.05*
Grosor de Capa Lipídica <i>[Escala de Patrones de Guillon]</i>	1.74 ± 0.99 (0.00 a 4.00)	1.90 ± 0.87 (1.00 a 3.50)	0.58
Primera Ruptura No Invasiva de la Capa Lagrimal (PNIBUT) <i>[Segundos, s]</i>	7.13 ± 4.50 (2.23 a 16.00)	7.10 ± 5.04 (3.78 a 15.98)	0.69
Tiempo Medio de Ruptura No Invasiva de la Capa Lagrimal (NIBUTM) <i>[Segundos, s]</i>	14.27 ± 9.31 (6.70 a 38.20)	14.70 ± 10.47 (7.05 a 38.11)	0.93
Disfunción de Glándula de Meibomio de Párpado Superior (DGM) <i>[Porcentaje, %]</i>	26.68 ± 6.96 (11.00 a 38.00)	25.85 ± 9.59 (10.50 a 38.00)	0.91
Disfunción de Glándula de Meibomio de Párpado Inferior (DGM) <i>[Porcentaje, %]</i>	27.66 ± 9.88 (14.0 a 51.0)	41.50 ± 13.28 (25.00 a 73.50)	< 0.01**
Cuestionario de Ojo Seco 5 (DEQ-5) <i>[Puntos Obtenidos]</i>	5.28 ± 3.70 (0.00 a 13.00)	7.87 ± 4.40 (1.00 a 13.00)	< 0.05*

*Diferencias estadísticamente significativas con la prueba U de Mann Whitney con un 95% de confianza

**Diferencias estadísticamente significativas con la prueba U de Mann Whitney con un 99% de confianza

Tabla 3: Diferencias en variables de la película lagrimal y superficie ocular según colesterol total bajo y alto

Dividiendo el grupo según su nivel de colesterol total (tabla 3), el DGM de párpado inferior tiene un valor P < 0.01, y también se hallan valores estadísticamente significativas para los puntajes en el cuestionario de ojo seco DEQ-5 y la altura de menisco lagrimal.

Variables [Unidades]	HDL Bajo (≤ 40)	HDL Alto (> 40)	Valor P
Clasificación del Enrojecimiento Conjuntival <i>[Escala de Graduación Efron]</i>	1.80 ± 0.67 (0.0 a 2.5)	1.75 ± 0.46 (1.0 a 2.5)	0.52
Altura de Menisco Lagrimal <i>[milímetros, mm]</i>	0.27 ± 0.05 (0.17 a 0.36)	0.25 ± 0.08 (0.12 a 0.59)	0.19
Grosor de Capa Lipídica <i>[Escala de Patrones de Guillon]</i>	2.40 ± 1.07 (1.00 a 4.00)	1.60 ± 0.81 (0.00 a 4.00)	< 0.05*
Primera Ruptura No Invasiva de la Capa Lagrimal (PNIBUT) <i>[Segundos, s]</i>	4.06 ± 0.39 (3.78 a 4.72)	7.71 ± 4.83 (2.32 a 16.00)	0.06
Tiempo Medio de Ruptura No Invasiva de la Capa Lagrimal (NIBUTM) <i>[Segundos, s]</i>	9.91 ± 1.87 (7.05 a 14.44)	15.94 ± 10.69 (6.70 a 38.20)	0.36
Disfunción de Glándula de Meibomio de Párpado Superior (DGM) <i>[Porcentaje, %]</i>	23.31 ± 8.96 (10.50 a 35.00)	28.11 ± 7.30 (11.00 a 38.00)	0.30
Disfunción de Glándula de Meibomio de Párpado Inferior (DGM) <i>[Porcentaje, %]</i>	40.65 ± 15.24 (16.50 a 73.50)	30.25 ± 11.29 (14.00 a 64.00)	< 0.05*
Cuestionario de Ojo Seco 5 (DEQ-5) <i>[Puntos Obtenidos]</i>	7.20 ± 4.23 (2.00 a 13.00)	5.93 ± 4.11 (0.00 a 13.00)	0.45

