



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**DOCTORADO
EN OPTOMETRÍA Y CIENCIAS DE LA
VISIÓN**

**ALTERACIONES EN GLÁNDULAS DE
MEIBOMIO Y SUPERFICIE OCULAR EN
PACIENTES CON DIABETES TIPO 2**

TESIS DOCTORAL

Doctoranda: Sandra Johanna Garzón Parra

Director: Dr. Antonio López-Alemaný

Departamento de Óptica y Optometría y Ciencias de la Visión

Grupo de investigación en Superficie Ocular, Córnea y Lentes de Contacto “Miguel F. Refojo”

Facultad de Física

Universitat de València

Burjassot, Octubre de 2018



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

DOCTORADO
EN OPTOMETRÍA Y CIENCIAS DE LA
VISIÓN

ALTERACIONES EN GLÁNDULAS DE
MEIBOMIO Y SUPERFICIE OCULAR EN
PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

TESIS DOCTORAL

Doctoranda: Sandra Johanna Garzón Parra

Director: Dr. Antonio López-Alemaný

Departamento de Óptica y Optometría y Ciencias de la Visión

Grupo de investigación en Superficie Ocular, Córnea y Lentes de Contacto "Miguel F. Refojo"

Facultad de Física

Universitat de València

Burjassot, Octubre de 2018

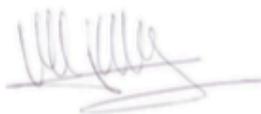
VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA  Facultat de Física
Departament d'Òptica i Optometria i Ciències de la Visió
C/ Dr. Moliner, 50
46100 Burjassot (València), Spain
Tel: (+34) 96 354 4343
Fax: (+34) 96 354 4715

D. Antonio López Alemany, Profesor Titular de Universidad del Departamento de Óptica y de Optometría y Ciencias de la Visión de la Facultad de Física de la Universidad de Valencia.

Certifico:

Que Doña Sandra Johana Garzón Parra, ha realizado bajo mi dirección la presente TESIS DOCTORAL titulada "**Alteraciones en glándulas de Meibomio y superficie ocular en pacientes con diabetes tipo 2**", reuniendo las condiciones necesarias para ser defendida y acceder al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia dentro del Programa de Doctorado en Optometría y Ciencias de la Visión.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Valencia a 11 de Octubre de 2018.



Fdo: Prof. Dr. Antonio López Alemany

Fede y Santi, mis razones suficientes para sonreír

*“No te rindas, que la vida es eso,
continuar el viaje,
perseguir tus sueños,
destrabar el tiempo,
correr los escombros y destapar el cielo..”*

(Extracto de Mario Benedetti)

AGRADECIMIENTOS

La luz de inspiración para lograr el sueño doctoral, han sido Federico y Santiago, quienes me apoyaron y creyeron en este viaje académico que emprendí, a pesar de las ausencias, del permanente circuito de ocupaciones, de los viajes como espacio único de enunciación por mi labor de mujer y académica. Con su corta edad han comprendido que nuestra vida familiar es diferente, única, triangular, tal vez un poco solitaria y permanentemente entre libros, ponencias, geografía sin límite, compromisos y tareas, y el principal acompañante, “el doctorado”, que se convirtió en aliado, otras veces en orgullo y muchas otras en el enemigo de la familia, en forma de “Meibomio diabético”. Pero con su corta edad y gran amor, Santi y Fede me sorprendieron con su sostén, con su convicción y disposición para que su mamá, cumpliera el sueño, sin importar el suyo propio. Gracias hijitos por la motivación y fe, herramientas indispensables que permitieron finalizar este proyecto, que parecía sempiterno.

Mi ejemplo y motivación para hacer realidad este doctorado ha sido mi maestra y amiga Mati, colega brillante, de gran templanza y tenacidad. Ella me invitó a hacer realidad este doctorado a través de la Universidad de Valencia y del profesor Antonio López-Alemany, mi director, quien sin ninguna duda creyó en mí, me apoyó y me ha acompañado de manera incondicional desde el principio al fin. Gracias Mati!!.

Gracias a mi director Antonio por su paciencia y bondad, y principalmente por contribuir a la formación de alto nivel de la optometría más allá de las fronteras españolas. A pesar de este largo camino que hemos recorrido, de los cambios normativos, de la vida misma que me ha puesto en lugares y misiones que no imaginaba, siempre he tenido su palabra paciente y firme, motivándome a encontrar el fin del camino.

Grandes amigos y colegas han contribuido con su voluntad, apoyo y fe para la culminación de esta tesis doctoral. Gracias a mi amigo y profesor Andrés Gené Sampedro, por su generosidad, apoyo permanente, acompañamiento sin límite, y quien me brindó su tiempo y conocimiento para entender la complejidad de los datos, analizar y crear estadísticas, así como escribir los resultados. Pero más que esto, mi amigo Andrés, estuvo siempre conmigo, en cada momento de esta investigación, con una palabra precisa, con un hombro confiable; desde la distancia él estuvo más cerca que todos, pues la amistad no conoce fronteras. Gracias Andrés por tu bondad y sabiduría.

Gracias a mi amiga Mari Carmen Morales, por darme ejemplo de constancia, paciencia y excelencia. Mari Carmen se tomó el tiempo, dedicación y cordura para leer cada línea de este trabajo, con normas, redacción y castellano impecable, y me regaló su cariño para incorporar una gramática sin faltas: Mari Carmen, amiga bondadosa, transparente y generosa, gracias por ayudarme tanto.

Agradezco a Gisuo Díaz Rojo, profesional en estadística y amiga, quien me ayudó a realizar esta tarea de la tesis doctoral, acompañándome con paciencia y entrega, y sin ningún interés más que apoyarme a través de la labor de enseñar. Gracias por enseñarme tanto.

Agradezco a la Universidad de la Salle, Facultad de Ciencias de la Salud, que me brindó su apoyo para realizar el reclutamiento de los pacientes, las evaluaciones clínicas mediante la infraestructura de la clínica y el centro de Tele-optometría. Agradezco a Richie quien siempre estuvo atento a todos los materiales y equipos que utilicé así como a Kelly, Juanita y Paola, tesistas y colaboradoras en las evaluaciones clínicas. Además, reconocer el apoyo que tuve de parte de la vicerrectoría académica de la universidad, a través del hermano Carlos Carvajal, quien con su voluntad, convicción y confianza, me apoyó con una licencia laboral, para dedicarme a los análisis, estadística y a la escritura del documento.

Gracias a todos los pacientes que han querido colaborar voluntaria y desinteresadamente en este estudio porque sin ellos no hubiera sido posible elaborar el trabajo que ha servido de base para esta tesis.

Esta Tesis Doctoral es un logro importante en el camino que he recorrido no solo con los grandes soportes de profesores y amigos de las dos universidades sino también junto al apoyo incondicional que he tenido por parte de mi familia, especialmente de mi padre y Yoli, y de mi tía Lito, que partió sin previo aviso en medio de mi estancia en España, y quien fue y será una luz entre las sombras. A pesar de este

ritmo de locura y actividades incomprendidas, siempre tuve su apoyo sobre mis decisiones.

Para finalizar este espacio de expresión de sentimientos, quiero agradecer a mis amigos permanentes y atemporales, quienes me acompañaron con este proyecto, con solidaridad y sinceridad, inspirándome nuevas ideas y fortaleciéndome con su cariño. Recibí de ustedes un gran soporte, motivación y alerta con las equivocaciones.

A Doud agradezco profundamente por ser parte activa de este camino, y quien además alivió la angustia, lágrimas y marchas difíciles del pasaje. Gracias por brindarme tu apoyo académico, conocimiento, cariño, lealtad , y principalmente por tu sincero corazón.

Este camino ha sido largo, se me ha perdido con el tiempo, se ha nublado con distracciones, obstáculos y también con retos diferentes en el recorrido del mismo, sin embargo he tenido firme y clara la convicción de trabajar por el logro de la meta. Santi y Fede representan mi permanente coraje y resolución ante la vida, pues con ellos comprendí que el amor supera al constante miedo generador de barreras en la vida.

A todos, gracias.

FINANCIACIÓN

Este trabajo de investigación ha sido apoyado por la Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Optometría, Centro de Tele-optometría, de la Universidad de la Salle, Bogotá Colombia.

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Artículos enviados a publicación

Garzón Parra, SJ; López-Aleman, A; Torres, JC; Lafosse, E. Clinical features in ocular surface of diabetic patients. Expert review of ophthalmology. Created: 13-Dec-2017; submitted:16-Mar-2018.

Garzón Parra, SJ; López-Aleman, A; Gené-Sampedro, A. Correlation between type 2 diabetes, dry eye and Meibomian Gland Dysfunction. Journal of Optometry. Created 14-Jun-2018; submitted 15-Jun-2018.

Presentaciones en congresos y resúmenes publicados

16-17/10/2015 *Garzón Parra, SJ; López-Aleman, A. Treatment of Meibomian Gland dysfunction in contact lenses users with TTO. 45 ECLSO European contact lens and ocular surface congress Izmir, Turquía.*

14 -16/08/2015 *Garzón Parra, SJ; Abordaje integral en la enfermedad de superficie ocular. Primer congreso mundial de optometria. WCO-FEDOPTO Medellín Colombia.*

07-10/09/2016 *Garzón Parra, SJ; López-Aleman, A. Clinical features of Meibomian Gland dysfunction in patients with diabetes type 2. TFOS, DEWS II, Montpellier, Francia. Abstract Book Tear Film & Ocular Surface Society.*

07-10/09/2016 *Garzón Parra, SJ; López-Aleman, A. Correlation between lipid layer pattern by interferometry and symptoms in patients diabetics with meibomian gland dysfunction.* TFOS, DEWS II, Montpellier, Francia. Abstract Book Tear Film & Ocular Surface Society.

04-06/08/2017 *Garzón Parra, SJ; López-Aleman, A. Meibomian gland dysfunction in patients with type 2 diabetes: symptoms and clinical features.* XVI Congreso Internacional de Optometría, Fedopto 2017. Bogotá-Colombia.

29-31/03/2018 *Garzón Parra, SJ; Methods in clinical diagnosis meibomian gland dysfunction and dry eye.* CIO 2018, Fedopto. Orlando, Florida, USA. Course accredited by ARBO (association of regulatory boards of Optometry) COPE ID 56729-AS.

13-15/04/2018 *Garzón Parra, SJ; López-Aleman, A. Diabetes tipo 2 y Disfunción de glándulas de Meibomio.* OPTOM 2018, Madrid, España, Abril 2018. Abstract publicado en libro de resúmenes OPTOM'18 ID 1783.

01-03/05/2018 *Garzón Parra, SJ; López-Aleman, A. Effects of type 2 Diabetes on Meibomian glands, ocular surface and tear function.* ARVO, Honolulu Hawaii, USA. Abstract book. Posterboard C0307.

ABREVIATURAS

ADDE: ojo seco por deficiencia acuosa (Aqueous Tear-Deficient Dry Eye)

DEP: defectos epiteliales persistentes

DEWS: taller internacional sobre ojo seco (Dry Eye Workshop)

DGM: disfunción de glándulas de Meibomio

DHT: dihidrotestosterona

DM: diabetes mellitus

DM2: diabetes mellitus tipo II

EDE: ojo seco evaporativo (Evaporative Dry Eye)

GM: glándulas de Meibomio

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HDL: lipoproteínas de alta densidad (High Density Lipoproteins)

Ig: inmunoglobulina

LDL: aumento en las lipoproteínas de baja densidad (Low Density Lipoproteins)

LH: lámpara de hendidura

mg/dL: miligramo por decilitro

mg/mL: miligramo por mililitro

MGYLS: glándulas de Meibomio con secreción líquida (Meibomian Glands Yielding Liquid Secretion)

mOsm/L: miliosmoles por litro

MUC: mucina

NEI-VFQ-25: cuestionario de función visual elaborado por el NEI (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25)

NIBUT: tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (Non Invasive Break-Up Time)

OCT: tomografía de coherencia óptica (Optical Coherence Tomography)

OM: orificios meibomianos

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSDI: índice de la enfermedad de la superficie ocular (Ocular Surface Disease Index)

PL: película lagrimal

PLI: patrón lipídico interferencial

PLL: película lagrimal lipídica

PRTT: test del hilo de algodón con rojo de fenol (Phenol Red Thread Test)

ROS: oxígeno reactivo

Sg: segundos

SO: superficie ocular

SOD: superóxido dismutasa

SOS: síndrome de ojo seco

SREBP: proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (Sterol Regulatory Element–Binding Proteins)

T-BUT: tiempo de ruptura lagrimal (Tear Break-Up Time)

TFL: capa lipídica de película lagrimal (Tear Film Lipid Layer)

TMH: altura del menisco lagrimal (Tear Meniscus Height)

TMA: área transversal del menisco lagrimal (Tear Meniscus Area)

TMR ó TMC: curvatura del menisco lagrimal (Tear Meniscus Radio-Tear Meniscus Curvature)

UFL: unidad funcional lagrimal

VFQ 25: ver NEI-VFQ-25

ÍNDICES

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Clasificación del ojo seco TFOS DEWS II	32
Figura 2: Escala de graduación del daño de la superficie ocular	39
Figura 3: Patofisiología de la DGM.	55
Figura 4: Doble círculo vicioso de la patogénesis de la DGM.....	57
Figura 5: Estrategias terapéuticas para DGM.....	58
Figura 6: Clasificación de DGM	59
Figura 7: Meibografía de las GM.	68
Figura 8: Diseño muestral de la investigación	93
Figura 9: Altura del menisco lagrimal.....	103
Figura 10: Interferometría de lípidos.....	104
Figura 11: NIBUT	108
Figura 12: Prueba del hilo rojo de Fenol.....	109
Figura 13: Escala Van Bijsterveld para integridad corneal.....	110
Figura 14: Fotografía patrón lipídico interferencial	135
Figura 15: Fotografía NIBUT	137

Figura 16: Fotografía tinción con verde de Lisamina 142

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Hallazgos clínicos ojo seco .	35
Tabla 2: Composición lipídica de la película lagrimal .	50
Tabla 3: Grado de desplazamiento de la línea de Marx.	64
Tabla 4: Graduación de la expresión meibomiana.	65
Tabla 5: Fase de la DGM.	70
Tabla 6: Correlación entre niveles de glucemia y HbA1c.	75
Tabla 7: Secuencia de pruebas diagnósticas realizadas.	96
Tabla 8: Escala de calificación OSDI.	97
Tabla 9: Criterios de clasificación con la puntuación OSDI.	99
Tabla 10: Patrón de calificación del VFQ-25.	102
Tabla 11: Patrón lipídico interferencial. Escala de Guillón.	106
Tabla 12: Criterios diagnóstico SOS por grados de severidad.	114
Tabla 13: Criterios de clasificación de DGM.	115
Tabla 14: Criterios de clasificación grados de severidad DGM.	116
Tabla 15: Resultados de ojo seco por grados de severidad	123

Tabla 16: Resultados de clasificación de DGM	124
Tabla 17: Grados de severidad DGM.....	125
Tabla 18: Distribución por edad.....	127
Tabla 19: Distribución de valores de HbA1c	128
Tabla 20: Distribución de valores de glucemia	129
Tabla 21: Distribución de sintomatología con test de OSDI.....	130
Tabla 22: Resultados OSDI en participantes con DGM	131
Tabla 23: Resultados VFQ-25.....	132
Tabla 24: VFQ-25 en participantes con DGM.....	133
Tabla 25: TMH, obtenida con OCT	134
Tabla 26: TMH con OCT en participantes con DGM.....	134
Tabla 27: PLI obtenido con interferometría.....	136
Tabla 28: NIBUT	136
Tabla 29: NIBUT en participantes con DGM	137
Tabla 30: Test de hilo rojo de fenol	138
Tabla 31: Tinción con fluoresceína.....	138

Tabla 32: Tinción con verde de Lisamina	139
Tabla 33: Severidad tinción con verde lisamina.....	141
Tabla 34: Puntuación media de tinción con verde lisamina	141
Tabla 35: Media de la tinción con lisamina verde en DGM.....	142
Tabla 36: Línea de Marx	143
Tabla 37: Línea de Marx media por grupo de participantes.....	144
Tabla 38: Grados de viscosidad del meibum	145
Tabla 39: Valor medio de viscosidad del meibum	146
Tabla 40: Expresibilidad media del meibum por grupos.....	146
Tabla 41: Grados de expresibilidad del meibum por grupos	147
Tabla 42: Queratinización de los orificios meibomianos	148
Tabla 43: Queratinización en DGM	148
Tabla 44: Resumen prueba de hipótesis	150
Tabla 45: Correlaciones entre variables – Parte 1-.....	151
Tabla 46: Correlaciones entre variables – Parte 2-.....	152
Tabla 47: Correlaciones en diabéticos.....	157

Tabla 48: Correlaciones en el grupo control	158
Tabla 49: Rango de edades entre grupos participantes	168
Tabla 50: Descriptores en menores de 60 años	171
Tabla 51: Descriptores en participantes de 60 a 64 años	172
Tabla 52: Descriptores en participantes de 65 años o más.....	173
Tabla 53: Significancia entre rangos de edad.....	174

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución según grados de severidad DGM	125
Gráfico 2: Distribución por edad	127
Gráfico 3: Tinción con lisamina verde en DGM	142
Gráfico 4: Correlación OSDI y viscosidad DM2	161
Gráfico 5: Correlación viscosidad y tinción con lisamina DM2	162
Gráfico 6: Correlación NIBUT y línea de Marx DM2	163
Gráfico 7: Correlación NIBUT y línea de Marx controles	164
Gráfico 8: Correlación NIBUT y tinción corneal DM2	165
Gráfico 9: Correlación TMH y tinción corneal DM2.....	166
Gráfico 10: Correlación TMH y tinción corneal controles	166
Gráfico 11: Hallazgos según rango de edad en DM.....	170
Gráfico 12: Hallazgos según rango de edad en grupo control.....	170

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	IX
FINANCIACIÓN	XIII
DIVULGACIÓN CIENTÍFICA	XV
ABREVIATURAS	XVII
ÍNDICES	1
ÍNDICE DE FIGURAS	3
ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	9
TABLA DE CONTENIDO	11
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 SUPERFICIE OCULAR Y OJO SECO	21
1.1.1 Superficie ocular	21
1.1.2 Estructura lagrimal	21
1.1.3 Ojo Seco	29
1.1.3.1 Clasificación de la enfermedad de ojo seco	30
1.1.3.2 Diagnóstico de ojo seco.....	34
1.2 DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS DE MEIBOMIO	46

1.2.1 Anatomía de las glándulas de Meibomio.....	47
1.2.2 Producción de meibum	48
1.2.3 Patogénesis de la disfunción de las glándulas de Meibomio ..	52
1.2.4 Clasificación de disfunción de las glándulas de Meibomio....	58
1.2.4.1 DGM con secreción baja o hiposecreción	59
1.2.4.2 DGM con secreción elevada o hipersecreción	60
1.2.5 Diagnóstico clínico de la DGM	60
1.2.5.1 Síntomas.....	61
1.2.5.2 Signos.....	61
1.2.6 Examen del patrón lipídico interferencial.....	65
1.2.7 Meibografía.....	67
1.2.8 Resumen diagnóstico para la clasificación clínica.....	68
1.3 DIABETES.....	71
1.3.1 Epidemiología	71
1.3.2 Enfermedad diabética.....	72
1.3.3 Diabetes, ojo seco y DGM.....	75
1.3.3.1 Enfermedad de superficie ocular y diabetes	75
1.3.3.2 DGM y diabetes	77

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE ESTUDIO Y OBJETIVOS ...	81
2.1 JUSTIFICACIÓN	83
2.2 HIPÓTESIS DE ESTUDIO	86
2.3 OBJETIVOS	87
2.3.1 Objetivo General	87
2.3.2 Objetivos Específicos	87
3. MATERIAL Y MÉTODOS	89
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	91
3.2 MUESTRA	92
3.2.1 Criterios de inclusión y de exclusión	93
3.2.1.1 Criterios de inclusión grupo de pacientes	93
3.2.1.2 Criterios de inclusión grupo de controles	94
3.2.1.3 Criterios de exclusión grupo de pacientes y controles	94
3.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	95
3.3.1 Sintomatología relacionada con ojo seco	97
3.3.1.1 Cuestionario OSDI	97
3.3.1.2 Cuestionario función visual VFQ-25	99
3.3.2 Altura del menisco lagrimal con OCT	101

3.3.3 Examen del patrón lipídico interferencial.....	104
3.3.4 NIBUT (Non invasive Break Up Time).....	107
3.3.5 Test del hilo de algodón con rojo de fenol.....	108
3.3.6 Determinación de la integridad de la córnea (tinción).....	109
3.3.7 Tinción conjuntival con verde de lisamina	110
3.3.8 Desplazamiento línea marginal palpebral. Línea de Marx ...	111
3.3.9 Secreción meibomiana	112
3.4 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	114
3.4.1 Clasificación del ojo seco de acuerdo al grado de severidad	114
3.4.2 Clasificación de DGM	114
3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	117
4. RESULTADOS	119
4. 1 RESULTADOS SEGÚN CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	121
4.1.1 Criterios de clasificación de ojo seco.....	121
4.1.2 Criterios de clasificación DGM	124
4. 2 RESULTADOS DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS	126
4.2.1 Grupos muestrales.....	126
4.2.2 Edad	126

4.2.3	Tiempo de evolución de la diabetes	128
4.2.4	Hemoglobina	128
4.2.5	Glucemia	129
4.2.6	Sintomatología	129
4.2.7	Calidad de vida.....	131
4.2.8	Altura del menisco lagrimal con OCT	133
4.2.9	Patrón lipídico interferencial/PLI.....	135
4.2.10	NIBUT.....	136
4.2.11	Medida de la secreción lagrimal con test de hilo rojo fenol	138
4.2.12	Test de integridad corneal – tinción con fluoresceína.....	139
4.2.13	Tinción con verde lisamina	140
4.2.14	Desplazamiento margen palpebral– línea de Marx	143
4.2.15	Secreción meibomiana	144
4.3	CORRELACIONES	149
4.3.1	Correlaciones de Glucemia y HbA1c.....	153
4.3.2	Correlaciones de OSDI y VFQ-25	154
4.3.3	Correlaciones de tinción conjuntival con verde de lisamina.	154
4.3.4	Correlaciones de línea de Marx.....	154

4.3.5	Correlaciones de tinción corneal con fluoresceína	155
4.3.6	Correlaciones de TMH.....	156
4.3.7	Correlaciones por grupo de participantes	159
4.3.7.1	Correlaciones de años de evolución de la diabetes	159
4.3.7.2	Correlaciones de HbA1c	160
4.3.7.3	Correlaciones de OSDI	160
4.3.7.4	Correlaciones de verde de lisamina	161
4.3.7.5	Correlaciones de línea de Marx	162
4.3.7.6	Correlaciones de tinción corneal con fluoresceína	164
4.3.7.7	Correlaciones de TMH.....	165
4.4	RESULTADOS SEGÚN EDAD	168
5.	DISCUSIÓN.....	177
5.1	DE LA METODOLOGÍA.....	179
5.2	DE LOS RESULTADOS	183
5.3	DIFICULTADES Y POSIBILIDADES PARA CONTINUAR EL TRABAJO	197
6.	CONCLUSIONES	203
6.1	CONCLUSIONES FINALES	205

7.BIBLIOGRAFÍA	207
7.1 REFERENCIAS	209
8.ANEXOS	229
8.1 ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	231
8.2 ANEXO 2: FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS.....	233
8.3 ANEXO 3: CUESTIONARIO OSDI	235
8.4 ANEXO 4: CUESTIONARIO FUNCION VISUAL VFQ-25	237

1. INTRODUCCIÓN

1.1 SUPERFICIE OCULAR Y OJO SECO

1.1.1 Superficie ocular

La superficie ocular/SO es una unidad anatómica y funcional, formada por la conjuntiva, limbo esclerocorneal, epitelio de la córnea y película lagrimal (1); estas estructuras tienen estrecha relación con el tejido epitelial glandular de la conjuntiva y párpados, así como las glándulas lagrimales tanto principal como accesorias y su sistema de drenaje, las glándulas de Meibomio/GM y las pestañas con su asociación con las glándulas de Moll y las de Zeiss (2).

Las estructuras que forman la superficie ocular están interconectadas a través de un epitelio continuo, con influencia de los sistemas nervioso, vascular, inmune y endocrino, formando así, la denominada **unidad funcional lagrimal/UFL** (3).

Esta unidad funcional controla la producción y equilibrio de los componentes de la película lagrimal, y responde a influencias ambientales, endocrinológicas y corticales y su función general es conservar la integridad de la película lagrimal y mantener la transparencia de la córnea (4) (5) (6), mediante humectación, oxigenación, nutrición y eliminación de materiales de desecho que pueden alterar su correcto funcionamiento (6) (7).

Un aspecto importante de la UFL es el papel de los impulsos sensoriales en el mantenimiento del flujo lagrimal (7) (8) que a través de las vías nerviosas aferentes y eferentes, contribuyen al mantenimiento de la

integridad corneal. La enfermedad o daño de cualquiera de los componentes de la unidad funcional lagrimal puede desestabilizar la película lagrimal y causar el ojo seco.

Este sistema de unidad funcional lagrimal denominado **Sistema de superficie ocular** (7), está compuesto por “*el epitelio húmedo superficial y glandular de la córnea, la conjuntiva, la glándula lagrimal, las glándulas lagrimales accesorias, el conducto nasolagrimal y la glándula de Meibomio, y sus matrices apical y basal, unidos como en un sistema funcional tanto por la continuidad del epitelio, por inervación, como por los sistemas endocrino e inmune*”.

La integridad de la superficie ocular, depende del equilibrio funcional de las estructuras y de la señalización nerviosa para modular la función secretora e inmunidad local; por ello cualquier alteración en las estructuras, desencadenará respuestas inadecuadas principalmente incremento de osmolaridad (9). Los nervios corneales proporcionan un rango de modalidades de entrada aferentes tales como dolor (nociceptor), mecanorecepción y temperatura (termorreceptor) (10), que producen respuestas de parpadeo y estímulos aferentes para la producción de secreción lagrimal desde las glándulas lagrimales a través de inervación secretora parasimpática; esta transmisión señala respuestas a las glándulas lagrimales (principal, palpebral y accesoria), las células caliciformes y glándulas de Meibomio (10) y adapta la secreción y composición de lágrimas a los desafíos ambientales.

La **película lagrimal (PL)** es una estructura altamente especializada que cubre la porción anterior de la conjuntiva y de la córnea, siendo esencial para mantener el sistema visual íntegro y funcional (7). Clásicamente se describe como una estructura trilaminar compuesta por una capa lipídica, una capa acuosa y una capa mucínica, donde cada una de ellas tiene una función específica en la formación y estabilidad de la película lagrimal (9). Este sistema se puede diferenciar en tres componentes: sistema secretor, sistema de distribución y sistema excretor (11).

En la definición del taller internacional sobre ojo seco/DEWS 2, la película lagrimal es una estructura compleja diseñada para cubrir y proteger el segmento anterior del ojo (porción anterior de la conjuntiva y la córnea), así como la superficie refractiva del ojo, esencial para mantener la integridad del sistema visual (12). Además, proporciona funciones mecánicas y un entorno defensivo para las estructuras de la superficie ocular.

El concepto clásico la describe como una estructura trilaminar compuesta por una capa lipídica más externa, una capa acuosa y una capa de mucina más interna, cada una de las cuales tiene una función específica en su formación y estabilidad (13), pero en el concepto actual se acepta que las capas acuosas y de mucina forman un gel mucoacuoso, proporcionando una mayor gradiente de mucinas desde la capa acuosa hacia el epitelio (12) y la capa externa oleosa cumple una función especial en la estabilidad lagrimal. La película lagrimal se extiende en el fórnix, bajo los párpados, en la película preocular, y los meniscos

lagrimales (de los párpados inferior y superior), con un espesor de alrededor de 2-5.5 μm sobre el área corneal (14).

Las lágrimas, desde su formación hasta su evacuación, implican tres componentes principales: el sistema secretor, el sistema de distribución y el sistema excretor (13).

El sistema secretor está formado por la glándula lagrimal principal, glándulas lagrimales accesorias de Wolfring y Krause, células caliciformes, glándulas ciliar de Moll y Zeis, y las glándulas de Meibomio de la placa tarsal (13). Las glándulas lagrimales principales y accesorias secretan la mayor cantidad de fase acuosa lagrimal, con una contribución menor mucinoacuosa secretada por las células goblet de la conjuntiva (15). Las glándulas de Meibomio, Zeis y Moll producen lípidos que forman la capa lipídica (16) (17), y las células Goblet presentes en el epitelio conjuntival producen mucinas, que forman la fase mucínica de la lágrima (2).

El sistema de distribución está compuesto por los párpados, cuya función principal es distribuir la lágrima y mezclar todos sus componentes a través del parpadeo y volverlos a redistribuir sobre la superficie ocular expuesta (3). Este es un proceso de dos pasos después del parpadeo (10), que consiste en la atracción de lágrimas sobre la córnea por flujo capilar a través del movimiento de los párpados superiores que forma presión hidrostática negativa en el menisco lagrimal formador. El segundo paso, debido a la presión negativa, consiste en que la capa lipídica se extiende e integra con más lágrimas

para estabilizar la película. En la medida en que se adelgace la capa lipídica, se evapora la lágrima (18) (19).

El sistema excretor está formado por los canalículos superiores e inferiores, los puntos, sacos y conductos lacrimonasales; tiene la función de favorecer el drenaje lagrimal, ya que una vez formada la PL, se esparce por medio del parpadeo y luego se elimina por medio de los canalículos lagrimales superior e inferior, el canalículo común y el saco lagrimal, hacia el conducto lacrimonasal (13). Las lágrimas ayudan a proteger la superficie corneal mientras se mantiene la hidratación del epitelio corneal y se reducen las fuerzas de fricción, mientras que el parpadeo favorece la humectación continua de la superficie ocular que se extiende en la superficie ocular (6).

1.1.2 Estructura lagrimal

El modelo clásico de la PL, describe una estructura trilaminar (9) formada por una capa lipídica externa (0.1 – 0.05 μl), una capa acuosa intermedia (7 μl) y una capa mucínica (0.02 – 0.04 μl) (5) (9). Actualmente se admite que la película lagrimal es un complejo sistema, en donde las capas acuosa y mucosa se integran, formando un fluido lagrimal con consistencia gelatinosa y gran concentración de mucinas en la zona cercana a la córnea.

La capa lipídica es producida por las glándulas de Meibomio situadas en la conjuntiva tarsal superior (25 - 31 glándulas) e inferior (20 - 26 glándulas) (20). Ésta es la capa más delgada de la película lagrimal (0.05 – 0.1 μm) y tiene la función de evitar la evaporación lagrimal. Para ello,

la película lipídica está formada por una zona anterior o externa que está en contacto con el aire y está constituida por lípidos hidrofóbicos no polares, específicamente por ésteres de colesterol, ceras y triglicéridos (18) responsables de la reducción de la evaporación de la lágrima (20). La capa lipídica posterior está formada por lípidos polares, ácidos grasos libres y fosfolípidos, y está en contacto con la capa acuosa. De esta manera, los lípidos de alta polaridad que forman esta fase (fosfolípidos, glicolípidos y esfingolípidos) facilitan la extensión de la capa lipídica hidrofóbica (fase externa) sobre la capa acuosa hidrofílica de la lágrima (18) El efecto mecánico de parpadeo, no solo contribuye con la secreción lipídica desde las glándulas de Meibomio, sino que además extiende e integra los componentes lipídicos e incrementa el espesor de la película lagrimal (16).

La capa acuosa es producida por los acinos de las glándulas lagrimales y por las mucinas solubles secretadas por las células goblet (9) (21) proporcionando una superficie con calidad óptica (22). La secreción acuosa se origina en la glándula lagrimal principal, situada en el ángulo súpero-temporal de la órbita, y las glándulas lagrimales accesorias de Krause y Wolfring (23). La capa acuosa es considerada la capa principal de la película lagrimal (13) representando más del 98% de su espesor (7 μm) (7). Se compone por electrolitos, proteínas, enzimas y metabolitos. Contiene proteínas antibacteriales (lisozima y lactoferrina), albúmina, lipocalina, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento nervioso, inmunoglobulinas/Ig, principalmente la IgA, considerada la primera línea de defensa de la superficie ocular; la fase acuosa también

presenta glucosa, glucógeno y oxígeno, que proveen de nutrientes a la córnea avascular (23) (24). La lipocalina juega un papel fundamental en la zona de transición lipídica posterior, con la propia fase acuosa, ya que se une a los lípidos polares formando una interfase que favorece estabilidad en la PL (16).

