

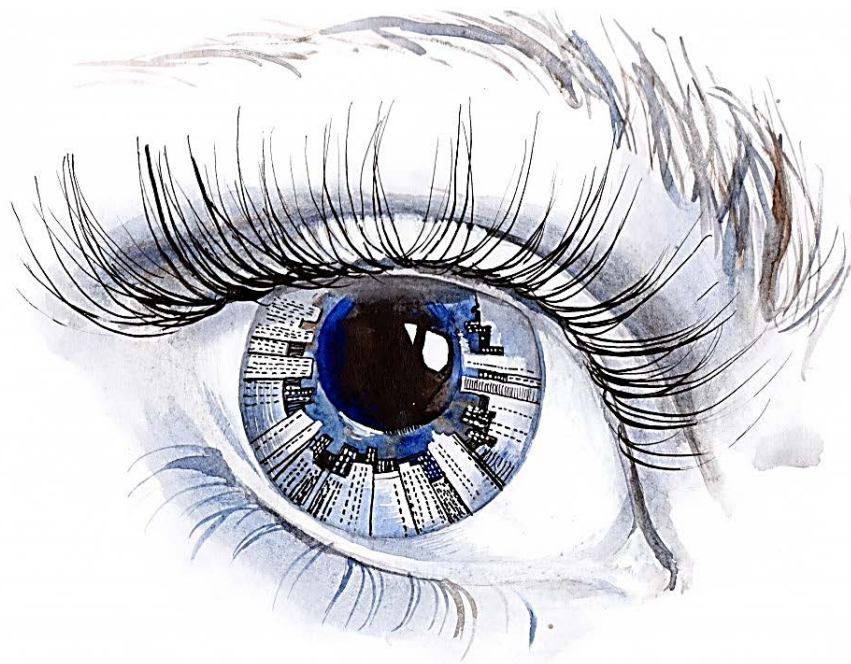


UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA
DE SEVILLA

EFECTO DE LA CONTAMINACION AMBIENTAL EN LA SALUD OCULAR



Elena Barrena Guerrero

Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría



Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia.

TRABAJO FIN DE GRADO

Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría

“EFECTO DE LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL EN LA SALUD OCULAR”

TFG experimental

Elena Barrena Guerrero

En Sevilla, a 6 de Julio de 2017; Facultad de Farmacia, Sala de Juntas

TUTORES

Prof. Daniel Gutiérrez Praena

Departamento de Nutrición y Bromatología, Toxicología y Medicina Legal.

Prof. José María Sánchez González

Departamento de Física de la Materia Condensada

RESUMEN

Objetivos: Análisis de la incidencia de ojo seco en la población universitaria de la Facultad de Farmacia de Sevilla y estudio de la relación de la contaminación ambiental sobre dicha patología.

Material y Métodos: Se realizó un estudio analítico, transversal y retrospectivo en dicha Facultad, que comprende una serie de pruebas: "Test OSDI" que valora la sequedad ocular, examen biomicroscópico del polo anterior para valorar signos y dos pruebas invasivas: BUT y Schirmer para determinar calidad y estabilidad de la película lagrimal. Además, se tomaron datos de mediciones de contaminantes, de la Red Nacional de Vigilancia y Control de la Contaminación Atmosférica de Andalucía, en dos estaciones de Sevilla: Ranilla y Los Bermejales. Finalmente, se determina la calidad del aire y se interpreta la posible asociación con el Síndrome de Ojo Seco (SOS). La muestra estaba formada por 25 participantes (70% mujeres y 30% hombres).

Resultados: Se observa para el grupo SOS Leve/Moderado valores de Schirmer de 15,30 mm, por encima del límite, y 8,90 s en BUT, ligeramente inferiores al límite. En el grupo Moderado/Grave se obtiene un valor de Schirmer de 8,91 mm, debajo del límite y 7,18 s en BUT, por debajo del límite, que indicarían la posibilidad de SOS. Una valoración completa determina que el 44% de los encuestados, pertenecientes a este grupo último, presentan sintomatología y signos compatibles con SOS. En cuanto a los niveles de contaminación, se determina que Los Bermejales, está en riesgo de exposición frente a PM, superando ocho veces el límite establecido.

Conclusión: Los resultados en cuanto a la relación entre SOS y contaminación ambiental no son estadísticamente significativos como para demostrar una correlación entre ambas variables, pero se ha justificado el riesgo ambiental existente en Los Bermejales.

Palabras clave: Contaminación ambiental, ojo seco, salud ambiental, irritación ocular y Test Schirmer.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	5
2	SINDROME DE OJO SECO (SOS)	
2.1	Película lagrimal. Función y Estructura	5
2.2	Definición y clasificación de ojo seco.....	6
2.3	Prevalencia.....	8
2.4	Síntomas y Signos.....	8
2.5	Tratamiento actual.....	9
3	CONDICIONES AMBIENTALES EXTERNAS Y SUPERFICIE OCULAR	
3.1	Exposición a la contaminación ambiental.....	10
3.2	Principales contaminantes ambientales.....	11
3.3	Efectos polución sobre la superficie ocular	14
3.4	Medida de la contaminación ambiental. Red Nacional de Vigilancia y Control de la Contaminación Atmosférica de Andalucía.....	15
3.5	Normativa y valores límites para la protección de la salud	16
3.6	Situación actual en la ciudad de Sevilla.....	17
4	OBJETIVOS.....	17
5	IMPLICACIONES LEGALES Y ÉTICAS	18
6	METODOLOGÍA	
6.1	Búsqueda bibliográfica.....	18
6.2	Grupo muestral.....	19
6.3	Pruebas de evaluación. Criterios de Inclusión y Exclusión	21
6.4	Determinación de la calidad del aire y evaluación del riesgo.....	23
7	RESULTADOS	
7.1	Evaluación en gabinete	24
7.2	Medida de las concentraciones de contaminantes en las estaciones de medida	26
7.3	Cálculo del índice de peligrosidad	28
8	DISCUSIÓN.....	28
9	FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICAS. NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO DE OJO SECO	29
10	CONCLUSIONES	31
11	BIBLIOGRAFÍA.....	32
12	HOJA DE ABREVIATURAS.....	35
13	ANEXOS.....	36

1. INTRODUCCIÓN.

Para la Salud Pública, y más en concreto para la Sanidad Ambiental, la contaminación atmosférica representa un riesgo muy importante. Durante la Jornada "Vigilando el medio ambiente y midiendo la exposición, cuidamos tu salud", organizada por el Centro Nacional de Sanidad Ambiental del Instituto de Salud Carlos III (CNSA-ISCIII), en Marzo de 2017, los expertos presentaron los factores de riesgo ambiental actuales y su proyección futura. En relación a la morbilidad producida por la contaminación ambiental, surge la idea de este trabajo. Éste va a centrarse en la descripción y análisis de la influencia de dicha contaminación ambiental sobre la integridad de la superficie ocular, así como de detallar una de las patologías derivadas de ésta, el denominado Síndrome de Ojo Seco, uno de los principales motivos de consulta a los especialistas de la visión, actualmente.

2. SÍNDROME DE OJO SECO.

2.1 Película lagrimal. Función y estructura.

La película lagrimal es el primer elemento del sistema óptico ocular. Entre sus funciones destacan la protección mecánica, antimicrobiana, aporte nutricional de la superficie ocular y función refractiva. La estabilidad de dicha película, depende de la composición y propiedades físicas de la lágrima.

Se sigue aceptando que la lágrima consta de 3 capas (Fig. 1), desde la más interna hasta la externa: mucina (0,2%) producida por las células caliciformes y en contacto con el epitelio corneal; acuosa (99,78%) secretada por la glándula lagrimal principal (situada en el ángulo temporal superior de los párpados) (Fig.3) y accesorias de Krause (ubicadas en el fondo de los sacos conjuntivales) y de Wolfring (en la conjuntiva tarsal del párpado inferior) (Fig. 4) y la lipídica (0.02%) secretada por las glándulas de Meibomio, (situadas en el borde de los párpados) y las de Zeiss (en la base de las pestañas) (Fortoul, 2013). Actualmente se plantea un nuevo modelo bilaminar (Fig. 2), en el que la capa externa sigue siendo de componente lipídico y a continuación existiría un gel acuoso-mucoso, que aumenta su gradiente, a medida que se acerca al epitelio corneal (Boyd et al., 2013).

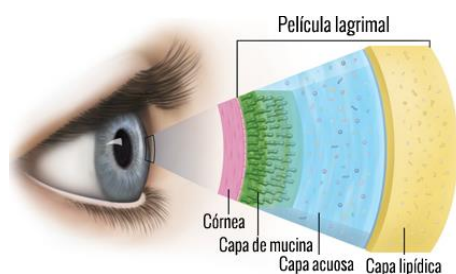


Figura 1. Modelo trilaminar (Fuente: Geneser, Histología, 4ª Edición)

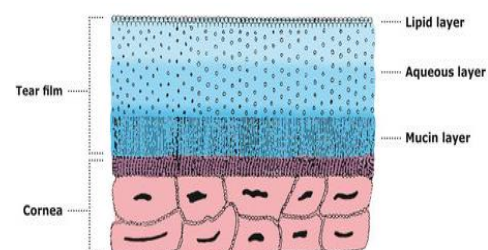


Figura 2. Modelo bilaminar (Fuente: Informe del Taller Internacional sobre disfunción de las glándulas de Meibomio).

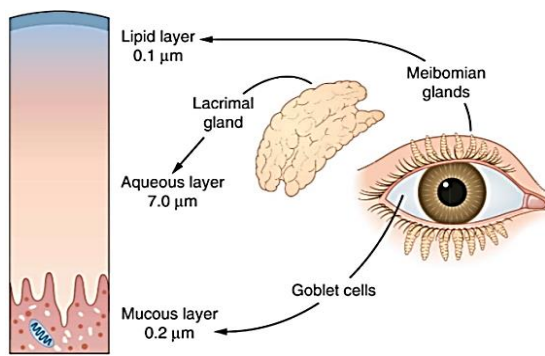


Figura 3. Glándulas lagrimales y capas de la lágrima (Fuente: Kanski Clinical Ophthalmology Expert Consult).

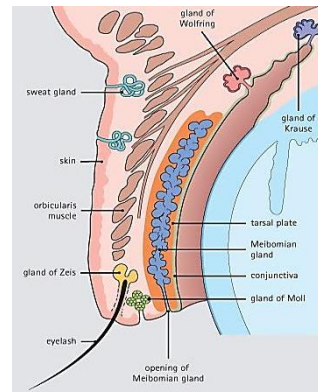


Figura 4. Corte histológico del párpado. Glándulas lagrimales accesorias (Fuente: Geneser Histología, 4ª Edición).

Los párpados se encargan de distribuir las lágrimas, de manera uniforme, por la superficie ocular, para finalmente dirigir las lágrimas hacia las vías de drenaje. Cualquier alteración en la frecuencia del parpadeo, grandes aperturas palpebrales o funcionamiento incorrecto del mecanismo de parpadeo, pueden conducir a problemas de sequedad ocular.

2.2 Definición y Clasificación de Ojo Seco.

El SOS es una patología muy prevalente que afecta a millones de personas en todo el mundo, siendo uno de los principales motivos de consulta a un profesional: oftalmólogo u óptico-optometrista. Según el último Informe del Taller internacional sobre ojo seco o mayormente conocido por sus siglas en inglés, como DEWS (International Dry Eye Workshop) (Michael et al., 2007), el SOS se define como una *“enfermedad multifactorial de la película lagrimal y de la superficie ocular que causa síntomas de incomodidad y discomfort, alteración de la función visual y pérdida de la homeostasis lagrimal”*. Éste se acompaña de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular (Murube, 2006).

Dicha patología, se considera como un trastorno de la Unidad Funcional Lagrimal (UFL), formada por la película lagrimal, el epitelio corneo-conjuntival, las glándulas lagrimales y los párpados. Esta unidad debe interactuar de manera coordinada para responder a estímulos externos e internos (ambientales, endocrinos y corticales) con la máxima eficiencia.

Debido a su etiología multifactorial, existen diferentes clasificaciones de SOS, aunque la más aceptada actualmente es la publicada en el Informe DEWS (Fig.5).