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad

*Diferencias estadísticamente significativas con la prueba U de Mann Whitney con un 95% de confianza

**Diferencias estadísticamente significativas con la prueba U de Mann Whitney con un 99% de confianza

Tabla 4: Diferencias en variables de la película lagrimal y superficie ocular según nivel de HDL bajo y alto

Organizando a la población según los niveles de HDL (tabla 4), son estadísticamente significativos con un grado de confianza del 95% los cambios en la pérdida de glándulas de Meibomio de párpado inferior y el grosor de la capa lipídica lagrimal.

Las variables cuyos valores se distancian menos entre sí son el enrojecimiento conjuntival y el tiempo de ruptura medio lagrimal.

Dividiendo a la población según su LDL (tabla 5) se obtienen las mismas estadísticas significativas que según el colesterol total (DGM de párpado inferior, la altura del menisco lagrimal y el DEQ-5).

Variables [Unidades]	LDL Bajo (≤ 130)	LDL Alto (> 130)	Valor P
Clasificación del Enrojecimiento Conjuntival <i>[Escala de Graduación Efron]</i>	1.70 ± 0.48 (1.0 a 2.5)	1.86 ± 0.58 (0.0 a 2.5)	0.29
Altura de Menisco Lagrimal <i>[milímetros, mm]</i>	0.24 ± 0.09 (0.12 a 0.59)	0.27 ± 0.05 (0.17 a 0.36)	< 0.05*
Grosor de Capa Lipídica <i>[Escala de Patrones de Guillon]</i>	1.75 ± 1.01 (0.00 a 4.00)	1.90 ± 0.87 (1.00 a 3.50)	0.57
Primera Ruptura No Invasiva de la Capa Lagrimal (PNIBUT) <i>[Segundos, s]</i>	6.91 ± 4.51 (2.32 a 16.00)	7.10 ± 5.04 (3.78 a 15.98)	0.76
Tiempo Medio de Ruptura No Invasiva de la Capa Lagrimal (NIBUTM) <i>[Segundos, s]</i>	14.39 ± 9.49 (6.70 a 38.20)	14.70 ± 10.47 (7.05 a 38.11)	0.85
Disfunción de Glándula de Meibomio de Párpado Superior (DGM) <i>[Porcentaje, %]</i>	26.68 ± 6.96 (11.00 a 38.00)	25.85 ± 9.59 (10.50 a 38.00)	0.91

Disfunción de Glándula de Meibomio de Párpado Inferior (DGM) [Porcentaje, %]	28.06 ± 9.86 (14.00 a 51.00)	41.50 ± 13.28 (25.00 a 73.50)	< 0.01**
Cuestionario de Ojo Seco 5 (DEQ-5) [Puntos Obtenidos]	5.00 ± 3.50 (0.00 a 13.00)	7.87 ± 4.40 (1.00 a 13.00)	< 0.05*

LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad

*Diferencias estadísticamente significativas con la prueba U de Mann Whitney con un 95% de confianza

**Diferencias estadísticamente significativas con la prueba U de Mann Whitney con un 99% de confianza

Tabla 5: Diferencias en variables de la película lagrimal y superficie ocular según nivel de LDL bajo y alto

La división de la población según sus niveles de triglicéridos (tabla 6) es la que arroja menos variables significativas, siendo la única el DGM de párpado inferior.