El factor de crecimiento epidérmico/ EGF y factor de crecimiento transformado beta-TGFB-1, presentes en la fase acuosa, mantienen la homeóstasis y promueven la renovación de las células epiteliales de la superficie corneal (25). También se ha encontrado que la glándula lagrimal secreta varias citoquinas como la interleuquina 1, y el factor de necrosis tumoral, marcadores inmunológicos fundamentales, que mantienen el equilibrio de la SO y su protección (7) (26).

La capa de mucina está compuesta por mucinas transmembrana y mucinas secretoras, que pueden formar gel o no. Las mucinas son producidas en las células goblet de la conjuntiva y forman un gel denominado capa mucinosa (27) que representa aproximadamente el 0.2% del total de la película lagrimal con un espesor entre 0.02 y 0.04 μm (27). Estas mucinas son glicoproteínas que contienen carbohidratos y su función es favorecer la extensión de la PL sobre la superficie ocular para mantenerla estable, mediante la disminución de la tensión superficial de la misma, proporcionando humectabilidad de la superficie ocular y formando el glicocáliz (23).

La capa de mucina está compuesta por mucinas transmembrana y mucinas secretoras, que pueden formar gel o no (28) Las mucinas transmembrana mantienen la hidratación de la superficie ocular y

principalmente se conocen las MUC1, MUC4 y MUC16 que proporcionan lubricación y crean una interfase antiadhesiva entre el epitelio conjuntival bulbar y tarsal y el corneal, durante el parpadeo (28) y son las mucinas que componen el glicocáliz. Las mucinas secretoras formadoras de gel son MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 y MUC19 siendo la MUC5AC la más abundante, distribuyéndose en la fase acuosa, permitiendo la transición entre ésta y el glicocáliz.

Las mucinas de gel tienen gran capacidad de unión al agua y, por lo tanto, transforman las lágrimas acuosas en un gel mucoacético que constituye el volumen principal de la película lagrimal preocular y mantiene la humedad en la superficie ocular (10). Las mucinas también tienen una función lubricante en el parpadeo que es importante para los movimientos del globo ocular y para la protección del ojo, ya que su unión a inmunoglobulinas tipo A/IgA, proteínas antimicrobianas y péptidos sirve como un componente integral del sistema de vigilancia de la superficie ocular.

La liberación de la mucina secretora, MUC5AC, puede ser inducida por la estimulación nerviosa parasimpática (29) a través de los neurotransmisores de acetilcolina y péptido intestinal vasoactivo (VIP) que estimulan la secreción de células caliciformes conjuntivales. Además, se han estudiado los receptores purinérgicos P2Y2 de las células goblet, que son activados por nucleótidos como el ATP y el uridina trifosfato (UTP), para estimular la secreción de mucina de las células goblet en la conjuntiva al igual que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (10).

1.1.3 Ojo Seco

En el 2007, el International Dry Eye Workshop (DEWS) define el síndrome de ojo seco como *“enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película, provocando daño potencial en la superficie, coexistiendo con un incremento de la osmolaridad y de los componentes inflamatorios de la superficie ocular”* (7).

El TFOS DEWS II en el año 2017, ha redefinido el concepto así: *“El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de homeostasis de la película lagrimal, y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, inflamación y daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos”* (12).

Este trastorno crónico, inflamatorio y progresivo, compromete el sistema de superficie ocular, produciendo daño en los epitelios glandulares de la superficie conjuntival y corneal, así como efectos inflamatorios que causan gran cantidad de sintomatología (7), pero principalmente la pérdida de la homeóstasis de la película lagrimal puede surgir a partir de una multitud de factores que abarcan las anomalías del párpado y del parpadeo, además de las deficiencias de la superficie ocular o del componente lagrimal (12).

Estos cambios pueden inducir inestabilidad de la película lagrimal focal o global y la hiperosmolaridad lagrimal en respuesta a la evaporación excesiva de la superficie ocular, y se consideran puntos de entrada significativos que contribuyen a la patogénesis y la perpetuación de un ciclo de eventos, o "círculo vicioso", en el ojo seco (12).

La hiperosmolaridad es un estímulo nocivo que produce dolor nociceptivo en respuesta al daño tisular local por la estimulación de los nociceptores corneales, que transmiten información de "dolor" somato-sensorial al sistema nervioso central (30).

1.1.3.1 Clasificación de la enfermedad de ojo seco

La clasificación clásica del ojo seco propuesta por el subcomité de diagnóstico y clasificación del DEWS (7) incluye ojo seco por deficiencia de secreción acuosa y evaporativo. Sin embargo en la nueva clasificación se aclara que la coexistencia de deficiencias en la cantidad y calidad de la lágrima son frecuentes como resultado de la naturaleza cíclica y autopertuante del ojo seco. Una vez que un individuo ingresa al "Círculo Vicioso", independientemente del punto de entrada, la inestabilidad, hiperosmolaridad e inflamación de la película lagrimal resultan en un cambio adverso adicional, a menudo eliminando la distinción entre etiologías subyacentes deficientes y evaporativas (12).

La clasificación actual TFOS DEWS II mantiene los aspectos de ojo seco acuodeficiente y evaporativo, con gran énfasis en la asociación entre el componente evaporativo y la disfunción de la glándula de Meibomio asociada que impacta predominantemente sobre la función

del lípido lagrimal (12). Además se intenta eliminar cualquier percepción de exclusividad en la clasificación del ojo seco al indicar en el sistema que los diagnósticos de déficit acuoso y ojo seco evaporativo existen conjuntamente y no como entidades separadas.

El ojo seco por deficiencia de secreción acuosa conocido como ADDE por sus siglas en inglés, puede estar asociado al síndrome de Sjögren, principalmente con presentación simultánea en algunas enfermedades sistémicas como artritis reumatoidea, poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, esclerosis múltiple. El ojo seco acuodeficiente no Sjögren, se presenta en deficiencia lagrimal intrínseca o deficiencia, ablación o alteración congénita glandular; es común la presentación de ADDE relacionada con daños en la unidad funcional lagrimal, como bloqueos en el reflejo aferente, daños en el nervio trigémino, anestesia tópica, cirugía refractiva, queratitis neurotrófica y alteración en los estímulos nerviosos parasimpáticos glandulares. Otras causas descritas en el informe DEWS II, incluyen diabetes mellitus, envejecimiento, antecedentes de enfermedades virales y exposición a radiación (10).

El ojo seco evaporativo, conocido como EDE por sus siglas en inglés, se caracteriza por la pérdida, alteración o deficiencia de la capa lipídica, que genera evaporación de la capa acuosa, y puede estar relacionado con alteraciones en la producción de lípidos desde las glándulas de Meibomio. Se asocia principalmente a DGM ya sea obstructiva cicatrizal o no, a blefaritis y enfermedades sistémicas como dermatitis por rosácea, seborrea, atópica, ictiosis y psoriasis (10). El ojo seco

evaporativo es muy común e incluye también la asociación con conjuntivitis alérgicas, avitaminosis A, alteraciones en el parpadeo que reducen el tiempo de ruptura de la película lagrimal (10).

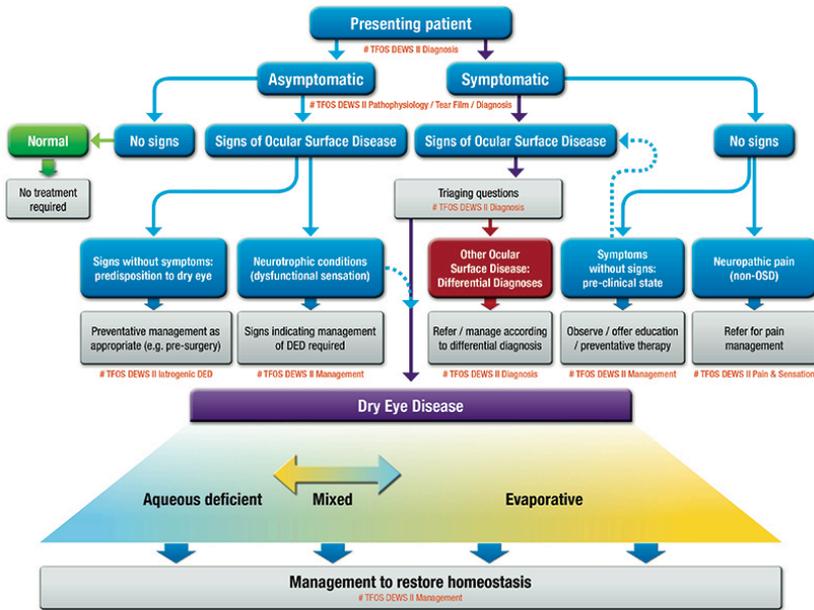


Figura 1: Clasificación del ojo seco TFOS DEWS II (12)

La figura 1 representa un algoritmo de decisión clínica, que empieza con la evaluación de los síntomas, seguida de una revisión en busca de signos de enfermedad en la superficie ocular. En ojo seco presenta tanto síntomas como signos, y se puede diferenciar de otras enfermedades oculares con el uso de preguntas de evaluación y pruebas auxiliares. Los pacientes sintomáticos sin signos clínicos demostrables no están comprendidos en el grupo de la enfermedad, sino que se diferencian en ojo seco preclínico o dolor neuropático (enfermedad no de la superficie ocular). A la inversa, los pacientes asintomáticos que muestran signos

se diferencian en pacientes con una mala sensibilidad corneal o aquellos con signos prodrómicos, que están en riesgo de desarrollar la enfermedad manifiesta con el tiempo o por provocación, por ejemplo después de cirugía oftálmica. La parte inferior de la figura representa la clasificación etiológica y resalta las dos categorías predominantes y que no se excluyen mutuamente: el ojo seco por déficit acuoso (ADDE) y el ojo seco evaporativo (EDE).

El sistema de clasificación de la figura 1 describe un sistema basado en las etiologías predominantes mencionadas del déficit acuoso y el ojo seco evaporativo, siendo este último el más frecuente en la actualidad (12). La presentación clínica de ojo seco acuodeficiente o evaporativo puede ser independiente, pero a medida que progresa la enfermedad, es más probable que ambos componentes se hagan evidentes clínicamente.

De esta manera, el concepto actual reconoce que los dos subtipos de ojo seco pueden coexistir y este es el caso en el síndrome de Sjögren, donde la deficiencia lagrimal con frecuencia coexiste con DGM haciendo el diagnóstico a veces difícil. La cronicidad de la enfermedad ADDE reduce el espesor de la película lagrimal produciendo EDE, mientras que la cronicidad de EDE, por deterioro del nervio corneal aferente, puede disminuir la sensibilidad corneal y conducir a un ADDE secundario (10).

Dado lo anterior, las clasificaciones descritas basadas en los estudios de Bron et al, solo aplicarían para estados iniciales de ojo seco, pues en los

estadios crónicos coexiste la evaporación lagrimal y deficiencia acuosa (10).

En la tabla 1, se observa el esquema propuesto por el DEWS, que asocia el mayor grado de severidad con síntomas incapacitantes, y hallazgos en superficie ocular como inyección conjuntival, desepitelización corneal y conjuntival, alteraciones en las glándulas de meibomio y reducción marcada en funciones lagrimales como estabilidad lipídica (TBUT) y cantidad de secreción (Schirmer).

1.1.3.2 Diagnóstico de ojo seco

La metodología de diagnóstico recomendada por el DEWS, sugiere el inicio de valoración de la sintomatología a través de cuestionarios estructurados y validados, que incluyan preguntas relacionadas con edad y sexo del paciente, y síntomas específicos y su frecuencia; posterior a esto, las pruebas clínicas deben iniciar por la medida de la ruptura de la película lagrimal a través del test de BUT, la graduación de la tinción de la superficie ocular con fluoresceína y filtro amarillo, la prueba de Schirmer I, la observación de las GM y su expresibilidad (31).

Grados de severidad en el ojo seco	Valor normal	Leve	Moderado	Severo
OSDI	0 - 12	13 - 22	23 - 32	> 33
FBUT (sg) Fluoresceína	0 - 10	<= 10	<= 6	< 5
NIBUT (sg) (no invasivo)	0 - 10	<= 10	<= 6	< 5
Osmolaridad (mOsm/L)	302.2 ± 8.3	315.0 ± 11.4		336.4 ± 22.3
Hiperemia conjuntival (Efron)	0 - 1	2	3	4
Tinción conjuntival verde lisamina (puntos)	0 - 9	10 - 32	33 - 100	> 100
Tinción corneal fluoresceína (puntos)	0	1 - 5	6 - 30	>30
Pliegues de la conjuntiva bulbar paralelos al margen palpebral LIPCOF	0	1	2	3
Schirmer (mm/5 min)	Variable	<= 10	<= 5	<=2
Epiteliopatía en limpiabrisas (lid wiper epitheliopathy LWE) (área horizontal de tinción en mm)	< 2	2 - 4	5 - 9	> 10

Tabla 1: Algunos hallazgos para diagnosticar ojo seco según grado de severidad según DEWS 2 (32)

El nuevo consenso de metodologías para el diagnóstico del ojo seco incluye las técnicas descritas en el informe anterior (31), y se recomiendan pruebas diagnósticas de "marcador de homeostasis", ya que el subcomité de Definición y Clasificación de TFOS DEWS II incluyó la "inestabilidad de la película lagrimal" como parte esencial de la definición (32). Es así como la alteración de la estabilidad de la película lagrimal representa un criterio diagnóstico fundamental para detectar la anormalidad de la película lagrimal.

Cuestionarios

El cuestionario de ojo seco de McMonnies, fue el primero en reportarse en 1986 (33) y es muy específico para la detección del síndrome, tanto en la sintomatología como en las causas más frecuentes. Otro cuestionario muy conocido y recomendado por el DEWS es la medida del índice de la enfermedad de la superficie ocular (OSDI), que es un instrumento validado para medir la severidad del ojo seco (normal, leve, moderado y severo) y el efecto sobre la función visual (34). Tiene 12 preguntas clasificadas que miden la función visual, síntomas oculares (sensibilidad a la luz, sequedad, dolor) y factores ambientales.

Otros cuestionarios utilizados con frecuencia, son el de Donate (35), Schein (36) y muchos más, en los que vale la pena destacar el diseñado por el National Eye Institute *Visual Function Questionnaire (NEI – VFQ-25)* (37) que mide el impacto del ojo seco en la calidad de vida de los pacientes, a través de 25 preguntas que determinan el estado general de salud del paciente, el estado visual y el impacto de su estado en las actividades diarias. Según el DEWS, este cuestionario evalúa el efecto

del ojo seco sobre la calidad de vida de los pacientes, correlacionando frecuencia e intensidad de la sintomatología con la cronicidad de la enfermedad sobre sus actividades cotidianas (7).

La exploración clínica

Se debe realizar a través del examen de lámpara de hendidura observando las características anatómicas de la superficie ocular, comenzando por los anexos, párpados, borde palpebral, pestañas, puntos lagrimales, conjuntival tarsal y bulbar, fornix superior e inferior y glándulas de Meibomio; se debe identificar la presencia de signos inflamatorios, su tamaño y ubicación (38). A través de la observación biomicroscópica es posible realizar la observación de las tinciones vitales, para determinar la integridad de la superficie ocular.

Determinación de la integridad de la superficie ocular

Los colorantes vitales más utilizados en el estudio de la superficie ocular son la fluoresceína sódica, rosa de Bengala y verde de lisamina (18). La tinción de la superficie ocular es una característica de muchas enfermedades oculares y los colorantes instilados se usan ampliamente en el diagnóstico del ojo seco.

La fluoresceína sódica es el tinte más indicado para observar el epitelio corneal, mediante la observación con lámpara de hendidura junto con los filtros azul cobalto y amarillo (39) (16). La aparición clínica de la tinción con fluoresceína se produce siempre que las células epiteliales experimentan un compromiso con su integridad, como una alteración en las uniones superficiales herméticas o el glicocalyx defectuoso (40).

La fluoresceína sódica es un tinte dependiente del pH, con propiedades fluorescentes, en las que en un pH normal de la superficie ocular (valores entre 6.5 y 8.0), ésta expresa color verde y una vez expuesta a luz con longitud de onda de 495 nm, se consigue la máxima excitación. La absorción de la fluoresceína ocurre entre 465 - 490 nm y la emisión entre 520 - 530 nm. Para aumentar la visibilidad se utilizará filtro Amarillo, Kodak Wratten No. 12 (transmisión de 495 nm) colocado delante del sistema de observación de la lámpara de hendidura (24) (41). La tinción corneal es observada cuando las células epiteliales están ausentes, lo cual produce una mayor fluorescencia (42), para lo cual se deben utilizar las escalas de puntuación de la tinción.

De acuerdo con la escala de van Bjsterveld (24) (42), se divide el área corneal en 3 regiones (central, nasal y temporal), y cada zona es puntuada en una escala de 0 a 3, según la cantidad de puntos de tinción observados. La puntuación será máximo 9, y las mayores a 3.5, se consideran patogénicos de ojo seco.

El verde lisamina es un tinte vital para la conjuntiva, que tiñe las células muertas y degeneradas de áreas conjuntivales no protegidas por mucinas (43). Esta tinción es ideal para detectar células muertas o degeneradas y tiñe el ojo en forma similar al rosa de Bengala, con mejor tolerancia que ésta (24). Las tiras impregnadas en verde de lisamina, contienen aproximadamente 1,5 mg del tinte, y la observación de la SO se mejora con la anteposición de un filtro rojo, o Wratten 25 al sistema de observación (7). La escala de graduación según el esquema Oxford,

formado por cinco paneles, representa la tinción mediante un punteado que aumenta con progresión logarítmica entre los paneles (A-E); los rangos de tinción de 0-5 para cada panel de acuerdo al área de la conjuntival interpalpebral y corneal expuesta, como lo representa la figura 2 (39).

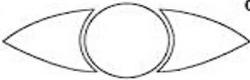
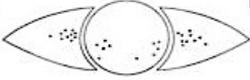
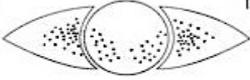
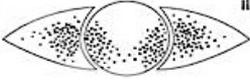
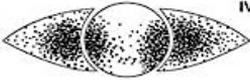
Panel	Patrón de tinción	Grado	Criterio
A		0	Ausente
B		I	Mínimo
C		II	Medio
D		III	Moderado
E		IV	Marcado
>E		V	Severa

Figura 2: Escala de graduación del daño de la superficie ocular, según el esquema de Oxford (39)

El rosa de bengala es otro tinte que al igual que la lisamina verde tiñe las células muertas y degeneradas de áreas conjuntivales y corneales no protegidas por mucinas. La adición de haluros en esta familia de colorantes hidroxixanténicos reduce la penetración de la sustancia en el estroma corneal aumentando la citotoxicidad, por lo cual a su instilación se produce irritación ocular fuerte (24).

Medida cuantitativa de la secreción lagrimal

El test de Schirmer 1 se utiliza para determinar la cantidad máxima de secreción lagrimal, determinada por la actividad refleja de las glándulas lagrimales. Es una técnica invasiva que consiste en utilizar tiras de papel filtro Whatman N°1; la tira se coloca doblada por la ranura y enganchada sobre el margen inferior palpebral nasal. Al paciente se le indica que mire hacia arriba antes de la inserción de la tira y se contabilizan 5 minutos. El volumen lagrimal es la longitud en milímetros (mm), del área humedecida de la tira medida desde la ranura. Los valores de referencia son mayores o iguales a 10 mm a los 5 min (19), pero según el comité de métodos para el diagnóstico de ojo seco del DEWS II, esta prueba tiene baja sensibilidad y especificidad, por lo que la prueba con el hilo de algodón de rojo fenol resulta tener mayor fiabilidad (31).

En la prueba del hilo de algodón con rojo fenol (PRTT) se coloca el extremo doblado de un segmento de hilo de algodón impregnado en rojo fenol, sobre el tercio lateral del margen inferior del párpado durante 15 s y se mide la humectación (44); los valores de referencia están comprendidos entre 9 y 18 mm, y mide el volumen del menisco lagrimal.

Esta prueba recibió una breve mención en el informe TFOS DEWS II consiste en un fino hilo de algodón empapado en rojo fenol, sensible al pH. Cuando está seco, el hilo adopta un color amarillo, pero cuando se humedece con lágrimas, el hilo se vuelve rojo como consecuencia del pH fisiológico ligeramente alcalino de las lágrimas (entre pH 7 y 8) (32).

La prueba de PRTT proporciona una medida real del volumen de lágrimas en reposo (45), sin embargo, algunos autores no informaron

una correlación significativa entre la prueba PRTT y el volumen lagrimal determinado con métodos previamente establecidos como la medición de la altura del menisco lagrimal o la fluorofotometría (32).

Medida de la estabilidad de la lágrima

Tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT). Es una medida de estabilidad de la interfase entre la película lagrimal y la superficie ocular, que se mide a través del intervalo entre el último parpadeo completo y la primera aparición de un punto seco en el patrón de película lagrimal impregnada con fluoresceína (24). La fluoresceína reduce la estabilidad de la película lagrimal y, por lo tanto, la medición puede no ser un reflejo preciso de su estado (46). La fluoresceína se puede instilar en volúmenes y concentraciones variables utilizando una micropipeta o tiras impregnadas. Como el control del volumen instilado con tiras puede ser difícil, se ha propuesto el uso de tiras estrechas (1 mm) y aplicadores secos estériles (32).

Para la realización del test, se requiere instilación de fluoresceína sódica y se indica al paciente que parpadee de forma natural tres veces y luego debe mantener el ojo abierto hasta que aparecen los primeros signos de ruptura como manchas oscuras, que ocurren con más frecuencia en el tercio inferior y central, y con menos frecuencia en el cuadrante superior (31). Se considera que una estabilidad normal supone un BUT ≥ 10 segundos (4), pero los informes más recientes reportan las escalas con valores entre menor o igual a 5 segundos y menor a 10 segundos (19). La medida con tiras de microvolumen, reportan valores normales en 5

segundos (32). De acuerdo con esto, un BUT < 5 segundos es indicativo de ojo seco.

Tiempo de ruptura de la película lagrimal no invasivo (NIBUT). Es una prueba similar al BUT, pero en ésta no se instila fluoresceína dado que la estabilidad de la película lagrimal puede verse afectada por ésta (47). Esta técnica implica la observación de la reflexión especular de un patrón de cuadrícula iluminado a partir de la película lagrimal (48) o a través de la observación de imágenes de disco de Plácido reflejadas en la superficie ocular anterior con sistemas de topografía corneal (49). Para realizar el NIBUT se pueden proyectar las miras de un queratómetro (50), siendo el método más utilizado en clínica que limita la observación a un área muy estrecha; por ello se han diseñado otros métodos como el uso del Tearscope-Plus®, el Polaris® y el Easytear® view+, que permiten realizar el test con la lámpara de hendidura o de forma portátil y su ventaja es que incluyen rejillas intercambiables para realizar el NIBUT (51) (52). La evaluación automatizada de la estabilidad de la película lagrimal también es posible con un software específico en instrumentos como Keratograph (Oculus, Wetzlar, Alemania), que detecta ubicaciones de ruptura lagrimal (53).

Para la realización de la prueba se le pide al paciente que mantenga el ojo abierto sin parpadear hasta que se aprecia la distorsión de la imagen reflejada (31). El tiempo de ruptura se contabiliza desde el último parpadeo hasta la aparición de la primera ruptura que está precedida de un tiempo de adelgazamiento lagrimal. El tiempo de adelgazamiento lagrimal corresponde a la primera distorsión, mientras que el NIBUT es

la ruptura de la imagen reflejada, y su valor de corte inferior o igual a 10 s es indicativo de ojo seco evaporativo. Es importante tener en cuenta que el tiempo de fragmentación reportado en las técnicas no invasivas es mas largo que en las invasivas, con una diferencia promedio de 3.7 s (32).

Medida de Osmolaridad. La hiperosmolaridad de la lágrima es un desequilibrio de los electrolitos de la fase acuosa, que consiste en que la concentración de solutos aumenta provocando el incremento de la osmolaridad, lo que ocasiona una serie de eventos inflamatorios que alteran la superficie ocular (7). Es por esto que la medida de la osmolaridad se considera como “*gold standard*” en el diagnóstico de ojo seco (31), pues resulta ser un indicativo de la severidad y cronicidad de la enfermedad.

La hiperosmolaridad de la lágrima, junto con la pérdida de estabilidad de la película lagrimal, son la base del inicio y cronicidad de la cascada de la inflamación, además de producir estrés celular y promover el círculo vicioso de la enfermedad del ojo seco (54).

El valor de referencia de la medida de osmolaridad normal es 316 mOsmol/L, valor que fue propuesto por Tomlinson (55) y adoptado por el DEWS (31). Pero en el informe TFOS DEWS II se considera que el valor de corte para el diagnóstico de ojo seco es 308 mOsmol/L, (32) (56) valor encontrado con el osmómetro de TearLab® basado en la medida de la impedancia eléctrica. Además, la osmolaridad aumenta con la gravedad de la enfermedad (11), y es clasificada como normal (302.2

± 8.3 mOsm / L), leve a moderada (315.0 ± 11.4 mOsm / L) y grave (336.4 ± 22.3 mOsm / L). Estos datos respaldan el límite de 316 mOsm / L como un umbral específico para diferenciar mejor el ojo seco de moderado a severo, o cuando se usa en paralelo con otras pruebas específicas, mientras que el límite de 308 mOsm / L se ha vuelto ampliamente aceptado y más sensible para su uso en la práctica general en el diagnóstico de ojo seco leve a moderado (11).

En el reporte de Metodología diagnóstica del TFOS DEWS II se relaciona la hiperosmolaridad con la inestabilidad lagrimal, lo que sugiere que se pueden observar aumentos transitorios de la osmolaridad lagrimal en condiciones de inestabilidad lagrimal (32), además las diferencias entre los dos ojos, más allá del umbral de 8 mOsm/L deben considerarse una indicación de la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal en ojo seco.

Medida de la altura del menisco lagrimal. Esta medida es un indicativo del volumen lagrimal, y es el menisco formado por la PL a lo largo de los párpados superior e inferior, entre el párpado y la conjuntiva bulbar. La evaluación se puede realizar mediante varios métodos, uno de ellos es mediante el haz vertical de la lámpara de hendidura y la incorporación de una rejilla milimetrada en el ocular (57). La evaluación cuantitativa del menisco lagrimal es, en el presente, el abordaje más directo para estudiar el volumen de la película lagrimal.

Las técnicas de lámpara de hendidura para estudiar la altura del menisco lagrimal (TMH), el radio (TMR) y el área transversal (TMA) son

ampliamente utilizadas en la práctica clínica y muestran una buena precisión diagnóstica y correlaciones con otras pruebas (32).

Se han desarrollado sistemas especializados de meniscometría, equipados con un sistema de proyección giratorio que incluye un objetivo que comprende una serie de franjas en blanco y negro, un espejo medio plateado y un grabador de video digital para facilitar la visualización simple y dinámica del menisco lagrimal, sin la necesidad de instilación de fluoresceína, así como el paquímetro, el Tearscope-Plus, o la tomografía de coherencia óptica (OCT), con valores de referencia de $251 \pm 36 \mu\text{m}$ (58).

1.2 DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS DE MEIBOMIO

El taller internacional sobre la disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) ha definido esta alteración como *“una anomalía crónica y difusa de las glándulas meibomianas, comúnmente caracterizada por la obstrucción del conducto terminal y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular. Esto puede tener como resultado una alteración de la película lagrimal, síntomas de irritación ocular, inflamación clínicamente aparente y enfermedades de la superficie ocular”* (59).

Esta definición surge del consenso de expertos que establecieron la necesidad de fijar parámetros para la definición, clasificación, diagnóstico y tratamiento, dado el creciente compromiso de la DGM con el ojo seco, considerando ésta como la principal causa del síndrome de ojo seco en todo el mundo (19).

La disfunción es el resultado de anomalías anatómicas de las glándulas o de alteraciones en su secreción lipídica, por lo cual se reduce la estabilidad de la película lagrimal, evidenciada clínicamente con aumento de la evaporación lagrimal, incremento de la tensión superficial, contaminación de la superficie ocular con el sebo, y disminución directa del tiempo de ruptura lagrimal y/o la presencia de síntomas (59). Los síntomas subjetivos de irritación ocular están incluidos en la definición de la DGM, pues la mayoría de pacientes con esta afección manifiesta irritación ocular, que es uno de los principales propósitos a la hora de realizar un tratamiento (19).

La DGM es difusa, porque afecta a la mayor parte de las glándulas y no de forma localizada, por lo que es necesario hacer diferenciación con la blefaritis posterior que afecta toda la estructura del párpado; la DGM es solo una de las varias posibles causas de blefaritis (59). De igual forma, chalazion o meibomitis son entidades patológicas diferentes a la disfunción de glándulas de Meibomio (19).

Dentro de los factores etiológicos asociados a DGM, se encuentra la obstrucción del orificio secretor de las glándulas o del conducto terminal de éstas, situación asociada al envejecimiento glandular (60) con características inflamatorias. A continuación se detallará la anatomía y fisiología de las GM para así entender la fisiopatología y las características clínicas de la enfermedad.

1.2.1 Anatomía de las glándulas de Meibomio

Las glándulas de Meibomio se componen de un grupo de acinos secretores que están dispuestos circularmente alrededor de un conducto central y conectados entre sí por conductos más pequeños (20). El conducto central tiene un extremo en el exterior de la unión mucocutánea tarsal en donde forma un orificio de salida en el borde libre del párpado, en el margen posterior, en donde se libera la secreción lipídica que producen continuamente los acinos meibomianos. Este material lipídico se denomina meibum, y su liberación en el borde palpebral contribuye a la formación del menisco lagrimal, específicamente a la capa lipídica, acción dinámica fomentada por el parpadeo (61).

Las glándulas de meibomio se localizan en el tarso palpebral, dispuestas en fila en las placas tarsales de párpados superiores e inferiores, con un número de 25 a 31 en el párpado superior y 20 a 26 glándulas en el párpado inferior (20). Su tamaño es de aproximadamente 5,5 mm de longitud en el centro del párpado superior y 2 mm en el párpado inferior, por lo que el volumen de secreción será mayor en el parpado superior, con 26 μ l de meibum, mientras que en el párpado inferior el volumen es 13 μ l (62).

Los acinos secretores de las GM tienen una forma alargada o esférica, con diámetro aproximadamente entre 150 a 200 micras, y en su interior se encuentran las células secretoras, denominadas meibocitos (59) (62). Los meibocitos, ubicados en el centro de los acinos son células que tienen una alta capacidad de replicación y producción de meibum por influencia de inervación parasimpática y hormonal, ya que tienen un gran plexo nervioso y neurotransmisores que estimulan la producción de la secreción meibomiana (63).

1.2.2 Producción de meibum

El meibum es el producto de la secreción de estas glándulas, compuesto por lípidos polares y no polares, que contienen ésteres de colesterol y de cera, diésteres, triglicéridos, colesterol libre, ácidos grasos libres y fosfolípidos, así como ácidos nucleicos y proteínas (64). La liberación de esta secreción forma la capa lipídica de la película lagrimal, en donde los lípidos no polares que representan más del 90% de la composición del meibum y se localizan en la capa más externa de la película, en contacto con el aire, para evitar así la evaporación lagrimal. La porción

interna de esta capa lipídica se forma por lípidos polares que conjugan los componentes hidrofóbicos e hidrofílicos de la lágrima, para dar estabilidad a la película lagrimal.

La composición lipídica del meibum se caracteriza por presentar cadenas hidrocarbonadas saturadas muy largas (≥ 19 carbonos). Esto es debido a que los lípidos saturados con cadenas largas son muy resistentes a la evaporación. Los ácidos grasos más comunes en ésteres de colesterol son saturados y en menor porcentaje se encuentran cadenas insaturadas, como el ácido oleico (65).