Clasificaciones anteriores, como la propuesta por el Taller Nacional del Instituto de la Visión e Industria en 1995, duradera durante unas décadas, no reflejaba la información más reciente sobre los mecanismos fisiopatológicos, los efectos sobre la visión y utilidad en la evaluación de la gravedad de la enfermedad. Por este motivo, se publicaron dos nuevas clasificaciones, que sirvieron de base para la clasificación actual. Éstas son la Clasificación Triple (Murube et al., 2005) y el Informe del panel Delphi (Behrens et al., 2006).

En cuanto a la clasificación actual, se diferencian dos clases de ojo seco:

- I. Ojo seco hiposecretor: Causado por la falta de secreción lagrimal. Tiene dos subclases:
 - a) Asociado al Síndrome de Sjögren (SS): Trastorno inmunitario que afecta a glándulas exocrinas, en este caso a las glándulas lagrimales principales y accesorias, y que por tanto conlleva a una disminución en la secreción lagrimal.
 - b) No asociado al Síndrome de Sjögren: No vinculado a la etiología autoinmune del SS. Causado por una disfunción lagrimal, donde la forma más común está relacionada con la edad, ya que la glándula lagrimal tiene su máxima producción en la segunda década de la vida y va decreciendo según avanza la edad. Incluye también los trastornos en el conducto lagrimal, que alteran la circulación del fluido lagrimal normal. Además hay multitud de medicamentos que provocan una disminución en la producción de lágrimas, entre los que destacan por su uso cotidiano: ansiolíticos (diazepam, clorazepato dipotásico), Antidepresivos (amitriptilina), antiparkinsonianos (biperideno, Levodopa + benserazida), diuréticos (furosemida, espironolactona) y antiestrogénicos (tamoxifeno) (Fisterra. Atención Primaria en la Red. Guía Clínica de Ojo Seco. 2016).

- II. Ojo Seco Evaporativo: Se debe a una pérdida excesiva de agua de la superficie ocular expuesta, en presencia de una función secretora lagrimal normal. Hay dos subdivisiones para distinguir entre las causas intrínsecas que afectan a las estructuras o dinámica del párpado (alteración de las glándulas de Meibomio, alteraciones palpebrales, baja frecuencia de parpadeo y parpadeo incompleto) o extrínsecas, debido al porte de LC, deficiencias nutricionales (vitamina A y ácidos grasos), condiciones ambientales extremas de temperatura, humedad, viento, y medicamentos y conservantes tópicos (cloruro de benzalconio).

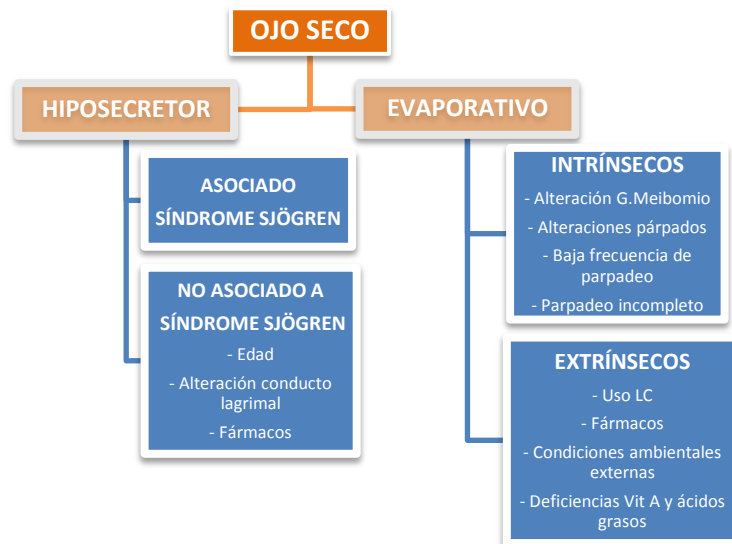


Figura 5. Clasificación del ojo seco (Fuente: Informe DEWS 2007)

2.3 Prevalencia

El ojo seco es una enfermedad sintomática y los cuestionarios que responden los pacientes, en relación a estos síntomas, son completamente subjetivos. Además no hay consenso entre la combinación de pruebas que deben utilizarse para su diagnóstico, ni existe una prueba única que nos diferencie pacientes con la patología o pacientes sanos. Por esa razón, no es fácil determinar la prevalencia e incidencia del ojo seco.

Un resumen de la información actual disponible, apunta que la prevalencia del ojo seco está en el rango comprendido entre el 10 y el 20% de la población mayor de 50 años (Merayo, 2013). Un amplio estudio población en 2003 en Estados Unidos, concluía que la tasa de prevalencia, ajustada a los distintos grupos de edad, es significativamente más alta en mujeres, siendo del 9,8% en mayores de 75 años respecto al 4,34% en hombres de la misma edad y que además la prevalencia aumenta con la edad (Fig. 6) (Vicente-Herrero et al., 2014).

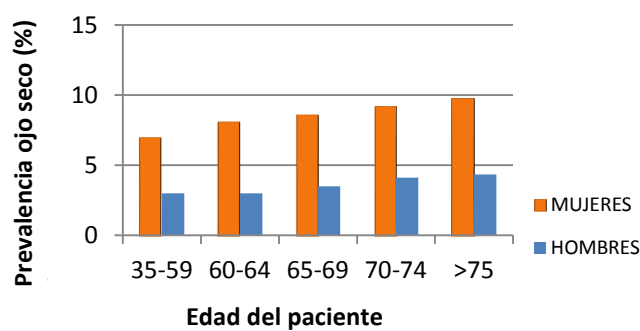


Figura 6. Prevalencia ojo seco (Fuente: Vicente-Herrero M.T et al., 2014)

2.4 Síntomas y signos

Cualquier alteración de la UFL, produce inestabilidad de la película lagrimal, que conlleva la sintomatología de irritación, sensación de cuerpo extraño, quemazón, sequedad ocular, picor y fatiga ocular (Gálvez et al., 1998). Diversos estudios han demostrado que los pacientes con SOS, presentan mayores valores de aberraciones ópticas (astigmatismo, distorsiones, curvatura de campo, coma, etc.) en relación a pacientes con ojos sanos, siendo ésta la posible causa de visión borrosa asociada a este síndrome (Montes-Micó et al., 2005). Además, también se ha observado que existe un importante componente ambiental, por lo que es frecuente que las molestias aparezcan solamente o se agraven en determinados ambientes (calefacción y aires acondicionados, viento o aires cargados de humos, etc.).

En etapas iniciales, es frecuente encontrar signos tales como: hiperemia (Fig. 7a), menisco lagrimal disminuido, y enrojecimiento del borde palpebral. En casos más graves se puede observar un signo muy característico como es la queratitis punteada (Fig. 7b), que origina la pérdida de epitelio corneal. Ésta se puede valorar, mediante tinción con fluoresceína, a través de la lámpara de hendidura (Fig.7c) (Ocularis, 2006).

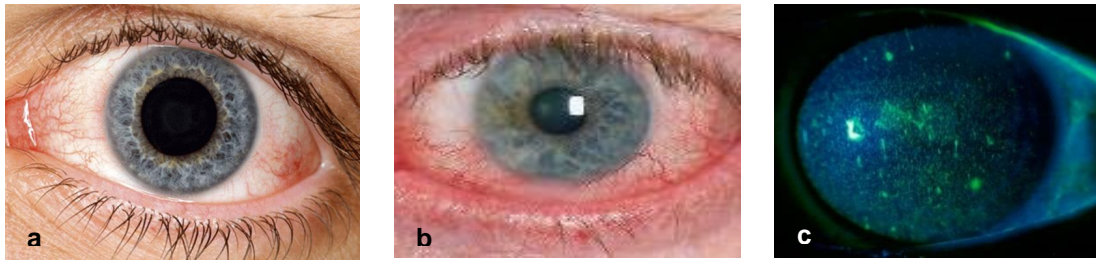


Figura 7. a) Ojo con hiperemia b) Ojo con queratitis punteada c) Valoración con fluoresceína de córnea con queratitis punteada. (Fuente: Kanski Clinical Ophthalmology Expert Consult).

2.5 Tratamiento actual.

En la mayoría de los casos se piensa que el ojo seco sólo se debe a un déficit lagrimal. Aunque el paciente sintomático sólo esté interesado en aliviar sus síntomas, es responsabilidad del especialista, determinar la etiología de cada caso y establecer un tratamiento adecuado. El plan de manejo a largo plazo, propuesto por el DEWS en 2007, consiste en un abordaje múltiple y prolongado, y es el siguiente:

1. Eliminar los factores medioambientales extrínsecos, agravantes de la enfermedad, tales como la exposición a temperaturas y condiciones de humedad extrema, contaminantes tóxicos, etc.
2. Apoyo a la UFL, evitando los agravantes intrínsecos y mejora de la técnica de parpadeo.
3. Estabilizar, Hidratar y Lubricar.

Es el objetivo principal del tratamiento. La mayoría de paciente va necesitar lágrimas artificiales, que son el tratamiento de elección para tratar sintomáticamente el ojo seco leve o moderado. Éstas deben de imitar las propiedades fisicoquímicas de la lágrima natural: pH entre 7,3-7,7, osmolaridad de 300 mOsm/L, viscoelasticidad y tensión superficial adecuada, para mantener una buena humectabilidad. La lágrima artificial consta normalmente de una serie de elementos básicos:

- Agua: forma el 98% de la lágrima artificial.
- Solución salina isotónica o hipotónica que mantienen el pH: cloruro sódico, cloruro potásico, cloruros de calcio y magnesio, y borato sódico.
- Sustancias que alargan su permanencia sobre la superficie ocular y la viscosidad: derivados alquílicos de la celulosa (hidroxipropilmetilcelulosa), alcohol polivinílico, dextranos, propilenglicol y ácido hialurónico (mucopolisacárido de alto peso molecular, que presenta alto tiempo de permanencia en la superficie ocular, buen lubricante, retiene agua, y además, cuenta con propiedades regeneradoras de la superficie corneal).
- Conservantes, como el cloruro de benzalconio y EDTA. Éstos pueden producir reacciones de hipersensibilidad e irritación ocular. Uno de los avances más importantes en el tratamiento del SOS es su eliminación de los preparados comerciales, debido a las numerosas reacciones que originan.

Actualmente existen presentaciones sin conservantes: monodosis y multidosis (sistema ABAK) y formatos que contienen conservantes menos tóxicos: Polyquad® y Purite® (Gegúndez, 2013).

4. Tratamiento antiinflamatorio.

- Corticoides: Dexametasona, Diclofenaco, Fluorometolona, etc. Actúan inhibiendo varias fases de la respuesta inflamatoria. Interfieren la actividad de la fosfolipasa-A2, inhibiendo la producción de ácido araquidónico, y se evita la formación de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, mediadores de la inflamación. (Biblioteca Virtual de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Oftalmología).
- Ciclosporina-A. En concentraciones al 1%, inhibe la activación de los linfocitos T, a través de la inhibición de la Interleucina-2 (IL-2), y por tanto la producción de citoquinas inflamatorias. Además incrementa el número de células calciformes, productoras de moco, mejorando así la composición lagrimal (Mendivelso et al., 2016).
- Tetraciclinas. Además de su conocido efecto antibiótico, también tienen propiedades antiinflamatorias. Disminuye la producción de citoquinas inflamatorias.

5. Ácidos grasos esenciales. Administrados en la dieta por vía oral. Mejorar la función fosfolipídica glandular y la composición de su producto de excreción, dando lugar al aumento de grosor de la capa lipídica lagrimal, confiriéndole mayor estabilidad y calidad a ésta (American Academy of Ophthalmology Online).

6. Suero Autólogo tópico. Incluye vitamina A, fibronectina y diversos factores de crecimiento. Se prepara a partir de la extracción de sangre del propio paciente y la dilución del suero. Útil en las formas graves (Jover et al., 2011).

7. Tratamiento quirúrgico. La oclusión por puntos es una técnica invasiva, que consiste en la colocación de tapones lagrimales sobre el orificio lagrimal. De esta manera se evita el paso del fluido lagrimal al saco lagrimal y se mantiene la película lagrimal estable en la superficie ocular (American Academy of Ophthalmology Online).