Variables [Unidades]	TG Bajo (≤ 150)	TG Alto (> 150)	Valor P
Clasificación del Enrojecimiento Conjuntival [Escala de Graduación Efron]	1.72 ± 0.48 (1.0 a 2.5)	1.80 ± 0.57 (0.0 a 2.5)	0.56
Altura de Menisco Lagrimal [milímetros, mm]	0.25 ± 0.09 (0.12 a 0.59)	0.27 ± 0.05 (0.17 a 0.36)	0.10
Grosor de Capa Lipídica [Escala de Patrones de Guillon]	1.77 ± 1.04 (0.00 a 4.00)	1.83 ± 0.82 (1.00 a 3.50)	0.73
Primera Ruptura No Invasiva de la Capa Lagrimal (PNIBUT) [Segundos, s]	7.09 ± 4.58 (2.32 a 16.00)	7.16 ± 4.86 (3.72 a 15.98)	0.56
Tiempo Medio de Ruptura No Invasiva de la Capa Lagrimal (NIBUTM) [Segundos, s]	14.93 ± 9.73 (6.70 a 38.20)	13.82 ± 9.75 (6.72 a 38.11)	0.86
Disfunción de Glándula de Meibomio de Párpado Superior (DGM) [Porcentaje, %]	26.68 ± 6.96 (11.00 a 38.00)	25.85 ± 9.59 (10.50 a 38.00)	0.91
Disfunción de Glándula de Meibomio de Párpado Inferior (DGM) [Porcentaje, %]	27.88 ± 10.23 (14.00 a 51.00)	38.91 ± 13.71 (18.00 a 73.50)	< 0.01**

Cuestionario de Ojo Seco 5 (DEQ-5) [Puntos Obtenidos]	5.23 ± 3.57 (0.00 a 13.00)	7.50 ± 4.50 (1.00 a 13.00)	0.14
--	-------------------------------	-------------------------------	------

TG: Triglicéridos

*Diferencias estadísticamente significativas con la prueba U de Mann Whitney con un 95% de confianza

**Diferencias estadísticamente significativas con la prueba U de Mann Whitney con un 99% de confianza

Tabla 6: Diferencias en variables de la película lagrimal y superficie ocular según nivel de triglicéridos bajo y alto

Observando los diagramas se puede ver cómo la mayor diferencia se da comparando el porcentaje de disfunción de glándulas de Meibomio de párpado inferior entre pacientes con colesterol alto y bajo (Figura 10, sección B), donde se puede observar que el rango intercuartil apenas tiene valores coincidentes, y las medianas están alejadas más de 10 puntos en la escala Efron.