Los lípidos no polares secretados por las glándulas de Meibomio se disponen en la capa lagrimal más externa y tienen la función de evitar la evaporación lagrimal; los componentes no polares de la capa lipídica lagrimal, descritos por McCulley y Shine (66) presentan 68% de ésteres de cera, de los cuales, el ácido oleico ocupa el 20%; otros lípidos no polares son los ésteres de colesterol (16%), triglicéridos (6%) e hidrocarburos con cadenas largas. Los lípidos polares que hacen una interfaz entre la capa acuosa y los lípidos no polares, son los fosfolípidos (70%) y los esfingolípidos (30%). Los fosfolípidos encontrados en la capa lipídica lagrimal, son la fosfatidilcolina (38%), fosfatidiletanolamina (16%) y la esfingomielina (7%); los esfingolípidos presentes son las ceramidas (30%) y los cerebrosidas (70%) (67). En la tabla 2 se representa la composición del meibum y su disposición en la capa lipídica de la PL.

Lípidos no polares (Capa externa de la PLL*)		Lípidos polares (Capa interna de la PLL)			
		Fosfolípidos (70%)		Esfingolípidos (30%)	
Ésteres de cera	68%	Fosfatidilcolina	38%	Ceramidas	30%
Ácidos grasos oleicos	20%				
Ésteres de colesterol	16%	Fosfatidiletanol amina	16%	Cerebrosidas	70%
Triglicéridos	6%	Esfingomiolina	7%		
Colesterol	1%				
Otros (ácidos grasos libres)	Menos de 1%				

Tabla 2: Composición lipídica de la película lagrimal (67)

*PLL: Película lagrimal lipídica

La producción de meibum por los meibocitos se inicia desde el momento de su maduración, etapa en la que los retículos endoplasmáticos y peroxisomas aumentan en número y tamaño para producir la secreción lipídica (68) (20). Krenzer y colaboradores (69), resaltan la función de los receptores andrógenos y de testosterona en la expresión de receptores de peroxisomas proliferadores, responsables de la diferenciación celular de meibocitos progenitores; de igual manera esta acción hormonal cataliza la síntesis de colesterol, que está regulado por una familia de factores de transcripción llamados proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (sterol regulatory element-binding proteins SREBP) (9) (69).

Alrededor de los acinos se localiza una malla densa de fibras nerviosas que forman un plexo y contienen vesículas llenas de gránulos con

neurotransmisores (63), principalmente acetil colinesterasa, por lo cual responden a influjos colinérgicos parasimpáticos. Además los estudios realizados por Krenzer y colaboradores (69), hallaron receptores andrógenos en los meibocitos de las glándulas. La expresión de receptores andrógenos RNA mensajeros (mRNA) de los acinos meibomianos, contienen enzimas reductasas que convierten la testosterona en un potente andrógeno dihidrotestosterona (DHT), y estimulan la producción de lípidos meibomianos. Es por ello que la deficiencia andrógena está asociada con la reducción en la producción de las secreciones glandulares (69) y de esta forma se altera el perfil lipídico del meibum y se produce el ojo seco evaporativo. Este hecho también explica que la secreción lipídica meibomiana o meibum sea menor en los niños menores de 14 años que en los adultos, y que en éstos, los hombres presenten mayor cantidad de secreción que las mujeres, valores que se igualan después de los 50 años de edad (55) (62).

Además del estímulo nervioso y hormonal que fomenta la producción lipídica de las glándulas de Meibomio, la regeneración constante de los meibocitos genera una producción lipídica continua (68), estimulada por los retículos endoplasmáticos y peroxisomas de las células (20). A su vez, los lípidos segregados en las glándulas de Meibomio son modificados por enzimas bacterianas hidrolizantes que se encuentran en el interior del sistema de conductos, provocando la ruptura de los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos y diglicéridos (20).

La liberación externa del meibum es posible gracias a una presión interna que se genera en los conductos de interconexión y en el conducto central de las GM, debida a la acción mecánica de los músculos del párpado, mediante el parpadeo. El músculo orbicular genera una presión sobre el tarso y en las glándulas de Meibomio, ayudando así a la liberación de su producto de secreción (70). El tiempo promedio que necesita la glándula para conseguir la expresión completa es de 12 segundos y el tiempo de recuperación hasta nueva producción es de 2 horas (71). Así mismo, la contracción del músculo de Riolo ejerce compresión de la parte terminal del sistema ductal, en la unión con los acinos productores, contribuyendo así a la liberación de la grasa. Las fuerzas de contracción del músculo de Riolo ocluyen el orificio meibomiano de la GM para evitar la salida de meibum, generando una fuerza antagónica con el músculo orbicular, para formar la presión necesaria que controla la liberación continua.

1.2.3 Patogénesis de la disfunción de las glándulas de Meibomio

Las anomalías en las glándulas causan la inestabilidad de la película lagrimal, produciendo irritación crónica y daño al epitelio de la superficie ocular. La hiposecreción de los lípidos meibomianos causados por obstrucción de los orificios de las glándulas, es el principal factor de anomalía y se refiere como DGM obstructiva. La reducción en la expresión de lípidos, está relacionada con varios factores, principalmente el envejecimiento, el cual ocasiona acumulación de especies de oxígeno reactivo (ROS) en los meibocitos alterando su expresión de proteínas y lípidos (72) y ocasionando hiposecreción. Este

proceso de acumulación de ROS, es el producto del desequilibrio entre las enzimas antioxidantes de defensa como la superóxido dismutasa (SOD), Cu y Zn y los ROS presentes (72).

La acumulación de ROS en los meibocitos, no solo se presenta en procesos de envejecimiento, sino que también es un hallazgo en la DGM asociado con mediadores inflamatorios, que surgen a partir de desajustes entre lípidos meibomianos, como el incremento de ácidos grasos libres (71) (73). El aumento de fosfolipasa A2 induce la formación de ácido araquidónico, un ácido graso insaturado a partir del cual se sintetizan las prostaglandinas y leucotrienos, que ocasionan eventos inflamatorios en la GM y en la SO (15). Estos procesos inflamatorios ocasionan la reducción del flujo secretorio del meibum y su estasis o aglomeración en la superficie de los orificios de salida, que a su vez provoca el crecimiento bacteriano.

Baudouin y colaboradores en el año 2016, explican que la estasis del meibum ocasiona obstrucción, inflamación y crecimiento bacteriano en las glándulas de Meibomio, aumentando las esterasas y lipasas de las bacterias palpebrales. Como consecuencia del incremento de la actividad enzimática, las bacterias cambian la viscosidad del meibum, aumentando más su estasis y formando a su vez ácidos grasos libres promotores de inflamación y queratinización (73). Estos cambios en la composición lipídica determinan la ocurrencia de espuma en la película lagrimal, frecuentemente visible sobre el margen palpebral de pacientes con DGM (71) (74). El cambio en la composición de los lípidos provoca alteraciones de la zona polar y neutral, aumentando la viscosidad del

meibum y disminuyendo los ácidos grasos mono-insaturados, y el ácido oleico (74).

El proceso de envejecimiento de los meibocitos mencionado anteriormente, se asocia con las alteraciones en la actividad de los peroxisomas proliferadores, cuya función normal es promover la diferenciación celular de los meibocitos y regular la síntesis lipídica, por lo cual se explican los procesos patogénicos de atrofia glandular y pérdida de meibocitos progenitores en la DGM (69). La pérdida de diferenciación celular de meibocitos, causa atrofia, hiperqueratinización, aumento de los radicales de oxígeno ROS y el proceso se vuelve un círculo vicioso, en el que la consecuencia de la pérdida de funcionalidad de las GM es una película lagrimal inestable que produce ojo seco evaporativo, con procesos inflamatorios en la superficie ocular. De esta manera, los procesos patofisiológicos en la DGM se reducen a inflamación palpebral, inflamación conjuntival, daño corneal, cambios microbiológicos e inestabilidad de la película asociada con ojo seco (73) (74).

En la figura 3 se presenta un esquema propuesto por el taller internacional sobre la DGM, en el que se muestra el proceso de patogénesis explicado anteriormente y se explica porqué cuando el proceso patológico inicia, los compromisos inflamatorios en la SO contribuyen a que el ciclo se perpetúe.

Así, y basado en la patogénesis, Baudouin (73) señala que los mecanismos fisiopatológicos de la DGM y el ojo seco potencian la

fuerte relación entre las dos entidades, siendo la inflamación tanto de la superficie ocular, como la generada por la atrofia e hiperqueratinización glandular, el punto de unión formando así dos círculos viciosos. El estasis del meibum, la proliferación bacteriana, aumento de lipasas y esterases y el aumento en la viscosidad y temperatura del meibum, son los factores desencadenantes en este proceso. Consecuencia de lo anterior, es la marcada viscosidad que aumenta el estasis del meibum y reduce la secreción lipídica sobre la superficie de la película lagrimal.

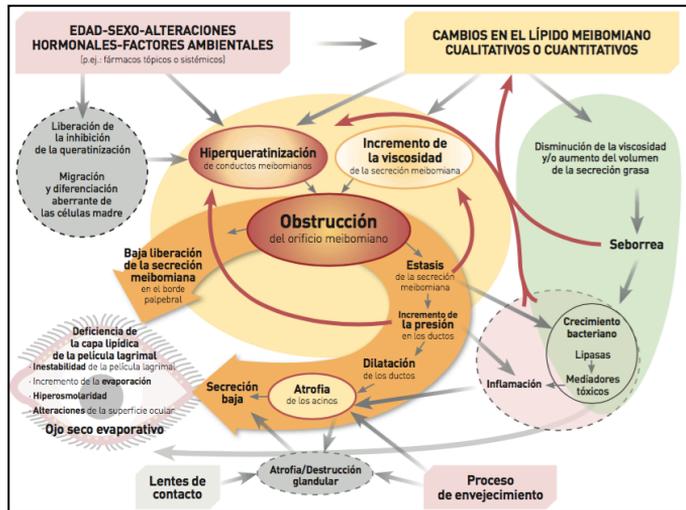


Figura 3: Patofisiología de la DGM

Fuente “International workshop on Meibomian gland dysfunction 2011” (19)

Además, la laxitud de los párpados superiores e inferiores, puede exacerbar la obstrucción glandular, ya que la presión interna que moviliza el meibum se afecta considerablemente. Es por ello que no solo el factor de envejecimiento está asociado con la DGM, sino también patologías como rosácea ocular que cursan con alteraciones palpebrales

(62) en las que se destaca la sobre infección de especies bacterianas como *Staphylococcus* spp y parásitos como *Demodex folliculorum* (41) (59). En pacientes con síndrome de Sjögren se han encontrado procesos de inflamación crónica que inducen queratinización y atrofia glandular.

El estasis y reducción de meibum, disminuye el contenido lipídico de la PL, provocando ojo seco evaporativo, que promueve la hiperosmolaridad e inflamación de la SO (7). Los factores inflamatorios provocan hiperqueratinización y atrofia de las glándulas de Meibomio, así como la pérdida de mucinas y células goblet, lo cual aumenta la tensión superficial de la película lagrimal, y crea resistencia en la adherencia de ésta con los epitelios (15); esto crea una dificultad mecánica en el parpadeo, que altera las presiones internas de los conductos glandulares meibomianos y así, produce obstrucción por pérdida de movilidad o estasis del meibum. En la figura 4 se presenta el proceso patogénico de doble círculo vicioso propuesto por Baudouin.

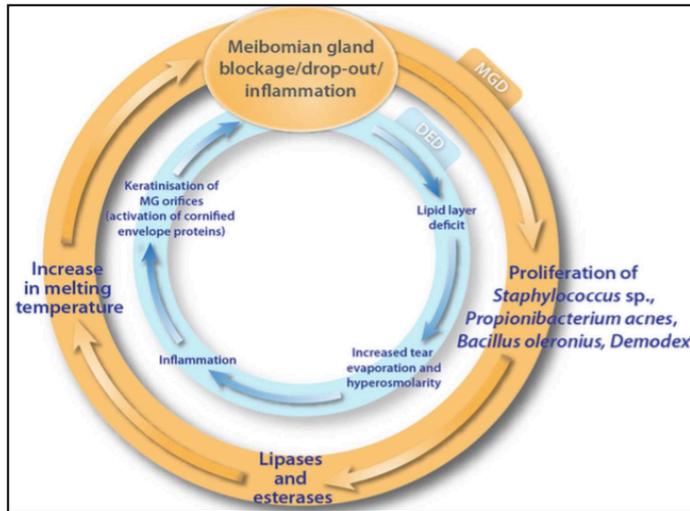


Figura 4: Doble círculo vicioso que explica la patogénesis de la DGM

Fuente: Publicación de Baudouin y colaboradores, 2016. (73)

Esta teoría es reforzada por los estudios realizados por Bron y colaboradores (18) en los que se concluye que las alteraciones de mucina asociadas a DGM, inducen pérdida acuosa de la película lagrimal, y ambos, son consecuencia de la evaporación lagrimal, pero se crean mecanismos nerviosos de equilibrio y compensación, que aumentan la secreción lagrimal glandular, pero posteriormente producen reducción marcada de la secreción acuosa. Es así como recientemente se ha publicado (75) que los niveles de BUT, Schirmer y tinción fluoresceínica, son peores en los pacientes con ojo seco por deficiencia acuosa que en pacientes con ojo seco evaporativo asociado a DGM en estadios tempranos.

El complejo círculo vicioso doble de la patogénesis retroalimentado por DGM y SOS, puede promover el desarrollo de estrategias terapéuticas que se señalan en la figura 5, como por ejemplo sustitutos lagrimales con propiedades osmoprotectoras, o estrategias anti-inflamatorias, así como favorecer los sistemas de higiene y masaje palpebrales que reducen la proliferación bacteriana y aumentan la temperatura del meibum (73).

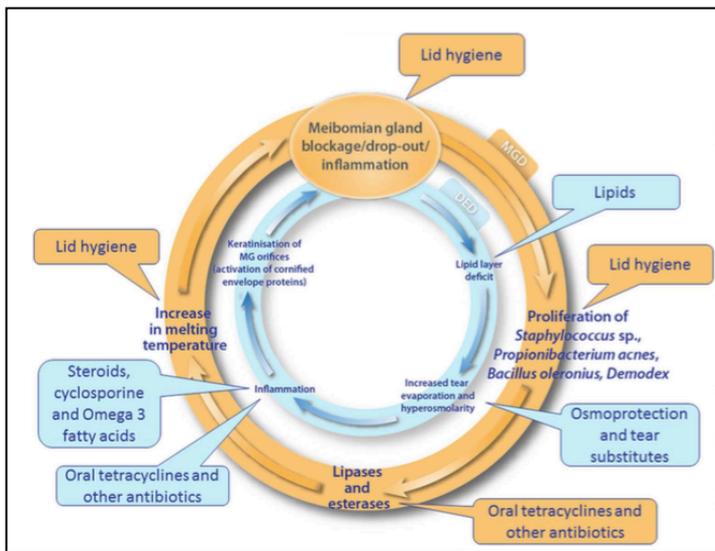


Figura 5: Estrategias terapéuticas para DGM

Fuente Publicación de Baudouin y colaboradores, 2016. (73)

1.2.4 Clasificación de disfunción de las glándulas de Meibomio

La DGM se clasifica en dos grandes categorías sobre la base de la cantidad de secreción de las mismas: Secreción baja o hiposecreción y secreción elevada o hiperecreción (fig. 6).

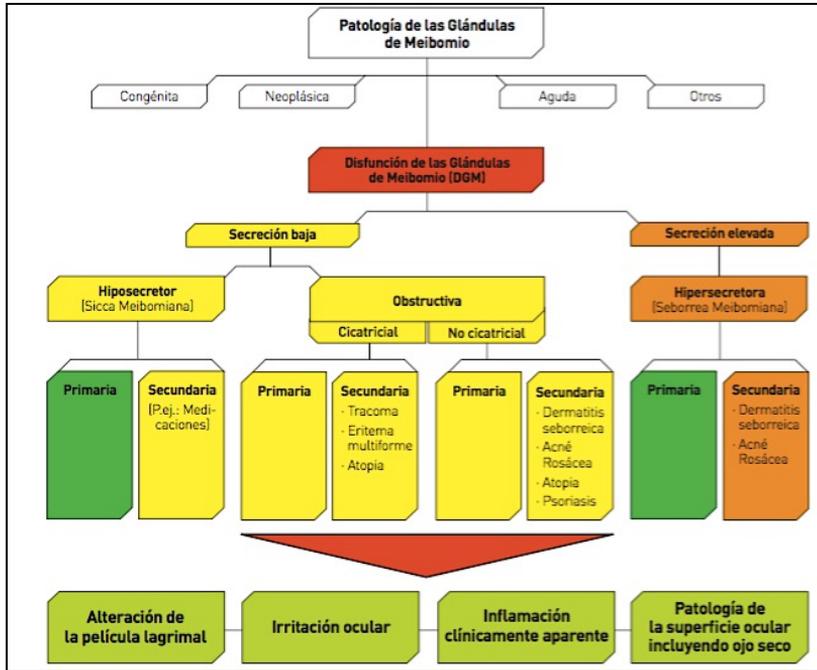


Figura 6: Clasificación de DGM propuesta por el taller internacional de DGM

Fuente: International workshop on meibomian gland dysfunction 2011 (19)

1.2.4.1 DGM con secreción baja o hiposecreción

La secreción baja se puede clasificar como hiposecretora y obstructiva, y ésta, a su vez, en DGM cicatriciales y no cicatriciales.

La disfunción de las glándulas de Meibomio hiposecretora se caracteriza por una disminución en la secreción de lípidos sin obstrucción glandular, pero es mucho más frecuente la presentación hiposecretora con obstrucción glandular (55), que como se explicó anteriormente los cambios histopatológicos incluyen la hipertrofia del epitelio del conducto y la queratinización del orificio del epitelio.

La DGM obstructiva no-cicatricial se caracteriza por la posición anatómica normal de los conductos y orificios glandulares y es frecuente en síndrome de Sjögren, dermatitis seborreica, acné, rosácea, dermatitis atópica y psoriasis (19) (59). Lo contrario ocurre en la DGM obstructiva cicatricial, en la que los conductos y los orificios son desplazados posteriormente hacia la mucosa.

1.2.4.2 DGM con secreción elevada o hipersecreción

Se caracteriza por la liberación de gran cantidad de lípidos en el borde del párpado, asociada con la dermatitis seborreica en la mayoría de los casos (59), o la dermatitis atópica y acné-rosácea. Probablemente la hipersecreción esté asociada a la acumulación de meibum en presencia de obstrucción leve.

1.2.5 Diagnóstico clínico de la DGM

El diagnóstico de la DGM, debe comenzar por la valoración de los síntomas y los signos, mediante pruebas objetivas y subjetivas que hacen parte del estudio integral del diagnóstico del ojo seco y la DGM.

En los pacientes con síntomas de ojo seco o signos morfológicos de DGM en el párpado (obstrucción, queratinización), la funcionalidad de las glándulas de Meibomio debe evaluarse por medio de la presión digital sobre el tercio central (\pm nasal) de los párpados inferior/ superior, para determinar el alcance y la gravedad de la DGM (expresión y calidad de la secreción). Ésta debe realizarse con una presión digital moderada o una técnica estandarizada (19).

1.2.5.1 Síntomas

La irritación ocular es el principal síntoma asociado con la DGM (55), y se acompaña por prurito, sensación de cuerpo extraño, dolor, visión borrosa y ojos rojos, síntomas patognomónicos de SOS. Tal como se describió anteriormente, la sintomatología se debe cuantificar a través de los cuestionarios para ello.

1.2.5.2 Signos

La observación de las características morfológicas del párpado, es esencial en el diagnóstico de DGM. A través de la lámpara de hendidura, se debe observar el borde del párpado que puede presentar hiperemia, telangiectasias, queratinización e inflamación. El borde palpebral suele estar engrosado y se presentan irregularidades en el borde (76).

Es común que los **orificios glandulares** estén obstruidos, y que la línea marginal palpebral localizada por detrás de los orificios de las GM denominada línea de Marx (77), se encuentre desplazada, convirtiendo la unión mucocutánea en irregular, y produciendo hiperqueratinización y metaplasia escamosa del borde posterior palpebral, extendiéndose hacia el tarso (55).

El método clínico implementado en este estudio para observar la línea de Marx se basa en los criterios de Yamaguchi y colaboradores (77), que a través de la instilación de fluoresceína o verde lisamina se hace más evidente la línea marginal del Marx localizada sobre la zona de unión mucocutánea del borde palpebral; en esta zona el epitelio pasa de ser conjuntival, hidrófilo, a epitelio queratinizado hidrófobo de la piel

palpebral. Los factores de hiperosmolaridad producen hiperqueratinización, inflamación y desplazamiento de la línea; la puntuación depende de la línea y su desplazamiento según los orificios meibomianos (76). Es así como la presencia de continuidad en la línea a lo largo de los orificios, simboliza un estado normal de éstos. Mientras que cuanto más se desplace la línea hacia los orificios meibomianos hasta penetrarlos, mayor será el grado de inflamación glandular (tabla 3).

Para graduar la puntuación, se divide el margen palpebral en tres porciones: porción externa, porción media y porción interna, y se evalúa cada porción por separado desde 0 hasta 3 puntos. La suma de los puntos en cada porción dará un resultado hasta 9.

El significado clínico de esta prueba es un indicativo del grado de inflamación meibomiana y se determina por la suma total de los puntos obtenidos:

- ✓ Entre 0 y 3 puntos: Borde marginal palpebral normal con irregularidad leve
- ✓ Entre 4 y 6 puntos: Borde marginal palpebral irregular, desplazamiento moderado de los orificios
- ✓ Entre 6 y 9 puntos: Borde marginal palpebral irregular, desplazamiento severo y alteración glandular

Los orificios glandulares pueden obstruirse, queratinizarse y presentar la estasis del meibum. Éstos orificios pueden formar el signo de “*Pouting*” (59) (78) que es un signo precoz de DGM, y consiste en que

la altura del orificio glandular, no está al nivel con la superficie del margen palpebral. En otros casos se observa obliteración y/o estrechamiento de los orificios, que genera expresibilidad ausente de lípidos.

La exposición del conducto terminal de la glándula, sugiere la presencia de un proceso cicatricial irreversible en la sub-mucosa adyacente, haciendo visible en el margen palpebral, el conducto central del orificio glandular. Este hallazgo se hace evidente en la Meibografía, así como la observación de los acinos.

Las secreciones meibomianas, se observan con cambios en cantidad, viscosidad y temperatura. Para ello, es necesario evaluarlas mediante la compresión del tarso a nivel local. Este procedimiento se puede realizar ejerciendo presión con un dedo y un algodón, o mediante una varilla de vidrio o con el dispositivo de expresión Korb® (41) o la paleta de Mastrotta® (55) observándose la secreción meibomiana liberada por los orificios. La expresibilidad se debe realizar en un tiempo de 10 a 15 segundos, y se debe hacer en la porción nasal del párpado inferior, preferiblemente (19).

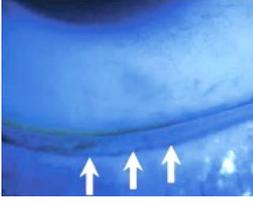
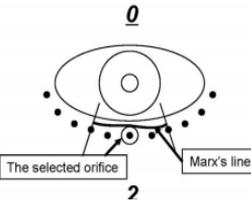
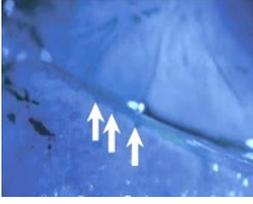
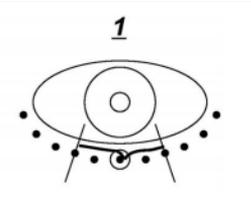
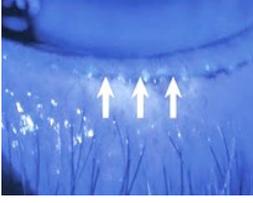
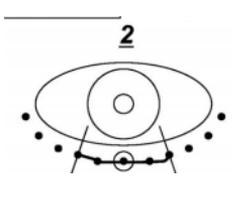
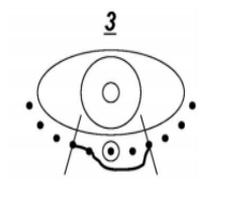
Línea de Marx	Grado	Imagen observada	Diagrama
Línea continua a lo largo de los OM	0		
Línea levemente discontinua toca los OM	1		
Línea discontinua penetra los OM	2		
Línea discontinua sobre el margen penetra y traspasa los OM	3		

Tabla 3: Grado de desplazamiento de la línea de Marx

Fuente: Esquema adaptado a partir del esquema de Yamaguchi (77)

De acuerdo con el informe internacional, la secreción meibomiana, debe estudiarse en cuanto a su viscosidad, que representa la calidad de la secreción obtenida, así como en la facilidad de la liberación del meibum desde los orificios meibomianos, denominada expresibilidad. En la tabla 4 se observan los criterios de diagnóstico sobre la secreción

meibomiana, publicados por el taller internacional de DGM, que fueron incorporados al presente estudio.

Graduación de la expresión meibomiana	Calidad de la secreción (Viscosidad) Escala del taller internacional, basada en la puntuación de Mathers et al. (55) (79)	Facilidad de la expresibilidad glandular Escala del taller internacional, basada en la puntuación de Henriquez y Korb (8) (64) (131)
0		Todas las glándulas son fácilmente expresibles.
1	Clara: Es decir, normal	3 de 4 glándulas son expresibles fácilmente.
2	Nublada: secreciones líquidas turbias. difusamente	1 de 2 glándulas son expresibles con moderada presión.
3	Granular: Secreción turbia que contiene partículas en suspensión.	Ninguna glándula es expresible, aun con fuerte presión.
4	Espesa y semisólida: Apariencia semejante a pasta de dientes. La expresión suele retrasarse o requiere una presión extra, y el material contiene células epiteliales queratinizadas.	

Tabla 4: Graduación de la expresión meibomiana

Fuente: Adaptación del informe del “International workshop on meibomian gland dysfunction” 2011 (55)

1.2.6 Examen del patrón lipídico interferencial

La calidad y el espesor de la capa lipídica se puede evaluar de forma no invasiva mediante la observación de un fenómeno de interferometría, que se logra a partir de las diferencias de índice de refracción entre la

capa lipídica y la capa acuosa, en donde existe una interfase provocada por el mayor índice de la capa lipídica que se hace visible mediante reflexión especular (52). Este fenómeno interferencial, visible por la reflexión especular, presenta un patrón de interferencia, formado por franjas y/o colores, conocido como **patrón lipídico interferencial (PLI)** (41) (52) (55) (65). La observación de franjas de color están relacionadas con el espesor de la capa de lípidos por lo que se puede calcular aproximadamente, el grosor de la capa lipídica. La observación de un patrón incoloro (color gris) se debe a que el espesor de la capa lipídica está por debajo del mínimo necesario para producir franjas de interferencia. La observación de los patrones se interpreta según la escala propuesta por Guillon para este fin (52), pero puede dar una apreciación subjetiva del observador. Los patrones multicolores más gruesos son más fáciles de apreciar. En la tabla 10 se presentan las categorías de clasificación del PLI según la interferometría realizada con este método.

El Tearscope-Plus® (*Keeler, Windsor, UK*), diseñado por Guillon (52) es el instrumento de elección para la evaluación rápida de grosor de la capa lipídica, y a partir de este fue creado un elemento similar, denominado Polaris® (*Bon, Alemania*). Este dispositivo proyecta una fuente cilíndrica de luz blanca sobre la capa lipídica, para lograr reflexión especular del patrón lipídico. Esta reflexión permite la visualización de un patrón lipídico coloreado, desde tonalidades grises, hasta ondulaciones multicolores.

1.2.7 Meibografía

Es una técnica utilizada para la observación de la morfología de las glándulas de Meibomio *in vivo*, ya que estas no son accesibles a la visualización directa. La meibografía utiliza luz infrarroja (IR) para iluminar las glándulas y obtener su imagen fotográfica (80). Existen varios equipos para la realización de esta prueba, como diseños portátiles adaptables a la lámpara de hendidura, equipados con filtros transmisión IR (*Hoya®*, *Tokio, Japón*) y cámara IR acoplada. Actualmente el sistema más utilizado es el topógrafo keratógrafo® que utiliza una iluminación IR de 840 nm y el meibógrafo Antares®.

La imagen de meibografía visualiza la densidad de acinos glandulares y el diámetro de la unidad acinar. Las GM se observan en forma de racimos de uva con acinos que se dirigen hacia el borde palpebral en línea recta, con tonos reflectivos. Las imágenes hipereflectivas claras, o en coloración verde (meibógrafo Antares) corresponden al área con glándulas meibomianas activas y las áreas hiporeflejantes o rojas, corresponden a la pérdida glandular (rojo). En la figura 7 se observa este patrón.

La cuantificación se hace basada en la pérdida de las glándulas:

- ✓ Grado 0: no se observa pérdida de las GM
- ✓ Grado 1: pérdida menor del 25%
- ✓ Grado 2: pérdida es entre 25 y 50%
- ✓ Grado 3: pérdida entre 50 y 75%
- ✓ Grado 4: pérdida mayor al 75%.



Figura 7: Meibografía de las GM

Fuente: Garza-León y Colaboradores (2016) Meibografía. Nueva tecnología para la evaluación de las glándulas de Meibomio (80)

1.2.8 Resumen diagnóstico para la clasificación clínica

A continuación se presenta la secuencia de las pruebas diagnósticas según los criterios internacionales normalizados por el taller sobre la DGM (55). Inicialmente se debe clasificar el grado de enfermedad de superficie ocular, y luego la DGM.

- 1) Entrega de un cuestionario de síntomas: se ha utilizado para este estudio el cuestionario de síntomas de ojo seco OSDI®.
- 2) Medida de la frecuencia de parpadeo y cálculo del intervalo interparpadeo: se determina contabilizando por el explorador mediante un cronómetro y con el paciente sentado mirando a un punto fijo.
- 3) Medida de altura de menisco lagrimal.
- 4) Test de osmolaridad.
- 5) Instilación de fluoresceína y medición del tiempo de ruptura lagrimal (TBUT). Con lámpara de hendidura y visualización mediante luz azul cobalto, tras instilación de fluoresceína sódica al 2 % y sin anestesia, se determina el tiempo transcurrido hasta el inicio de signos de ruptura del menisco lagrimal.

6) Graduación de la tinción corneal y conjuntival con fluoresceína:
Escala de Oxford®.

7) Test de Schirmer tipo I.

Un resultado positivo (anormal) en las pruebas 1, 4, 5 y 6 revela una evidencia parcial de la presencia de ojo seco genérico, sin especificar si se trata de ojo seco por deficiencia acuosa o de ojo seco evaporativo. La evidencia de ojo seco por deficiencia acuosa se puede obtener mediante la medición del flujo lagrimal o a través de la evaluación del volumen acuoso en base a la altura del menisco lagrimal o prueba de Schirmer. Además se evalúa el grado de la DGM, basados en:

- ✓ Cuantificación de características morfológicas del párpado.
- ✓ Expresión: cuantificación de la liberación y calidad de la secreción lipídica.
- ✓ Meibografía: cuantificación de la pérdida.

Si la prueba sugiere un diagnóstico de ojo seco genérico, y las pruebas de flujo y volumen lagrimal son normales, entonces se trata de ojo seco evaporativo y la cuantificación de la DGM indicará la contribución de las glándulas de Meibomio.

De acuerdo con lo anterior, en la tabla 5, se presenta la clasificación de la DGM basada en la fase tanto de la disfunción como en el ojo seco.

Fase de la DGM	Hallazgos meibum	Síntomas	Tinción corneal
1	Expresión y calidad de secreción mínimamente alterada	Ninguno	Ninguna
2	Expresión y calidad de secreción levemente alterada	Mínimo a leve	Ninguna a limitada
3	Expresión y calidad de secreción moderadamente alterada	Moderados	Media a moderada
4	Expresión y calidad de secreción gravemente alterada	Marcados	Marcada (central)
Enfermedad Plus	Coexisten con las alteraciones de superficie ocular y párpados		

Tabla 5: Fase de la DGM

Fuente: International workshop on meibomian gland dysfunction 2011 (19)

1.3 DIABETES

Según la *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, diabetes mellitus (DM) es una enfermedad sistémica caracterizada por hiperglucemia crónica (elevada cantidad de glucosa en sangre) y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas (81). Esta enfermedad se clasifica en diabetes mellitus " tipo I" y " tipo II"; en la primera, la cantidad de insulina secretada por las células β pancreáticas es insuficiente, y en la DM tipo 2, los receptores son refractarios a ella, ya sea por alteraciones en la secreción de insulina o por variaciones en su acción. Esta enfermedad conduce alteraciones nerviosas y vasculares (81).