3. CONDICIONES AMBIENTALES EXTERNAS Y SUPERFICIE OCULAR.

Existen diferentes condiciones ambientales, más o menos habituales en la vida diaria, que son objeto de estudio debido a que gravan las situaciones límites de ojos secos, las cuales no presentaría clínica en otras situaciones. Entre ellas se va a destacar la contaminación ambiental, en la que se centra la segunda parte de nuestro estudio.

3.1 Exposición a la contaminación ambiental.

Según la Agencia Europea del Medio Ambiente (AEMA), la contaminación ambiental se define como *“la presencia en el aire de materias o formas de energía que impliquen riesgo, daño o molestia grave para las personas y bienes de cualquier naturaleza”*. Se trata de un problema ambiental y social, por el que gran parte de la población y ecosistemas europeos están expuestos a niveles que superan los estipulados por la normativa.

Uno de los principales riesgos de contaminación atmosférica para los humanos, es la conocida niebla fotoquímica o "smog" (Fig. 8), que lleva varias décadas originando problemas en la salud de la población mundial. Ésta se forma mediante un proceso fotoquímico, a partir de numerosos gases presentes en la troposfera, que se extiende desde el suelo hasta una altura de 7-15 km. Los principales precursores son los óxidos de nitrógeno (NOx) como el óxido nítrico (NO) y el dióxido de nitrógeno (NO₂), el monóxido de carbono (CO), el ozono (O₃) y el dióxido de azufre (SO₂), todos ellos de origen antrópico principalmente, y presentes en las ciudades, donde las principales fuentes de emisión son los vehículos y las industrias (Informe: La calidad del aire en Europa, AEMA, 2016).



Figura 8. La ciudad de Sevilla bajo capa de niebla fotoquímica. 16 Febrero 2016.

La relación entre la contaminación ambiental y la salud es cada día más conocida. La OMS confirma en su último informe (2016) que el 92% de la población mundial vive en lugares donde los niveles de calidad del aire exceden los límites fijados por dicha institución. Según estimaciones presentadas en dicho informe, 6,5 millones de muertes (11,5% muertes mundiales) estuvieron relacionadas con la contaminación del aire. La AEMA presenta evaluaciones periódicas de las emisiones y concentraciones de contaminantes atmosféricos en Europa y sus efectos asociados en la salud y medio ambiente. A través del último Informe anual sobre polución en 2006, cifra en 520.000 los fallecidos en la UE a causa de la contaminación ambiental. A nivel nacional supone la cifra de 29.980 muertes prematuras. Además, da lugar a un deterioro de la calidad de vida debido a las enfermedades que genera, principalmente a nivel pulmonar (bronquitis, asma, EPOC, etc.) y cardiovascular (hipertensión arterial, arritmias, trombosis, etc). A ello se añade el que varios de los contaminantes presentes en las emisiones de los vehículos son considerados "cancerígenos" o "probablemente cancerígenos" por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC).

La exposición a un determinado contaminante se determina mediante el cálculo de la concentración ambiental del mismo (C), durante el tiempo (t) de exposición a éste (Fig.9). Las concentraciones suelen variar con el tiempo, por lo que el valor final emitido corresponde al valor medio durante el tiempo de exposición (Gallego et al; 2012).

$$E = C \cdot t$$

Figura 9. Ecuación exposición a un contaminante.

3.2 Principales contaminantes ambientales.

Según la OMS, los contaminantes atmosféricos que más daño causan a la salud humana son el PM, CO, O₃ superficial, NO₂, SO₂ y los clorofluorocarbonos (CFC). En cuanto a la superficie ocular, está en constante contacto con dichos contaminantes y puede verse afectada, dando lugar a una gran variedad de signos y síntomas clínicos.

A. Partículas: PM10 y PM2.5

Es un conjunto de partículas en suspensión, que abarca un amplio espectro de sustancias orgánicas y/o inorgánicas, principalmente: polvo mineral, materia, agua, amonio y cloruro de sodio. En relación con sus efectos sobre la salud se clasifican en:

- PM 10 o partículas "torácicas" menores de 10 μm que pueden penetrar hasta las vías respiratorias bajas.
- PM 2,5 o partículas "respirables" menores de 2,5 μm que pueden penetrar hasta la zona alveolar.
- Partículas ultrafinas, menores de 100 nm que pueden llegar a pasar al torrente sanguíneo.

Multitud de estudios epidemiológicos evidencian los graves efectos sobre la salud de la exposición a la contaminación por partículas, destacando el publicado hace unos meses por investigadores españoles del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, el cual proporciona una estimación actualizada del efecto de los contaminantes sobre las causas de la mortalidad, y constituye la base para reforzar las medidas de salud públicas actuales (Ortiz et al., 2017). En dicho estudio, y de acuerdo con la OMS, se indica que 3 millones de muertes a nivel mundial, son atribuibles a PM, siendo el total para España de 2683 muertes.

La principal causa de la mortalidad asociada a la exposición a largo plazo de PM es el cáncer. Recientemente la IARC clasificó PM2.5 como carcinógenas (Ghassan et al., 2013). Igualmente, notables son sus efectos sobre las enfermedades cardiovasculares (Brook et al., 2010) y respiratorias (Kima et al., 2014). También hay numerosos estudios que asocian la exposición a corto plazo a PM10 y PM2.5 con la morbilidad y mortalidad por causas respiratorias (Rückel et al., 2011) y cardiovasculares (Jiménez et al., 2011).

B. Monóxido de carbono

Está considerado como uno de los mayores contaminantes de la atmósfera. El 80 % de las emisiones procede de la combustión de los vehículos, gasolina y diésel, seguido de las emisiones de los procesos industriales. El CO ingresa en el organismo y una vez en sangre, se une al grupo hemo de la hemoglobina, formando un complejo, la carboxihemoglobina. La afinidad por ésta es 250 veces mayor que por oxígeno. El resultado de la unión del CO a la hemoglobina, es el desplazamiento del oxígeno de ésta y su consecuencia es la hipoxia tisular, dificultando el transporte del oxígeno a las células y tejidos (Mencías et al., 2000).

Estudios de investigación experimentales han demostrado la relación entre la exposición crónica, a niveles bajos y medios, y la aparición de efectos adversos en la salud humana (Téllez et al., 2006). Las partes del cuerpo más susceptibles a la intoxicación por CO son aquellas que requieren grandes cantidades de oxígeno para funcionar, como el cerebro y corazón. Los ojos también son altamente susceptibles, debido además a su exposición directa a éste en un ambiente adverso.

Muchos estudios han intentado identificar el valor umbral de la exposición al CO, necesario para causar efectos nocivos en el sistema visual humano, tales como irritación ocular, edema retiniano y atrofia del

nervio óptico. Se sabe que grandes cantidades de exposición a CO (superiores a 100ppm en aire ambiente), causarán disfunción visual, confirmado por altos niveles de carboxihemoglobina (superiores al 30% en sangre) (Peabody et al, 2013).

C. Compuestos nitrogenados (NO_x)

Son mezclas de NO y dióxido de NO₂. El NO es emitido en mayor proporción, pero sufre una oxidación a NO₂, pasando a formar parte de la atmósfera. Además este último se forma como subproducto en todas las combustiones llevadas a cabo a altas temperaturas, incluyendo los procesos industriales y la combustión de los vehículos. El Instituto Nacional de Salud e Higiene en el Trabajo (INSHT) en su Ficha Internacional de Seguridad Química, lo define como una sustancia corrosiva e irritante para las mucosas, especialmente para las que están en mayor exposición: piel, tracto respiratorio y superficie ocular. Un estudio en 2014, en el cual se estudió la densidad e hiperplasia de las células calcificadas, la expresión génica de mucina mediante ARNm y los síntomas oculares, en individuos expuestos a niveles altos de contaminación derivados del tráfico y su posible correlación con NO₂ y PM2.5, verificó la asociación entre estas (Torricelli A. A et al, 2014).

D. Ozono (O₃)

Éste presenta dos caras, una negativa y otra positiva, y que se una u otra depende de la capa de la atmósfera dónde se encuentre. Éste se forma por reacciones fotoquímicas, a partir precursores (óxidos de nitrógeno e hidrocarburos) cuyas fuentes de emisión principales son vehículos e industrias. El ozono situado en la estratosfera, juega un papel importante en la protección para los seres vivos de los efectos nocivos de la radiación UV, filtrando este tipo de radiación y disminuyendo la incidencia de caso de cáncer, especialmente de piel, y cataratas. Pero el ozono situado en la troposfera, en contacto con la superficie terrestre y por tanto con el ser humano, se considera como uno de los contaminantes más tóxicos en exposiciones rutinarias. La exposición directa al ozono, fue evaluada en un estudio de modelo murino, mediante valoración de hiperemia conjuntival, tinción con fluoresceína, producción de citoquinas inflamatorias lagrimales y producción lagrimal. En él se recoge que la exposición a concentraciones elevadas de ozono (>20 ppm), causan daño irreversible en la superficie ocular, descomponiendo la integridad del epitelio corneal y generando un mayor grado de hiperemia conjuntival, un aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias y una mayor tinción con fluoresceína de la superficie ocular (Lee H. et al., 2017).

E. Dióxido de azufre (SO₂)

El 75% de las emisiones de SO₂ son de causa antropogénica, principalmente por combustión de carbón, petróleo y emisiones actividad volcánica. Genera irritación ocular por formación de ácido sulfuroso, sobre la mucosa ocular húmeda. Ocupa el segundo en puesto en los agentes de contaminación en mayor cantidad atmosférica. Sus emisiones han disminuido notablemente en los últimos años gracias a las políticas de gobierno (INSHT. Ficha Internacional de Seguridad Química del SO₂. 2010).

3.3 Efectos de la contaminación sobre la superficie ocular

Durante la exposición a ambientes con contaminantes, los tóxicos presentes en el aire, se ponen en contacto directo con la superficie lagrimal. El daño causado por un agente externo en la superficie ocular, depende del pH lagrimal, la capacidad de unión a proteínas epiteliales y la penetración de éste en la córnea.

La córnea (Fig. 10), es un órgano muy permeable a diferentes sustancias y el transporte a través de ella está regulado por la anatomía y propiedades fisicoquímicas de las distintas capas de la misma. Se estructura en 6 capas, desde la más externa a la más interna: epitelio, membrana basal, capa de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio (Kanski et al, 2012).

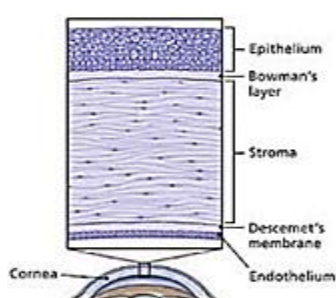


Figura 10. Capas de la córnea (Fuente: Kanski J.et al, 2012).

El epitelio corneal, de carácter lipófilo, está formado por células con uniones estrechas que constituyen una barrera a moléculas ionizadas hidrofílicas. El paso por esta capa se da por dos mecanismos: difusión transcelular: sustancias liposolubles y difusión paracelular: para sustancias hidrosolubles. El epitelio y el endotelio corneal son de naturaleza lipídica, mientras que el estroma tiene carácter hidrofílico. Por lo tanto, para que las sustancias difundan a través de ellas, deben tener solubilidad bifásica (Santos, 1994).

Los tóxicos a nivel ocular, se van a clasificar de la siguiente manera, en función del daño que generen: irritativos: cuando la inflamación de la superficie anterior es reversible, tras la exposición directa a éstos y persiste durante 24 horas, y corrosivos: si producen daño irreversible, provocando la destrucción del tejido ocular (Alves et al., 2014). Tras la exposición a estos contaminantes, se observa inicialmente una fase reactiva, cuyos efectos van a estar mediados por la unión selectiva de los agentes ambientales a los receptores de membrana de la superficie ocular, activando vías de señalización proinflamatorias (Badouin et al., 2014). Esto va a generar una serie de cambios en la película lagrimal:

- **Hiperosmolaridad lagrimal.** La relación entre sales de cationes divalentes (calcio y magnesio) y sales de cationes monovalentes (sodio y potasio), determinantes para el patrón lagrimal, está alterada en el 90 % de los casos de SOS, sugiriendo una composición lagrimal diferente en estos casos (Villanueva, 2010). Estudios *in vitro* han demostrado que estos niveles de hiperosmolaridad activan diferentes vías proinflamatorias mediadas por protein quinasas e incrementos de interleucinas 6 y 8 (Badouin et al., 2014).