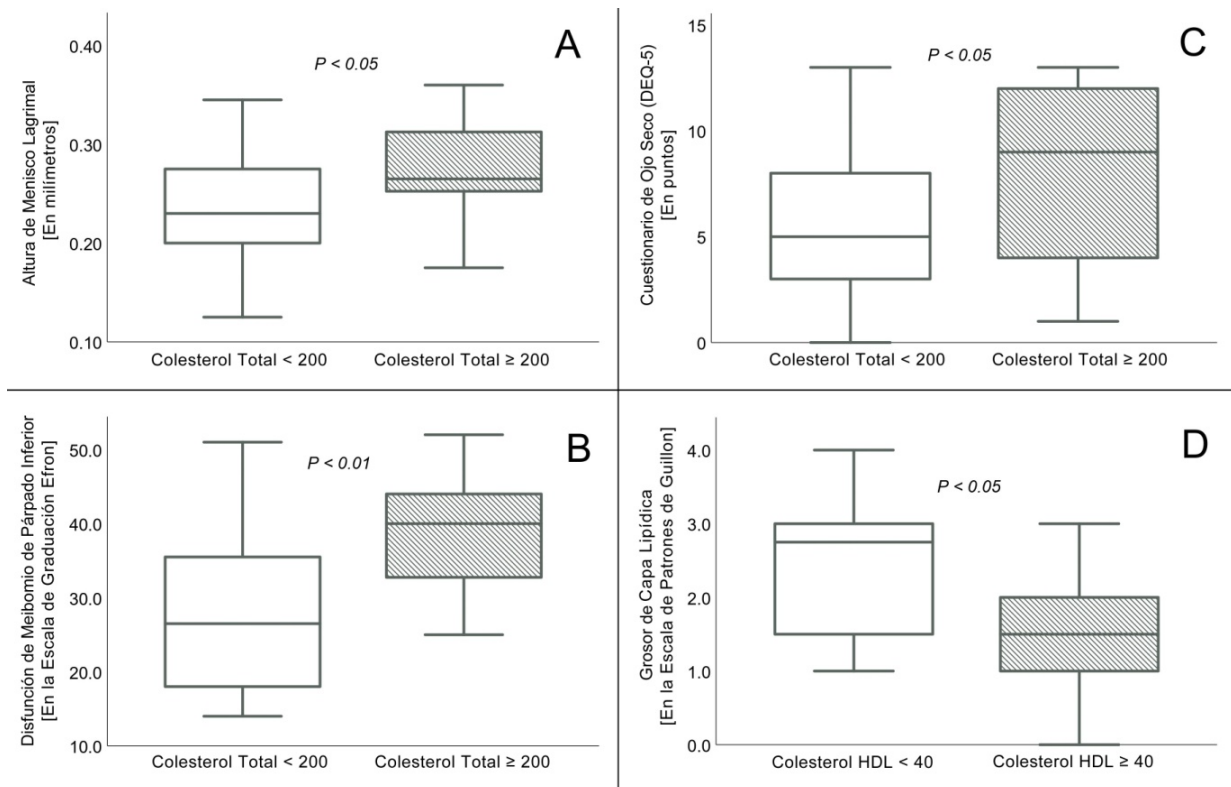


Figura 10. Diagrama de cajas de bigotes representando las cuatro variables estadísticamente significativas: Altura de menisco lagrimal (A), DGM (B), puntuación en el cuestionario DEQ-5 (C) y grosor de capa lipídica (D)

Respecto a la altura de menisco lagrimal y el puntaje en el cuestionario de ojo seco (Figura 10, secciones A y C), las medianas y el tercer cuartil también están considerablemente alejados pero los valores mínimos y máximos no son tan diferentes.

Finalmente, representando el grosor de la capa lipídica se puede observar que en individuos con valores disminuidos de HDL, la mediana y los valores superiores a esta son mayores en alrededor de un punto en la escala de patrones de Guillon.

Discusión

Los resultados reportados en este estudio sugieren que existe una relación entre los niveles de colesterol superiores a 200 mg/dL con la altura de menisco lagrimal, el SOS y la pérdida de glándulas de Meibomio. Asimismo, se observó una relación inversamente proporcional entre los niveles de HDL y el grosor de capa lipídica lagrimal. Todo parece indicar que la correlación más fuerte se da dividiendo al grupo según la pérdida porcentual de glándulas de Meibomio, pues para todas las variables arroja un valor p significativo < 0.01 .

Siendo el tiempo de ruptura lagrimal primero y medio las únicas medidas objetivas del SOS, no han dado lugar a relaciones estadísticamente significativas mientras que sí la ha dado la medida subjetiva del DEQ-5. Puede deberse a un tamaño muestral pequeño o a que realmente el nivel de colesterol y LDL sólo tiene relación con los síntomas subjetivos de la sequedad, y no con la calidad lagrimal.

En un estudio reciente con una muestra total de más de 2.200 coreanos se ha descrito la posibilidad de relacionar el SOS directamente con la dislipemia en hombres, incluso tras excluir a hipertensivos y diabéticos medicados, con un $P < 0.001$. Esta correlación fue aún mayor en individuos pertenecientes a los barrios urbanos respecto a los rurales. En este análisis, además, se observó que a pesar de que el porcentaje de mujeres con SOS y dislipemia era mayor, los valores no se daban significativos para ellas, aún teniendo en cuenta su edad y estado menopáusico (Choi et al., 2020).