1.3.1 Epidemiología

Según la OMS, 171 millones de personas padecieron de esta enfermedad en el año 2000, cifra que alcanzara 366 millones para el año 2030 (81). Es por esto que la OMS creó el *plan mundial contra la diabetes* que busca mejorar los resultados sanitarios de las personas con diabetes asociados al medio ambiente, la economía, y la salud como tal; también busca prevenir el desarrollo de diabetes tipo 2 y por último pretende acabar con la discriminación contra las personas con diabetes (82).

En Suramérica, Brasil tiene el mayor número de personas con diabetes con 11.9 millones seguido de Colombia con 2.1 millones, Argentina con 1.6 millones y Chile con 1.3 millones. Colombia es un país en transición demográfica por el envejecimiento y la urbanización de su población.

Los cambios del estilo de vida que conlleva este último proceso dan lugar a que la diabetes sea, 4 veces más frecuente en la población urbana que en la rural, lo que ofrece una oportunidad para desarrollar estrategias de prevención basadas en mejorar estilos de vida, para combatir el exceso de peso y el sedentarismo (83).

1.3.2 Enfermedad diabética

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza la insulina de forma apropiada (81). La insulina es una hormona sintetizada por las células beta de las isletas de Langerhans del páncreas; desempeña un papel mayor en la regulación de la glucemia (reducción de la tasa de glucosa en la sangre). De esta manera, la hiperglucemia crónica que se encuentra en la diabetes se asocia con daños a nivel de varios órganos que, a largo plazo, inducen disfunciones y finalmente fallo de estos mismos. Afecta principalmente los riñones, los nervios, el corazón, los vasos sanguíneos y los ojos. Los síntomas de la hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso y polifagia.

Esta enfermedad se asocia con una esperanza de vida disminuida, una morbilidad significativa debido a las complicaciones microvasculares inducidas y de esta manera, genera alto riesgo de complicaciones macrovasculares (84) como por ejemplo, enfermedad isquémica del corazón, infarto cardiaco y enfermedad vascular periférica.

Se clasifican dos tipos de diabetes, **la diabetes tipo 1**, anteriormente conocida como la diabetes juvenil, que suele ser diagnosticada en los

niños o jóvenes adultos e incluye el 5% de la población con diabetes. Se debe a la ausencia de insulina por alteraciones en las células productoras; mientras que en la **diabetes tipo 2**, el cuerpo no usa la insulina disponible de la forma apropiada, lo que se llama “resistencia a la insulina” (85). Inicialmente el páncreas produce más insulina para compensarlo, pero llega un momento que no puede producir tanta insulina para conseguir niveles de glucosa normales en la sangre (81).

Las alteraciones en la insulina producen neuropatía diabética, que es un trastorno progresivo que afecta tanto el sistema nervioso autónomo (frecuencia cardíaca, control de la presión arterial postural, adaptación pupilar a la oscuridad y umbral vibratorio) y nervioso periférico (conducción nerviosa, percepción sensorial, sensibilidad corneal) (86).

La resistencia, disminución y alteración en la glucosa, genera cambios vasculares y principalmente microvasculares que tienen su principio patológico en el daño del endotelio vascular debido a la reducción de los pericitos que son células encargadas de regular el flujo de sangre capilar, la fagocitosis de los restos celulares y la permeabilidad de las barreras entre flujo sanguíneo y órganos (87) (88).

Según la Asociación Americana de Diabetes, ADA por sus siglas en inglés, el diagnóstico de la diabetes se basa sobre la estimación de la glucosa en la sangre denominada glucosa plasmática en ayunas. El criterio actual define niveles anormales de glucosa plasmática en ayunas si el valor obtenido supera los 7.0 mmol/L (126mg/dl) (89). Para efectos de términos de referencia, se consideran los siguientes estándares:

- ✓ La normoglucesmia se considera con valores de glucemia basal <100 mg/dl y HbA1c <5.7 %.
- ✓ Pre-diabetes se considera con valores de glucemia basal de 100 - 125 mg/dl y HbA1c de 5.7 – 6.4 %
- ✓ Diabetes se considera con valores de glucemia basal ≥ 126 mg/dl y HbA1c ≥ 6.5 %

De igual manera, la hemoglobina glicosilada/HbA1c refleja el promedio de glucemia de varios meses y tiene valor predictivo para las complicaciones de la diabetes mellitus (85). En la tabla 6, se observa la correlación entre estos dos parámetros, estandarizados por la Asociación Americana de Diabetes (89).

A nivel ocular, el daño más importante se produce en los capilares retinales, por la pérdida de pericitos, que ocasionan aumento de la permeabilidad basal vascular, y por tanto proliferación del endotelio vascular que termina en oclusión progresiva capilar, dando lugar a la enfermedad conocida como Retinopatía Diabética cuya consecuencia más importante es la ceguera, causa principal de nuevos casos de pérdida visual en el mundo (90).

HbA1c (%)	Glucemia media (mg/dl)
6.0	126.0
7.0	154.0
8.0	183.0
9.0	212.0
10.0	240.0
11.0	269.0
12.0	298.0

Tabla 6: Correlación entre niveles de glucemia y HbA1c

Fuente: Asociación Americana de Diabetes (89)

1.3.3 Diabetes, ojo seco y DGM

1.3.3.1 Enfermedad de superficie ocular y diabetes

La diabetes mellitus es una causa importante de numerosos procesos de enfermedades oculares. Además de las condiciones bien conocidas tales como cataratas y retinopatía diabética (DR), las enfermedades de la superficie ocular son una causa común de malestar y discapacidad visual (90). El número de personas mayores de 50 años en los Estados Unidos que padecen ojo seco es aproximadamente 3.2 millones (90). Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad del ojo seco en pacientes con diabetes es aún mayor (92). En un estudio realizado por Hom y colaboradores (93), el 53% de los participantes con diabetes presenta SOS.

La enfermedad de superficie ocular ocasiona defectos epiteliales persistentes en rangos desde 47% a 64% (90) (94) (95). Estas

alteraciones, se relacionan con la neuropatía autonómica diabética, que causa alteración en la inervación de las glándulas secretoras lagrimales (90) y del plexo nervioso en las glándulas de Meibomio; la presencia de anticuerpos de los receptores muscarínicos de las glándulas lagrimales producen marcada reducción en la secreción lagrimal (96) (97) y meibomiana.

Los mecanismos que conducen a la enfermedad de la superficie ocular en los diabéticos son complejas, pero están relacionados con tres factores principales: la hiperglucemia crónica y sus secuelas, alteración del plexo nervioso corneal, y el deterioro de la acción de la insulina (92).

La hiperglucemia crónica conduce a una serie de eventos intracelulares, incluyendo una mayor expresión de los productos finales de la glicación avanzada que crea anticuerpos muscarínicos en la glándula lagrimal, que explican la reducción de la secreción lagrimal (88) (98). Dogru y colaboradores (90) realizaron un complejo estudio que muestra la reducción en la secreción lagrimal, en pacientes diabéticos. El aumento de la expresión de glicosiltransferasas (99) y los productos finales de glicación avanzada, influyen en la reducción lagrimal y en las alteraciones inflamatorias en la superficie ocular de pacientes diabéticos (90) (100). La hiperglucemia crónica también contribuye a la destrucción de las células Goblet de la conjuntiva (53) (92), esto es debido al proceso inflamatorio propio del SOS (7).

Como resultado de los cambios celulares y moleculares antes mencionados relacionados con la hiperglucemia crónica, se producen

alteraciones nerviosas corneales (90). Kaiserman y colaboradores (101) reportaron estudios de microscopia confocal in vivo, que muestran la reducción de la longitud, el grosor, y la ramificación de las fibras nerviosas corneales, en comparación con los controles no diabéticos, lo cual explica la alteración en la sensibilidad corneal.

Deterioro de la acción de la insulina: La insulina ejerce importantes efectos metabólicos sobre varios tejidos en el cuerpo, a través de la mediación de la afluencia de nutrientes, almacenamiento de energía, la expresión génica y la síntesis de proteínas (92). La identificación de la insulina en la película lagrimal y la presencia de receptores de crecimiento de insulina (IGF-1) atribuyen su funcionalidad en la proliferación epitelial de la córnea; por ello las alteraciones de la insulina en los pacientes diabéticos, producen anticuerpos de resistencia al factor IGF-1, produciendo defectos epiteliales persistentes (87).

1.3.3.2 DGM y diabetes

Dado el fuerte compromiso de las alteraciones de superficie ocular con la diabetes y la relación del desequilibrio nervioso, insulínico y lipídico, recientes investigaciones muestran la relación de la diabetes con la DGM. Hom y colaboradores (93) refirieron un 38.9% de prevalencia de DGM en pacientes diabéticos en una muestra de 398 participantes. Los lípidos secretados por las GM constituyen un elemento básico de la formación de la película lagrimal, y contribuyen a evitar evaporación de la misma; es por esto, que las alteraciones en GM por la dislipidemia diabética están asociadas con ojo seco evaporativo (95) (102) (103).

En el año 2015, Ding y colaboradores (15) demostraron los efectos de la insulina y glucosa elevada sobre las células epiteliales de las glándulas de Meibomio, encontrando reducción de los receptores IGF-1 y ojo seco evaporativo con DGM (7). De otra parte se ha demostrado que la resistencia a la insulina tiene una estrecha relación con el envejecimiento. Teniendo en cuenta que tanto la DGM y la resistencia a la insulina se encuentran en la vejez, este factor puede estar relacionado. La insulina activa un factor de transcripción clave en la lipogénesis, el peroxisoma proliferador activado del receptor- γ (104), que se requiere para promover la diferenciación de adipocitos.

Hallazgos en experimentos preclínicos con modelos animales diabéticos con DGM, revelan la presencia de receptores antagónicos al peroxisoma proliferador, causados por las alteraciones en la insulina que reducen la diferenciación celular de los meibocitos progenitores, ocasionando atrofia y apoptosis de estos (105). Los hallazgos revelan que el efecto de la resistencia de la insulina se relacionan con detención del ciclo celular de los meibocitos progenitores, la apoptosis y la reducción de la lipogénesis, factores posiblemente mediados por el peroxisoma proliferador (Forkhead box protein O1/ FoxOs).

La alteración insulínica en pacientes diabéticos, también se asocia con alteraciones en los receptores andrógenos de las GM. El factor de resistencia insulínica, interactúa con las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (sterol regulatory element-binding proteins /SREBP) que habitualmente favorecen la lipogénesis (69); de esta manera el efecto que suprime la expresión de genes SREBP altera el

proceso de producción de meibum en los meibocitos (15) (104). Sin embargo, los efectos conocidos de FoxO1 en la apoptosis de meibocitos y alteraciones en el ciclo celular de células progenitoras, así como la regulación del metabolismo lipídico están aún por demostrar.

Otras alteraciones metabólicas de la diabetes incluyen dislipidemias con aumento en la concentración de triglicéridos, reducción en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad/HDL y aumento en las lipoproteínas de baja densidad/LDL (105); estos cambios se asocian con incremento en la concentración de la apolipoproteína B (ApoB) y alteraciones en la macro y microvascularización relacionados con el desarrollo de retinopatía diabética (106); la disfunción de glándulas de meibomio producida por las alteraciones metabólicas de la diabetes se asocia con ojo seco (97) (107) (108) (109) defectos epiteliales persistentes/DEP (93) (90) (110) y alteraciones en la sensibilidad corneal (99) (111).

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

La relación de la diabetes con el ojo seco, se atribuye principalmente a la patogénesis de las fibras nerviosas periféricas, proceso denominado neuropatía autonómica, que causa alteración en la inervación de las glándulas secretoras lagrimales (90) (112); éste fenómeno ha sido evidenciado con el hallazgo de anticuerpos de los receptores muscarínicos de las glándulas lagrimales, lo que producen marcada reducción en la secreción lagrimal (96) (97). La neuropatía autonómica diabética incluye alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares, urogenitales, del sistema termoregulador y de la función autonómica pupilar (97) (106) (113). Dado lo anterior, y de acuerdo con los estudios realizados por Shultz et al. (94), Dogru et al. (90), Grus et al. (102) y Figueroa et al. (99), entre otros, el efecto neuropático de la diabetes afecta a la secreción lagrimal, con bajos valores de volúmenes reportados con rojo de fenol y Schirmer (114), ocasionando defectos epiteliales persistentes en aproximadamente entre un 47% a 64% de los pacientes (90) (95) (100) (103).

En segundo lugar, en un estudio experimental del año 2015, Ding y colaboradores (15) han demostrado los efectos de la insulina y glucosa elevada sobre las células epiteliales de las glándulas de Meibomio, concluyendo que el mal funcionamiento de la insulina, genera alteraciones en los lípidos y se asocia con disfunción de glándulas de Meibomio, que se considera la causa más importante de ojo seco (7). Los lípidos secretados por las glándulas constituyen un elemento básico

de la formación de la película lagrimal, y contribuyen a su estabilidad impidiendo la evaporación de la misma; la dislipidemia diabética, altera la secreción lagrimal acuosa y lipídica, y causa alteraciones inflamatorias, defectos epiteliales persistentes, infecciones recurrentes e inflamación de las glándulas de Meibomio (24) (95) (102) (103).

El taller internacional sobre DGM “*International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction*” reporta que la disfunción de glándulas de Meibomio es la causa más frecuente de la enfermedad de ojo seco (7) (112) con prevalencia en el mundo entre 3,5% y 70%, siendo el envejecimiento el principal factor asociado. La DGM cursa con inflamación palpebral y conjuntival, daño corneal, cambios microbiológicos y ojo seco evaporativo, lo cual empeora aun más el ojo seco, representando un verdadero círculo vicioso de la enfermedad (73). Este círculo es auto-estimulado por los cambios microbiológicos que alteran la temperatura y viscosidad de las secreciones meibomianas produciendo el bloqueo de las mismas, reduciendo así la calidad de la película lagrimal y acompañándose de inflamación e hiperosmolaridad lagrimal, principales características del ojo seco (7) (78).

La inestabilidad lipídica que produce la evaporación de la película lagrimal, es un factor dependiente de la calidad de los componentes meibomianos, y de la pérdida de equilibrio de sus proteínas lipídicas y ácidos grasos (7) (78) (88) (103), por ello la DGM es la primera causa de ojo seco evaporativo (60) (10). Estos cambios reducen los niveles de las mucinas principalmente la MUC5AC, y de según los resultados del

estudio de Augüeso et. al (2002), también se disminuye la secreción acuosa (115).

Los síntomas que acompañan la disfunción son: malestar ocular, sensación de sequedad, trastornos visuales, los cuales ocasionan impacto en las actividades diarias del paciente (7) (37) (112). Dado lo anterior, los trastornos lipídicos y neuropáticos en pacientes diabéticos, se asocian con alteraciones de las glándulas de meibomio que reducen la actividad nerviosa y hormonal de las mismas (116), causando aumento de la osmolaridad en la película lagrimal (117), la cual impacta directamente en la estabilidad de las mucinas tanto transmembrana como secretoras, que a su vez alteran la hidratación de la superficie ocular (118); a su vez, se altera la adherencia de la película a la superficie ocular, causando inflamación y procesos oxidativos que aumentan la cronicidad y la sintomatología (119), principalmente en alteraciones metabólicas asociadas que desestabilizan el influjo hormonal andrógeno de las glándulas de Meibomio (120).

De esta manera, y con la prevalencia creciente de la diabetes en el mundo (113), se hace necesario investigar más sobre la DGM en diabéticos, ya que según la OMS en el año 2030 esta enfermedad afectará a más de 366 millones de personas (113). Este trabajo estudia las alteraciones en las glándulas de Meibomio y superficie ocular en los pacientes diabéticos tipo 2, en una muestra de población colombiana, país en donde la prevalencia de diabetes alcanza el 8,7% (83) y no se han realizado estudios asociados, a pesar de la alta prevalencia de ojo seco en DM.

2.2 HIPÓTESIS DE ESTUDIO

Se hace necesario conocer el estado de las glándulas de Meibomio en pacientes diabéticos tipo 2, y su relación sobre la función lagrimal y la superficie ocular para comprobar si es cierta la hipótesis de estudio:

Las alteraciones en las glándulas de Meibomio de pacientes diabéticos tipo 2 se asocian con reducción en la función lagrimal y daños en superficie ocular.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo General

Evaluar el estado de las glándulas de Meibomio en pacientes diabéticos tipo 2 y pacientes sanos, y su relación con la función lagrimal y estado de superficie ocular.

2.3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Asociar los niveles de severidad de disfunción de glándulas de Meibomio con la estabilidad y tiempo de ruptura de la película lagrimal.

- ✓ Establecer asociación entre el estado de las glándulas de Meibomio y la glucemia y HbA1c.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El propósito de este trabajo fue comprobar si las alteraciones en glándulas de Meibomio en pacientes diabéticos tipo 2 se asocian con reducción en la función lagrimal y daños en la superficie ocular. Para esto se planteó un estudio observacional analítico de correlación entre pacientes diabéticos tipo 2, con diagnóstico de DGM y un grupo control de participantes sanos sin diabetes.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Valencia (España) y el estudio se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki.

3.2 MUESTRA

Se reclutaron pacientes diabéticos hombres mayores de 40 años, de la ciudad de Bogotá (Colombia), pertenecientes a la Clínica de Optometría de la Universidad de la Salle (<http://clinicadeoptometria.lasalle.edu.co>) y al instituto de diabetes Dexa Diab (Instituto de diagnóstico y prevención de la Diabetes) (<http://avanzar.com.co/wp-content/uploads/2017/11/DEXA-DIAB-14.pdf>).

Los pacientes reclutados debían tener diagnóstico de diabetes tipo 2 e informe de resultados de glucemia basal y hemoglobina glicosilada HbA1c.

Como el objetivo de este estudio fue evaluar el estado de las glándulas de Meibomio en pacientes diabéticos tipo 2 y pacientes sanos, y su relación con la función lagrimal y estado de superficie ocular, también se reclutaron un grupo de individuos sanos de sexo masculino, mayores de 40 años, que no presentaran diabetes (figura 8).

Una vez firmaron los procedimientos éticos de consentimiento informado (anexo 1), a todos los participantes del estudio les fueron evaluados sus dos ojos, en las instalaciones de la Universidad de la Salle, con el fin de estudiar el estado de su superficie ocular y determinar si presentaban o no diagnóstico de disfunción de glándulas de Meibomio.

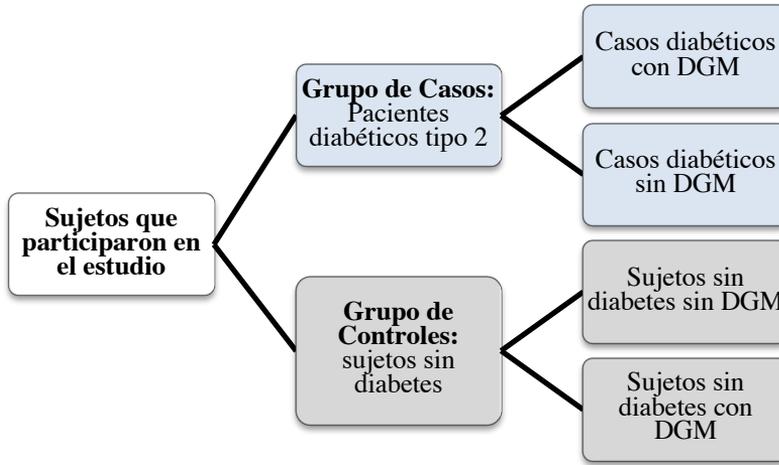


Figura 8: Diseño muestral de la investigación

Tanto en el grupo de casos como en el grupo control, se buscó la asociación entre los grados de severidad de DGM, con la estabilidad y tiempo de ruptura de la película lagrimal. También se compararon las diferencias clínicas entre los cuatro grupos, para establecer asociación entre el estado de las glándulas de Meibomio y la HbA1c.

3.2.1 Criterios de inclusión y de exclusión

3.2.1.1 Criterios de inclusión grupo de pacientes

- ✓ Participantes mayores de 40 años de sexo masculino, que entendieran y firmaran consentimiento informado.
- ✓ Diabetes tipo 2 confirmada con pruebas de Hemoglobina glicosilada HbA1c, y glucosa basal.

3.1.1.2 Criterios de inclusión grupo de controles

- ✓ Participantes mayores de 40 años de sexo masculino, que entendieran y firmaran el consentimiento informado.
- ✓ No presentar ningún tipo de Diabetes o síndrome metabólico.
- ✓ Exámenes de laboratorio clínico, que revelen valores de glucosa inferiores a 126 mg/dl.

3.2.1.3 Criterios de exclusión grupo de pacientes y controles

- ✓ Que hayan sido sometidos a cirugía de segmento anterior en los seis meses anteriores al estudio.
- ✓ Que hayan utilizado medicamentos tópicos oculares en el último mes anterior al estudio.
- ✓ Que utilicen lentes de contacto en el último mes anterior al estudio.
- ✓ Que presenten comorbilidades oculares (cualquier alteración inflamatoria, alérgica o infecciosa en superficie ocular, así como síndrome de Sjögren, penfigoide cicatrizal.
- ✓ Otras enfermedades sistémicas diferentes a la diabetes como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoidea.

3.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Se realizaron los siguientes exámenes en el orden que se indica en la tabla 7.

Parámetro evaluado	Prueba diagnóstica	Descriptor
Síntomas	Cuestionario	Cuestionario OSDI
Calidad de Vida relacionada con la visión	Cuestionario	Cuestionario NIH VFQ-25
Medición altura del menisco lagrimal	Medición de la altura del menisco lagrimal (volumen secreción)	TMH
Estabilidad capa lipídica	Tiempo de ruptura capa lipídica película lagrimal	NIBUT Polaris®
	Tiempo de extensión lípidos por interferometría (evaporación lagrimal)	Polaris®
	Patrón lipídico interferencial (espesor de la capa lipídica)	Polaris®
Secreción lagrimal	Producción lagrimal	Rojo de Fenol
Tinción corneal	Test de integridad epitelial corneal	Tinción con fluoresceína
Tinción conjuntival	Estado inflamatorio y mucinas en celulas goblet	Tinción con verde lisamina
Signos DGM	Desplazamiento borde marginal palpebral: línea de Marx	Lámpara de hendidura (línea de Marx: verde lisamina)
	Morfología de glándula (queratinización)	Microscopía lámpara de hendidura
	Secreción lipídica liberada con la presión digital (viscosidad y obstrucción)	Microscopía lámpara de hendidura, bastoncillo de algodón.

Tabla 7: Secuencia de pruebas diagnósticas realizadas

3.3.1 Sintomatología relacionada con ojo seco

3.3.1.1 Cuestionario OSDI

Los pacientes completaron la versión en español del cuestionario OSDI (anexo 3). El índice de la enfermedad de la superficie ocular (OSDI) es un instrumento validado para medir la severidad del ojo seco (normal, leve, moderado y severo) y el efecto sobre la función visual.

El propósito de esta encuesta fue evaluar la presencia o ausencia de síntomas de ojo seco y la incomodidad ocular que ha tenido el paciente. Las preguntas se realizaron sobre la sintomatología de la última semana antes de aplicar la encuesta.

El cuestionario consta de un total de 12 preguntas divididas en tres bloques. El sujeto puede valorar cada una de las preguntas en una escala de 0 a 4 puntos así:

0	1	2	3	4
Nunca	A veces	La mitad del tiempo	La mayor parte del tiempo	Todo el tiempo

Tabla 8: Escala de calificación OSDI

Los bloques del cuestionario diferencian los síntomas, así:

- ✓ El primer bloque tiene cinco preguntas que se refieren a los síntomas relacionados con la función visual (1, 2, 3, 4 y 5)
- ✓ El segundo bloque tiene cuatro preguntas asociadas a síntomas oculares (6, 7, 8 y 9)

- ✓ El tercer bloque tiene tres preguntas referentes a la presencia de incomodidad por medio ambiente (10,11,12).

Posteriormente se calculó el índice OSDI sumando la puntuación obtenida en cada uno de los bloques y aplicando los criterios actuales de DEWS 2 (32) para el cálculo, en los que la suma de los puntos obtenidos se multiplica por 100 y se divide por el número de preguntas respondidas multiplicadas por 4.

$$OSDI = \frac{D \times 100}{E \times 4}$$

En donde:

- ✓ D: es la suma de puntuación de todas las preguntas contestadas
- ✓ E: Es el número total de preguntas contestadas

Resultado de 100 puntos indica un ojo seco severo con total discapacidad, mientras que 0 puntos indica ninguna discapacidad asociada a ojo seco (32).

Los criterios actuales indican que puntuaciones superiores a 12.5 indican ojo seco. Sin embargo cada bloque de preguntas puede analizarse separadamente, para asociar los síntomas a diferentes situaciones.

En este estudio se utilizó el criterio establecido en DEWS por las edades de los participantes del mismo, con mas de 23 puntos como el valor de corte para el diagnóstico de ojo seco moderado.

Puntos OSDI	Clasificación
0 - 12	Normal
13 - 22	SOS leve
23 - 32	SOS moderado
> 33	SOS severo

Tabla 9: Criterios de clasificación con la puntuación OSDI

3.3.1.2 Cuestionario función visual VFQ-25

Se aplicó el cuestionario VFQ-25 versión 2000 del National Eye Institute, en español (anexo 4). Este cuestionario se ha desarrollado para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la visión, basándose en la percepción subjetiva de los encuestados (37).

El cuestionario tiene 25 preguntas, cada una con 5 o 6 opciones de respuesta en escala tipo Likert, que mide actitudes de las actividades diarias, ya sean favorables o desfavorables o en algunos casos neutras, relacionadas con la visión, con diferente escala de calificación. Las 25 preguntas están orientadas a evaluar 12 dominios: salud general, visión general, dolor ocular, actividades en visión próxima, visión cromática, visión periférica, actividades en visión lejana, funcionamiento social, salud mental, trabajo, dependencia y conducción. Según el DEWS, este cuestionario evalúa el efecto del ojo seco sobre la calidad de vida de los

pacientes, correlacionando frecuencia e intensidad de sintomatología, con la cronicidad de la enfermedad sobre su vida cotidiana (7).

Para la aplicación del cuestionario se le pide al paciente que lea en voz alta cada una de las preguntas. La prueba está dividida en tres partes o categorías: salud general y visión, dificultades en las actividades y manera de reaccionar a los problemas de la visión con preguntas y diferentes respuestas en cada una de las partes del cuestionario, en donde el participante debe seleccionar una sola respuesta de puntuación, en donde los puntos más altos representan mejor función. Luego cada ítem es convertido en una escala de 0 a 100.

Los rangos de calificación de 0 a 100, indican que la alta calificación representa excelente funcionalidad y bienestar. Para definir la puntuación general, en primer lugar se debe establecer puntos por categoría (salud general y visión, dificultades en las actividades y manera de reaccionar); posteriormente, se promedian las calificaciones obtenidas en cada dominio de la escala. Al asignar la puntuación por pregunta es preciso considerar que los ítems del 17 al 25 presentan interpretación inversa.

En la tabla 10 se observa la metodología utilizada para la asignación de la puntuación y la escala de conversión para el análisis final. Después de completar el cuestionario, cada elemento se puede analizar por separado, por los 12 dominios, o por las 3 categorías, o, en algunos casos, la escala Likert de las respuestas del cuestionario, se suman para obtener una puntuación total (37). En este estudio se sumaron todos los parámetros y se obtuvo una puntuación total.

3.3.2 Altura del menisco lagrimal con OCT

A través de la utilización del RTVue, Optovue® (Inc., Fremont, CA), con el módulo de adaptación corneal CAM, se procede a hacer la evaluación de la altura del menisco lagrimal. Este módulo se programa con el patrón de escaneo corneal y se antepone un lente en el objetivo para así enfocar el haz de luz en el segmento anterior, con el cual se obtiene una imagen de 6 mm con una resolución transversal de 15 micras.

El procedimiento del examen se inicia con la instrucción al paciente, quien después de ubicarse en la mentora del equipo, debe observar el punto de fijación para que el sistema se alinee al eje visual y se toman inmediatamente las medidas en cada ojo. El software integrado del equipo (versión 4.0 RTVue, Optovue), permite que el visor de observación se pueda desplazar en sentido vertical, de manera que el corte tomográfico se produzca a nivel del menisco inferior (figura 9).

Categoría	Preguntas	Puntuación	Escala de conversión
Salud general y visión	1, 3, 4	1	100
		2	75
		3	50
		4	25
		5	0
	2	1	100
		2	80
		3	60
		4	40
		5	20
		6	0
	Dificultades en las actividades	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15c, 16, 16 ^a	1
2			75
3			50
4			25
5			0
6		* (no desarrolla esa actividad)	
Manera de reaccionar a los problemas de visión	17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	1	0
		2	25
		3	50
		4	75
		5	100

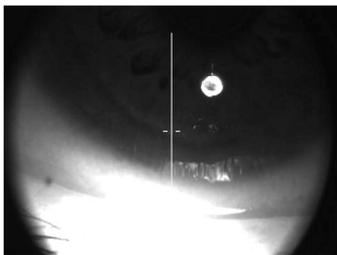
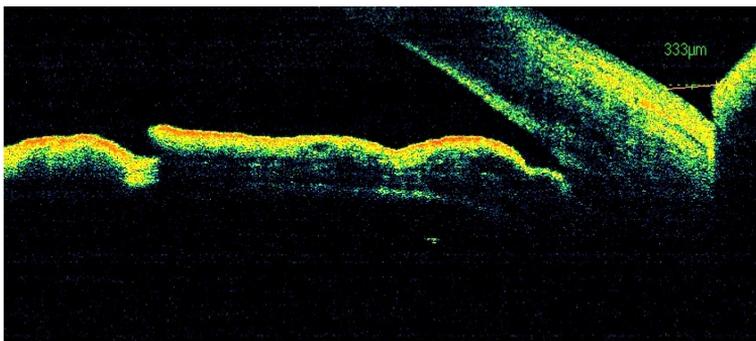
Tabla 10: Patrón de calificación del VFQ-25

La evaluación se debe realizar en la región central del párpado inferior, en el menisco lagrimal que se localiza a las 6 horas respecto de la córnea (58).

La imagen obtenida se exporta para el análisis, en donde la altura del menisco se calcula con la herramienta de medida del equipo, que permite unir los puntos del menisco formados entre la córnea y el párpado. El valor se presenta en μm .

Valores de referencia:

- ✓ Altura normal : $251 \pm 36 \mu\text{m}$ (58)
- ✓ Altura indicativa ojo seco: $< 200 \mu\text{m}$ (58)



Imprimir

Informe OU

Comentario

optovue

Figura 9: Altura del menisco lagrimal TMH

3.3.3 Examen del patrón lipídico interferencial

Para la observación del patrón lipídico interferencial de la PL se utilizó el interferómetro Polaris® (Bon, Alemania). El Polaris® es un dispositivo que se adapta a la lámpara de hendidura y es un modelo basado en el Tearscope. Provee un patrón basado en *light emitting diode*, que permite observar la malla de lípidos a través de varios patrones que indican la dispersión de éstos (51).



Figura 10: Exámen con Polaris®

Se coloca el dispositivo sobre la lámpara de hendidura, con una angulación de la fuente luminosa a 15 grados, y una magnificación de la lámpara de hendidura de 10 aumentos. La lámpara de hendidura debe tener la mínima iluminación al igual que el gabinete o consultorio, esto con el fin de capturar mejor las imágenes. Para observar la extensión de los lípidos mediante interferometría se proyecta el haz luminoso del polaris, sin que éste tenga rejilla adicional, sobre la superficie del ojo a examinar, mientras se observa el patrón lipídico interferencial en toda su extensión a través del biomicroscopio; el patrón observado se debe

hacer después de pedirle al paciente que parpadee tres veces, y se observará en la parte inferior de la córnea.

La escala estandarizada para la interpretación del patrón se hace a través del método de Guillon: patrón lipídico interferencial dividido en 5 categorías ordenadas según aumenta el espesor de la capa lipídica: marmóreo abierto, marmóreo cerrado, fluido, amorfo y coloreado (tabla 11). La forma y el color de los patrones interferenciales definirán el espesor de la capa lipídica. De este modo, los patrones más delgados como marmóreo abierto, marmóreo cerrado y fluido tendrán un color entre blanco y gris, el patrón amorfo entre amarillo-grisáceo y amarillo, y el patrón más grueso denominado coloreado presentará una serie de colores desde el amarillo-marrón hasta azul.