- **Alteración del perfil proteico lagrimal.** Esto se debe en principio, al paso de las proteínas plasmáticas (albúmina, transferrina, etc) a la lágrima. Debido a la reacción inflamatoria se produce un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y como consecuencia un traspaso irregular de éstas entre plasma y lágrima. En pacientes con ojo seco, el déficit de estas proteínas con actividad bactericida, puede aumentar el riesgo de conjuntivitis (Laroche et al., 1991).
- **Estados de deficiencia de mucina.** Éstos se debe a una disminución de la densidad de células calciformes, productoras de mucus (Garg et al., 2008), dando lugar a la alteración de la composición lagrimal normal. Se ve alterada la fisicoquímica de la película lagrimal, ya que la capa de mucina disminuye la energía libre de la película lagrimal y eleva la energía superficial de la córnea, dando lugar a una película precorneal estable (Revista Facultad de Medicina de Colombia).

De esta manera durante la fase reactiva, se observan los signos típicos de hiperemia conjuntival, picor, debido a la acumulación de sales y proteínas al aumentar la osmolaridad lagrimal y valores altos de Schirmer, por hipersecreción refleja como mecanismo de defensa frente a la irritación de la córnea y conjuntiva, además de valores de ruptura lagrimal bajos, indicativos de la inestabilidad de la superficie lagrimal. Posteriormente tiene lugar la respuesta de adaptación, dónde se mantienen los síntomas anteriores excepto en el caso de los valores de Schirmer. En este caso se obtienen valores más bajos, debido a la alteración de la composición y estructura lagrimal, que en condiciones normales se evitaría la evaporación de la capa acuosa, a través de la capa lipídica. Además, durante esta fase se observa un número más bajo de células calciformes.

3.4 Medida de los contaminantes ambientales. Red Nacional de Vigilancia y Control de la Contaminación Atmosférica de Andalucía.

Las redes de vigilancia de la contaminación atmosférica miden valores de inmisión, es decir, la concentración en el aire de cada contaminante. Las medidas más usadas para expresar esta concentración son los $\mu\text{g}/\text{m}^3$, aunque también se usan las partes por millón (ppm). En relación con la exposición crónica, se utilizan promedios anuales o de 24 horas. En relación con las exposiciones agudas, se utilizan los valores máximos horarios o, incluso de 30, 15 o 10 minutos.

Informe Diario de Calidad del Aire Ambiente.

Este informe se realiza a partir de los datos recogidos por la Red de Vigilancia y Control de la Contaminación Atmosférica de Andalucía. Esta organización cuenta con una serie de estaciones fijas, repartidas por la provincia de Sevilla y que se detallan en el Anexo III. A través de ellas, se realiza un seguimiento de los niveles de los contaminantes atmosféricos más importantes, en las principales áreas urbanas e industriales. En dicho informe se muestran los valores medios diarios, cada diez minutos, de los principales contaminantes:

- SO₂ (Dióxido de azufre)
 - NO₂ (Dióxido de nitrógeno)
 - CO (Monóxido de carbono)
- O₃ (Ozono)
 - Partículas (PM10 y PM 2.5)
 - SH₂ (Ácido sulfhídrico)

Entre las principales funciones de la Red de Vigilancia y Control de la Calidad del Aire en Andalucía se encuentran:

- Determinación del estado de la calidad del aire y el grado de cumplimiento de límites, con respecto a los valores que establezca la legislación vigente.
- Detección rápida de posibles situaciones de alerta o emergencia, así como seguimiento de la evolución de la concentración de contaminantes.
- Informar a la población sobre la calidad del aire.

Índices de calidad del aire

El Índice de Calidad del Aire (Tabla 1) pretende ser la herramienta que permita informar de forma clara, directa y rápida al ciudadano sobre la calidad, cuantitativa y cualitativa, del aire ambiente y que garantice el derecho de los ciudadanos de acceder a la información ambiental. Es un valor adimensional calculado a partir de los valores registrados en estaciones de medida, teniendo en cuenta los valores límites establecidos por la legislación europea.

Valor del índice	Calidad del aire	Color asociado
0 -50	Buena	Verde
51-100	Admisible	Amarillo
101-150	Mala	Rojo
>150	Muy mala	Marrón

Tabla 1. Tabla resumen de los distintos índices de calidad del aire

Los resultados del Informe Diario de Calidad del Aire Ambiente, así como, los Índices de Calidad del Aire de las diferentes estaciones repartidas por toda Andalucía, pueden consultarse en de la página web de la Consejería de Medio Ambiente y Ordenación del Territorio de Andalucía.

3.5 Normativa y valores límites para la protección de la salud.

A lo largo de este informe, para afirmar que un valor determinado supera un límite legal, se considerarán sólo los niveles fijados en la Directiva 2008/50 europea. Estas cifras han sido transpuestas también a la legislación española mediante el Real Decreto 102/2011, de 28 de enero. La última modificación de éste fue el 28 de enero de 2017. Los valores límites horarios, diarios y/o anuales de cada contaminante, así como el umbral de alerta de cada uno de ellos, se van a detallar en tablas recopiladas en el Anexo I.

3.6 Situación actual en la ciudad de Sevilla.

La presencia de contaminantes en el aire y su dispersión, se encuentra estrechamente relacionada con las condiciones meteorológicas (velocidad del viento, precipitaciones, temperatura, etc.). La estabilidad atmosférica, dificulta la dispersión de éstos, y en consecuencia, contribuye a la acumulación de los mismos.

La ciudad de Sevilla se encuentra en el Valle del Guadalquivir, con un clima templado-cálido mediterráneo, presentado una temperatura media anual suave de 19,2°C, una tasa de precipitaciones, no muy abundantes, de 550-600 litros/m² anuales, repartidas fundamentalmente entre los meses de octubre a abril, por lo que la dispersión de la contaminación no estaría muy favorecida. Además, se superan las 3000 horas de insolación anuales, siendo de alto riesgo durante el periodo estival, haciendo que se alcancen en ocasiones elevados niveles de O₃. Debido a la inexistencia de grandes industrias, potencialmente generadoras de emisiones contaminantes, en la ciudad y proximidades, hace que la principal fuente de emisiones sean las ocasionadas por el tráfico rodado, según el Informe de la Dirección General de Medio Ambiente (Agencia de Energía y Sostenibilidad del Ayuntamiento de Sevilla. Memoria 2013).

El área metropolitana de Sevilla se revela como uno de los principales focos de contaminación en Andalucía, de acuerdo con el Informe de Calidad del Aire en el Estado Español durante 2015, y que para la provincia de Sevilla señala como niveles más preocupantes los de O₃ troposférico, registrados en varios puntos del área metropolitana (Centro, Torneo y Los Bermejales) y los de partículas en suspensión PM10 en Los Bermejales, sobrepasándolo con creces en 44 ocasiones, donde el valor límite diario establecido es de 35. Menos preocupantes son, en principio, los niveles registrados de NO₂, estando en todas las estaciones los valores por debajo de los límites establecidos.

En base a la información dada en el presente estudio, se pretendió valorar el efecto que pudieran tener los contaminantes ambientales sobre la integridad ocular y su relación con el SOS.

4. OBJETIVOS.

Se han planteado como objetivos del trabajo las siguientes cuestiones que se enumeran a continuación:

1. Determinar la incidencia de SOS entre la población de estudiantes de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.
2. Determinación de la calidad del aire de la ciudad de Sevilla.
3. Analizar la influencia de la calidad del aire, en cada zona de estudio con pacientes que presenten sintomatología de ojo seco.
4. Analizar las posibles correlaciones entre los resultados del cuestionario OSDI y los resultados del test Schirmer y BUT.

5. IMPLICACIONES LEGALES Y ÉTICAS.

En el estudio, se considera la confidencialidad y el suministro de información de los exámenes como un punto significativo antes de proceder con las pruebas que se van a llevar a cabo. Por esta razón, según el cumplimiento del artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal, expedido y notificado por la "Agencia Española de Protección de Datos", se garantiza y protegen los datos personales y derechos fundamentales de personas físicas identificadas o identificables, en el que sus datos quedan registrados en soporte físico así como el tratamiento de los datos personales que le atañen. De esta manera, se extiende previamente el consentimiento informado (Anexo II), que cumple con la Declaración de Helsinki, notificando la protección de sus datos personales además de información dónde se detalla de manera descriptiva los exámenes a realizar y las pruebas a realizar, que presentan un riesgo mínimo.

6. METODOLOGÍA.

6.1 Búsqueda bibliográfica.

Para el desarrollo de este trabajo se ha recopilado información de diferentes bases de datos que se detallan a continuación:

- Science Direct
- Pubmed

Según estudio de comparación de motores de búsqueda de literatura científica para investigación (Samadzadeh et al., 2013) PubMed, Science Direct y Google Académico, en este orden, fueron las mejores bases de datos en cuanto a precisión e importancia. Se eligieron estas dos primeras bases de datos para la búsqueda de la información empleada en la presente memoria.

Las palabras clave elegidas para la búsqueda de artículos fueron las siguientes:

1. Contaminación ambiental
2. Ojo seco
3. Salud ambiental
4. Irritación ocular
5. Test Schirmer

COMBINACIONES	SCIENCE DIRECT	PUBMED
1+2	228	15
1+2+3	34	7
1+2+5	7	1
1+2+3+4	132	3

Se realizó una búsqueda selectiva utilizando las combinaciones siguientes (Fig.11), con el fin de obtener artículos cuya información sea mucho más precisa y concreta que engloben ambos temas del estudio. Se aplicó como filtro de búsqueda, artículos recientes, entre los años 2015 y 2017.

Combinación de palabras clave para la búsqueda en Base de Datos

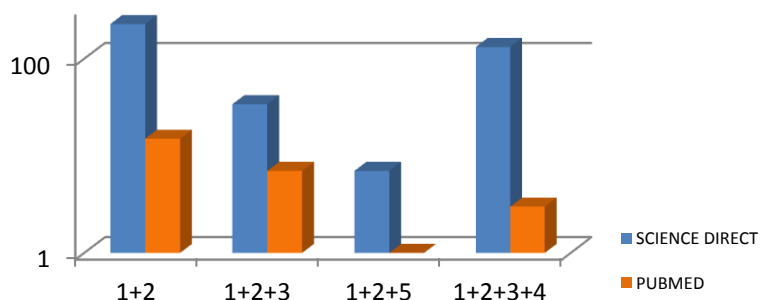


Figura 11. Combinaciones de búsqueda en las principales bases de datos.

De este modo, se eligen todos los artículos seleccionados por Pubmed y los 7 artículos de la tercera combinación de Science Direct, como base para el estudio, completando con una serie de informes de la OMS, Agencia Europea del Medio Ambiente (AEMA), actas de congresos, etc.

6.2 Grupo muestral.

La muestra debe reproducir las características de la población y debe ser representativa para dar mayor seriedad a los resultados. Para selección de la muestra, lo primero es definir la unidad de análisis. En este caso, voluntarios de las diferentes zonas de estudio: Facultad de Farmacia, para la determinación de la incidencia de SOS, y de éstos, un subgrupo que vivan en la zona dónde se encuentran las estaciones de medida de Bermejales y Ranilla, para el estudio de la posible relación con la contaminación ambiental. Éstos fueron captados mediante un anuncio puesto en los distintos tablones de anuncios de la Facultad (Anexo IV). Tras esto, se delimita la muestra, a sobre la cual se pretende generalizar los resultados. Esto se lleva a cabo a través de criterios de exclusión e inclusión, explicados durante la entrevista personal, e incluidos en un documento adjunto al consentimiento informado, donde se detalla que el estudio cumple con la Declaración de Helsinki de principios éticos para la protección de la integridad del paciente. Se procede a la determinación del tamaño muestral ideal, de forma que la muestra sea suficientemente representativa y que asegure, un nivel de confianza del 95% y un error muestral del 0,1. Siendo el tamaño de población en estudio el siguiente, para cada una de ellas:

BERMEJALES			RANILLA		
HOMBRES	MUJERES	TOTAL	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
6494	6917	13411	1516	1602	3118

Datos demográficos y censales proporcionados por la página web del Ayuntamiento de Sevilla

FACULTAD DE FARMACIA DE SEVILLA. Número de alumnos matriculados en el curso 2016/2017.