A pesar de su mayor muestra de pacientes y gran rango de edades, los resultados pueden no ser directamente extrapolables a otras razas. Tanto en ese estudio como en el presente, el tema principal gira en torno a la relación entre la dislipemia y la superficie ocular, y es congruente que los resultados apunten en la misma dirección. Sin embargo, Choi ha examinado también diferentes enfermedades y condiciones como nivel de ejercicio, diabetes, hipertensión, si son fumadores o alcohólicos, vivienda urbana o rural y estado menopáusico en mujeres. Esto le ha permitido tener un conjunto de datos más amplio y establecer y descartar relaciones más complejas, aunque sigan, como en este estudio, siendo no causales.

Otros trabajos anteriores también respaldan la asociación de algunas de estas variables, como un estudio observacional que comparó los niveles de colesterol de más de 120 pacientes de 18 a 54 años (Pinna, 2013). En este caso, la muestra no es tan grande pero analiza aspectos diferentes al estudio anterior y a este propio. Sus resultados muestran que comparando el nivel de colesterol total en personas con y sin DGM teniendo en cuenta la edad, los valores más significativos (de $P < 0.0001$) se dan en el rango de edad entre 25 y 44 años, donde los afectados con DGM contaban con concentraciones de colesterol total muy por encima a aquellas del grupo control. También admite como posible hipótesis para esta relación la descrita por Driver en 1996, que se apoya en la diferencia entre los puntos de fusión de las secreciones de Meibomio y el colesterol (30-34º y 148º, respectivamente): un mayores niveles de colesterol aumentan el punto de fusión de las secreciones, aumentando su viscosidad y propiciando el taponamiento de las glándulas (Driver y Lemp, 1996).

Otra investigación realizada a 12.000 pacientes con SOS y 36.021 pacientes control sin SOS en Taiwán encontró que los primeros tenían una prevalencia significativamente mayor a la hiperlipidemia que los controles sin SOS ($p < 0.001$), después de ser comparados por edad, sexo y renta. (Wang, 2012). Su objetivo es comprobar la comorbilidad entre 34 enfermedades diferentes, no sólo el DGM y el SOS, sino 20 de las 30 citadas en el índice de Elixhauser abundantes en Taiwán y otras 14 de alta incidencia en el país. Wang ha logrado probar un grado alto de correlación entre el ojo seco y la dislipemia, la hipertensión, la migraña y la diabetes, entre otros. Su tamaño muestral es grande, y se ha utilizado la χ^2 de Pearson, mientras que en este estudio se ha utilizado la U de Mann-Whitney.

En otro estudio de 2018 en India, comparando 60 individuos con SOS y 60 pacientes de control, se encontró una relación directamente proporcional entre el SOS y la dislipemia, especialmente en mujeres. La asociación también se dio entre el SOS e individuos con bajo HDL, alto LDL y alto TG (Rathnakumar, 2018). Se comprende a personas de 25 a 70 años, algo más que este estudio, y su metodología es parecida al trabajo de Pinna, dividiendo las correlaciones según edades, pero también divide al grupo muestral relacionando DGM y el SOS. Esta agrupación da como resultado que el 66.7% de pacientes presentaban ambas patologías juntas, además de estadísticas significativas comparando el perfil lipídico de hombres con y sin SOS ($p < 0.028$) y en mujeres con y sin SOS ($p < 0.002$). Para relacionar la dislipemia con el SOS y a esta con el DGM, utiliza la misma hipótesis de Driver explicada anteriormente, citada a través de un trabajo algo más reciente, de 2008 (Butovich et al., 2008).

En todos los estudios mencionados se ha excluido a la población no adulta, haciendo a los menores de edad un rango de edad poco estudiado en este campo de investigación.

No obstante, también existen trabajos con resultados contrarios: el de Módulo en 2012, donde se estudiaron poblaciones de ratones sin encontrar diferencias significativas en las superficies oculares y las glándulas de Meibomio entre los ratones hiperlipidémicos (a base de una dieta rica en materia grasa) y los del grupo control. Además, se sugirió que el SOS no dependía únicamente de la dislipidemia sino también de otros factores no explorados. Es importante resaltar que este estudio se llevó a cabo en modelos de ratones, y los datos recopilados pueden no ser directamente aplicables a los humanos (Módulo et al., 2012).