Se debe tener en cuenta que a menor espesor lipídico, menor coloración y más uniformidad del patrón interferencial correspondiente, que será más difícil de apreciar, mientras que a mayor espesor lipídico, el patrón presentará más colores y será más heterogéneo, siendo más fácil su reconocimiento (52).

En la tabla 11 se presentan las categorías de clasificación del PLI utilizadas en esta prueba.

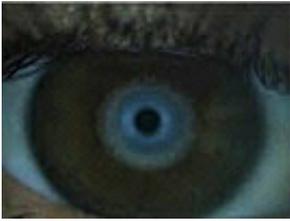
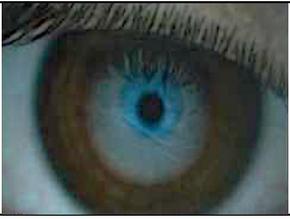
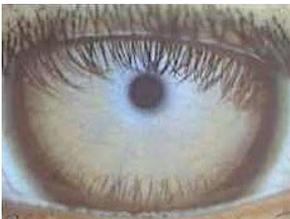
Patrón lipídico interferencial	Grado	Fotografías
Malla de lípidos Marmóreo abierto (13 a 15 nm). Representa una capa lipídica muy delgada y poco extendida por la superficie ocular. Su apariencia es de color gris. Este patrón indica que la PL es propensa a la evaporación lagrimal.	1	
Malla de lípidos Marmóreo cerrado (30 a 50 nm). Indica una capa lipídica más gruesa que la observada en el patrón 1. El aspecto es gris, con un aspecto de la malla más cerrado y compacto.	2	
Malla de lípidos Fluida (50 a 80 nm). Este patrón, de color grisáceo, tiene un aspecto ondulado. Representa una PL con una estabilidad adecuada.	3	
Malla de lípidos Amorfa (80 a 90 nm). Patrón indicativo de una capa lipídica homogénea y bien extendida sobre la superficie ocular. Presenta un color blanco amarillento, que puede mostrar colores durante el parpadeo. Patrón ideal para la adaptación de lentes de contacto.	4	
Malla de lípidos Coloreada (marrón 90-140 nm, azul 180 nm). Capa lipídica más gruesa con mezcla de franjas de colores marrón y azul y se extiende a lo largo de la superficie.	5	

Tabla 11: Patrón lipídico interferencial. Escala de Guillón

Fuente: Adaptación, basada en la escala de interferometría de lípidos de Guillón (52)

3.3.4 NIBUT (Non invasive Break Up Time)

La técnica del NIBUT se realizó con la imagen topográfica de rejilla proyectada por el Polaris® en la superficie de la córnea. Para esto, se insertó la rejilla concéntrica en el interior de la cúpula luminosa del polaris, y se procedió a instalar el dispositivo sobre la LH, con una angulación de la fuente luminosa a 15 grados, y una magnificación de 16x. La lámpara de hendidura debe tener la mínima iluminación al igual que el consultorio, esto con el fin de capturar mejor las imágenes.

El procedimiento inicia solicitándole al paciente que mantenga el ojo abierto sin parpadear hasta que se aprecie la distorsión de la imagen reflejada. El NIBUT se contabiliza desde el último parpadeo hasta la aparición de la primera ruptura que está precedida de un tiempo de adelgazamiento lagrimal. El tiempo de adelgazamiento lagrimal corresponde a la primera distorsión, mientras que el NIBUT es la ruptura de la imagen reflejada.

Valores de referencia:

- ✓ Los valores de corte para el NIBUT menores de 5 segundos se consideran anormales.



Figura 11: NIBUT

3.3.5 Test del hilo de algodón con rojo de fenol

El hilo de algodón fue desarrollado por Kurihashi (114) y perfeccionado por Hamano (44), y consiste en un hilo de algodón de 70 mm de longitud impregnado con rojo de fenol (fenolsulfonaftaleína), indicador sensible de pH que cambia de color amarillo a rojo al contacto con la lágrima. De esta forma se mide el volumen lagrimal en milímetros, teniendo en cuenta el color rojo de la tira.

Para esto, el procedimiento utilizado en este estudio, consistió en colocar el hilo rojo de fenol (Zone Quick Test, Menicon Ca, LTD, Nagoya, Japan) en el tercio externo del párpado inferior, pidiéndole al paciente que mantenga su mirada derecho al frente, pudiendo parpadear normalmente, dejando que el hilo absorba la lágrima, y se retira a los 15 segundos.

Después de 15 segundos se retiró la tira y se midió la longitud del filamento que se había humedecido con lágrima (y por tanto el rojo fenol había cambiado a color amarillo naranja) anotando este resultado.

Valor de referencia:

- ✓ Se considera normal si es mayor o igual a 10 mm/15 sg; los valores inferiores a 10 mm se consideran indicativos de insuficiencia acuosa (44).



Figura 12: Prueba del hilo rojo de fenol

3.3.6 Determinación de la integridad de la córnea (tinción)

La tinción de la córnea se observó con fluoresceína sódica en tiras 1 mg (Bio Glo® TM, Contacare ophthalmics & diagnostics) bajo examen en la LH con magnificación de 16x. Se utilizó iluminación media con paralelepípedo ancho en combinación con un filtro azul cobalto. Adicionalmente se coloca adelante del sistema de observación un filtro amarillo, Kodak® Wratten No. 12 (transmisión de 495 nm).

La tira de fluoresceína fue humedecida ligeramente con suero fisiológico 0.9% y suavemente aplicada en el fórnix conjuntival inferior. Se le pidió a los participantes del estudio que parpadearan una vez y miraran al frente.

La interpretación de la observación se hace con base al patrón de tinción corneal observado, de acuerdo con los parámetros de Van Bijsterveld (24). Para esto se dividió el área corneal en 3 regiones (central, nasal y temporal), y cada zona fue puntuada en una escala de 0 a 3, según la cantidad de puntos de tinción observados. La puntuación obtenida para cada región se sumó para obtener una puntuación final.

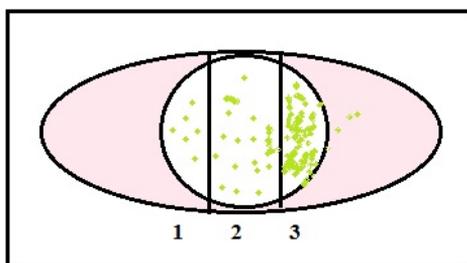


Figura 13: Escala Van Bijsterveld para integridad corneal

Valores de referencia:

- ✓ La puntuación total fue máximo 9, y puntuaciones mayores a 3.5, se consideraron anormales.

3.3.7 Tinción conjuntival con verde de lisamina

Para la tinción conjuntival con verde lisamina, se utilizaron tiras de lisamina (GreenGlo®, HUB Pharmaceuticals, LLC) previamente humedecidas con suero fisiológico 0.9% y aplicadas suavemente al

fórnix conjuntival inferior. La observación en la LH se hace con la anteposición de un filtro rojo, o Wratten 25 al sistema de observación (7). La escala de graduación según el esquema Oxford, formado por cinco paneles, representa la tinción mediante un punteado que aumenta con progresión logarítmica entre los paneles (A-E); los rangos de tinción de 0-5 para cada panel de acuerdo al área de la conjuntival interpalpebral y corneal expuesta, como lo representa la figura 2.

La escala es 0-5, y la presencia de cualquier grado diferente del grado 0 de tinción con el verde lisamina, se consideró como anormal.

3.3.8 Desplazamiento línea marginal palpebral– línea de Marx

La línea de Marx se basa en los criterios de Yamaguchi y colaboradores (77), y corresponde a la línea marginal del borde palpebral localizada sobre la zona conjuntival tarsal de los orificios meibomianos.

Para el estudio de este parámetro clínico, se utilizaron tiras de verde lisamina (GreenGlo®, HUB Pharmaceuticals, LLC) previamente humedecidas con suero fisiológico 0.9% y aplicadas suavemente al fórnix tarsal inferior. Se le pide al paciente que cierre sus ojos durante 10 segundos y se procede a la observación a través de la lámpara de hendidura con 16x de magnificación.

El parámetro de desplazamiento se observó con base a la posición de la línea y su desplazamiento según los orificios meibomianos, como se muestra en la tabla 3 (77). Es así como la presencia de continuidad en la línea a lo largo de los orificios, simboliza un estado normal de éstos. Mientras que cuanto más se desplace la línea hacia los orificios

meibomianos hasta penetrarlos, mayor será el grado de inflamación glandular.

Para graduar la puntuación, se divide el margen palpebral en tres porciones: porción externa, porción media y porción interna, y se evalúa cada porción por separado desde 0 hasta 3 puntos. La suma de los puntuaciones en cada porción dará un resultado hasta 9 puntos.

El significado clínico de esta prueba es un indicativo del grado de inflamación meibomiana y se determina por la puntuación:

- ✓ Entre 0 y 3 puntos: Inflamación glandular meibomiana ausente o leve.
- ✓ Entre 4 y 6 puntos: Inflamación glandular meibomiana moderada.
- ✓ Entre 6 y 9 puntos: Inflamación glandular meibomiana severa.

3.3.9 Secreción meibomiana

Después de los procedimientos realizados con las tinciones, se observa a través de la lámpara de hendidura, con magnificación de 16x, la presencia o no de queratinización en los orificios meibomianos. La presencia o ausencia de esta variable fue tomada en cuenta para este estudio. Acto seguido, se evalúa la calidad de la viscosidad de la secreción meibomiana y además su facilidad para la expresibilidad.

Para ello, es necesario evaluarlas mediante la compresión del tarso a nivel local. Este procedimiento fue realizado ejerciendo presión con dos

bastoncillos de algodón estéril, humedecidos con Benoxinato clorhidrato 0.04%. Se inserta la punta del bastoncillo de algodón humedecido, en el margen palpebral inferior, zona nasal, en forma horizontal, de modo que se presionen 8 glándulas. La presión se hace en forma constante durante 15 segundos, observándose la secreción meibomiana liberada por los orificios (19).

En este estudio, se observó la viscosidad, que representa la calidad de la secreción obtenida, así como en la facilidad de la expresibilidad desde los orificios meibomianos. En la tabla 4 se observan los criterios de diagnóstico sobre la secreción meibomiana, que fueron incorporados al presente estudio.

3.4 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

3.4.1 Clasificación del ojo seco de acuerdo al grado de severidad

El diagnóstico de ojo seco se realizó de acuerdo con los grados de severidad, y se clasificó en ojo seco leve, moderado y severo; se incluyeron, pruebas como la calidad de vida relacionada con la visión a través del cuestionario VFQ-25 y la altura del menisco lagrimal realizada.

Niveles de severidad del ojo seco	Leve	Moderado	Severo
Puntuación OSDI	<22	23 - 32	> 33
Altura del menisco lagrimal TMH	≤200µm		
Tinción conjuntival verde lisamina	1 - 2	3	4 - 5
Tinción corneal fluoresceína	1 - 3	3.5	4 - 9
NIBUT (seg.)	9	6 - 9	≤ 5
Rojo de fenol (mm)	9	6 - 9	≤ 5

Tabla 12: Criterios diagnóstico de ojo seco por grados de severidad

3.4.2 Clasificación de DGM

El diagnóstico de disfunción de glándulas de Meibomio se hizo con base en los criterios del taller internacional sobre la DGM, así:

	Prueba diagnóstica	Criterio diagnóstico de DGM
Signos GM	Inflamación glandular meibomiana línea de Marx	> 3 puntos
	GM morfología (queratinización GM)	Cicatrizal
	Secreción lipídica liberada con la presión en GM (viscosidad)	≥ 2
	Expresibilidad (obstrucción)	≥ 2

Tabla 13: Criterios de clasificación de DGM

Fuente: Adaptación del informe del “International workshop on meibomian gland dysfunction” 2011 (55)

Los grados de severidad de la DGM diagnosticada, se realizaron basados en la fase de la misma, según tabla 14 (55).

Grado de severidad DGM	Grado de DGM	Tinción corneal
1	Expresión y calidad de secreción mínimamente alterada (grado 2)	0
2	Expresión y calidad de secreción levemente alterada (grado 3)	Mayor a 0
3	Expresión y calidad de secreción moderadamente alterada (grado 3) (Marx 6 a 4 puntos)	Mayor a 0
4	Expresión y calidad de secreción gravemente alterada y queratinización (3,4) (Marx superior a 6)	Mayor a 0

Tabla 14: Criterios de clasificación de grados de severidad DGM

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó según el tipo de variables a través del software estadístico SPSS® versión 22 IBM®. Como variables cuantitativas se incluyeron todas, exceptuando la morfología de las glándulas de Meibomio, en su estado cicatricial o no cicatricial. Cuando un test se realizó en los dos ojos, se utilizó la media de las dos medidas para el análisis estadístico.

Para las variables cuantitativas, los estadísticos descriptivos que se utilizaron fueron la media, desviación estándar (DS) y los valores máximo (Max) y mínimo (Min). Además se comprobó la hipótesis de normalidad utilizando el test de contraste de Kolmogorov-Smirnov (K-S) en dependencia del resultado se aplicaron pruebas paramétricas (ANOVA) y no paramétricas (Kruskal-Wallis) que permiten establecer si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para cada variable estudiada. Para el análisis de contraste no paramétrico entre los grupos se utilizó la U de Mann-Whitney.

En el caso de las variables cualitativas los estadísticos descriptivos fueron la frecuencia y el porcentaje asociado a cada categoría. La diferencia se consideró estadísticamente significativa, cuando el p-valor asociado al estadístico fue inferior a 0.05.

4. RESULTADOS

4. 1 RESULTADOS SEGÚN CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Para el análisis estadístico se verificó la normalidad de los datos utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Como ninguna de las variables evaluadas presentó distribución normal se decidió realizar la prueba de Kruskal –Wallis.

En la primera parte de los resultados, éstos se presentan según los criterios de clasificación del TFOS DEWS, teniendo en cuenta las variables estudiadas; en la segunda parte de los resultados, se presentan las variables individuales según grupos de estudio, y en la tercera parte de los resultados se presentan los resultados de las correlaciones de las variables con significancia estadística.

En el estudio se reclutaron 80 participantes, de los cuales se excluyeron 7 hombres por no cumplir los criterios de selección. De los 73 participantes incorporados en el estudio, 37 fueron diabéticos y 36 participantes sanos. Una vez aplicados los criterios de clasificación de DGM, se encontraron 28 casos de DGM en el grupo de participantes con diabetes y 24 casos de DGM en el grupo control.

4.1.1 Criterios de clasificación de ojo seco

De acuerdo con los niveles de severidad de ojo seco, 52 participantes del estudio presentan ojo seco leve, tanto el grupo control como en el grupo de diabéticos, es decir 70.1%, con diferencias estadísticas entre grupos ($p > 0.05$). En el grupo de diabetes tipo 2, se diagnosticó ojo seco

en 76.31% de los participantes, mientras que en grupo control el hallazgo fue en 68.86%. El criterio que se encuentra más afectado tanto en el grupo de diabéticos como en el grupo control es el NIBUT con una media de 2.6 sg. Los resultados se observan en la tabla 15.

Niveles de severidad del ojo seco	Leve	Moderado	Severo
Puntuación OSDI	< 22	23 - 32	> 33
Grupo diabéticos		22.2±7.93; 7.29 -36.45	
Grupo control	16.2 ±10.60; 6.25 - 40.56		
Altura del menisco lagrimal OCT	≤200µm		
Grupo diabéticos	207±83.5; 96,5 -341.4		
Grupo control	212±70.5; 96,5 -346.5		
Tinción conjuntival verde lisamina	1 - 2	3	4 - 5
Grupo diabéticos	1.5±0.73; 1-5		
Grupo control	1.5 ±0.89; 0-4		
Tinción corneal fluoresceína	1 - 3	3,5	4 - 9
Grupo diabéticos	1.16±2.18; 0 - 9		
Grupo control	0.92±2.09; 0 -8		
NITBUT (seg.)	9	6 - 9	≤ 5
Grupo diabéticos			2.6±1.2; 1-5
Grupo control			2.4 ±1.3; 1-5

Tabla 15: Resultados diagnóstico de ojo seco según grados de severidad

4.1.2 Criterios de clasificación para disfunción de glándulas de Meibomio

El 71.23% de los participantes del estudio presentan diagnóstico de disfunción de glándulas de Meibomio, 75.6% de participantes diabéticos y 66.66% en el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (K-W; $p < 0.005$).

Clasificación de DGM				
	Línea de Marx >3	Queratinización GM (Cicatrizar)	Viscosidad ≥ 2	Expresibilidad ≥ 2
Diabéticos	28(76.67%)	18 (34.61%)	28 (76.67%)	28 (76.67%)
Controles	4 (11.11%)	17 (11.53%)	27 (75.0%)	24 (66.66%)
Total	32 (43.83%)	35 (47.94%)	55 (75.34%)	52 (71.23%)

Tabla 16: Resultados de clasificación de DGM

De acuerdo con los 52 participantes diagnosticados con DGM, se clasificó la misma según grados de severidad. Los resultados muestran que el grado de severidad más frecuente en los participantes del estudio es el grado 3 ($p = 0.044$), tanto en el grupo de participantes diabéticos como de controles.

		Fase DGM				Chi cuadrado (p)
	n	1	2	3	4	
Diabéticos	28	0	3 (10.71%)	13 (46.4%)	12 (42.85%)	0.044
Controles	24	0	3 (12.5%)	16 (66.6%)	5 (20.83%)	
Total	52	0 (0%)	6 (17.8%)	29 (39.7%)	17 (23.3%)	

Tabla 17: Grados de severidad DGM

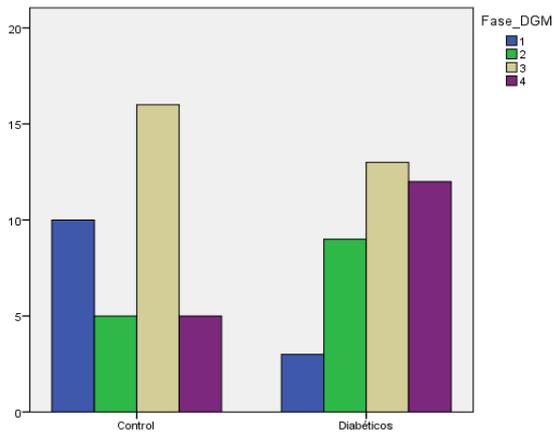


Gráfico 1: Distribución según grados de severidad DGM

4. 2 RESULTADOS DE LAS VARIABLES

ESTUDIADAS

4.2.1 Grupos muestrales

Se reclutaron en total 80 participantes en el estudio, de los cuales se excluyeron 7 hombres por no cumplir los criterios de selección. De los 73 participantes incorporados en el estudio, 37 fueron diabéticos y 36 participantes sanos. Una vez aplicados los criterios de clasificación de DGM, el 71% de los participantes presentó DGM. Se encontraron 28 casos de DGM en los pacientes diabéticos (76%), y 24 casos de DGM en el grupo de los participantes sanos (67%).

4.2.2 Edad

Los participantes evaluados en este estudio presentan edades entre 40 y 78 años, con una edad media de 59 ± 8 . A través de la prueba de K-W se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las edades de los participantes de los grupos evaluados.

Al observar la distribución por edades de acuerdo con el diagnóstico de DGM (tabla 18), se observa homogeneidad tanto en el grupo de pacientes como en el grupo control.

		Media	D.E.	Mín.	Máx.	K-W (p)
Edad	Diabéticos con DGM	60	9.2	40	77	0.777
	Diabéticos sin DGM	58	6.3	45	65	
	Controles sin DGM	57	7.4	40	66	
	Controles con DGM	60	7.4	47	78	
Total		59	8.0	40	78	

Tabla 18: Distribución por edad

Los grupos de edad se distribuyeron para el análisis final, en tres grupos: menores de 60 años, un segundo grupo de más de 60 a 64 años y un último grupo de mayores de 65 años, que presentan una distribución homogénea tanto en el grupo de pacientes diabéticos como en el grupo control; la mayor frecuencia de participantes tanto sanos como diabéticos, se encontró en el grupo de menores de 60 años, según se observa en el gráfico 2.

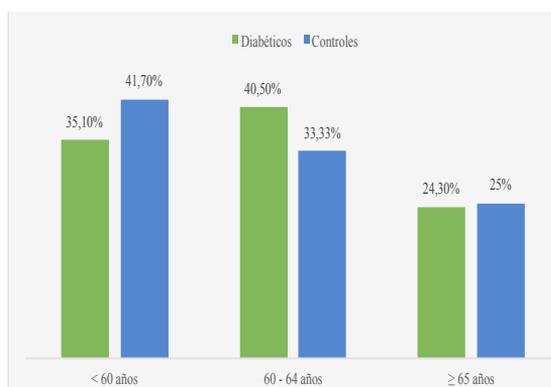


Gráfico 2: Distribución por edad

4.2.3 Tiempo de evolución de la diabetes

Los pacientes diabéticos evaluados en el estudio presentaron tiempos de evolución de la enfermedad entre 5 y 20 años, con una media de 7.2 años de evolución.

4.2.4 Hemoglobina

La HbA1c presenta un valor medio de 6.5% en los participantes del estudio, presentando diferencias estadísticamente significativas ($p=0.002$) entre los participantes del grupo control (media 6.2 ± 0.3) y diabéticos (media 6.8 ± 0.7 ; 5.6 – 9.3). El grupo de pacientes diabéticos diagnosticados con DGM presenta mayor valor de hemoglobina que los pacientes sin disfunción de glándulas de meibomio, mientras que el valor de la misma no presenta cambios en el grupo de controles.

		Media	D.E.	Mín	Máx	K-W (p)
HbA1c	Diabéticos con DGM	6.8 ^a	0.8	5.6	9.3	0.002
	Diabéticos sin DGM	6.5	0.6	5.7	7.7	
	Controles sin DGM	6.2 ^b	0.3	6.0	6.7	
	Controles con DGM	6.2 ^b	0.4	5.6	7.2	
Total		6.5	0.6	5.6	9.3	

Letras diferentes indican grupos con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 19: Distribución de valores de HbA1c

4.2.5 Glucemia

Los participantes en el estudio presentaron un valor promedio de glucemia de 123 mg/dl presentando diferencias significativas ($p=0.007$) entre grupos de diabéticos y no diabéticos. Los resultados presentan diferencias significativas entre el grupo de participantes sanos y pacientes diabéticos independientemente de su estado en las glándulas de Meibomio (media 123 mg/dl \pm 29; 85-293).

		Media	D.E.	Mín.	Máx.	K-W(p)
Glucemia	Diabéticos con DGM	137 ^a	38	100	293	0.007
	Diabéticos sin DGM	118	24	87	170	
	Controles sin DGM	115 ^b	12	96	130	
	Controles con DGM	112 ^b	15	85	135	
Total		123	29	85	293	

Letras diferentes indican grupos con diferencia estadísticamente significativa

Tabla 20: Distribución de valores de glucemia

4.2.6 Sintomatología

La sintomatología asociada a ojo seco evaluada a través del OSDI, presenta una puntuación media de 22.2, correspondiente a ojo seco moderado en el grupo de diabéticos, mientras que el grupo control presenta baja sintomatología con puntuación de 16.2. Los resultados presentan diferencias significativas entre el grupo de participantes sanos y pacientes diabéticos independientemente de su estado en las glándulas de Meibomio (media 19.82 \pm 10.34; 6.25-47.91; $p= 0.016$).

		Media	D.E.	Mín.	Máx.	K-W
						(p)
OSDI	Diabéticos con DGM	24.46 ^a	10.36	6.25	47.91	0.016
	Diabéticos sin DGM	20.05	5.50	8.33	25.00	
	Controles sin DGM	16.42 ^b	12.39	6.25	47.91	
	Controles con DGM	16.02 ^b	8.829	6.25	33.33	
Total		19.82	10.34	6.25	47.91	

Letras diferentes indican grupos con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 21: Distribución de sintomatología con test de OSDI

Al comparar únicamente los resultados de sintomatología entre el grupo control y diabéticos con diagnóstico de DGM, se observan diferencias significativas, presentando mayor sintomatología el grupo de diabéticos con DGM (24.46 ± 10.36 ; $p=0.007$), cuyo significado clínico denota que aumenta la sintomatología asociada a ojo seco si se es diabético y si se tiene además DGM.

		n	Media	D.E.	Mín.	Máx.	U de Mann - Witney (p)
	Diabéticos	28	24.46	10.36	6.25	47.91	
OSDI	Controles	24	16.02	8.82	6.25	33.33	0.007
	Total	52	20.56	10.48	6.25	47.91	

Tabla 22: OSDI en participantes con DGM

4.2.7 Calidad de vida

Los resultados obtenidos con el test VFQ-25 muestran buena calidad de vida relacionada con la visión en los participantes del estudio, con un puntuación media de 73.2 en la escala Likert total (73.2 ± 10.5 ; 33-92); los resultados muestran buena calidad de vida relacionada con la función visual, con diferencias significativas entre grupos ($p=0.010$). Se obtiene igual puntuación en el grupo de participantes control y diabeticos con diagnóstico de DGM, con valor de significancia clínica limitado, ya que el factor que indica mejor puntuación en calidad de vida no es la diabetes ni la DGM.

		Media	D.E.	Mín.	Máx.	K-W
						(p)
VEQ25	Diabéticos con DGM	68 ^a	13	33	83	0.010
	Diabéticos sin DGM	77 ^b	7	67	83	
	Controles sin DGM	74	5	67	83	
	Controles con DGM	77 ^b	7	58	92	
	Total	73	10	33	92	

Letras diferentes indican grupos con diferencia estadísticamente significativa

Tabla 23: VFQ-25

Al comparar los resultados de entre el grupo control y diabéticos con diagnóstico de DGM se obtiene una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p=0.022$), presentando mejor calidad de vida los participantes del grupo control diagnosticados con DGM (77.78 ± 7.2) lo cual aclara los resultados obtenidos anteriormente, en tanto que así los resultados de la puntuación media obtenida entre el grupo de diabéticos sin DGM y controles con DGM parezca igual, las mayores puntuaciones de la encuesta VFQ-25 se obtuvieron en pacientes sanos con disfunción; por tanto el análisis realizado únicamente con el factor de desenlace estudiado, que es la DGM señala un significado clínico y estadísticamente significativo, de mejor calidad de vida relacionada con la función visual en los participantes sanos, según se observa en la tabla 24.

		n	Media	D.E.	Mín.	Máx.	U de Mann - Witney (p)
VFQ 25	Diabéticos	28	67.9	13.1	33	83	0.002
	Controles	24	77.8	7.2	58	92	
	Total	52	72.4	11.8	33	92	

Tabla 24: VFQ-25 en participantes con DGM

4.2.8 Altura del menisco lagrimal con OCT

Los resultados obtenidos en el estudio muestran que la altura del menisco lagrimal (TMH) media obtenida entre todos los participantes es de $207 \pm 71 \mu\text{m}$, observándose como se muestra en la tabla 25, una ligera reducción indicativa de ojo seco en el grupo de diabéticos y mayor altura del menisco lagrimal en el grupo control sin DGM. Sin embargo los resultados entre grupos no muestran diferencias estadísticamente significativas ($p=0.80$).

		Media µm	D.E.	Mín.	Máx.	K-W (p)
TMH	Diabéticos con DGM	201	72	89	344	0.860
	Diabéticos sin DGM	213	75	96	338	
	Controles sin DGM	219	69	96	338	
	Controles con DGM	205	72	96	355	
Total		207	71	89	355	

Tabla 25: Altura del menisco lagrimal TMH, obtenida con OCT

Al realizar el análisis entre los 52 participantes diagnosticados con disfunción de glándulas de Meibomio, no se observan diferencias en el resultado de la altura del menisco lagrimal ($p=0.840$) aunque los valores medios obtenidos se acercan al criterio diagnóstico de ojo seco con deficiencia acuosa (tabla 26).

		n	Media µm	D.E.	Mín.	Máx.	U de Mann - Witney (p)
TMH	Diabéticos	28	201.2	72.3	89	344	0.840
	Controles	24	205.2	71.9	96	355	
Total		52	203.08	71.5	89	355	

Tabla 26: TMH obtenida con OCT en participantes con DGM

4.2.9 Patrón lipídico interferencial/PLI

Los resultados obtenidos a través de la interferometría de lípidos (tabla 27), señalan que los participantes del estudio presentan una capa lipídica inestable, con patrones de tipo marmóreo cerrado que indican espesores de esta capa no mayores a 50 nm (media 2.6 ± 0.9).

Los patrones coloreados observados en todos los participantes oscilaron entre patrones marmóreos abiertos y mallas amorfas, independientemente del estado de salud general o del diagnóstico de las glándulas de Meibomio. De esta manera, los resultados no muestran diferencias significativas entre los participantes ($p=0.83$), pero si revelan películas lagrimales inestables en la mayoría de ellos.

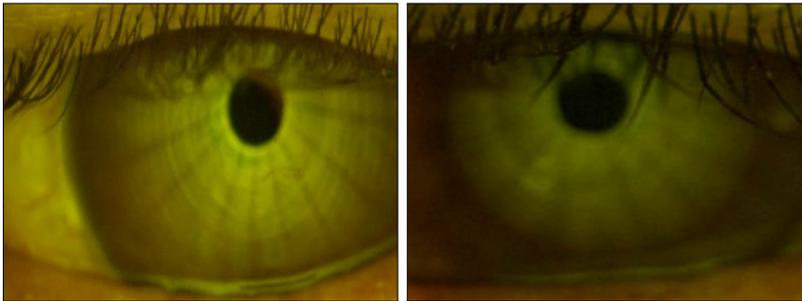


Figura 14: Fotografía patrón lipídico interferencial abierto y amorfo

		Media nm	D.E.	Mín.	Máx.	K-W (p)
PLI	Diabéticos con DGM	2.7	0.9	1	4	0.839
	Diabéticos sin DGM	2.6	1.1	1	4	
	Controles sin DGM	2.5	0.8	1	3	
	Controles con DGM	2.6	0.8	1	4	
Total		2.6	0.9	1	4	

Tabla 27: PLI obtenido con interferometría

4.2.10 NIBUT

A través de la interferometría de lípidos también se obtuvo el tiempo de extensión de la capa lipídica lagrimal en segundos y equivalente al NIBUT, el cual indica un tiempo corto de ruptura de la película, que indica estabilidad anormal, asociado con ojo seco evaporativo. El tiempo promedio obtenido en el estudio fue de $2.6 \text{ s} \pm 1.3$ ($p > 0.05$), el cual no presenta significancia estadística pero sí clínica.

		Media s	D.E.	Mín.	Máx.	K-W (p)
NI BUT	Diabéticos con DGM	2.5	1.2	1	5	0.351
	Diabéticos sin DGM	3.3	1.3	1	5	
	Controles sin DGM	2.5	1.2	1	5	
	Controles con DGM	2.4	1.4	1	5	
Total		2.6	1.3	1	5	

Tabla 28: Resultados NIBUT

Al estudiar por separado los resultados obtenidos con los participantes diagnosticados con DGM, se obtiene un valor más bajo en el tiempo de ruptura de la película lagrimal $2.5 \text{ sg} \pm 1.3$ ($p > 0.05$), el cual no presenta diferencias estadísticamente significativas, tal como se observa en la tabla 29.

		n	Media s	D.E.	Mín.	Máx.	U de Mann - Witney (p)
NIBUT	Diabéticos	28	2.5	1.3	1	5	0.741
	Controles	24	2.5	1.4	1	5	
	Total	52	2.5	1.3	1	5	

Tabla 29: NIBUT en participantes con DGM

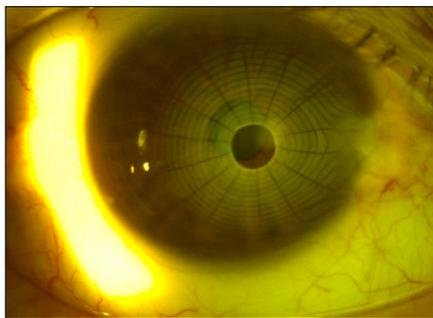


Figura 15: Fotografía NIBUT

Se observa la distorsión de los discos de Plácido reflejados en córnea, que indican la ruptura de la película lagrimal.

4.2.11 Medida de la secreción lagrimal con test de hilo rojo fenol

Los resultados de la secreción lagrimal obtenidos en los participantes de este estudio muestran normalidad en la misma, con un valor medio en milímetros de 13 ± 7.5 . No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de participantes controles y el grupo de diabéticos ($p > 0.05$).