HOMBRES	MUJERES	TOTAL
-	-	2236

Datos proporcionados por la Secretaría de la Facultad de Farmacia de la US.

Se obtienen los siguientes valores:

POBLACIÓN ESTUDIO	TAMAÑO MUESTRAL (n)
Bermejales	1303
Ranilla	987
Facultad de Farmacia de Sevilla	877

Teniendo en cuenta que el estudio se realizó con pacientes voluntarios, alumnos de la Facultad, y además, tenía que realizarse un cribado de pacientes que perteneciesen a las zonas de las estaciones de medida, se consideró establecer un número total de 25 personas, de los cuales 5 pertenecían a cada una de la estaciones de medida. Por tanto, la muestra elegida para nuestro estudio es la siguiente:

- Facultad de Farmacia: 25
- Bermejales: 5
- Ranilla: 5

A cada uno de ellos se le explicó el desarrollo y propósito del estudio, obteniendo de todos ellos su consentimiento informado, en cumplimiento con la declaración de Helsinki (Anexo II). Los criterios de inclusión para la participación en el estudio fueron los siguientes:

1. Sujetos sanos con edades comprendidas entre los 18 y 40 años.
2. Residencia, ocupando la mayor parte de su tiempo, zonas colindantes a las estaciones de medida de la calidad del aire de la Red de Vigilancia (Anexo III).
3. Que entiendan y firmen el consentimiento informado (Anexo II).

Además de los criterios de exclusión:

1. Cualquier patología o cirugía ocular.
2. Uso de medicación tópica ocular y sistémica.
3. Uso de lentes de contacto.
4. Test OSDI con puntuación <13.
5. Uso de lágrimas o lubricantes oculares.

La recolección de datos se obtiene a partir de una entrevista personal para rellenar el historial clínico y con la entrega en mano de un cuestionario. Se ha aplicado y analizado, en este caso, el Test OSDI (Ocular Surface Disease Index) (Anexo V) para la valoración subjetiva de la sintomatología del SOS y la relación que existe entre esta patología y las diferentes situaciones en las que se pone de manifiesto.

6.3 Pruebas de evaluación.

Para el diagnóstico del SOS, se llevan a cabo una serie de pruebas, que se van a realizar de forma sencilla, en la clínica diaria del óptico-optometrista, mientras que otras requieren de un equipamiento más complejo. Las pruebas elegidas para el estudio, en función de las características de éste y del equipamiento disponible en los gabinetes de Óptica de la Facultad, fueron las siguientes:

A. Test Schirmer

Este test se utiliza para el análisis cuantitativo lagrimal (Fig.12). El objetivo de éste en el SOS, es demostrar la disminución en la producción de la lágrima. Consiste en la colocación de una tira estéril milimetrada, en el fondo del saco conjuntival durante cinco minutos, para determinar la capacidad de producción de lágrima de esa persona. Hay dos maneras de realizarlo: Schirmer I (sin anestesia).



Figura 12. Test Schirmer (Fuente: Ocularis).

Se consideran valores normales aquellos que sean \geq a 10mm, siendo patológicos los resultados menores. En función de los valores de éstos últimos se clasifican: sequedad media: 6-9 mm, sequedad moderada: 2-5mm y sequedad severa: \leq 1 mm. En este tipo de medida influye la secreción refleja inducida por la sensación de cuerpo extraño, dando lugar a valores más elevados, aun así, la sensibilidad de la prueba es del 83% y la especificidad del 63%.

También se puede realizar Schirmer II (con anestesia), de esta manera solo está presente la secreción basal, eliminando la secreción refleja (Informe DEWS). En este estudio se realiza el Schirmer I. Los pacientes, se asignarán en dos grupos, según los resultados de esta prueba:

- Valores \geq a 10 mm
- Valores $<$ 10 mm

B. Break-Up Time (BUT)

La evaluación de la estabilidad de la película lagrimal se realiza normalmente mediante el tiempo de ruptura lagrimal o BUT. Éste consiste en la instilación de fluoresceína en la superficie ocular para visualizar la película lagrimal y medir el tiempo que tarda en romperse desde el último parpadeo. Su visualización se realiza con la lámpara de hendidura y el filtro azul (Fig.13).

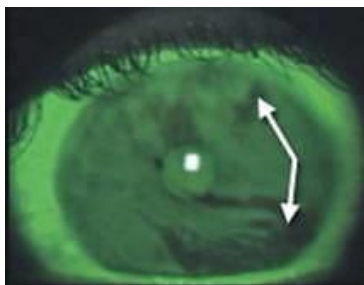


Figura 13. Ojo con tinción de fluoresceína observado con filtro azul. (Fuente: AltaVisión).

Se consideran valores normales de BUT los superiores a 10 segundos, valores por debajo de este límite se consideran patológicos. Con este método se consigue una buena sensibilidad (77,8%) pero con una baja especificidad (38,9%) (Pinto et al., 2011). Se elaborarán dos grupos según resultados de esta prueba:

- Valores > 10 s
- Valores < 10 s

C. Cuestionarios de sintomatología

Son métodos subjetivos, rápidos, económicos y no invasivos, para la detección de los síntomas de ojo seco. Valoran la severidad de los síntomas, a través de la identificación de factores que los precipitan, y evalúan el grado de afectación a su calidad de vida de los pacientes. Las respuestas a las preguntas, tienen valores asignados que permiten puntuar la gravedad del ojo seco. Hay numerosos cuestionarios pero los más utilizados son: McMonnies Dry Eye Questionnaire y OSDI, recomendados en el informe DEWS.

Test OSDI (Ocular Survey Disease Index)

Basado en la evaluación de 12 puntos que hacen referencia al grado de incomodidad y su interferencia en las actividades cotidianas y la función visual. Las preguntas se dividen en 3 subescalas, evaluando en primer lugar la función visual, en segundo lugar los síntomas oculares y en último lugar los estímulos ambientales. Las preguntas se valoran de 0 (nunca) a 4 (siempre) y la puntuación total se obtiene a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{OSDI} = (\text{suma de puntuación total} \times 25) / (\text{número de preguntas contestadas})$$

PUNTUACIÓN	0 a 13	13 a 22	22 a 50
GRADO DE SEVERIDAD	Normal	Leve/Moderado	Moderado/Grave

Tabla 2. Clasificación del grado de SOS según puntuación OSDI

De esta manera, la puntuación del OSDI se presenta en una escala de 0 a 100, donde valores elevados se correlacionan con una mayor discapacidad, como se muestra en la Tabla 2. Un estudio comparativo de ambos test muestra preferencia sobre el Test OSDI, ya que obtienen mejores resultados para el diagnóstico del SOS, con valores del área bajo la curva ROC de 0,7 para síntomas oculares y 0,76 para estímulos ambientales, siendo de 0,60 en el caso del Cuestionario de McMonnies. Esto nos indica que éste último es igual de bueno que el azar en la predicción de la patología. (Fuentes-Páez et al, 2011). Por tanto, se decide aplicar el Test OSDI en la evaluación de los pacientes.

Para llevar a cabo el estudio, se escogen participantes que tras realizar el Test OSDI pueden clasificarse en uno de los dos últimos grupos, siendo éstos objeto de estudio. De esta manera eliminamos el primer grupo al cuál pertenecen valores de OSDI normales, los cuales no son indicativos de SOS. Se excluyeron aquellos participantes que tenían la máxima puntuación del test en el apartado B, ya que está relacionado con una mala corrección de su refracción.

D. Interpretación de la Hiperemia Conjuntival

Se determinaron visualmente, por separado, la hiperemia bulbar y la limbar, comparando los signos observados en el análisis biomicroscópico mediante lámpara de hendidura con los propuestos por la escala de Jenvis (Grados 0 al V) (Fig. 14). Se consideraron valores patológicos los superiores a grado II. Se elaborarán dos grupos según resultados de esta prueba:

- Grado 0 y I
- Grado I y II

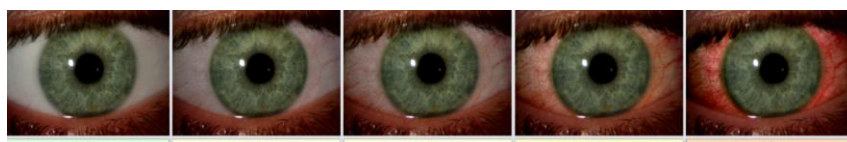


Figura 14. Escala Jenvis de hiperemia ocular del grado 0 al V (Fuente: Web Oculus).

E. Biomicroscopía con lámpara de hendidura

Prueba diagnóstica en la que se realiza una exploración del polo anterior del ojo del paciente con un microscopio iluminado. El objetivo es la observación de signos presentes en SOS, como hiperemia bulbar y limbar, alteraciones en los párpados y parpadeo, y tamaño del menisco lagrimal.

6.4 Determinación de la calidad del aire y evaluación del riesgo.

Se llevó a cabo la toma de datos de las dos estaciones de medida elegidas de la Red de Vigilancia de la Calidad del Aire de Andalucía a través de su página web. Se recogieron datos de los meses de enero, febrero y marzo de 2017, una vez por semana, siendo el jueves el día elegido para ello. Se procede al cotejo de estos valores, con los propuestos por la Legislación vigente y se determina si sobrepasan o no los valores límites para la protección de la salud en el ser humano. De esta manera se va a establecer la calidad del aire de la ciudad de Sevilla durante el estudio.

Evaluación del riesgo. Índice de Peligrosidad (IP).

La metodología empleada para realizar la evaluación de riesgo es la propuesta por Gratt en 1996, en la cual se emplea el índice de peligrosidad (IP), un valor cuantitativo estimado. Éste factor se emplea para efectos no cancerígenos y puede evaluar tanto exposición crónica como exposición aguda. Se calcula como la relación de la concentración promedio de cada contaminante entre una concentración de referencia (Fig.15).

$$IP = (x)_{med} / (x)_{ref}$$

Figura 15. Ecuación del IP

Las concentraciones de referencia empleadas para los cálculos de IP se obtuvieron del RD 102/2011, de 28 de enero, relativo a la mejora de la calidad del aire en nuestro país y se presentan en el Anexo III. En nuestro caso, se evaluará la exposición crónica, ya que el periodo de estudio es de tres meses y los valores de referencia del RD 102/2011 se expresan para periodos de evaluación anuales.

7. RESULTADOS.

7.1. Evaluación en gabinete.

La distribución de los pacientes, tras la aplicación del Test OSDI, queda de la siguiente manera:

- Normal → 4 Pacientes
- Leve/Moderado → 10 Pacientes
- Moderado/Grave → 11 Pacientes

Interpretación Schirmer y BUT

Durante la realización del Schirmer, se observa una mayor secreción lagrimal del ojo derecho. Esto, se debe al orden de colocación de la tira en el borde palpebral, siendo el ojo derecho en primer lugar e izquierdo después. Se hace uso de la estadística descriptiva para describir las características de los pacientes, en cuanto a los parámetros medidos en las distintas pruebas, haciendo uso de la media y desviación estándar. Se indican a continuación los valores medios obtenidos (Tabla 3). De esta manera se induce mayor secreción refleja en dicho ojo, por lo que hemos considerado la exclusión de los datos obtenidos en dicho ojo del paciente. Todos los datos que aparecen de las diferentes pruebas son exclusivos de ojos izquierdos.

	SCHIRMER (mm)	BUT (s)
NORMAL	30,25 ± 4,76	10,75 ± 1,29
LEVE/MODERADO	15,70 ± 9,73	9,10 ± 2,47
MODERADO/GRAVE	8,45 ± 2,77	7,18 ± 2,28

Tabla 3. Valores Test Schirmer y BUT según grupo de estudio

El caso del grupo normal los valores correspondientes con Schirmer y BUT se encuentran por encima del límite de SOS, por tanto, se valida la relación de ausencia de síntomas relevantes y puntuación baja en el Test OSDI con los resultados de las pruebas en dicho grupo control. En el segundo caso, el grupo SOS Leve/Moderado presenta

un resultado de Schirmer por encima del límite y el valor del BUT, en el límite. Esto indicaría una posibilidad de SOS en un futuro, si no se diagnostica adecuadamente. Por último, para el grupo de SOS Moderado/Grave se observan valores de Schirmer en el límite y valores de BUT por debajo del límite, por lo que nos indicarían la posibilidad de SOS en estos pacientes.