En conjunto, la mayoría de resultados respaldan la hipótesis de que los niveles de colesterol total, LDL, HDL y TG en sangre estarían relacionados con la calidad lagrimal y podrían desempeñar un papel en la salud ocular. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio se basa en observaciones correlacionales y no establece ninguna relación causal directa. Se necesitan más investigaciones para comprender exactamente los mecanismos subyacentes y la implicación clínica de estos.

Limitaciones del estudio

La muestra de pacientes no es lo suficientemente extensa como para concluir resultados que puedan generalizarse.

Dado que es un estudio transversal, no podemos inferir una relación causal de las correlaciones halladas.

Tampoco se han tomado las medidas suficientes de la pérdida de glándulas de Meibomio del párpado superior para utilizarlas como estadística fiable, y no pueden relacionarse con las del párpado inferior.

Fortalezas del estudio

Se ha comparado el perfil lipídico de cada paciente con el enrojecimiento conjuntival, la altura del menisco lagrimal y el grosor de la capa lipídica, variables que no habían tenido tanta repercusión en las investigaciones anteriores como otros datos (como los síntomas del SOS o el DGM), aportando información a los estudios relacionados.

El rango de edad está entre 18 y 58, bueno para obtener información general no demasiado sesgada por ello.

Líneas futuras de investigación

Un posible avance puede estribar en la comparación entre los lípidos específicos que componen la lágrima (mayormente ésteres de cera y ésteres de colesterilo en forma ramificada) y los lípidos sistémicos en pacientes con SOS y dislipemia (Viitaja et al., 2022). Mientras que el aumento de DGM en pacientes con colesterol alto podría explicarse por la obstrucción de los conductos glandulares; el mecanismo que causa la relación inversamente proporcional entre el HDL y el grosor de la capa lipídica necesita más investigación, aunque una primera hipótesis puede considerar la diferencia de densidades entre los componentes lagrimares.

Conclusiones

1. Basado en una muestra de 40 pacientes, se ha encontrado una correlación entre el nivel de colesterol en sangre y LDL con la altura del menisco lagrimal, el SOS y la pérdida de glándulas de Meibomio.
2. También hay una relación entre los niveles de HDL con el grosor de la capa lipídica lagrimal y DGM; y los TG sólo con el DGM.
3. No se han encontrado relaciones estadísticamente significativas entre el enrojecimiento conjuntival, el tiempo de la primera ruptura lagrimal ni el tiempo medio con ninguna agrupación de la muestra, sea por colesterol total, HDL, LDL o TG.

Bibliografía

Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, Ying G-S, Szczotka-Flynn LB, Hardten DR, et al. N-3 fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(18):1681-90.

Belmonte C, Gallar J. Corneal nociceptors. En: *Neurobiology of Nociceptors*. Oxford University Press; 1996. p. 146-83.

Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. *Endocr Rev* [Internet]. 2022;43(4):611–53.

Bremond-Gignac D, Gicquel J-J, Chiambaretta F. Pharmacokinetic evaluation of diquafosol tetrasodium for the treatment of Sjögren's syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2014;10(6):905-13.

Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids--a review. *Curr Eye Res* [Internet]. 2008;33(5):405–20.

Cánovas Delgado I, Moreno Terriza M del M, Mangas Ramírez S, Peña-Toro Girela J, Cabezas Jiménez J, Alcalá Velasco MA. *Anatomía del ojo*. 2016.

Choi HR, Lee JH, Lee HK, Song JS, Kim HC. Association between dyslipidemia and dry eye syndrome among the Korean middle-aged population. *Cornea* [Internet]. 2020;39(2):161-7.

Cicero AFG, Cincione IR. Secondary (acquired) hypercholesterolemia. En: *Cholesterol*. Elsevier; 2022. p. 609–21.

Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2022;16(6):813–21.

Collado A, Domingo E, Piqueras L, Sanz M-J. Primary hypercholesterolemia and development of cardiovascular disorders: Cellular and molecular mechanisms involved in low-grade systemic inflammation and endothelial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2021;139(106066):106066.

Clayton JA. Dry eye. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(23):2212-23.

Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017;15(3):276-83.

Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 1996;40(5):343–67.

Guijarro C, Cosín-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2021;33 Suppl 1:25–32.

Grundey SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* [Internet]. 2001;285(19):2486-97.

Hartstein I, Khwarg S, Przydryga J. An open-label evaluation of HP-Guar gellable lubricant eye drops for the improvement of dry eye signs and symptoms in a moderate dry eye adult population. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2005;21(2):255-60.

Ibarretxe D, Masana L. Metabolismo de los triglicéridos y clasificación de las hipertrigliceridemias. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2021;33 Suppl 2:1–6.

Javadi M-A, Feizi S. Dry eye syndrome. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6(3):192-8.

Kim YJ, Ryu JS, Park SY, Lee HJ, Ko JH, Kim MK, et al. Comparison of topical application of TSG-6, cyclosporine, and prednisolone for treating dry eye. *Cornea* [Internet]. 2016;35(4):536-42.

Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J*. 1995;21(4):221-32.

Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* [Internet]. 2007;5(2):75-92.

Liu J, Dong Y, Wang Y. Vitamin D deficiency is associated with dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2020;98(8):749-54.

López García JS, García Lozano I, Smaranda A, Martínez Garchitorena J. Estudio comparativo del test de Schirmer y BUT en relación con la etiología y gravedad del ojo seco. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2005;80(5).

Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez JR, Ceballos Reyes GM, Méndez Bolaina E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* [Internet]. 2012;43(2):7-22.

Martín D. Nuevo sistema de Topcon para detectar disfunción en glándulas de Meibomio [Internet]. *Optimoda*. 2018.

McGinnigle S, Naroo SA, Eperjesi F. Evaluation of dry eye. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2012;57(4):293-316.

Módulo CM, Machado Filho EB, Malki LT, Dias AC, de Souza JC, Oliveira HCF, et al. The role of dyslipidemia on ocular surface, lacrimal and meibomian gland structure and function. *Curr Eye Res* [Internet]. 2012;37(4):300-8.

Nadelmann JB, Gupta A, Chung CW, Orlin SE. Stepwise approach to the diagnosis and management of dry eye and ocular surface disease. *Adv Ophthalmol Optom* [Internet]. 2022;7(1):325-44.

Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011;52(4):1930-7.

Örge FH, Boente CS. The lacrimal system. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2014;61(3):529-39.

Pappan N, Rehman A. *Dyslipidemia*. StatPearls Publishing; 2022.

Pinna A, Blasetti F, Zinellu A, Carru C, Solinas G. Meibomian Gland Dysfunction and Hypercholesterolemia. *Ophthalmology* [Internet]. 2013;120(12):2385-9.

Rathnakumar K, Ramachandran K, Baba D, Ramesh V, Anebaracy V, Vidhya R, et al. Prevalence of dry eye disease and its association with dyslipidemia. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* [Internet]. 2018;29(2):195-9.

Sánchez Sánchez AS, Rodríguez Mercado A. Las lágrimas y sus padecimientos. *Rev Digit Univ* [Internet]. 2020;21(5).

Viitaja T, Raitanen J-E, Hynynen A, Moilanen J, Svedström K, Paananen RO, et al. On the importance of chain branching in tear film lipid layer wax and cholesteryl esters. *Colloids Surf B Biointerfaces* [Internet]. 2022;214(112429):112429.

Wang T-J, Wang I-J, Hu C-C, Lin H-C. Comorbidities of dry eye disease: a nationwide population-based study. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2012;90(7):663-8.

Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II tear film report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017;15(3):366-403.