		Media	D.E.	Mín.	Máx.	K-W
		mm				(p)
PRTT	Diabéticos con DGM	13	8.2	2	30	0.679
	Diabéticos sin DGM	10	6.3	1	20	
	Controles sin DGM	12	6.7	4	25	
	Controles con DGM	14	7.6	4	25	
	Total	13	7.5	1	30	

Tabla 30: Test de hilo rojo de fenol

Al estudiar por separado los resultados obtenidos con los participantes diagnosticados con DGM, el grupo de participantes con diabetes presenta menor secreción lagrimal (12.8 ± 8.8) que el grupo control (13.8 ± 7.6), resultados que no presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), tal como se observa en la tabla 31.

		n	Media mm	D.E.	Mín.	Máy.	U de Mann - Witney (p)
PRTT	Diabéticos	28	12.8	8.3	2	30	0.496
	Controles	24	13.8	7.6	4	25	
	Total	52	13.4	7.9	3	27.5	

Tabla 31: Test de hilo rojo de fenol en DGM

4.2.12 Test de integridad corneal – tinción con fluoresceína

Los resultados obtenidos en el estudio, muestran que en la mayoría de los participantes la integridad corneal se presentó con puntos mínimos de tinción menor a 3.5 en la escala de Van Bijsterveld (1.0 ± 2.1), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p > 0.05$). Sin embargo algunos casos de participantes tanto diabéticos como pertenecientes al grupo control, presentaron tinción superior a 3.5, en el grupo con diabetes puntuación máxima de 9 y en el grupo control hasta un máximo de 8 puntos.

		Media	D.E.	Mín.	Máx.	K-W (p)
Tinción fluor.	Diabéticos con DGM	1.3	2.2	0	9	0.465
	Diabéticos sin DGM	0.6	2.0	0	6	
	Controles sin DGM	0.7	1.8	0	6	
	Controles con DGM	1.0	2.2	0	8	
	Total	1.0	2.1	0	9	

Tabla 32: Tinción con fluoresceína

4.2.13 Tinción con verde de Lisamina

El estudio de la superficie conjuntival a través de la tinción con verde Lisamina, se clasificó según la escala de Oxford (figura 2). Los resultados muestran tinción moderada grado 2 en la mayoría de participantes tanto diabéticos como controles (32.5%) y ausencia del grado máximo de 5 puntos en todos los participantes; sin embargo, y como lo muestra la tabla 33, el total de tinciones positivas que reflejan inflamación en superficie conjuntival es mayor en el grupo de diabéticos (89.2%) que en el grupo control (72.3%) con diferencias significativas entre grupos ($p=0.005$).

		Tinción verde de Lisamina según escala Oxford				
	n	0	1	2	3	4
Diabéticos	37	4 (10.8%)	6 (16.2%)	11 (29.7%)	10 (27.0%)	6 (16.2%)
Controles	36	10 (27.7%)	8 (22.2%)	12 (33.3%)	6 (16.7%)	0 (0.0%)
Total	73	14 (19.2%)	14 (19.2%)	23 (32.5%)	16 (21.9%)	6 (8.2%)

Tabla 33: Distribución según severidad tinción con verde Lisamina

Al estudiar los resultados de cada grupo, se observa que el grupo de participantes con diabetes presentó mayor tinción conjuntival con verde de Lisamina, con una puntuación media de 2.1 ± 1.0 , comparado con el grupo control que obtuvo valores menores (1.7 ± 1.0); estas diferencias son estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.005$) y son debidas a la diabetes y no a la DGM según lo muestra la tabla 34.

		Media	D.E.	Mín.	Máx.	K-W (p)
Tinción verde Lisamina	DM con DGM	2.5 ^a	1.4	1	4	0.005
	DM sin DGM	1.6 ^b	0.9	0	3	
	Controles sin DGM	2.2 ^b	0.9	0	3	
	Controles con DGM	1.2 ^b	1.2	0	3	
Total		1.9	1.1	0	4	

Letras diferentes indican grupos con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 34: Puntuación media de tinción con verde de Lisamina

Al estudiar por separado los resultados obtenidos con los participantes diagnosticados con DGM, como se muestra en la tabla 35, el grupo de participantes con diabetes presenta mayor tinción conjuntival con verde lisamina (2.5 ± 1.4) que el grupo control (1.2 ± 1.1), resultados que presentan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.005$), tal como se observa en el gráfico 3.

		n	Media	D.E.	Mín.	Máx.	U de Mann - Whitney (p)
Tinción verde de Lisamina	Diabéticos	28	2.5	1.4	1	4	0.005
	Controles	24	1.2	1.1	0	3	
	Total	52	1.9	1.3	0	4	

Tabla 35: Puntuación media de tinción con verde de Lisamina en DGM

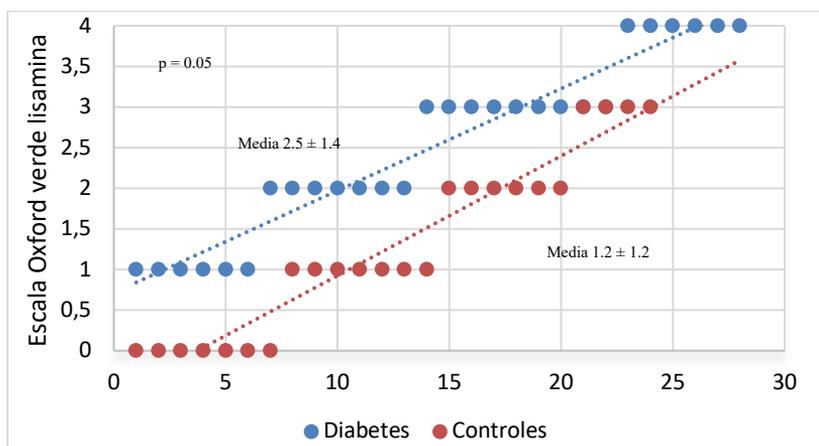


Gráfico 3: Tinción con verde de Lisamina en participantes con DGM

4.2.14 Desplazamiento margen palpebral– línea de Marx

La zona marginal palpebral, presenta irregularidad moderada en la mayoría de participantes del estudio (3.0 ± 2.3 ; 0-9), con mayor grado de irregularidad y desplazamiento el borde palpebral de pacientes con diabetes (3.8 ± 2.1 ; 0-9), y ausente o leve en el grupo control (1.4 ± 0.7 ; 0-3), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre grupos.

		n	Media	D.E	Mín.	Máy.	U de Mann -Witney (p)
Línea de Marx	DM	37	3.8	2.1	0	9	0.000
	Control	36	1.4	0.7	0	3	
	Total	73	3.0	2.3	0	9	

Tabla 36: Línea de Marx



Figura 16: Fotografía línea de Marx

Se observa en la imagen a) la extensión del verde lisamina hacia los orificios meibomianos. En la imagen b) se observa la irregularidad del margen palpebral.

Al estudiar por separado los resultados obtenidos por cada grupo de participantes, se observa mayor grado de desplazamiento de la línea de Marx en los participantes diabéticos diagnosticados con DGM, con una puntuación media de 5.0 ± 2.2 , y diferencias estadísticamente significativas con el grupo control ($p < 0.005$), tal como se observa en la tabla 37. Las diferencias de acuerdo con los resultados se presentan por la diabetes.

		Media	D.E.	Mín.	Máx.	K-W (p)
Línea de Marx	Diabéticos con DGM	5.0 ^a	2.2	3	9	0.000
	Diabéticos sin DGM	2.6 ^b	1.8	0	6	
	Controles sin DGM	1.3 ^b	0.7	1	3	
	Controles con DGM	1.6 ^b	0.8	0	3	
Total		3.0	2.3	0	9	

Letras diferentes indican grupos con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 37: Distribución media de la línea de Marx por grupo de participantes

4.2.15 Secreción meibomiana

La calidad de la secreción meibomiana en el 42,5% de los participantes del estudio, es viscosa semisólida tipo pasta de dientes (grado 4), principalmente en el grupo de participantes diabéticos (56.7%) según se observa en la tabla 38 mientras que en el grupo control el 41.6% de los participantes presenta secreción meibomiana con viscosidad granular (grado 3).

	Calidad de la secreción meibomiana (viscosidad)			
	1	2	3	4
Diabéticos con DGM	0	3 (10.7%)	4 (14.3%)	21 (75%)
Diabéticos sin DGM	0	9 (100%)	0	0
Controles sin DGM	1 (8.3%)	8 (66.7%)	3 (25%)	0
Controles con DGM	0	2 (8.3%)	12 (50%)	10 (41.7%)
Total	1 (1.4%)	22 (30.1%)	19 (26%)	31 (42.5%)

Tabla 38: Grados de viscosidad del meibum

Al estudiar por separado los resultados obtenidos por cada grupo de participantes, como se muestra en la tabla 39, se observa que la viscosidad del meibum en los participantes diabéticos diagnosticados con DGM es tipo granular con tendencia espesa y semisólida (media de 3.6 ± 0.7), mientras que la secreción meibomiana en el grupo control es granular turbia. Los participantes diabéticos y controles sin DGM presentaron en su mayoría secreciones nubladas (medias 2.0 ± 2.1). Las diferencias entre grupos muestran significancia estadística (K-W: $p=0.0001$).

La facilidad de expresibilidad en los orificios meibomianos denota el grado de obstrucción de las glándulas, en tanto sea menor la facilidad de la expresión meibomiana. En la tabla 40 se observa que los participantes con diabetes y DGM presentan menor facilidad para la expresibilidad del meibum (media 2.1 ± 0.8) comparados con el grupo control con DGM (media 1.8 ± 0.6). Las diferencias entre grupos muestran significancia estadística (K-W: $p=0.0001$).

	Media	D.E.	Mín.	Máx.	K-W (p)
Diabéticos con DGM	3.6	0.7	2	4	
Diabéticos sin DGM	2.0	0.0	2	2	
Controles sin DGM	2.1	0.6	1	3	0.0001
Controles con DGM	3.3	0.6	2	4	
Total	3.1	0.5	1	4	

Tabla 39: Valor medio de viscosidad del meibum

	Media	D.E.	Mín.	Máx.	K-W (p)
Diabéticos con DGM	2.1	0.7	1	3	
Diabéticos sin DGM	0.8	0.4	0	1	
Controles sin DGM	0.3	0.5	0	1	0.0001
Controles con DGM	1.8	0.6	0	3	
Total	1.3	0.5	1	3	

Tabla 40: Expresibilidad media del meibum por grupos

En la tabla 41 se observa que tanto el grupo de participantes diabéticos como los controles diagnosticados con DGM, presentan mayor grado de dificultad para la expresibilidad. La obstrucción moderada estuvo presente en 42.9% de los participantes diabéticos con DGM y 54.2% del grupo de los controles con DGM. De igual manera el 35.7% de los participantes con diabetes diagnosticados con DGM presentaron obstrucción total, es decir que no fueron expresibles las glándulas.

	Facilidad de la expresibilidad glandular			
	0	1	2	3
Diabéticos con DGM	0	6 (21.4%)	12 (42.9%)	10 (35.7%)
Diabéticos sin DGM	2 (22.2%)	7 (77.8%)	0	0
Controles sin DGM	8 (66.7%)	4 (33.3%)	0	0
Controles con DGM	0	8 (33.3%)	13 (54.2%)	3 (12.5%)
Total	10 (13.7%)	25 (34.2%)	25 (34.2%)	13 (17.8%)

Tabla 41: Grados de expresibilidad del meibum por grupos

Las características funcionales del meibum en su calidad y expresibilidad se asocian con la morfología de los orificios glandulares, específicamente si se encuentra cicatrización o queratinización de los mismos. Los resultados obtenidos muestran que el 34.2% de los participantes presenta queratinización y el 65.8% no la presenta. Al analizar los grupos, se observa que el 64.3% de los participantes del grupo de diabéticos con DGM presenta cicatrización en sus glándulas, mientras que solo 8.3% de los participantes del grupo control con DGM presentó queratinización. Las diferencias entre grupos muestran que ningún participante diabético sin diagnóstico de DGM presentó cicatrización, mientras que los participantes del grupo control sin DGM no presentaron cicatriz alguna en su mayoría (66.7%). Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas ($p = 0.03$) y se observan en la tabla 42.

		Cicatriz	No cicatriz	Chi-cuadrado (p)
Queratinización	Diabéticos con DGM	18 (64.3%)	10 (35.7%)	0.03
	Diabéticos sin DGM	0	9 (100%)	
	Controles sin DGM	2 (8.3%)	10 (66.7%)	
	Controles con DGM	5 (20.8%)	19 (79.2%)	
	Total	25 (34.2%)	48 (65.8%)	

Tabla 42: Queratinización de los OM

Al analizar los resultados unicamente con los grupos de participantes diagnosticados con DGM (tabla 43), se observa la presencia de queratinización tanto en el grupo de participantes diabéticos como en el de controles; no se presentaron diferencias significativas entre grupos ($p < 0.05$).

		Cicatriz	No cicatriz	Chi-cuadrado (p)
Queratinización en DGM	Diabéticos	18 (34.61%)	10 (19.23%)	0.374
	Controles	6 (11.53%)	18 (34.61%)	
	Total	24 (46.15%)	28 (53.84%)	

Tabla 43: Queratinización en DGM

4.3 CORRELACIONES

Según el análisis de los resultados obtenidos, y de acuerdo con la tabla 44, existen diferencias significativas entre los grupos de participantes estudiados, con variables clínicas de interés como hemoglobina glicosilada, glucemia, sintomatología valorada a través de OSDI y la calidad de vida relacionada con la visión medida a través del test VFQ-25. De esta manera, se estudiaron las correlaciones de estas variables entre los grupos participantes y los hallazgos principales.

De acuerdo con las tablas 45 y 46, se evidencia correlación entre las variables estudiadas. El coeficiente de correlación de Spearman, r expresa grado de asociación entre dos variables, según el sentido de la relación de estas en términos de aumento o disminución; se considera una correlación perfecta cuando $r = 1$, excelente cuando el coeficiente de correlación de Spearman, r está entre 1 y 0.76; buena cuando r está entre 0.76 y 0.51; la correlación es débil si r está entre 0.26 y 0.50, y es escasa si $r < 0.25$.

Hipótesis nula	Test	Significancia	Decisión
La distribución de la edad es la misma entre las categorías del grupo	Prueba Kruskal Wallis de muestras independientes	0.777	Retener la hipótesis nula
La distribución de la hemoglobina es la misma entre las categorías del grupo.	Prueba Kruskal Wallis de muestras independientes	0.002	Rechazar la hipótesis nula.
La distribución de la glucemia es la misma entre las categorías del grupo.	Prueba Kruskal Wallis de muestras independientes	0.007	Rechazar la hipótesis nula.
La distribución de la sintomatología a través de OSDI es la misma entre las categorías del grupo.	Prueba Kruskal Wallis de muestras independientes	0.016	Rechazar la hipótesis nula.
La distribución de la calidad de vida relacionada con la visión es la misma entre las categorías del grupo.	Prueba Kruskal Wallis de muestras independientes	0.010	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran significancias asintóticas. El nivel de significancia es .005

Tabla 44: Resumen prueba de hipótesis

Resultados

	HbA1c	Gluc.	OSDI	VFQ	Verde	NI-BUT	PRTT	
HbA1c	Correlación, r	1.000	.432**	.277*	-.362*	.003	-.044	-.107
	Sig. (bilateral)	.	.000	.021	.002	.983	.717	.382
	N	73	73	73	73	73	69	69
Glucemia	Correlación, r	.432**	1.000	.071	-.265*	.210	-.151	-.036
	Sig. (bilateral)	.000	.	.552	.023	.074	.203	.761
	N	73	73	73	73	73	73	73
OSDI	Correlación, r	.277*	.071	1.000	-.180	.257*	-.103	-.125
	Sig. (bilateral)	.021	.552	.	.128	.028	.384	.291
	N	73	73	73	73	73	73	73
VFQ25	Correlación, r	-.362**	-.265*	-.180	1.000	-.156	.135	-.038
	Sig. (bilateral)	.002	.023	.128	.	.188	.254	.750
	N	73	73	73	73	73	73	73
Verde	Correlación, r	.003	.210	.257*	-.156	1.000	.047	.087
	Sig. (bilateral)	.983	.074	.028	.188	.	.692	.463
	N	73	73	73	73	73	73	73
NIBUT	Correlación, r	-.044	-.151	-.103	.135	.047	1.000	.200
	Sig. (bilateral)	.717	.203	.384	.254	.692	.	.090
	N	73	73	73	73	73	73	73
PRTT	Correlación, r	-.107	-.036	-.125	-.038	.087	.200	1.000
	Sig. (bilateral)	.382	.761	.291	.750	.463	.090	.
	N	73	73	73	73	73	73	73
PLI	Correlación, r	-.047	.057	-.018	-.026	.061	.119	.147
	Sig. (bilateral)	.700	.632	.879	.830	.607	.317	.215
	N	73	73	73	73	73	73	73
TMH	Correlación, r	.063	.004	-.006	-.009	-.052	.056	.150
	Sig. (bilateral)	.605	.972	.960	.937	.662	.638	.205
	N	73	73	73	73	73	73	73
Fluor.	Correlación, r	-.085	.099	-.007	-.203	.095	-.268*	.053
	Sig. (bilateral)	.488	.403	.954	.085	.422	.022	.653
	N	73	73	73	73	73	73	73
Marx	Correlación, r	.329**	.292*	.228	-.246*	.214	-.258*	-.075
	Sig. (bilateral)	.006	.012	.050	.036	.070	.027	.530
	N	73	73	73	73	73	73	73
Viscosidad	Correlación, r	.028	.173	.165	-.033	.319**	-.164	.000
	Sig. (bilateral)	.818	.144	.164	.779	.006	.167	.999
	N	73	73	73	73	73	73	73
Expresibilidad	Correlación, r	.123	.168	.168	-.065	.167	-.128	-.087
	Sig. (bilateral)	.314	.154	.154	.584	.159	.280	.465
	N	73	73	73	73	73	73	73
Fase DGM	Correlación, r	.083	.119	.214	.003	.228	-.079	-.053
	Sig. (bilateral)	.500	.315	.069	.982	.052	.508	.655
	N	73	73	73	73	73	73	73

Tabla 45: Correlaciones entre variables – Parte 1-

Resultados

	PLI	TMH	Fluor.	Marx	Visco	Expresi-	FaseDGM
HbA1c	Correlación, r	-.047	.063	-.085	.329**	.028	.083
	Sig. (bilateral)	.700	.605	.488	.006	.818	.500
	N	73	73	73	73	73	73
Glucemia	Correlación, r	.057	.004	.099	.292*	.173	.119
	Sig. (bilateral)	.632	.972	.403	.012	.144	.315
	N	73	73	73	73	73	73
OSDI	Correlación, r	-.018	-.006	-.007	.228*	.165	.168
	Sig. (bilateral)	.879	.960	.954	.050	.164	.154
	N	73	73	73	73	73	73
VFQ25	Correlación, r	-.026	-.009	-.203	-.246*	-.033	-.065
	Sig. (bilateral)	.830	.937	.085	.036	.779	.584
	N	73	73	73	73	73	73
Verde	Correlación, r	.061	-.052	.095	.214	.319**	.167
	Sig. (bilateral)	.607	.662	.422	.070	.006	.159
	N	73	73	73	73	73	73
NIBUT	Correlación, r	.119	.056	-.268*	-.258*	-.164	-.128
	Sig. (bilateral)	.317	.638	.022	.027	.167	.280
	N	73	73	73	73	73	73
PRTT	Correlación, r	.147	.150	.053	-.075	.000	-.087
	Sig. (bilateral)	.215	.205	.653	.530	.999	.465
	N	73	73	73	73	73	73
PLI	Correlación, r	1.000	-.060	-.056	.114	-.005	-.039
	Sig. (bilateral)	.	.615	.635	.338	.964	.742
	N	73	73	73	73	73	73
TMH	Correlación, r	-.060	1.000	-.362*	-.165	-.186	-.287*
	Sig. (bilateral)	.615	.	.002	.164	.115	.014
	N	73	73	73	73	73	73
Fluore-sceína.	Correlación, r	-.056	-.362*	1.000	.358*	.190*	.207*
	Sig. (bilateral)	.635	.002	.	.002	.107	.079
	N	73	73	73	73	73	73
Marx	Correlación, r	.114	-.165	.358*	1.000	.418*	.435**
	Sig. (bilateral)	.338	.164	.002	.	.000	.000
	N	73	73	73	73	73	73
Visco-sidad	Correlación, r	-.005	-.186	.190	.418**	1.000	.669**
	Sig. (bilateral)	.964	.115	.107	.000	.	.000
	N	73	73	73	73	73	73
Expresi-bilidad	Correlación, r	-.039	-.287	.207	.435**	.669**	1.000*
	Sig. (bilateral)	.742	.014	.079	.000	.000	.
	N	73	73	73	73	73	73
Fase DGM	Correlación, r	-.020	-.225	.165	.405**	.890**	.862**
	Sig. (bilateral)	.868	.056	.163	.000	.000	.000
	N	73	73	73	73	73	73

Tabla 46: Correlaciones entre variables – Parte 2-

En las tablas 45 y 46 se han resaltado las correlaciones significativas fuertes con color azul intenso, y las correlaciones débiles con color azul claro. Las correlaciones mas fuertes se presentan entre la fase de DGM y tanto la viscosidad como la expresibilidad del meibum; en tabla 46, se puede observar que la viscosidad meibomiana tiene 89% de correlación con la fase de severidad de la enfermedad y la facilidad de la expresibilidad presenta correlación de 86%; otra correlación alta obtenida, fue la viscosidad de la secreción meibomiana y su facilidad de expresibilidad, como se observa en la tabla 46 ($r=0.66$; $p=0.000$).

4.3.1 Correlaciones de glucemia y HbA1c

Los resultados de la tabla 45 muestran correlación de 43.2% entre el nivel de glucemia y la hemoglobina, con significancia estadística ($p=0.000$).

La calidad de vida relacionada con la visión estudiada con el cuestionario VFQ-25 presenta correlación inversa tanto con HbA1c, como con la glucemia (tabla 45); es decir que a mayor grado de hemoglobina y glucemia, la calidad de vida relacionada con la visión se reduce ($r=-0.36$; $p=0.002$ y $r=-0.26$; $p=0.023$).

De igual forma, la evaluación de la línea de Marx muestra correlación con los niveles de glucemia y hemoglobina; mayores niveles de glucemia y HbA1c, aumentan el grado de grado de inflamación de las glándulas de Meibomio según se observa en tabla 45 (HbA1c: $r=0.329$; $p=0.006$; glucemia: $r=0.292$; $p=0.012$).

Se obtuvo correlación estadísticamente significativa entre la puntuación OSDI con la HbA1c ($r=0.277$; $p=0.021$) (tabla 45), es decir que mayores grados de HbA1c se manifiestan con mayor sintomatología.

4.3.2 Correlaciones de OSDI y VFQ-25

La evaluación de la línea de Marx muestra correlación con la puntuación de OSDI y VFQ-25 (tabla 45); mayor sintomatología aumenta el grado de inflamación de las glándulas de Meibomio ($r=0.228$; $p=0.05$); y mayor inflamación, y distorsión de la línea de Marx, empeora la calidad de vida, coeficiente de correlación de Spearman, $r=-0.246$; $p=0.036$.

4.3.3 Correlaciones de tinción conjuntival con verde de Lisamina

La inflamación del epitelio conjuntival obtenida a través de la tinción con verde Lisamina, presenta correlación de 25.7% con la puntuación OSDI (tabla 45), con significancia estadística ($p=0.028$).

También se obtuvo correlación estadísticamente significativa entre la tinción conjuntival con verde lisamina y la viscosidad del meibum; es decir que mayor inflamación del epitelio conjuntival aumenta la viscosidad meibomiana ($r=0.319$; $p=0.006$)

4.3.4 Correlaciones de línea de Marx

La inflamación del margen palpebral y su desplazamiento observado con la línea de Marx, presenta correlaciones estadísticamente significativas ($p<0.05$) con la viscosidad del meibum, facilidad de expresibilidad y la fase de DGM (tabla 46); es decir, que a mayor inflamación del margen palpebral, la calidad de la secreción

meibomiana es 41,8% más viscosa, con dificultad en la expresibilidad de 43.5%, y esto representa una mayor fase de DGM ($r=0.40$; $p=0.000$).

En la tabla 46 se observa también, correlación inversa entre la línea de Marx y el tiempo de ruptura de la película lagrimal NIBUT; es decir que a mayor inflamación y desplazamiento de la línea de Marx, el NIBUT es 25.8% menor ($r=-0.258$; $p=0.027$).

La integridad del epitelio corneal evaluada con la tinción de fluoresceína presenta correlación de 35.8%, estadísticamente significativa, con la línea de Marx (tabla 46). Esto significa que la inflamación del margen palpebral y su desplazamiento, tiene correlación con defectos epiteliales corneales, observados con tinción de fluoresceína ($r=0.358$; $p=0.002$).

4.3.5 Correlaciones de tinción corneal con fluoresceína

El tiempo de ruptura de la película lagrimal no invasiva NIBUT, se correlaciona inversamente con la tinción corneal con fluoresceína, lo que expresa alteración en la integridad de la córnea (tabla 45); es decir que a menor tiempo de ruptura de la película lagrimal, se tiene mayor alteración del epitelio corneal, con tinción positiva a la fluoresceína ($r=-0.268$; $p=0.022$).

La altura del menisco lagrimal presenta una correlación negativa de 36.2% con la integridad corneal; el significado clínico indica que a menor TMH, se presenta mayor desepitelización corneal ($r=-0.362$; $p=0.002$).

4.3.6 Correlaciones de TMH

Otra correlación significativa observada en la tabla 46, fue entre la altura del menisco lagrimal y la facilidad de expresibilidad del meibum; el coeficiente de relación observado fue negativo, lo que indica que la altura de menisco se reduce a mayor obstrucción de los OM, que dificulta la expresibilidad del meibum ($r=-0.287$; $p=0.014$).

	Años Evol	Hb1Ac	Glucem	OSDI	VFO-25	Verde	NIBUT	PRTT	PLI	THM	Fluore.	Marx	Visco	Expres	Fase DGM
Correlación, r de Sig. (bilateral)	1.000	.207	.110	.251	-.268	.000	-.515*	-.343	-.182	-.046	.371	.299	-.194	-.018	.130
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r Hb1Ac Sig. (bilateral)	.207	1.000	.468	.092	-.464*	-.101	-.297	-.033	-.140	.049	.027	.132	.012	.090	.031
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r Glucem Sig. (bilateral)	.110	.468*	1.000	-.053	-.301	.130	-.183	.018	-.018	-.076	.252	.175	.210	.245	.218
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r OSDI Sig. (bilateral)	.251	.092	-.053	1.000	-.288	.355*	-.209	-.217	-.117	-.283	.099	.049	.413*	.420*	.489*
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r VFO25 Sig. (bilateral)	.134	.586	.755	-.288	1.000	-.042	.233	-.206	-.063	.068	.559	.775	.011	.010	.002
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r Verde Sig. (bilateral)	.000	-.101	.130	.355*	-.042	1.000	-.019	.126	.162	-.062	.237	.255	.575**	.481**	.572**
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r NIBUT Sig. (bilateral)	.515*	-.297	-.183	-.209	-.233	-.019	1.000	-.243	.219	-.231	-.348*	-.522**	-.306	-.093	-.198
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r PRTT Sig. (bilateral)	.037	.847	.915	.196	.220	.459	.147	1.000	.554	.052	.900	.407	.869	.378	.306
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r PLI Sig. (bilateral)	-.182	-.140	-.018	-.117	-.063	.162	.219	.100	1.000	.017	-.234	-.009	-.057	-.042	-.060
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r THM Sig. (bilateral)	.789	.775	.656	.090	.691	.714	.169	.052	.921	1.000	.044	.588	.161	.037	.084
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r Fluores Sig. (bilateral)	.371	.027	.252	.099	-.233	.237	-.348*	.021	-.234	-.333	1.000	.369	.242	.225	.207
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r Marx Sig. (bilateral)	.299	.132	.175	.049	-.164	.255	-.522**	.141	-.009	-.092	.369	1.000	.484**	.240	.395*
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r Viscos Sig. (bilateral)	.194	.012	.210	.413*	-.070	.575**	-.306	-.028	-.057	-.235	.242	.484**	1.000	.649**	.890**
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r Expres Sig. (bilateral)	.018	.090	.245	.420**	-.154	.481**	-.093	-.149	-.042	-.344**	.225	.240	.649**	1.000	.857**
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
Correlación, r Fase DGM Sig. (bilateral)	.130	.031	.218	.489**	-.072	.572**	-.198	-.173	-.060	-.288	.207	.395*	.890**	.857**	1.000
N		37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

Tabla 47: Correlaciones en diabéticos

	Hb1Ac	Gluc	OSDI	VFO-25	Verde	NIBUT	PRTT	PLI	THM	Fluore.	Marx	Visco	Expres	Fase DGM
Correlación, r	1.000	.228	.113	-.080	.044	.202	-.063	-.022	.121	-.264	-.124	-.240	-.262	-.197
Hb1Ac Sig. (bilateral)	.	.209	.538	.662	.812	.268	.730	.906	.511	.144	.499	.186	.148	.279
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	.228	1.000	-.018	-.038	.212	-.214	-.024	.074	.135	-.136	-.037	-.075	-.100	-.158
Gluc Sig. (bilateral)	.209	.	.918	.826	.215	.210	.891	.667	.433	.430	.832	.666	.562	.356
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	.113	-.018	1.000	.095	.072	-.132	-.023	.049	.234	-.165	-.117	-.183	-.185	-.127
OSDI Sig. (bilateral)	.538	.918	.	.582	.675	.442	.895	.775	.169	.335	.497	.287	.281	.462
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	-.080	-.038	.095	1.000	-.182	.051	.135	.089	-.131	-.152	-.054	.194	.208	.260
VFO25 Sig. (bilateral)	.662	.826	.582	.	.288	.768	.434	.604	.446	.377	.753	.257	.223	.126
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	.044	.212	.072	-.182	1.000	.137	.053	-.099	-.033	-.105	-.131	-.113	-.277	-.237
Verde Sig. (bilateral)	.812	.215	.675	.288	.	.427	.757	.565	.847	.542	.446	.448	.102	.164
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	.202	-.214	-.132	.051	1.000	.185	.045	.045	-.079	-.206	-.569	-.065	-.264	-.055
NIBUT Sig. (bilateral)	.268	.210	.442	.768	.427	.280	.280	.795	.648	.227	.000	.704	.120	.749
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	-.063	-.024	-.023	.135	.053	1.000	.185	.235	-.024	.093	-.068	.098	.024	.110
PRTT Sig. (bilateral)	.730	.891	.895	.434	.757	.280	.	.167	.889	.588	.693	.571	.892	.523
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	-.022	.074	.049	.089	-.099	.045	2.35	1.000	-.141	.167	.175	-.023	-.066	-.006
PLI Sig. (bilateral)	.906	.667	.775	.604	.565	.795	.167	.	.412	.331	.308	.895	.700	.970
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	.121	.135	.234	-.131	-.033	-.079	-.024	-.141	1.000	-.388	-.246	-.191	-.232	-.184
THM Sig. (bilateral)	.511	.433	.169	.446	.847	.648	.889	.412	.	.019	.148	.265	.174	.282
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	-.264	-.136	-.165	-.152	-.105	-.206	.093	.167	-.388	1.000	.486	.097	.125	.072
Fluores Sig. (bilateral)	.144	.430	.335	.377	.542	.227	.588	.331	.019	.	.003	.575	.469	.677
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	-.124	-.037	-.117	-.054	-.131	-.569	-.068	.175	-.246	.486	1.000	.241	.446	.315
Marx Sig. (bilateral)	.499	.832	.497	.753	.446	.000	.693	.308	.148	.003	.	.157	.006	.061
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	-.240	-.075	-.183	.194	-.131	-.065	.098	-.023	-.191	.097	.241	1.000	.669	.893
Viscos Sig. (bilateral)	.186	.666	.287	.257	.448	.704	.571	.895	.265	.575	.157	.	.000	.000
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	-.262	-.100	-.185	.208	-.277	-.264	.024	-.066	-.232	.125	.446	.669	1.000	.860
Expres Sig. (bilateral)	.148	.562	.281	.223	.102	.120	.892	.700	.174	.469	.006	.000	.	.000
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Correlación, r	-.197	-.158	-.127	.260	-.237	-.055	.110	-.006	-.184	.072	.315	.893	.860	1.000
Fase DGM Sig. (bilateral)	.279	.356	.462	.126	.164	.749	.523	.970	.282	.677	.061	.000	.000	.000
N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36

Tabla 48: Correlaciones en grupo control

4.3.7 Correlaciones por grupo de participantes

Las correlaciones se hacen más fuertes cuando son analizadas por grupo de participantes (tablas 47 y 48), con mayor intensidad en los participantes con diabetes.