Examen biomicroscópico del polo anterior

Los resultados obtenidos en la evaluación del polo anterior (Tabla 4) según grupos nos indican que conforme va aumentando la severidad del SOS, empeora el estado fisiológico ocular, aumentando el grado de hiperemia tanto bulbar como limbar así como la reducción y desestabilización del menisco lagrimal.

	PÁRPADOS Y VALORACIÓN PARPADEO	GRADO DE HIPEREMIA BULBAR	GRADO DE HIPEREMIA LIMBAR	PELÍCULA LAGRIMAL
NORMAL	Todos sin alteración palpebral y con parpadeo completo	Todos presentan grado 0	Todos presentan grado 0	Todos menisco lagrimal normal
LEVE/MODERADO	Todos sin alteración palpebral y con parpadeo completo	Los pacientes presentan valores entre Grado 0, I y II.	Los pacientes presentan valores entre Grado 0 y I.	Todos menisco lagrimal normal
MODERADO/GRAVE	Solo un paciente presenta parpadeo incompleto.	Los pacientes presentan valores entre Grado I y II.	Los pacientes presentan valores entre Grado 0, I y II.	Siete pacientes presentan menisco lagrimal reducido.

Tabla 4. Resultados de la valoración biomicroscópica según grupos de estudio

Tras la valoración conjunta de los datos obtenidos a partir del Test OSDI, Schirmer, BUT y valoración biomicroscópica del polo anterior, podemos determinar que los pacientes que pertenecen al grupo moderado/grave presentan sintomatología y signos que coinciden con la patología del SOS. En este caso, 11 de 25 pacientes del estudio (44%). Además 10 de los participantes restantes (40%) presentan valores límites, por lo que se recomienda un seguimiento del caso y revisiones próximas para su control. Por último, 4 pacientes (16%) no presentan sintomatología ni signos asociados a dicho síndrome (Fig.16). En cuanto a la incidencia de esta patología, en sus dos modalidades: moderado/grave y leve/moderado y teniendo en cuenta los 2236 alumnos matriculados durante el curso 16-17, en la Facultad de Farmacia de la US, esta sería del 0,94 %.

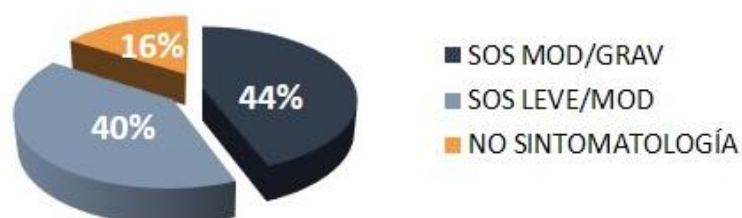
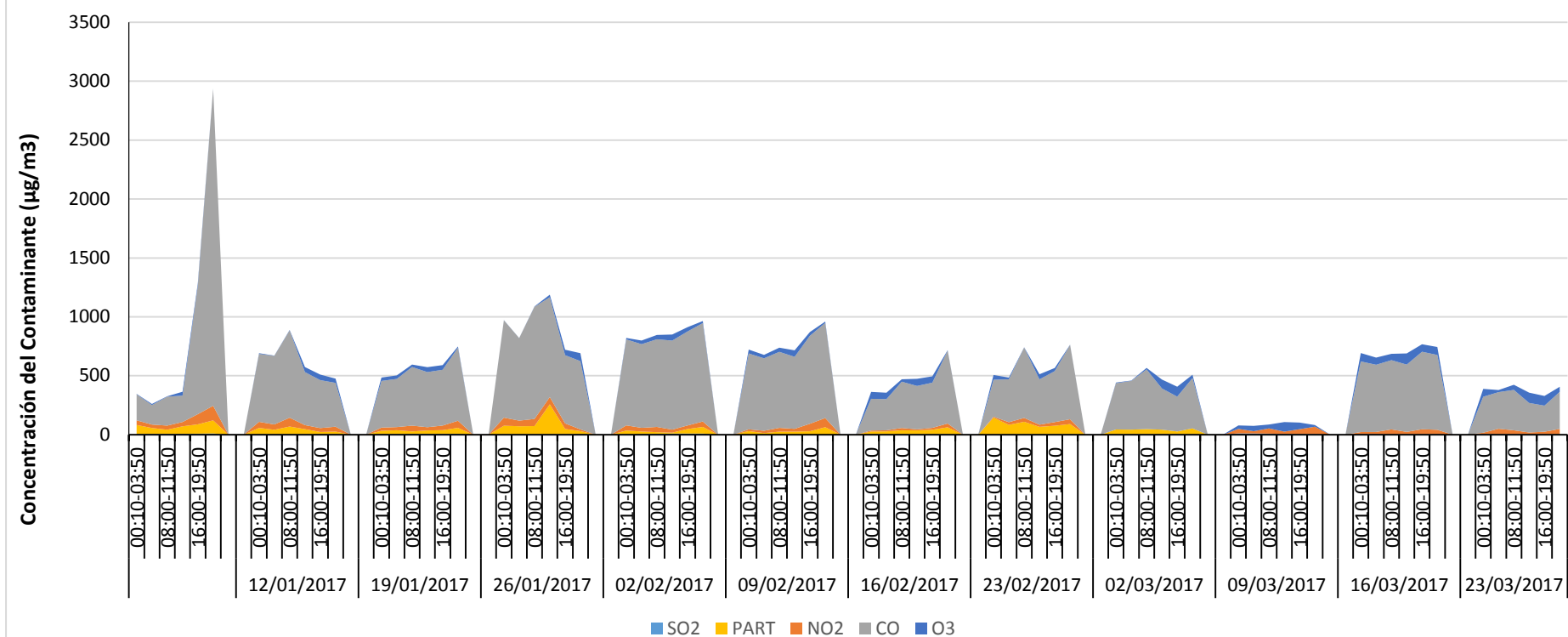


Figura 16. Representación de pacientes según grupos de sintomatología (%)

Niveles de Contaminantes Ambientales recogidos por la Estación Bermejales



En cuanto a la valoración de los niveles de contaminantes: SO₂, PARTÍCULAS (PM10), NO₂ y CO, medidos en esta estación, se observa también en este caso, que el CO es el contaminante en mayor concentración y se comprueba que vuelve a dar valores máximos el mismo día. En general se alcanzan concentraciones mayores de éstos, que los alcanzados en la estación Ranilla. La evolución sigue siendo igual, en general, presentan un ascenso a primeras horas del día, se mantienen los niveles a mitad del día y llega a valores máximos a última hora del día. En referencia a los niveles de NO₂ y O₃, éstos son mínimos y en el último caso casi inexistentes. Si se compara con los niveles permitidos por la Legislación, CO (10000 µg/m³), NO₂ (200 µg/m³), O₃ (120 µg/m³), PM10 (50 µg/m³) y SO₂ (350 µg/m³), estarían dentro de los límites, excepto los niveles de PM, superándose en 8 ocasiones el límite anual superior.

7.3 Cálculo del índice de peligrosidad (IP)

Teniendo en cuenta los datos de las dos estaciones de medición de contaminantes ambientales seleccionadas, se calcularon los IP para cada uno de ellos. Si $IP > 1$ indica que existe riesgo para la salud por exposición crónica, si $IP < 1$ indica que no existe dicho riesgo. Por tanto, según los resultados obtenidos, la zona de Los Bermejales cuenta con un riesgo de exposición frente a PM y a NO_2 . Además este dato se confirma puesto que se supera en ocho veces el límite anual superior en el caso de las PM.

ESTACIÓN BERMEJALES			
CONTAMINANTE	CONC med. ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	IP	Nº VECES SUPERA LÍMITE ANUAL
SO_2	6,55	0,05	-
PM	61,26	1,22	8
NO_2	44,98	1,12	-
CO	676,58	0,07	-
O_3	41,53	0,35	-
ESTACIÓN RANILLA			
CONTAMINANTE	CONC med. ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	IP	Nº VECES SUPERA LÍMITE ANUAL
SO_2	7,06	0,06	-
NO_2	42,92	0,85	-
CO	315,68	0,03	-

Tras observar los resultados diarios de contaminantes, en relación al número de veces que pueda superarse el límite anual establecido, se confirma que la estación de Los Bermejales, ha superado dicho límite en ocho ocasiones. Considerando que la duración del estudio es de tres meses y que dicho límite según el RD 102/2011, sólo puede superarse treinta y cinco veces al año, se determina que durante este periodo de estudio se han alcanzado casi el 23 % de las veces que podría sobrepasarse.

8. DISCUSION.

Se propone la selección de pruebas con mayor sensibilidad para la obtención de resultados más objetivos, al menos para complementar la prueba de Schirmer, ya que presenta altos valores de desviación estándar. En este caso, la incorporación de pruebas más específicas, las cuales no disponíamos en los gabinetes de Óptica de la Facultad de Farmacia, daría resultados mucho más válidos en el estudio. El Keratograph 5M, es un innovador elemento tecnológico que parece proporcionar un método no invasivo y eficaz, para la evaluación y diagnóstico del SOS (Jiang et al., 2014).

En cuanto al procedimiento de realización de las distintas pruebas, deberíamos de haber tenido en cuenta la hiposecreción refleja del primer ojo, en el que se colocó la tira de Schirmer. Esto se debe al orden de colocación de la tira en el borde palpebral, ojo derecho en primer lugar e izquierdo en segundo lugar, de esta manera se induce

mayor secreción refleja en dicho ojo, por lo que hemos considerado la exclusión de los datos obtenidos en el ojo derecho del paciente a la hora de presentar los resultados finales. También hay que destacar la dificultad para la selección de pacientes expuestos a los contaminantes ambientales de cada zona en el estudio, por lo que la muestra final, por estación de medida, se redujo a cinco participantes.

Sobre la codificación de los datos, hay que tener en cuenta el error humano en el manejo de los resultados y el posterior tratamiento matemático de las medidas obtenidas tanto en laboratorio como en las estaciones de medida. Se ha procurado que los sujetos voluntarios sean homogéneos en variables tales como edad, salud sistémica y ocular. Éstas se detallan en los criterios de inclusión dados a los voluntarios durante la entrevista personal, de manera que los resultados o efectos no obedezcan a diferencias individuales, sino a las condiciones a las que fueron sometidos.

Tras la evaluación de los resultados en el caso del grupo normal (16%), los valores correspondientes con Schirmer y BUT se encuentran por encima del límite de SOS, por tanto, se valida la relación de ausencia de síntomas relevantes y puntuación baja en el Test OSDI con los resultados de las pruebas en dicho grupo control. En el segundo caso, el grupo SOS Leve/Moderado (40%) presenta un resultado de Schirmer por encima del límite y el valor del BUT, por debajo del límite. Esto indicaría una posibilidad de SOS en un futuro si no se diagnosticara adecuadamente. Por último, para el grupo de SOS Moderado/Grave (44%) se observa un valor de Schirmer por debajo del límite y un valor de BUT en el límite, por lo que nos indicarían la existencia de SOS en estos pacientes.

En referencia a la representatividad de la muestra, se detallan en metodología los resultados del tamaño muestral en relación a la población de las diferentes áreas en las que se ha realizado dicho estudio. Se concluye que éstos no son suficientes como para establecer una relación entre ambas variables, y por tanto, los resultados no son representativos, así como en la determinación de la incidencia de SOS en la Facultad de Farmacia, del 0,94%, pudiendo ser este valor mucho mayor en la realidad.

9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICAS Y NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA SUPERFICIE OCULAR.

Novedades en el tratamiento farmacológico

Sylentis, empresa farmacéutica del Grupo PharmaMar, ha presentado en el Congreso Anual de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO), que tuvo lugar en mayo de 2017, nuevos avances clínicos y preclínicos con su molécula en investigación SYL1001 para el tratamiento del SOS.

La compañía trabaja con la tecnología de ARN de interferencia para silenciar determinados genes que están implicados en la producción de proteínas, siendo el caso de los mediadores inflamatorios de naturaleza proteica la principal causa de SOS. Dicha investigación ha obtenido resultados positivos en los ensayos de Fase II como la disminución del dolor ocular, la mejora la calidad de la lágrima y la reducción de la inflamación, demostrando además en estudios animales el aumento de los niveles de mucina. Con el fin de progresar en este área, Sylentis ha

iniciado el estudio de Fase III, HELIX, multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego, en más de 30 hospitales de España, Portugal, Alemania, Estonia e Italia, en el que participaran 300 pacientes. El conocimiento generado por este proyecto podría ser la clave y dar la oportunidad a terapias basadas en la tecnología de ARN de transferencia en el SOS.