En el grupo de participantes diabéticos las correlaciones fueron mayores a 33% (tabla 47). Al igual que en el análisis con todos los participantes, las correlaciones mas fuertes y significativas ($p < 0.05$), fueron entre la viscosidad y expresibilidad del meibum con la fase de la DGM ($r = 0.89$ y $r = 0.857$); también se obtuvo correlación fuerte entre la viscosidad y expresibilidad del meibum ($r = 0.649$; $p = 0.000$).

4.3.7.1 Correlaciones de años de evolución de la diabetes

Se analizó el tiempo en años de la duración de la enfermedad, y se obtuvieron correlaciones significativas con el NIBUT, tinción corneal con fluoresceína y secreción lagrimal medida con el test del hilo de algodón con rojo de fenol PRTT.

Los resultados de la tabla 47 muestran correlación inversa de 51.5% entre el tiempo de evolución de la diabetes y el NIBUT, lo cual significa que el tiempo de la ruptura de la película lagrimal es menor, en cuanto mayor cronicidad de diabetes se tenga ($r = -0.515$; $p = 0.001$); esto también se observa con la secreción lagrimal, valor de PRTT, la cual se reduce en un 34.5% ($r = -0.343$; $p = 0.037$).

Se observó correlación significativa e inversa de 37.1% entre la tinción corneal con fluoresceína y el tiempo de evolución de la diabetes; la

alteración del epitelio corneal se presenta en menores tiempos de cronicidad de la diabetes ($r=-0.37.1$; $p=0.024$).

4.3.7.2 Correlaciones de HbA1c

La calidad de vida relacionada con la visión, estudiada con el cuestionario VFQ-25, presenta correlación inversa con HbA1c en el grupo de participantes diabéticos y mientras que grupo control no hay correlación (tabla 47); es decir que a mayor grado de hemoglobina, la calidad de vida relacionada con la visión se reduce ($r=-0.464$; $p=0.004$).

A pesar que en el análisis conjunto de los participantes se obtuvo correlación estadísticamente significativa entre HbA1c y la puntuación OSDI, en los análisis por grupo no se obtuvo esta correlación. Esto también se observó con la línea de Marx (tablas 47 y 48).

4.3.7.3 Correlaciones de OSDI

La puntuación de OSDI muestra correlaciones significativas únicamente en los participantes con diabetes (tabla 47); mayor sintomatología aumenta la tinción conjuntival con verde lisamina ($r=0.355$; $p=0.031$).

La puntuación OSDI también tiene correlación significativa con la viscosidad meibomiana en 41.3% ($p=0.011$) y con su expresibilidad (42.0% ($p=0.010$), así como con la fase de severidad de la DGM ($r=0.489$; $p=0.002$).

En el gráfico 4 se observa la correlación de OSDI con la calidad de la viscosidad meibomiana ($r=0.413$; $p=0.011$), lo cual representa que entre mayor sea la viscosidad del meibum, aumentará la sintomatología.

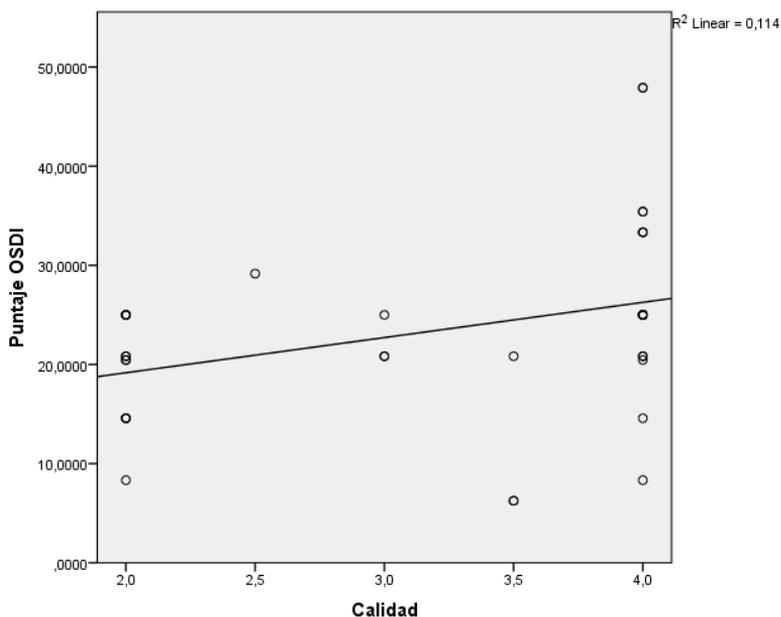


Gráfico 4: Correlación entre OSDI y viscosidad en DM2

4.3.7.4 Correlaciones de tinción conjuntival con verde de Lisamina

En los participantes con diabetes (tabla 47) se obtuvo correlación estadísticamente significativa entre la tinción conjuntival con verde lisamina y la viscosidad, facilidad de expresibilidad del meibum y la fase de la DGM; es decir que mayor inflamación del epitelio conjuntival aumenta la viscosidad meibomiana ($r=0.575$; $p=0.000$) (gráfico 5). El coeficiente de correlación de Spearman, r entre la tinción con verde lisamina y la facilidad de expresibilidad obtenida corresponde 0.481 ($p=0.003$), y la fase de severidad de la DGM tiene 57.2% de correlación con la tinción de verde lisamina.

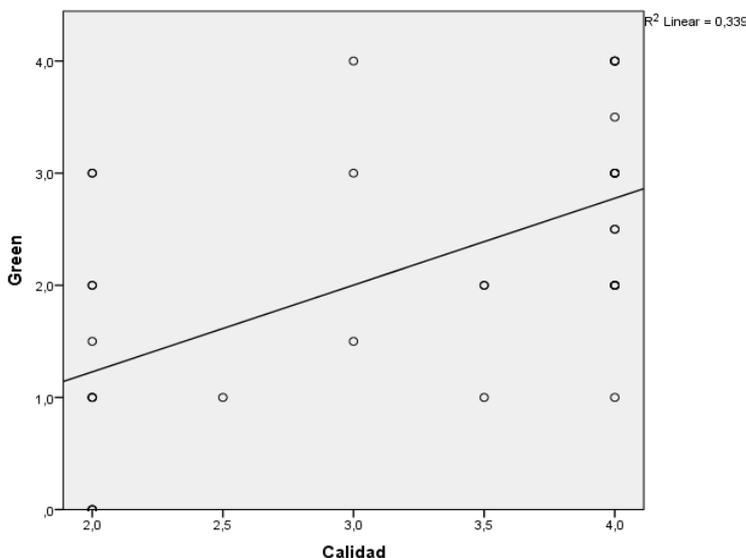


Gráfico 5: Correlación entre viscosidad y tinción conjuntival con verde de Lisamina DM2

4.3.7.5 Correlaciones de línea de Marx

La irregularidad del margen palpebral y su desplazamiento observado con la línea de Marx, presenta correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en el grupo de participantes diabéticos, con la viscosidad del meibum, la fase de DGM, el NIBUT y la tinción corneal con fluoresceína (tabla 47); es decir, que la diabetes se correlaciona con los signos diagnósticos de DGM. A mayor desplazamiento del margen palpebral en pacientes diabéticos, la calidad de la secreción meibomiana es 48.4% más viscosa ($p = 0.002$), y esto representa una mayor fase de DGM ($r = 0.39$; $p = 0.015$).

El tiempo de ruptura de la película lagrimal NIBUT presenta correlación inversa y significativa con la línea de Marx tanto en el grupo de participantes diabéticos como en el grupo control (tablas 47 y 48). Para los participantes diabéticos, se obtuvo un coeficiente de correlación de $r=-0.522$ (valor $p=0.001$), lo cual correlaciona el desplazamiento del margen palpebral con menor tiempo de estabilidad de la película lagrimal; sin embargo el coeficiente de correlación entre estas dos variables es ligeramente mayor en el grupo control ($r=-0.569$; $p=0.000$) (gráficos 6 y 7).

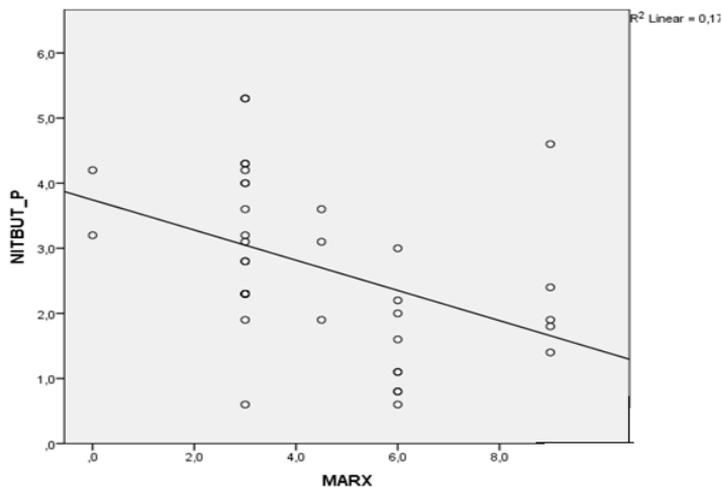


Gráfico 6: Correlación entre NIBUT y línea de Marx DM2

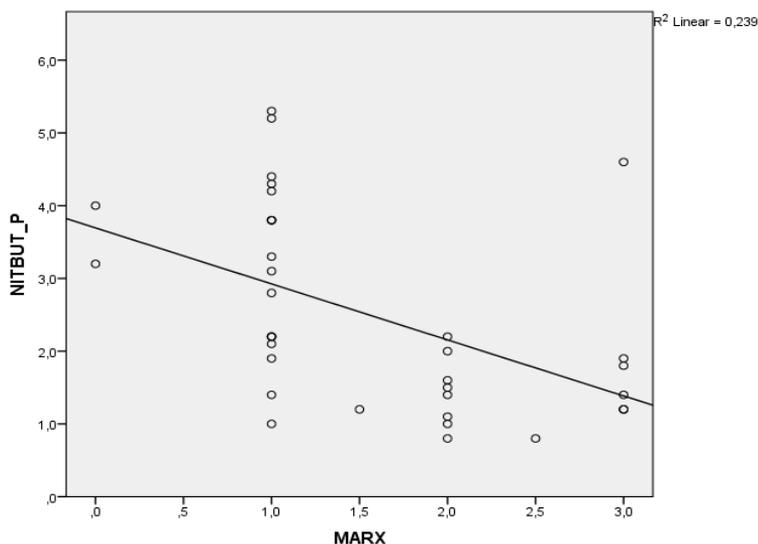


Gráfico 7: Correlación entre NIBUT y línea de Marx en grupo control

4.3.7.6 Correlaciones de tinción corneal con fluoresceína

La integridad del epitelio corneal evaluada con la tinción de fluoresceína presenta correlación de 36.9%, ($p=0.025$), con la línea de Marx en el grupo con diabetes (tabla 48) y de 48.6% ($p=0.003$) en el grupo control. Esto significa que hay correlación significativa entre desepitelización corneal con la inflamación del margen palpebral y su desplazamiento, pero no es causada por la diabetes.

Los resultados obtenidos en participantes diabéticos (tabla 47), muestran correlación significativa e inversa, entre la tinción corneal con fluoresceína y el NIBUT ($r=-0.522$; $p=0.001$) (gráfico 8).

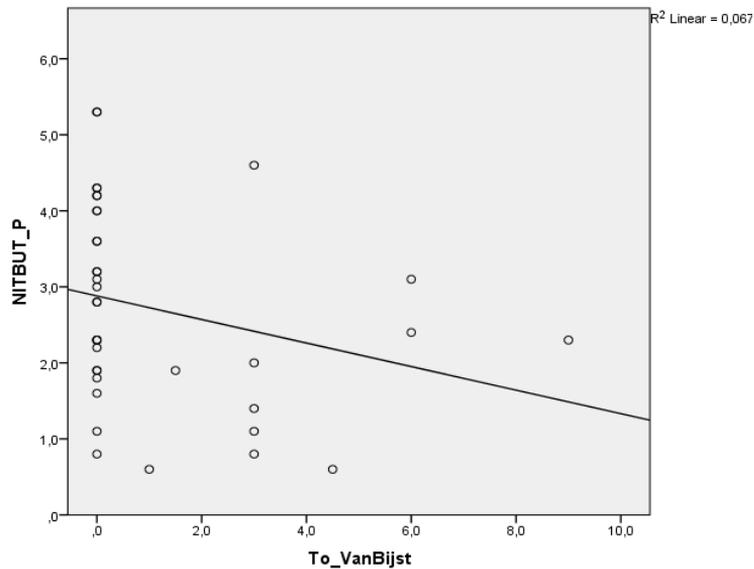


Gráfico 8: Correlación entre NIBUT y tinción corneal con fluoresceína en DM2

4.3.7.7 Correlaciones de TMH

La altura del menisco lagrimal presenta una correlación negativa y significativa con la integridad corneal (tinción con fluoresceína) en el grupo de participantes con diabetes ($r=-0.333$; $p=0.044$) y grupo control ($r=-0.388$; $p=0.019$); el significado clínico indica que a menor TMH, se presenta mayor desepitelización corneal, independientemente de la diabetes (tablas 47 y 48). En los gráficos 9 y 10 se observan estas correlaciones para los dos grupos.

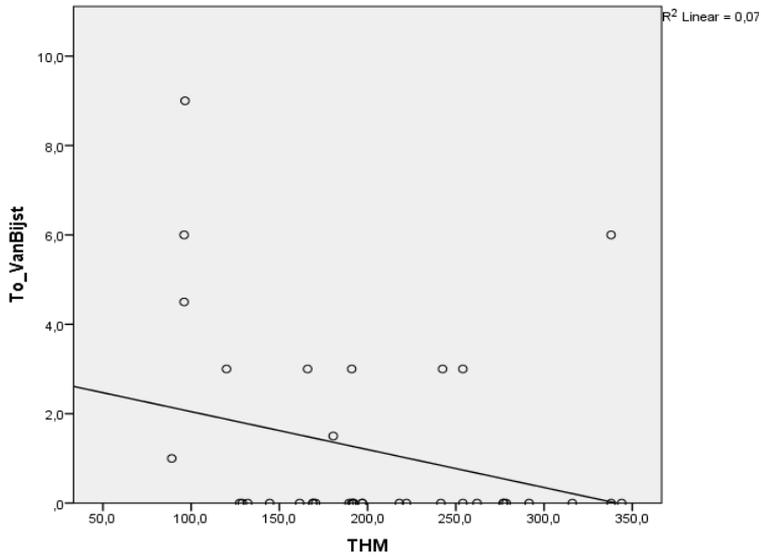


Gráfico 9: Correlación entre TMH y tinción corneal con fluoresceína en DM2

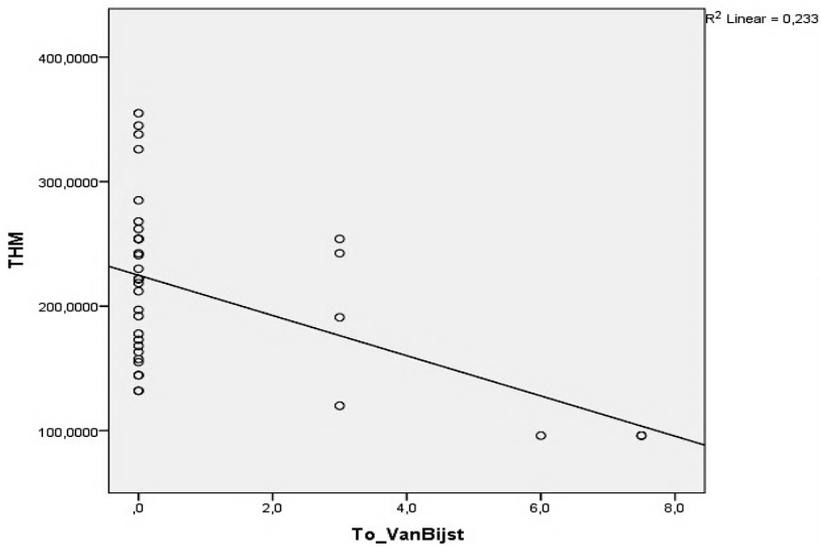


Gráfico 10: Correlación entre TMH y tinción corneal con fluoresceína en grupo control

Otra correlación significativa con TMH, fue la facilidad de expresibilidad del meibum, unicamente en el grupo de participantes diabéticos (tabla 47); el coeficiente de relación observado fue negativo, lo que indica que la altura de menisco se reduce, a mayor obstrucción de los OM, que dificulta la expresibilidad del meibum ($r=-0.344$; $p=0.037$).

4.4 RESULTADOS SEGÚN EDAD

Los grupos de edad se distribuyeron para el análisis final, en tres rangos: menores de 60 años, un segundo grupo de más de 60 a 64 años y un último grupo de mayores de 65 años, que presentan una distribución homogénea tanto en el grupo de pacientes diabéticos como en el grupo control, distribuidos en como se observa en la tabla 49.

		Diabetes	Controles
Edades (años)	< 60	13	15
	60-64	15	12
	≥ 65	9	9
	Total	37	36

Tabla 49: Rango de edades entre grupos participantes

En las tablas 50, 51 y 52 se observa la distribución de las variables en menores de 60 años, participantes entre 60 y 64 años, y mayores de 65 años, respectivamente. Cada rango de edades se analizó independientemente por grupo de participantes, y luego se compararon las diferencias entre rango de edades a través del estadístico no paramétrico U de Mann Whitney (tabla 53), resaltando con color azul intenso, las diferencias significativas.

Al realizar el análisis de diferencias entre los resultados obtenidos por rango de edad, se observa que la glucemia presenta valores mayores en los participantes menores de 60 años (150.0; 52.4; p=0.005) (tabla

50), y al igual que la HbA1c en menores de 60 años (7.0; 0.09; $p=0.036$) y ≥ 65 años (6.7; 0.60; $p=0.012$) (tabla 52), con diferencias significativas entre el grupo de diabéticos y el grupo control (tabla 53).

También se observa que la calidad de vida asociada con la visión VFQ-25, es menor en el grupo de participantes diabéticos menores de 60 años (tabla 50) (69.23; 10.42) con diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0.027$) (tabla 53).

La tinción corneal con fluoresceína, es mayor en participantes con diabetes, menores de 60 años (tabla 50), con diferencias significativas entre grupos (2.08; 3.0; $p=0.050$) (tabla 53).

La puntuación OSDI resulta ser mayor en los participantes diabéticos ≥ 65 años (tabla 52) (29.0; 8.39; $p=0.012$) así como la viscosidad del meibum (3.56; 0.88; $p=0.013$) y la fase de DGM (3.22; 1.01; $p=0.037$), con diferencias significativas entre grupos (tabla 53).

Todos los rangos de edad de participantes con diabetes presentaron mayor inflamación y desplazamiento del margen palpebral (línea de Marx), con diferencias significativas con el grupo control (tabla 53).

Las diferencias medias por rango de edad se observan para el grupo de participantes con diabetes en el gráfico 11 y para el grupo control en el gráfico 12.

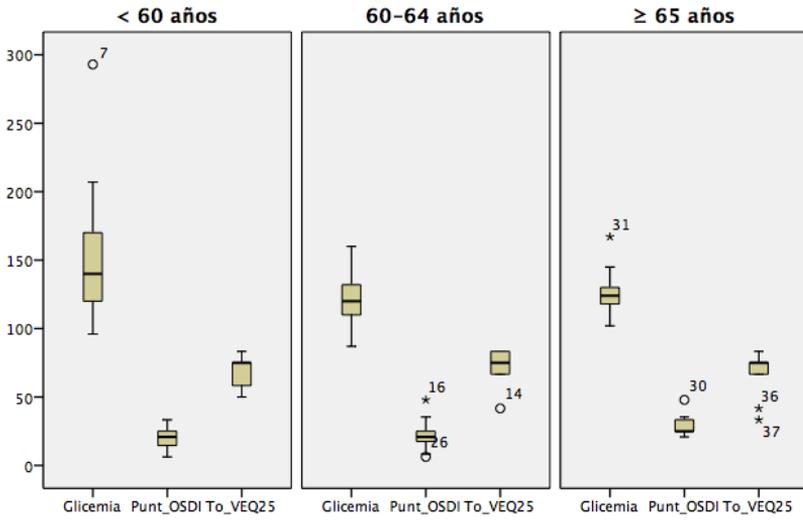


Gráfico 11: Hallazgos según rango de edad en participantes con DM

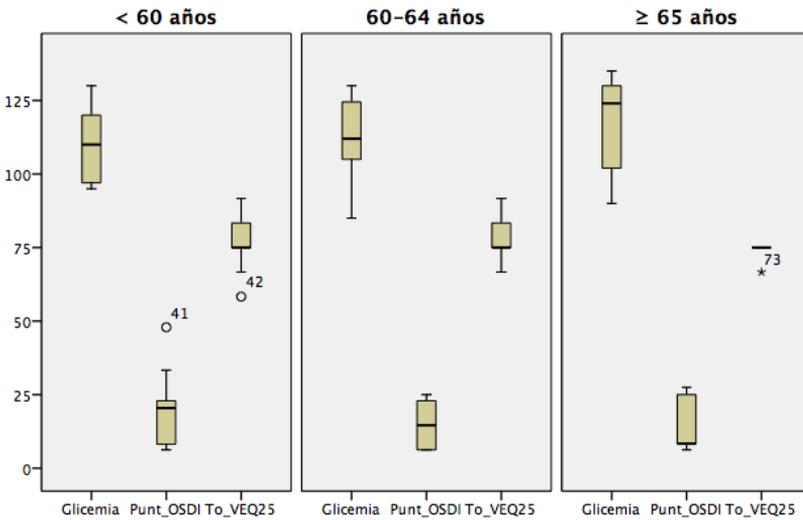


Gráfico 12: Hallazgos según rango de edad en grupo control

Controles														
	HbA1c	Gluce	OSDI	VFQ-25	Verde	NIBUT	PRTT	PLI	TMH	Fluores	Marx	Viscos.	Expres	FaseDGM
N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Válido	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Perdidos	6.158	110.00	18.53	77.78	1.73	2.64	12.90	2.53	224.27	.40	1.13	2.83	1.90	2.33
Media	6.000	110.00	20.45	75.00	2.00	2.25	10.00	3.00	230.00	.00	1.00	3.00	2.00	2.00
Desviación estándar	3.423	12.659	11.59	8.133	1.067	1.355	7.40	.855	63.503	1.549	.640	.900	1.089	1.291
Rango	1.1	35	41.66	33	3	4	21	3	249	6	2	3	3	3
Mínimo	5.6	95	6.25	58	0	1	4	1	96	0	0	2	1	1
Máximo	6.7	130	47.91	92	3	5	25	4	345	6	2	4	4	4
Percentiles	25	6.000	96.00	7.95	75.00	1.00	1.40	7.50	2.00	172.98	1.00	2.00	.50	1.00
	50	6.000	110.00	20.45	75.00	2.00	2.25	10.00	3.00	230.00	1.00	3.00	2.00	2.00
	75	6.500	120.00	25.00	83.33	4.00	20.00	3.00	254.00	.00	2.00	4.00	3.00	4.00

Diabéticos															
	AñosEvo	HbA1c	Gluce	OSDI	VFQ-25	Verde	NIBUT	PRTT	PLI	TMH	Fluores	Marx	Viscos.	Expres	FaseDGM
N	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Válido	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Perdidos	6.77	7.04	150.00	20.80	69.23	1.73	2.62	12.88	2.50	202.38	2.08	3.81	2.81	2.38	2.54
Media	5.00	7.00	140.00	20.83	75.00	2.00	2.35	13.50	2.50	191.00	.00	3.00	2.00	2.00	2.00
Desviación estándar	4.166	-.9684	52.43	7.51	10.42	1.201	1.405	7.982	1.208	81.986	3.155	2.496	.947	.982	1.050
Rango	15	3.6	197	27.08	33	4	5	29	3	242	9	9	2	3	3
Mínimo	3	5.7	96	6.25	50	0	1	1	1	96	0	0	2	1	1
Máximo	18	9.3	293	33.33	83	4	5	30	4	338	9	9	4	4	4
Percentiles	25	3.50	6.500	116.00	14.58	58.33	1.00	5.25	1.00	.00	.00	3.00	2.00	2.00	2.00
	50	5.00	7.000	140.00	20.83	75.00	2.00	13.50	2.50	.00	.00	3.00	2.00	2.00	2.00
	75	9.00	7.400	170.00	25.00	75.00	2.75	16.75	3.75	5.25	5.25	6.00	4.00	3.50	3.50

Tabla 50: Parámetros de participantes menores de 60 años

Diabéticos

	AñosEvol	HbA1c	Glucose	OSDI	VFQ-25	Verde	NIBUT	PRTT	PLI	TMH	Fluores	Marx	Viscos.	Expres	FaseDGM
N Válido	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Media	5.93	121.27	22.16	73.33	2.43	3.14	11.83	2.97	190.40	.47	4.20	3.30	2.73	3.07	3.07
Mediana	5.00	120.00	20.83	75.00	2.50	3.21	9.00	3.00	191.00	.00	3.00	3.50	2.50	3.00	3.00
Desviación estándar	4.301	.5085	18.630	10.76	11.001	1.163	8.381	.812	64.703	1.060	1.811	.819	.623	.704	.704
Rango	17	1.6	73	41.66	42	4	5	27	3	255	3	6	2	2	2
Mínimo	3	5.6	87	6.25	42	0	1	3	2	89	0	3	2	2	2
Máximo	20	7.2	160	47.91	83	4	5	30	4	344	3	9	4	4	4
Percentiles	25	6.000	110.00	14.58	66.67	1.50	2.15	6.00	2.00	129.00	.00	3.00	2.50	2.00	3.00
	50	6.500	120.00	20.83	75.00	2.50	3.21	9.00	3.00	191.00	.00	3.00	3.50	2.50	3.00
	75	7.000	134.00	25.00	83.33	3.00	4.21	21.00	4.00	222.00	.00	6.00	4.00	3.50	4.00

Controles

	HbA1c	Glucose	OSDI	VFQ-25	Verde	NIBUT	PRTT	PLI	TMH	Fluores	Marx	Viscos.	Expres	FaseDGM
N Válido	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Media	6.25	112.75	14.89	77.08	1.67	2.93	13.92	2.38	214.55	.50	1.46	3.00	2.17	2.67
Mediana	6.25	112.00	14.58	75.00	1.75	2.73	13.00	2.50	207.75	.00	1.00	3.00	2.00	3.00
Desviación estándar	.46	13.47	8.54	7.21	1.23	1.39	7.400	1.003	64.652	1.168	.656	.798	.749	.985
Rango	1.6	45	18.75	25	4	4	21	3	218	3	2	3	3	4
Mínimo	5.6	85	6.25	67	0	1	4	1	120	0	1	1	1	0
Máximo	7.2	130	25.00	92	4	5	25	4	338	3	3	4	4	4
Percentiles	5.850	104.00	6.25	75.00	.38	1.70	7.25	1.50	166.89	.00	1.00	2.63	2.00	2.25
	6.250	112.00	14.58	75.00	1.75	2.73	13.00	2.50	207.75	.00	1.00	3.00	2.00	3.00
	6.500	124.75	23.95	83.33	2.38	4.22	21.38	3.00	266.50	.00	2.00	3.50	2.50	3.00

Tabla 51: Parámetros de participantes de 60 a 64 años

Diabéticos

	AñosEvol	HbA1c	Gluce	OSDI	VFQ-25	Verde	NIBUT	PRTT	PLI	TMH	Fluores	Marx	Viscos.	Expres	FaseDGM
N Válido	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Media	10.11	6.744	126.56	29.16	65.74	2.28	2.01	11.56	2.61	229.28	1.00	6.00	3.56	2.61	3.22
Mediana	8.00	6.700	124.00	25.00	75.00	2.00	1.90	9.00	3.00	242.50	.00	6.00	4.00	3.00	4.00
Desviación estándar	5.036	.602	20.249	8.39	16.89	1.25	.99	7.535	.928	70.30	1.5	2.598	.882	.782	1.09
Rango	15	2.0	65	27.08	50	4	3	22	3	206	3	6	2	3	3
Mínimo	5	5.7	102	20.83	33	0	1	4	1	132	0	3	2	2	1
Máximo	20	7.7	167	47.91	83	4	4	25	4	338	3	9	4	4	4
Percentiles 25	6.00	6.35	110.50	25.00	54.17	1.50	1.23	4.75	1.75	155.25	.00	3.00	3.00	2.00	2.50
50	8.00	6.70	124.00	25.00	75.00	2.00	1.90	9.00	3.00	242.50	.00	6.00	4.00	3.00	4.00
75	13.50	7.10	137.50	34.37	75.00	3.25	2.63	17.50	3.00	284.25	3.00	9.00	4.00	3.00	4.00

Controles

	HbA1c	Gluce	OSDI	VFQ-25	Verde	NIBUT	PRTT	PLI	TMH	Fluores	Marx	Viscos.	Expres	FaseDGM
N Válido	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Media	6.138	117.00	13.89	74.07	1.67	1.66	13.39	2.89	180.22	2.33	2.39	2.61	2.22	2.22
Mediana	6.000	124.00	8.33	75.00	1.00	1.35	14.50	3.00	144.50	.00	3.00	3.00	2.50	3.00
Desviación estándar	.3623	17.903	9.00	2.778	.901	.929	7.797	.333	86.204	3.192	.858	.601	.905	.972
Rango	1.0	45	21.25	8	3	3	22	1	259	8	2	2	3	2
Mínimo	5.7	90	6.25	67	1	1	4	2	96	0	1	2	1	1
Máximo	6.7	135	27.50	75	4	4	25	3	355	8	3	4	4	3
Percentiles 25	6.000	96.00	8.14	75.00	1.00	1.00	6.00	3.00	114.00	.00	1.50	2.00	1.25	1.00
50	6.000	124.00	8.33	75.00	1.00	1.35	14.50	3.00	144.50	.00	3.00	3.00	2.50	3.00
75	6.525	130.00	25.00	75.00	2.25	1.98	19.50	3.00	248.25	5.25	3.00	3.00	3.00	3.00

Tabla 52: Parámetros de participantes mayores de 65 años

Estadísticos de prueba menores de 60*

	HbA1c	Gluc	OSDI	VFQ25	Verde	NIBUT	PRTT	PLI	TMH	Fluor	Marx	Viscos	Expres	Fase DGM
U de Mann-Whitney	26.50	33.50	76.500	51.50	94.00	95.00	96.500	96.50	84.00	67.00	28.00	95.50	71.50	86.50
W de Wilcoxon	104.50	153.50	196.500	142.50	185.00	215.00	216.50	187.50	175.00	187.00	148.00	186.50	191.50	206.50
Z	-2.829	-2.954	-979	-2.218	-1.164	-1.115	-0.46	-0.48	-623	-1.959	-3.283	-0.97	-1.222	-524
Sig. asintótica (bilateral)	.005	.003	.328	.027	.870	.908	.963	.962	.533	.050	.001	.922	.222	.601

Estadísticos de prueba 60-64^b

	HbA1c	Gluc	OSDI	VFQ25	Verde	NIBUT	PRTT	PLI	TMH	Fluor	Marx	Viscos	Expres	Fase DGM
U de Mann-Whitney	63.500	64.00	56.00	76.500	58.00	80.00	70.500	60.00	70.500	88.00	4.50	69.00	51.50	72.00
W de Wilcoxon	141.500	142.00	134.00	196.500	136.00	158.00	190.50	138.0	190.50	166.00	82.50	147.00	129.50	150.00
Z	-1.316	-1.272	-1.685	-696	-1.585	-488	-953	-1.52	-953	-144	-4.32	-1.05	-1.951	-994
Sig. asintótica (bilateral)	.188	.204	.092	.487	.113	.625	.340	.127	.341	.885	.000	.291	.051	.320

Estadísticos de prueba ≥65^c

	HbA1c	Gluc	OSDI	VFQ25	Verde	NIBUT	PRTT	PLI	TMH	Fluor	Marx	Viscos	Expres	Fase DGM
U de Mann-Whitney	15.00	33.50	13.00	30.000	27.000	29.500	36.50	34.50	24.50	33.00	7.50	14.00	31.00	18.00
W de Wilcoxon	51.00	78.50	58.00	75.000	72.000	74.500	81.50	79.50	69.50	78.00	52.50	59.00	76.00	63.00
Z	-2.09	-623	-2.51	-1.108	-1.229	-975	-354	-671	-1.41	-764	-3.06	-2.47	-.86	-2.08
Sig. asintótica (bilateral)	.036	.533	.012	.268	.219	.329	.723	.502	.156	.445	.002	.013	.390	.037

Tabla 53: Significancia entre rangos de edades

5. DISCUSIÓN

5.1 DE LA METODOLOGÍA

En este trabajo se evaluó el estado de las glándulas de Meibomio de pacientes diabéticos tipo 2 y su relación con la función lagrimal y estado de superficie ocular, mediante un estudio de casos y controles. La sistemática llevada a cabo durante la presente investigación comprendió asociar los niveles de severidad de disfunción de glándulas de Meibomio con la estabilidad y tiempo de ruptura de la película lagrimal. Las pruebas implementadas para los diagnósticos, se realizaron de acuerdo con el informe del Subcomité para Metodologías de Diagnóstico del Taller Internacional sobre Ojo Seco y disfunción de glándulas de Meibomio (32) (66).