Novedades en el diagnóstico del SOS

El análisis de la película lagrimal hasta la fecha se trataba de una valoración subjetiva de la misma, mediante métodos invasivos. Éstos requieren un tiempo de examen prolongado y por tanto, resultan incómodos para el paciente. Las pruebas no invasivas o mínimamente invasivas en el SOS tienen la ventaja principal de no inducir la secreción refleja durante la obtención de datos, siendo los resultados son mucho más fiables y verdaderos (Wiedemann et al., 2010).

Los recientes avances tecnológicos y las nuevas perspectivas en el análisis de la superficie ocular y lagrimal, nos permiten evaluar y diagnosticar con mayor calidad el SOS. Cabe destacar el Keratograph 5M Oculus® (Figura 17). Es un topógrafo de Discos de Plácido, acoplado a una cámara de color de alta resolución, con un sistema de iluminación complejo, dando lugar a la medida de diferentes variables para el diagnóstico de SOS. Entre las pruebas que se realizan para la evaluación de dicha patología, con el Keratograph, destacan:

- **TF Scan.** Incluye la medición de altura del menisco lagrimal, siendo valores sospechosos aquellos menores a 2 mm, y NIKBUT (Non Invasive Break Up Time) basado en la evaluación del tiempo de ruptura de la película lagrimal de manera no invasiva, utilizando iluminación infrarroja, evitando así además el deslumbramiento.
- **Meibo-Scan.** Meibografía en 3D de los párpados. Evalúa la cantidad, longitud, grosor, atrofia y ausencia de GM. Es importante conocer su estructura porque éstas producen la capa lipídica lagrimal y el espesor de dicha capa, es indicador de estabilidad de la película lagrimal ya que evita la evaporación de la misma. Además una secreción anormal está asociada al Síndrome de Disfunción de GM, muy frecuente y causa de SOS. Esta prueba es clave para el diagnóstico de dicha disfunción (Knop et al., 2011).



Figura 17. Keratograph 5M Oculus® (Fuente: Web Oculus)

10. CONCLUSIONES.

En función de los resultados obtenidos asumiendo la naturaleza del estudio, las zonas analizadas y el número de participantes, se sugiere las siguientes valoraciones acerca de las variables del estudio: sintomatología de ojo seco y la contaminación ambiental:

1. La desviación estándar observada en los resultados de la prueba Schirmer es grande, por lo que sería menos fiable en la valoración y diagnóstico de SOS. En cambio, en la prueba BUT, se observan desviaciones estándares más aceptables considerándose esta más precisa, en la evaluación del mismo. De esta manera, sería recomendable además, un estudio en el cuál se haga uso de la última tecnología en cuanto al diagnóstico de SOS. Con respecto a la hipersecreción lagrimal refleja, mediante la prueba de Schirmer I en pacientes expuestos o no a las zonas de contaminación, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos.
2. No se han encontrado diferencias en la sintomatología de SOS de pacientes pertenecientes a las zonas de las estaciones de medida de los contaminantes y los que no pertenecen a éstas, por lo que no se ha demostrado, una relación existente entre contaminación ambiental y SOS. Sería recomendable un estudio a mayor escala para que los resultados fuesen más representativos para la población.
3. Según los resultados obtenidos, la zona de Los Bermejales cuenta con riesgo de exposición frente a PM y además, presenta mayor nivel de contaminación respecto a la estación de Ranilla. Además, este dato se confirma puesto que se supera en ocho veces el límite anual superior en el caso de las PM impuesto por la legislación vigente. Para previsiones futuras, teniendo en cuenta la climatología de la ciudad en meses venideros de temperaturas extremas y bajas precipitaciones, este valor podría alcanzar nivel de alerta ya que se favorece la acumulación de estos. Por lo que sería necesario una evaluación y seguimiento de estas cifras en los próximos meses.
4. A pesar de los efectos oculares que puedan presentar los contaminantes ambientales descritos (NO_x, SO₂, O₃, CO, CO₂ y PM), no se han podido establecer una relación directa entre éstos y el SOS, principalmente por la falta de disponibilidad de información al respecto en la literatura.
5. Una revisión de los valores permitidos en la legislación actual, además de la incorporación de medidas destinadas a reducir las concentraciones de los contaminantes de origen antrópico en las ciudades, serían adecuados para controlar cualquier tipo de riesgo existente con el fin de preservar la salud ambiental.

11. BIBLIOGRAFÍA

LIBROS Y MONOGRAFÍAS

- Díaz B, Guerrero MD. Administración de medicamentos. Teoría y Práctica. Madrid. Díaz de Santos. 1994.
- Fortoul T. Histología y Biología Celular. 2a ed. MC.Graw Hill. 2013.
- Gallego A, González I, Sánchez B, Fernández P, Garcinuño RM, Bravo JC et al. Contaminación atmosférica. Madrid. Uned publicaciones. 2012.
- Garg A, Murube J, López G, Morando A. Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular: diagnóstico y tratamiento en xerodacriología. Médica Panamericana. 2008.
- Kanski J, Bowling B. Oftalmología Clínica 7ª Edición. Elsevier. España. 2012
- Mencías E, Mayero LM. Monóxido de carbono. Manual de Toxicología Básica. Madrid. Díaz de Santos. 2000
- Tecnoláser Clinic Vision. Novedades en el diagnóstico de la superficie ocular: Keratograph 5M. Sevilla. 2014.

INFORMES

- AEMA. El medio ambiente en Europa. Segunda evaluación. Agencia Europea del Medio Ambiente. 2016.
- Agencia de la Energía y para la Sostenibilidad Ayuntamiento de Sevilla. Memoria 2013. Dirección General de Medio Ambiente.
- Boyd S, Murube J, Naranjo R. Últimas Tendencias en el Diagnóstico y Tratamiento de Ojo Seco. Jaypee-Highlights Medical Publisher. 2013.
- Gálvez JF, Royo Lou, Yela A. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 1998. 5.
- INSHT. Ficha Internacional de Seguridad Química del SO₂. 2010.
- Merayo J. Conceptos actuales en Ojo Seco. Del Síndrome a la enfermedad. Grupo Español de Superficie Ocular y Cornea (GESOC). 2013.
- Michael A, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S et al. La definición y clasificación de la enfermedad de ojo seco: Informe del Subcomité para Definición y Clasificación del Taller Internacional sobre Ojo Seco (2007). 5 (2):75-92.

ARTICULOS

- Alves M, Novaes P, Mónica DA, Reinach P, Rocha E. Is dry eye an environmental disease? Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2014; 77 (3): 193-200.
- Baoudin C, Aragona P, Messmer O, Tomlinson A. Role of Hyperosmolarity in the Pathogenesis and Management of Dry Eye Disease: Proceedings of the OCEAN Group Meeting. The Ocular Surface. 2014; 11 (4).
- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. Cornea. 2006; 25 (8): 900-907.

- Brook RD., Rajagopalan S, Pope CA., Brook JR, Bhatnagar A. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121.
- Fuentes-Páez G, Herreras JM, Cordero Y, Almaraz A, González MJ, Calonge M. Falta de concordancia entre los cuestionarios y las pruebas diagnósticas en el SOS. *Elsevier. ARCH SOC ESP OFTALMOL*. 2011; 86 (1).
- Gegúndez JA. Lágrimas artificiales clásicas frente a las nuevas lágrimas artificiales. *Boletín de la Soc. Oftalmol. de Madrid*. 2013; 53.
- Ghassan BH, Guha N, Cohen A, Francine Laden F. Outdoor Particulate Matter Exposure and Lung Cancer A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives*. 2013; 122 (9).
- Jiang Y, Hongfei Y, Jianjiang X. NonInvasive Keratograph assessment of tear film break up time and location in patients with age related cataracts and dry eye síndrome. *Journal of International Medical Research*. 2014; 42 (2): 494-502.
- Jiménez JL, Canagaratna MR, Donahue NM, Prevot AS. Evolution of organic aerosols in the atmosphere. *Science*. 2011; 326 (5959): 1525-1529.
- Jover A, Márquez JF, Peiró B, Márques K, Monts N. Evaluación de la efectividad del colirio de suero autólogo en el tratamiento de patologías oculares. *Alicante. Farm Hosp*. 2011; 35 (1): 8-13.
- Kima KH, Kabirb E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environmental International*. 2014; 74: 136-143.
- Knap E. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmology Vision*. 2011. 52:1938-1978.
- Laroche L, Arrata M, Brasseur G, Lagoutte F, Le Mer Y, Rigal D. Treatment of dry eye syndrome with lacrimal gel: a randomized multicenter study. *J Fr Ophthalmology*. 1991; 14:321-326.
- Lee H, Kweon E, Young H, Kim T. Effects of exposure to ozone on the ocular surface in an experimental model of allergic conjunctivitis. *PLOS ONE*. 2017; 12 (1).
- Mendivelso A, Rodríguez MF, Medina C. Ciclosporina A al 1 % en el tratamiento del síndrome de ojo seco moderado y severo. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul*. 2016; 14 (1): 11-21.
- Montés-Micó R, Alió JL, Charman WN. Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46 (5): 1615-1619.
- Murube J, Németh J, Hüh H, Kaynak-Hekimhan P, Horwath-Winter J, Agarwal A. et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *European Journal of Optahlmology*. 2005; 15 (6): 660-667.
- Murube J. Tear Osmolarity. *Inc.The Ocular Surface*. 2006; 4(2): 62-73.
- Ortiz C, Linares C, Carmona R, Díaz J. Evaluation of short-term mortality attributable to particulate matter pollution in Spain. *Environmental Pollution. Elsevier* 2017; 224 (2): 541-551.
- Peabody T, Fur A, Ditmetaraj N. Carbon Monoxide and the Eye: A teaching case report. *Summer*. 2013; 38(3)
- Pinto FJ, Garrote JI, Abengózar A, Calonge M, González MJ. Técnicas diagnósticas para el Síndrome de Ojo Seco. *Gaceta de Optometría y Óptica Oftálmica*. 2011; 465.

- Reza G, Rigi T. Comparison of Four Search Engines and their efficacy With Emphasis on Literature Research in Addiction (Prevention and Treatment). Kowsar. 2013.
- Rückel R, Schneider A, Breitner S. Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence. *Inhalation Toxicology*. 2011; 23 (10): 555-592.
- Téllez J, Rodríguez A, Fajardo A. Contaminación por Monóxido de Carbono: un Problema de Salud Ambiental. *Rev de Salud Pública*. 2006; 8(1): 108-117.
- Toricelli AAM, Matsuda M, Novaes P, Ferreira B, Saldiva PH, Ruiz M et al. Effects of ambient levels of traffic-derived air pollution on the ocular surface: Analysis of symptoms, conjunctival goblet cell count and mucin 5AC gene expression. *Environmental Research*. 2014; 131 (2014): 59-63.
- Vicente-Herrero MT, Ramírez-Iguez MV, Terradillos-García MJ, López ÁA. Síndrome del Ojo Seco. Factores de riesgo laboral, valoración y prevención. *Semergen*. 2014; 40 (2): 97-113.
- Villanueva C. Osmolaridad de la lágrima en el diagnóstico y manejo de la enfermedad del ojo seco. *Am J Ophthalmology*. 2010; 151 (5): 792-798.
- Wiedemann D, Sickenberger W, Michel M, Marx S. Validation of an objective non-invasive method for a qualitative tear film assessment using a corneal topographer. *Jena*. 2010.

TEXTOS ELECTRONICOS:

- American Academy of Ophthalmology Online. [Consultado en Abril 2017] Disponible en: <https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/ojo-seco-tratamiento>
- Ayuntamiento de Sevilla. Datos demográficos y censales.[Consultado en Abril 2017] Disponible en: <http://www.sevilla.org/ayuntamiento/distritos/distrito-sur/-/datos-censales-y-demograficos>
- Biblioteca Virtual de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Oftalmología. [Consultado en Abril 2017] Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP15.pdf>
- Consejería de Medio Ambiente y Ordenación del Territorio de Andalucía. Red de Vigilancia y Control de la Calidad del Aire en Andalucía. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/site/porta/web/menuitem.7e1cf46ddf59bb227a9e205510e1ca/?vgnextoid=a6a92e62ea1a3210VgnVCM1000001325e50aRCRD&vgnnextchannel=948a445a0b5f4310VgnVCM2000000624e50aRCRD>
- Consejería de Medio Ambiente y Ordenación del Territorio de Andalucía. Informes Diarios de la calidad del aire. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/site/porta/web/menuitem.7e1cf46ddf59bb227a9e205510e1ca/?vgnextoid=7e612e07c3dc4010VgnVCM1000000624e50aRCRD&vgnnextchannel=e339a862d17d4310VgnVCM2000000624e50aRCRD&lr=lang_es
- Fisterra. Atención Primaria en la Red. Guía Clínica de Ojo Seco. 2016. Última revisión: 30/05/2016. [Consultado en Marzo 2017]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/ojo-seco/>
- Ocularis. El ojo seco: concepto y causas. Septiembre 2016. [Consultado en Marzo 2017] Disponible en: <http://ocularis.es/blog/el-ojo-seco-i-concepto-y-causas/>

Oculus. Topography. Keratograph 5M. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.oculus.de/us/products/topography/keratograph-5m/highlights/>

Revista Facultad de Medicina de Colombia. Sección Oftalmología. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/24740/1/21947-75272-1-PB.PDF>

Science Direct. Base de datos. [Consultado en Marzo 2017]. Disponible en (<http://www.sciencedirect.com/>)

Pubmed. Base de datos. [Consultado en Marzo 2017]. Disponible en (www.pubmed.gov)

Sylentis. Área Terapéutica del Síndrome de Ojo Seco. Productos I+D [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.sylentis.com/index.php/es/productos/syl1001>

12. ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

SOS: Síndrome de Ojo Seco

BUT: Break Up Time

RD: Real Decreto

OSDI: Ocular Surface Disease Index

DEWS: Dry Eye Workshop

AEMA: Agencia Europea del Medio Ambiente

UFL: Unidad Funcional Lagrimal

INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

IP: Índice de Peligrosidad.

SS: Síndrome de Sjögren

GM: Glándula de Meibomio

IR: Infrarrojo

NIK BUT: Non Invasive Keratograph Break Up Time

ANEXO I

1- VALORES LÍMITES PARA LA PROTECCIÓN DE LA SALUD DEL DIÓXIDO DE AZUFRE

	Período de promedio	Valor
1. Valor límite horario	1 hora	350 µg/m ³ , valor que no podrá superarse en más de 24 ocasiones por año civil.
2. Valor límite diario	24 horas	125 µg/m ³ , valor que no podrá superarse en más de 3 ocasiones por año civil.

El valor correspondiente al umbral de alerta del dióxido de azufre se sitúa en 500 µg/m³. Se considerará superado cuando durante tres horas consecutivas se exceda dicho valor cada hora.

2- VALORES LÍMITES PARA LA PROTECCIÓN DE LA SALUD DE ÓXIDOS DE NITRÓGENO

	Período de promedio	Valor
Valor límite horario	1 hora	200 µg/m ³ de NO ₂ que no podrán superarse en más de 18 ocasiones por año civil

El valor correspondiente al umbral de alerta del dióxido de nitrógeno se sitúa en 400 µg/m³. Se considerará superado cuando durante tres horas consecutivas se exceda dicho valor cada hora.

3- VALORES LÍMITES PARA LA PROTECCIÓN DE LA SALUD DE PM₁₀

	Período de promedio	Valor
Valor límite diario	24 horas	50 µg/m ³ , que no podrán superarse en más de 35 ocasiones por año

4- VALORES LÍMITES PARA LA PROTECCIÓN DE LA SALUD DEL MONÓXIDO DE CARBONO

	Período de promedio	Valor límite
Valor límite diario	Máxima diaria de las medias móviles octohorarias	10 mg/m ³

5- VALORES LÍMITES PARA LA PROTECCIÓN DE LA SALUD DE OZONO

	Parámetro	Valor
Valor objetivo para la protección de la salud humana	Máxima diaria de las medias móviles octohorarias	120 µg/m ³ que no deberá superarse más de 25 días por cada año civil de promedio en un período de 3 años.



ESTUDIO ACERCA DEL EFECTO DE LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL SOBRE LA SALUD OCULAR

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a hombres y mujeres residentes o trabajadores en las zonas colindantes a las estaciones de control de la calidad del aire que van a ser atendidos en la Consulta de Contactología de la Facultad de Farmacia de Sevilla y a los cuáles se les invita a participar en dicha investigación para el Trabajo Fin de Grado, llevado a cabo por la alumna Elena Barrena Guerrero en colaboración con los departamentos de Nutrición y Bromatología, Toxicología y Medicina Legal y Física de la Materia Condensada, a través de los profesores Daniel Gutiérrez Praena y Jose María Sánchez González.

En este estudio se va a llevar a cabo el análisis de la calidad ambiental de la ciudad de Sevilla, a partir de los datos extraídos de la Red de Vigilancia y Control de la calidad del aire de Andalucía y la correlación de dichos contaminantes con la salud ocular.

PROCEDIMIENTOS

Con el objetivo de ver la relación entre los contaminantes ambientales y el ojo seco, vamos a realizar una serie de pruebas en los gabinetes de contactología de la Facultad de Farmacia de Sevilla, C/Profesor García González 2. CP: 41012-SEVILLA. Tel.: 954556700. Seguidamente se detallan dichas pruebas a realizar:

- Test OSDI. Establece una clasificación del ojo seco según su sintomatología y gravedad. Consiste en 12 preguntas sobre situaciones relacionadas con la sintomatología experimentada por el paciente en la última semana. Sólo podrán ser partícipes aquellas personas que obtengan en este test una valoración $>$ de 13 en dicho test, indicativo de Ojo Seco.
- Schirmer: Consiste en la colocación de unas tiras sobre el margen inferior palpebral nasal. Al paciente se le indica que mire hacia arriba antes de la inserción de la tira y durante el examen que dura 5 min. Se mide así el volumen lagrimal basal que es la longitud (en mm) del área humedecida de la tira.
- BUT o Tiempo de Ruptura Lagrimal: prueba que permite evaluar la estabilidad de la película lagrimal. Consiste en contar el tiempo que transcurre desde el último parpadeo hasta la aparición de una zona seca en la córnea, con la ayuda de **fluoresceína** y la luz azul cobalto de la lámpara de hendidura para su observación. Se consideran valores normales 10 segundos o más. Valores por debajo de éstos indicarían síndrome de **ojo seco**.
- Examen de lámpara de hendidura mediante el cual observaremos el estado de la superficie ocular, detallando si aparece neovascularización y el estado de viscosidad lagrimal. Se realizará la toma de fotografías, exclusivamente de la superficie ocular, para la presentación de posteriores resultados del estudio.

Este tipo de pruebas no conlleva riesgo alguno, salvo en algún caso, ligeras molestias oculares al introducir la tira en el margen palpebral en la prueba Schirmer. La realización de este estudio, así como el procedimiento llevado a cabo en los gabinetes de Contactología de la Facultad de Farmacia va a estar bajo supervisión de profesionales ópticos en todo momento.

La participación en este estudio es voluntaria y es de gran ayuda para la investigación que estamos llevando a cabo desde la Universidad de Sevilla. Los beneficios de la participación en el estudio van a ser tanto individuales, mediante la valoración del

estado de su salud ocular, y para la sociedad, a través de la determinación del grado de incidencia de la contaminación ambiental sobre la salud ocular.

Esto puede ser muy útil para el estudio de medidas medioambientales y para la prevención del ojo seco, una condición muy frecuente en la actualidad en las grandes ciudades.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por los Departamentos de Nutrición, Bromatología; Toxicología y Medicina Legal y Física de la Materia Condensada de la Universidad de Sevilla, cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar con nosotros a través de la cuenta de correo elebarque@yahoo.es.

CONFIDENCIALIDAD. El equipo de investigación mantendrá la confidencialidad de la información, especialmente en lo que se refiere a información sobre el participante. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial.

En agradecimiento a la participación se le proporcionará al participante un manual informativo acerca del Síndrome del Ojo Seco que incluya la descripción de dicha patología así como una serie de medidas higiénico-sanitarias para mejorar su calidad de salud ocular. Además, tras la finalización del estudio, se le mandarán los resultados vía e-mail de dicha Investigación para su interés.

He sido invitado a participar en el estudio acerca del efecto de la contaminación ambiental sobre la salud ocular. Entiendo que voy a someterme a una serie de pruebas en gabinete de contactología así como la realización de un test de valoración. He sido informado de que los riesgos son mínimos. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____ Fecha _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____ Fecha _____

MUNICIPIO	ESTACIÓN	DIRECCIÓN	
SEVILLA	BERMEJALES	Paseo de Europa	37° 20' 44.91" N 5° 58' 47.36" O
SEVILLA	RANILLA	Avda. Andalucía	37° 23' 12.83" N 5° 57' 2.72" O
SEVILLA	CENTRO	C/ Pajaritos nº 14	37° 23' 18.32" N 5° 59' 29.95" O
SEVILLA	TORNEO	Torneo-Cartuja	37° 23' 52.16" N 6° 0' 2.8" O
SEVILLA	SANTA CLARA	Avda. de los Conquistadores	37° 23' 53.77" N 5° 57' 5.25" O
SEVILLA	PRÍNCIPES	Parque de los Príncipes	37° 22' 25.1" N 6° 0' 19.94" O
SEVILLA	SAN JERÓNIMO	C/Medina y Galnares 62	37° 25' 32.37" N 5° 58' 55.23" O

ANEXO IV. Anuncio del estudio

ESTUDIO SOBRE OJO SECO Y SU RELACIÓN CON LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

¡Hola a todos!

Soy **Elena Barrena**, alumna del Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría, y **necesito de vuestra colaboración**. Estoy realizando un estudio acerca de la relación entre el **Ojo Seco** y la **Contaminación Ambiental** en la ciudad de Sevilla, para mi Trabajo Fin de Grado.

¿Sientes sequedad e irritación ocular? ¿Enrojecimiento ocular? ¿Sensación de ardor? Todos estos síntomas están asociados al Síndrome de Ojo Seco.

¿Sabes si tú lo tienes? Las **pruebas** las realizaremos en los gabinetes de Óptica de la Facultad de Farmacia, **desde el 20 de febrero al 3 de marzo**, y no llevan más de cinco o diez minutos. Además, te proporcionaremos una serie de recomendaciones para conseguir mejorar en la medida de lo posible estas molestias.

Os dejo mi correo para pedir y confirmar cita: elebargue@yahoo.es, así como para cualquier duda que tengáis.

Si supierais de alguien que pudiera estar interesado, no dudéis en comentárselo, por favor. Espero que os animéis a venir.

¡Muchas gracias!



ANEXO V. TEST OSDI (OCULAR SURFACE DISEASE INDEX)

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

	FRECUENCIA				
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento
Sensibilidad a la luz	4	3	2	1	0
Sensación de arenilla	4	3	2	1	0
Dolor de ojos	4	3	2	1	0
Visión borrosa	4	3	2	1	0
Mala visión	4	3	2	1	0

Subtotal de celdas contestadas = (A)

¿Ha tenido problemas oculares que le han limitado alguna de las siguientes acciones en la última semana?

	FRECUENCIA					
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	No sé
Leer	4	3	2	1	0	N/S
Conducir de noche	4	3	2	1	0	N/S
Trabajar con un ordenador	4	3	2	1	0	N/S
Ver la televisión	4	3	2	1	0	N/S

Subtotal de celdas contestadas = (B)

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

	FRECUENCIA					
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	No sé
Viento	4	3	2	1	0	N/S
Lugares con baja humedad (secos)	4	3	2	1	0	N/S
Zonas con aire acondicionado	4	3	2	1	0	N/S

Subtotal de celdas contestadas = (C)

PUNTUACIÓN TOTAL DE LAS PREGUNTAS (A+B+C=D)

Hasta 13 → Normal
De 13 a 22 → Leve/Moderado
De 23 a 50 → Moderado/Grave

$$\text{Puntuación OSDI} = \frac{D \times 25}{\text{Nº PREGUNTAS CONTESTADAS}}$$