En cuanto al diagnóstico de ojo seco y por tanto la identificación de la estabilidad y tiempo de ruptura de la película lagrimal, se realizó a través de la técnica no invasiva denominada NIBUT, que ha sido reportada como un método que brinda alta sensibilidad 97.5% (32) comparado con el test invasivo con fluoresceína (37).

Los resultados del estudio, muestran que la estabilidad lagrimal fue el factor más afectado, aportando resultados con un nivel severo de ruptura lagrimal, con una media de 2.6 sg ($p < 0.05$). Estos resultados coinciden con los encontrados por Johnson et al. (121) y Farell et al. (122), que además asocian la reducción del BUT (valores inferiores a 7 sg en pacientes con ojo seco) con disminución en la secreción acuosa, valores

inferiores a 5 mm en 5 minutos, medidos con el test de Schirmer. Sin embargo, en este estudio se utilizó el hilo de algodón de rojo de Fenol, test que presenta sensibilidad de 86% y especificidad de 83% (123) para medir la secreción acuosa, y que basados en los reportes de Hamano et al. (44) (123) resulta ser un método mejor tolerado por los pacientes y con alta sensibilidad.

En este estudio, los valores medios obtenidos de la secreción lagrimal (11.8-13.8 mm) y de la ruptura de la película lagrimal (2.6 sg), son muy inferiores a los encontrados por Patel et al. (124) que muestra que en poblaciones caucásicas el tiempo promedio de ruptura es de 19.9 sg. Las variaciones pueden ser relacionadas con la edad de los pacientes en estudios anteriores, cuyo promedio es 22 años mientras que en este estudio es 59 ± 8 años.

La estabilidad de la capa lipídica lagrimal fue estudiada a través de interferometría de lípidos por medio del Polaris®, y a pesar que la capa lipídica juega un rol fundamental en la homeostasis de la superficie ocular, este estudio es limitado por el uso y significado clínico del método. Según Rolando et al. (125) las evaluaciones sobre la dinámica de la película lagrimal lipídica son muy limitadas, ya que su velocidad de propagación depende no solo del parpadeo sino también de la calidad de la película lagrimal, y a través de la observación de patrones de interferencia coloreados es muy difícil su valoración. Varios autores han observado los diferentes patrones de interferencia en pacientes con ojo seco (11) (12) (16) (41) (124), lo que proporciona una descripción

completa de los patrones y su correlación con el diagnóstico y los grados de severidad de la enfermedad.

De acuerdo con las recomendaciones de Rolando y colaboradores, la estabilidad de los patrones de interferencia de la capa lipídica fueron estudiados después de una serie de parpadeos, y coherente con los resultados de Bron et al. (18) Goto et al. (126) y Yokoi et al. (127), los patrones lipídicos de la película lagrimal se mantienen estables con morfología irregular coloreada en los pacientes con ojo seco, y se correlacionan con el NIBUT (97.5% de sensibilidad). De acuerdo con esto, la metodología implementada en este estudio está acorde con la literatura, y ha incluido el test de NIBUT y análisis de patrones lipídicos interferenciales.

El estudio de la capa lipídica lagrimal ha incorporado el parpadeo previo a la evaluación (125), ya que la reducción o ausencia de este se asocia con fragilidad corneal en presencia de DM (109), que a su vez causa evaporación de la película lagrimal (121) y reduce el contenido acuoso lagrimal, permitiendo la dispersión inestable de lípidos. Argüeso et al. describen esta asociación que a su vez afectan las células goblet de la conjuntiva causando alteraciones en la mucina (115), lo cual es coincidente con los resultados de este estudio, que muestra que el 72.9% de pacientes con diabetes presenta estos cambios.

Los cambios en el mapa coloreado del patrón interferencial se deben a las diferencias de índice de refracción entre los lípidos polares, es decir los que se encuentran en contacto con el medio ambiente (aire-lípido) y

los lípidos no polares, es decir la capa más interna de lípidos en contacto con la capa acuosa (lípidos-acuosos); a través de estas diferencias de índice de refracción y la presencia de las franjas coloreadas se deduce el espesor de la capa lipídica mediante la interferometría que puede ser mejorada a través de sistemas de video para evidenciar mejor los patrones, tal como lo muestran las publicaciones de Powell et. al (128).

Dado lo anterior, el método utilizado en este estudio, interferometría a través del instrumento portátil Polaris®, basado en el principio óptico de reflexión especular del Tearscope®, representa una base importante para el esquema de clasificación de la capa lipídica, sin embargo se recomienda utilizar en próximos estudios un sistema objetivo como el Keratograph® (43) o el LipiView® (TearScience, Mirrisville, USA) (129) que mide exactamente el espesor de la capa lipídica, sin demeritar la importancia de la valoración subjetiva a través de las escalas de color, evidenciadas con otros estudios (16) (19) (41).

Así mismo, para el diagnóstico de DGM se aplicaron los criterios contenidos en el workshop sobre DGM, que incluyeron los cambios biomicroscópicos de los orificios meibomianos y margen palpebral, la queratinización de los mismos, y estudio de la viscosidad y facilidad de la expresibilidad del meibum. La secuencia de las pruebas que incluyen el NIBUT, tinción de la superficie, estudio del volumen lagrimal, morfología de las glándulas y viscosidad de las mismas, facilitó el diagnóstico de DGM asociado con ojo seco evaporativo (15) (50), sin embargo estos métodos resultan ser agobiantes para los participantes,

principalmente el estudio de la viscosidad del meibum y su facilidad de expresibilidad.

Los cambios en la morfología fueron realizados con la observación en la lámpara de hendidura, e incluyeron la observación de los orificios meibomianos, la presencia de hiperqueratinización o no, de los orificios para identificar la obstrucción de los mismos así como el desplazamiento de estos. La metodología para este estudio fue la recomendada por el taller sobre DGM (55), cuyo análisis sobre la morfología incluyó no solo la observación en la lámpara de hendidura, sobre la anatomía del orificio y la presencia o no de signos inflamatorios, sino también el estudio de la línea de Marx (77) .

Es importante mencionar que en el consenso sobre DGM publicado por el tear film ocular surface, el método de Yamaguchi sobre la evaluación de la línea de Marx (77), no presenta mayor relevancia, y sin embargo representa una herramienta diagnóstica de gran utilidad para la evaluación morfoscópica de los OM y las GM, ya que el desplazamiento de la línea se asocia fuertemente con secreciones anormales y el denominado “pouting” (55) (60) (64) que se explica por cambios en la fisiología del meibum y genera procesos inflamatorios en el margen palpebral, siendo este un parámetro de fácil observación a través de este método; en este estudio la inflamación y desplazamiento del margen palpebral presentó alteraciones en los pacientes con diabetes.

5.2 DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos muestran que la diabetes se relaciona con la presencia de DGM, ojo seco y alteraciones en la superficie ocular, ya que de acuerdo con la metodología implementada, la frecuencia de DGM fue de 75.6% en los participantes diabéticos, con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de diabéticos y el grupo control ($p < 0.005$).

La prevalencia de DGM reportada en los estudios de Mathers et al. (61) muestran variabilidades, con frecuencias entre 3.5% y 69.3%, siendo mayor en poblaciones asiáticas, sin importar el estado de salud; sin embargo varios estudios han encontrado fuerte asociación entre el ojo seco y diabetes, como lo reporta Dogru et al. (91), que atribuye la hiperglucemia y cambios insulínicos, a la reducción de la secreción acuosa, lipídica y la sensibilidad corneal, con aumento marcado de la evaporación lagrimal; así mismo Juthani et al. (92) concluyen que la diabetes y la evaporación lagrimal, se asocian también con pérdida de células epiteliales en la córnea y aumento de osmolaridad, factores de cronicidad en el ojo seco.

La relación entre diabetes y ojo seco muestra variabilidad en la sintomatología reportada por los pacientes, ya que Hom et al. (93) reportan aumento de los síntomas en estos pacientes, pero Li et al. (98) encontraron menor reporte de sintomatología asociada a la función

lagrimal reducida y a la pérdida de sensibilidad corneal, que también fue reportada por Lu et al. (86). Dado lo anterior y consecuente con los estudios de Layly et al. (99) los síntomas y signos dependen de los cambios microvasculares de la enfermedad diabética y se relacionan no solo con los cambios en la función lagrimal, sino con DGM como lo reporta Shamsheer et al (88).

Hom et al. (93) reportan una prevalencia de 38.9% de DGM en pacientes diabéticos, con presentación clínica en estadios 1 a 2, basando su diagnóstico principalmente en la alteración del meibum, es decir en la capacidad de expresión y la viscosidad de las GM, como lo refiere también Fenga et. al. (130), quienes han asociado la mayor sintomatología al incremento en la viscosidad del meibum, mas evidente en situaciones que reducen de la frecuencia del parpadeo, como sucede en los usuarios de videoterminals. Los hallazgos del presente estudio son coincidentes con lo anterior, ya que se encontró mayor puntuación de síntomas en los pacientes diabéticos con DGM, y correlación entre el OSDI y HbA1c, con aumento en la viscosidad del meibum.

De acuerdo con los estudios de Schwartz (140), la diabetes causa pérdida de la sensibilidad corneal, y produce desepitelización corneal en diabéticos con ojo seco y con DGM según reportes de Lu et al. (86), principalmente por las alteraciones de los factores nerviosos peptidérgicos asociados la liberación del meibum (116) que explican los resultados del presente estudio, en cuanto aumento de viscosidad meibomiana, debida a los trastornos de factores nerviosos en diabetes.

La alta frecuencia de DGM encontrada en el presente estudio, tanto en los pacientes diabéticos como en el grupo control (66.6%) es superior a los reportes de Shamsheer et al. (88), Hom et al. (93), Figueroa et al. (100), entre otros, y puede estar asociada fuertemente a procesos de envejecimiento (75) (104) y al sexo (69), pues en este estudio únicamente se evaluaron hombres con una media de edad de 59 ± 8 años, mientras que en la mayoría de estudios se presenta la DGM tanto en hombres como en mujeres y las edades medias oscilan entre 51 y 52 años (98) (100) (101) (102) (103).

De esta manera, y coincidente con el estudio de Ding J y Sullivan D (104), la atrofia de las glándulas de meibomio produce queratinización en procesos asociados con la edad, que se detectan a través de meibografía; es decir que para afirmar si existe una verdadera queratinización de las glándulas, nuestro estudio presenta limitaciones en el método realizado, por lo que se recomienda para futuras investigaciones hacer exploración meibográfica, para diferenciar una verdadera hiperqueratinización de la atrofia glandular asociada a procesos de envejecimiento. Sin embargo, en los resultados obtenidos, 64.3% de los participantes diabéticos diagnosticados con DGM presentó hiperqueratinización glandular (tabla 42), pero sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos (tablas 16 y 43), pero con significación clínica de importancia.

Teniendo en cuenta que se diagnosticó DGM en 75.6% de los participantes diabéticos del estudio, se clasificó la enfermedad en grados o fases de severidad, encontrándose la mayoría de estos en fase 3 (46.4%) y fase 4 (42,85%) con diferencias significativas entre los grupos ($p=0.04$) (tabla 17). El grado de severidad encontrado, presenta mayor viscosidad en la calidad del meibum (76.6%), reducción en la expresibilidad del mismo que causa obstrucción de los orificios meibomianos en un 76.6% y alteraciones en la línea de Marx evidenciando inflamación de las mismas (76.6%) como se observa en la tabla 16.

A partir de las publicaciones de Korb y Henriquez (131), desde el año 1980 se ha entendido que los mecanismos del bloqueo o estasis del meibum en los conductos meibomianos, conducen al desplazamiento de la glándula y su orificio y posteriormente a su hiperqueratinización, asociándose con sintomatología (11) (33) (41). Esto explica la alta presentación en nuestro estudio de irregularidad y desplazamiento de la línea marginal palpebral que se asocia con alteraciones en las glándulas de meibomio (76.6%), como procesos de hiperqueratinización (64.3%). Es decir que frente a los hallazgos obtenidos con el test de la línea de Marx y según lo afirma Ibrahim et. al (119), no se conoce realmente si el desplazamiento e irregularidad es producto de la DGM por el estasis y alteración del meibum, o por los procesos oxidativos y crónicos que surgen debido al aumento de la edad. En todo caso, la presencia de hiperqueratinización en nuestro estudio en el grupo de participantes

diabéticos (64.3%), permite asociar la diabetes con este hallazgo (tabla 42).

Es así como la alta frecuencia de DGM presentada en pacientes diabéticos, principalmente con fases avanzadas de la enfermedad (3 y 4) (46.4% y 42.85% respectivamente) (tabla 17), permite asociar no solo los procesos de alteración de las glándulas de meibomio en diabetes, sino también la modificación de la viscosidad del meibum (tabla 46); en este estudio se observa correlación significativa de 89% entre la fase de DGM y la viscosidad del meibum en el grupo de participantes diabéticos, y a su vez con los procesos de obstrucción del meibum, estudiados con la expresibilidad con la fase de DGM ($r=0.857$; $p=0.000$) (tabla 47).

Estos resultados resultan ser muy superiores comparados con el estudio de Shamsheer et. al. (88) y el de Lin X et al. (141), que muestran resultados sobre alteraciones en el volumen y viscosidad del meibum en 16% de los participantes diabéticos, y sobre expresibilidad (1.05; $p=0.040$); sin embargo en el estudio citado no se realizan correlaciones entre las variables ni se presentan los métodos estandarizados según el informe de DGM. De igual forma, la variabilidad puede estar asociada al método de expresión del meibum, que en ambos estudios fue digitalmente a través de aplicadores de algodón, pero en el nuestro fue utilizado un doble aplicador, uno en el borde interno del párpado y otro en el borde externo del mismo (36), mientras que en los estudios comparados, no se describe exactamente el método.

Existen variaciones entre áreas de glándulas expresadas, fuerza de compresión y tiempo de expresión, lo que representa un problema en nuestro estudio; por ello se ha reportado el uso de evaluadores como la paleta de Mastrota® (Mastrota Meibomian Gland Padle) y Korb® (Meibomian Gland Evaluator) (TearScience Inc., Morrisville, NC, USA), que mantienen constantes estos factores. De esta manera, para futuros estudios, el control de estas variables debe hacerse a través de métodos diferentes a los aplicadores de algodón para presión digital. El problema para el uso de estos métodos, es su difícil acceso a países de Latinoamérica, Asia y Africa.

De acuerdo con lo anterior, en nuestro estudio se ha confirmado que los pacientes diabéticos presentan fases avanzadas de DGM, con hiperqueratinización de los OM, y correlación fuerte entre la viscosidad en la secreción meibomiana y su facilidad de expresibilidad ($r=0.649$; $p=0.000$) (tabla 47); estas correlaciones son más fuertes en los participantes con diabetes, y menores en pacientes sanos (tabla 48), tal como lo reportan los resultados de Ibrahim et al. quienes realizaron análisis microscópicos confocales de las glándulas de Meibomio en participantes sanos (142) con coeficientes de correlación de Spearman significativos en el diagnóstico de DGM con el grado de expresibilidad ≥ 2 .

Los resultados del presente estudio mostraron correlación significativa y positiva entre la glucemia y HbA1c (tabla 47) en el grupo de

participantes con diabetes ($r=0.468$; $p=0.000$), factores que se asocian con la DGM y alteraciones en la SO; como la calidad de vida relacionada con la visión estudiada con el cuestionario VFQ-25, que presentó correlación inversa con HbA1c en el grupo de participantes diabéticos y no en el grupo control (tabla 47); es decir que a mayor grado de hemoglobina, la calidad de vida relacionada con la visión se reduce ($r=-0.464$; $p=0.004$). De igual manera, se obtuvo correlación entre HbA1c y la puntuación OSDI así como con la línea de Marx (tablas 47 y 48), que no mostró significancia estadística en el grupo de participantes diabéticos ($p>0.05$), pero se relaciona con los resultados obtenidos por Kaiserman et al. (101) y Najafi et al. (117), que demuestran la correlación entre HbA1c, síntomas de ojo seco y alteraciones en la superficie ocular.

El tiempo de evolución de la diabetes (media: 7.2 años), a medida que aumenta, causa mayor alteración en la superficie ocular de pacientes diabéticos, como lo muestran los resultados de este estudio; en la tabla 47 se observa que el tiempo de la ruptura de la película lagrimal es menor, en cuanto mayor cronicidad de diabetes se tenga ($r=-0.515$; $p=0.001$); esto también se observa con la secreción lagrimal, valor de PRTT, la cual se reduce en un 34.5% ($r=-0.343$; $p=0.037$) y con la tinción corneal con fluoresceína, que indica mayor alteración del epitelio corneal en menores tiempos de cronicidad de la diabetes ($r=-0.371$; $p=0.024$). Estos resultados son coincidentes con los obtenidos por Fuerst et al. (143), que presentan un tiempo de evolución de DM,

igual que en nuestro estudio (7.2 años), y reportan fuerte correlación inversa con los síntomas ($r=-0.35$; $p=0.001$); es decir, que a menor tiempo de cronicidad de diabetes, se presentan mas síntomas, o que el menor puntaje en síntomas se presenta en mas años de evolución de la diabetes, lo cual explica nuestros resultados sobre mayor tinción corneal con fluoresceína, en menores tiempos de cronicidad de la diabetes ($r=-0.37.1$; $p=0.024$).

De acuerdo con lo anterior, la puntuación de OSDI muestra correlaciones significativas únicamente en los participantes con diabetes (tabla 47), lo cual relaciona la mayor sintomatología con aumento en la tinción conjuntival con verde lisamina ($r=0.355$; $p=0.031$). Así mismo, en los participantes con diabetes (tabla 47) se obtuvo correlación estadísticamente significativa entre la tinción conjuntival con verde lisamina y la viscosidad, facilidad de expresibilidad del meibum y la fase de la DGM; es decir que mayor inflamación del epitelio conjuntival aumenta la viscosidad meibomiana en 57.5%, reduce la expresibilidad del meibum en 48,1% y se asocia con mayor fase de severidad de la DGM en 57.2% ($p < 0.05$).

Estos resultados indican la fuerte relación existente entre la DGM, con la alteración de las mucinas en la superficie ocular en pacientes diabéticos, ya que en este estudio (tabla 33), el 89.2% de los participantes diabéticos presentó tinción positiva, frecuencia menor que en el grupo control (72.3%) con diferencias estadísticamente

significativas ($p=0.005$) con el grupo control (tabla 34). Estos resultados son coherentes con los reportes de Argüeso et al. (115) Spurr-Michaud et al. (118) quienes afirman que la MUC 5AC se reduce con la diabetes, ocasionando alteraciones en la superficie ocular y reducción en la secreción acuosa.

Las alteraciones nerviosas asociadas con la diabetes, tienen relación con los hallazgos descritos, pues según los reportes de Ríos et al. (29), y Seifart et al. (110), las glándulas de Meibomio presentan inervación parasimpática y receptores P2Y2 responsables de la estimulación de factores lipogénicos y acuosos, presentes también en las células goblet de la conjuntiva, factores que se alteran con la reducción de insulina y resistencia a la glucosa, produciendo alteraciones tanto en las glándulas de Meibomio, como en las MUC 5AC. Esto es confirmado por los estudios de Ding et al. (15) que además afirman que la reducción del factor insulínico IGF-1 en diabetes tipo 2, produce hiperqueratinización y reducción del tamaño de las glándulas de Meibomio.

Estos resultados también fueron encontrados en los estudios de Shamsheer et al. (88) y de Figueroa et al. (100), a través de citología de impresión de las células caliciformes de la conjuntiva, quienes concluyen que la diabetes se asocia con signos de metaplasia conjuntival, debidos a los factores proinflamatorios en la diabetes como las citoquinas, metaloproteinasas y factor de crecimiento epidérmico reducido (132) (133) (134), y de acuerdo con Kinoshita et al. (135) estos marcadores son mayores en pacientes con diabetes.

La diabetes se correlaciona con los signos diagnósticos de DGM según se observa en la tabla 47; A mayor inflamación del margen palpebral en pacientes diabéticos (línea de Marx), la calidad de la secreción meibomiana es 48.4% más viscosa ($p=0.002$), y esto representa una mayor fase de DGM ($r=0.39$; $p=0.015$). De igual manera, el desplazamiento de la línea de Marx se correlaciona con menor tiempo de estabilidad de la película lagrimal NIBUT (tabla 47). El análisis de los resultados del presente estudio muestra la correlación inversa y significativa entre el NIBUT y la inflamación de las glándulas de Meibomio ($r=-0.522$; $p=0.001$).

Varios estudios han reportado la reducción del tiempo de ruptura de la película lagrimal en DGM (14) (15) (91) (112), y de acuerdo con nuestros resultados el tiempo resulta ser menor relacionado con los reportes de Achtsidis et al. (84), Shamsheer et. al (88), Lin et al. (141) y Figueroa et al. (100), quienes muestran valores mayores a 7.6 sg. El NIBUT se correlaciona también con reducción de 36% en el espesor de la capa lipídica, según lo demuestran Finis et al. (129) ($p < 0.0001$), pero en los resultados de nuestro estudio no se presentan diferencias significativas ni correlaciones entre estos parámetros (tabla 46); sin embargo, el NIBUT obtenido en los resultados de este estudio, sugiere un compromiso de la capa lipídica, debida al estasis del meibum, lo cual se asocia con los resultados obtenidos con el desplazamiento e inflamación del margen palpebral, línea de Marx, que según tabla 47, el

aumento de la inflamación de la línea de Marx, reduce el NIBUT en 52.2% ($p=0.001$).

De igual manera, el NIBUT presenta correlación del 51.5%, con mayor tiempo de evolución de la diabetes (tabla 47), por lo tal razón los resultados muestran que en el rango de edades mayores de 65 años se presenta mayor inflamación y desplazamiento de la línea de Marx, más viscosidad meibomiana, mayor puntuación en OSDI y mayor fase de DGM (tabla 53), con diferencias significativas con los rangos de edades menores. De acuerdo con estos resultados y con la correlación de 89.0 % entre la mayor viscosidad del meibum y la fase de DGM en los pacientes diabéticos (tabla 47), se sugiere que la mayor viscosidad en la secreción meibomiana se asocia con la inestabilidad de la capa lipídica, afirmación realizada por Finis (129), que demuestra 36% de correlación entre estos factores.

Dado lo anterior, el NIBUT inferior a 5 sg en este estudio, es un factor probablemente asociado a la hiperqueratinización e inflamación glandular, presente en 64.3% de los participantes con diabetes y DGM (tabla 42), pero llama la atención que no se relaciona con los síntomas; sin embargo, cuando se analizan los rangos de edad de los participantes, se observa que los síntomas son significativos en mayores de 65 años (media 29.12) (tabla 53), y en menores de 60 años los síntomas están reducidos, comparados con los otros rangos de edad (tabla 50).

Es probable que las diferencias obtenidas por rangos de edad, se presenten por la reducción de sensibilidad corneal asociada con menores controles en los niveles de glucemia y de HbA1c (109); los pacientes más jóvenes con menor cronicidad en el diagnóstico clínico de la DM, presentan valores no controlados de glucemia y mayores niveles de HbA1c (85), los cuales reducen el factor de insulina IGF-1 y alteran la sensibilidad corneal (15), con aumento en la sintomatología (86). Es por ello que en nuestro estudio se presenta mayor tinción corneal en menor tiempo de evolución de la diabetes ($r=-0.37$; $p=0.024$) y menor calidad de vida relacionada con la visión VFQ-25 (tabla 47). Los resultados también muestran correlación significativa e inversa, entre la tinción corneal con fluoresceína y el NIBUT ($r=-0.522$; $p=0.001$), y se asocian a las alteraciones en las integrinas reportadas por Ljubimov et al. (111), que producen tanto desepitelización corneal, como inflamación en las células epiteliales de la conjuntiva y reducción del NIBUT

Los resultados de este estudio, también muestran mayor tinción corneal con fluoresceína en inflamación y desplazamiento de la línea de Marx mayor en el grupo control (tabla 48) ($r=0.486$; $p=0.003$) que en el grupo con diabetes ($r=0.36$; $p=0.025$) (tabla 47). Esto significa que hay correlación significativa entre la desepitelización corneal con la inflamación del margen palpebral y su desplazamiento, pero no es causada por la diabetes, sino probablemente por el estasis del meibum que causa queratinización y reducción en el NIBUT, según los resultados de la tabla 46 que son coherentes con las conclusiones de King-Smith et al. (14).

La altura del menisco lagrimal presenta una correlación negativa y significativa con la integridad corneal (tinción con fluoresceína) en el grupo de participantes con diabetes ($r=-0.333$; $p=0.044$) y grupo control ($r=-0.388$; $p=0.019$); el significado clínico indica que a menor TMH, se presenta mayor desepitelización corneal, independientemente de la diabetes (tablas 47 y 48), y asociado con la DGM. Esto sucede por alteración en los meibocitos que reducen las MUC5AC, alterando el gel mucino-acuoso, y por tanto se reduce la TMH (115). Por esta razón, también se encontró correlación significativa entre TMH y facilidad de expresibilidad del meibum, únicamente en el grupo de participantes diabéticos (tabla 47), pues a su vez la correlación entre la expresibilidad y viscosidad del meibum en este grupo es de 64.9% ($p=0.000$) según la tabla 47.

Es así como los resultados de este estudio permitieron correlacionar la diabetes con la DGM y el ojo seco. De acuerdo con la tabla 15, y con los resultados de las tablas 47 y 48, se diagnosticó ojo seco en 76.31%, y los participantes con diabetes y DGM representan 75.6% de la muestra (tabla 16), con diferencias estadísticamente significativas con el grupo control ($p < 0.005$), con mayor fase de severidad ($p=0.044$); estos hallazgos son coincidentes y ligeramente superiores a los reportados en la literatura por Seifart y Stempel (110) quienes demuestran que el 57% de los diabéticos de tipo 1 y el 70% de los diabéticos de tipo 2 tienen enfermedad ocular seca comprobada incluyendo DGM. Otros estudios reportan una frecuencia entre 19.8% (88) y superior al 77.5% (98) con diferentes hallazgos, pues el ojo seco no se puede diagnosticar solo con

una variable, demostrado esto en un meta-análisis publicado en el año 2015 (86), en donde los factores con mayor alteración en los pacientes diabéticos son la secreción lagrimal, los signos de metaplasia en la conjuntiva y la sensibilidad corneal.

Al igual que en nuestro estudio, Lin et al. (141) muestran la correlación de DM con DGM en 58.97% de los participantes, sin cambios significativos en Schirmer, NIBUT y TMH resultados que concuerdan con los de este estudio, ya que la media de la TMH en los pacientes con diabetes y DGM es $201 \pm 72 \mu\text{m}$ (tabla 25) y el NIBUT es 2.5 sg en este grupo (tabla 28), sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo control ($p > 0.05$). Los valores de PRTT presentan normalidad en la misma, con un valor medio en el grupo de diabéticos con DGM de 13.0 ± 8.2 (tabla 30), sin diferencias estadísticamente significativas con los otros grupos, pero con correlación inversa y significativa de 34.3% con los años de evolución de la diabetes (tabla 47). Estos resultados son consistentes en los rangos de edad analizados, no presentando cambios significativos entre estos (tablas 50, 51, 52 y 53).

Dado lo anterior, varios estudios han demostrado que pacientes con diabetes presentan DGM y ojo seco (15) (88) (98) (99) (100) (141) (142) (143) y han utilizado similar metodología a la implementada en este estudio, con otros test como Schirmer, tinción con fluoresceína, la citología de impresión conjuntival, microscopia confocal y meibografía; es así como los factores asociados a la diabetes como glucemia y hemoglobina, presentan correlación con los resultados (tabla 47) y muestran diferencias por rango de edad, demostrando que la DGM y ojo

seco se presentan con más frecuencia en menores de 60 años con valores de glucemia mayores (150.0; 52.4; $p=0.005$) y con niveles de HbA1c superiores a 6.5% (7.0; 0.09; $p= 0.036$) (tabla 50).

5.3 DIFICULTADES Y POSIBILIDADES PARA CONTINUAR EL TRABAJO

El propósito de este estudio fue el evaluar el estado de las glándulas de Meibomio de pacientes diabéticos tipo 2 y pacientes sanos, encontrándose mayor alteración y DGM en pacientes diabéticos (75.6%) (tabla 16); de igual forma se estudió la correlación de la diabetes con la función lagrimal, con 76.31% de deficiencia en la estabilidad de la película lagrimal, la secreción lagrimal y mayor sintomatología, así como alteración en 72.9% en el estado de superficie ocular (tablas 16, 47 y 48).

Este trabajo también permitió asociar los niveles de severidad de DGM con la estabilidad y tiempo de ruptura de la película lagrimal, presentándose en la mayoría de los participantes tiempos de ruptura inferiores a 5 sg, y fases severas de DGM principalmente en el grupo de diabéticos. De igual manera, los resultados permitieron analizar la frecuencia de DGM y ojo seco por rangos de edad, encontrándose más frecuencia en menores de 60 años, con reducción en VQF-25 y mayor sintomatología en mayores de 65 años (tabla 53). El tiempo de evolución de la enfermedad metabólica de DM presenta significado clínico y estadístico, correlacionado con los valores de NIBUT, PRTT y tinción corneal con fluoresceína en participantes con diabetes (tabla 48).

Como se ha mencionado anteriormente, tanto el diagnóstico de ojo seco como de DGM requiere la aplicación de varios test, que pueden generar intranquilidad o estrés en los pacientes, generando respuestas de ansiedad que alteran la SO y aumentan la frecuencia del ojo seco, por lo que evaluar la sintomatología, osmolaridad, el patrón lipídico interferencial y meibografía sería suficiente para no generar estrés en los pacientes. Para próximos estudios, es de gran utilidad evaluar la sensibilidad corneal, frecuencia de parpadeo y correlacionarlo con los resultados de viscosidad e inflamación, con el fin de corroborar el factor de neuropatía diabética como reductor del parpadeo en pacientes diabéticos y asociarlo con la presencia de DGM y alteraciones en la superficie ocular.

El uso de Lipiview® y Keratograph® permiten hacer diferentes pruebas no invasivas en menor tiempo y con mayor grado de comodidad para los pacientes.

Para estudios futuros sobre DGM, y la evaluación de la calidad y facilidad de expresibilidad del meibum, se recomienda utilizar la paleta de Mastrota® o de Korb®, con el fin de mantener estable el área de expresión, la fuerza y el tiempo de expresión de las mismas. Este es un factor a resaltar, pues representó la mayor dificultad en el estudio, ya que los pacientes presentaron ansiedad y en ocasiones manifestaron incomodidad.

Otro factor a mejorar en próximos estudios, es el control de las características de humedad y temperatura del medio ambiente, así como la altitud y latitud de la ciudad en donde se realice el estudio, pues Bogotá, Colombia, presenta una altura sobre el nivel del mar de 2640 metros, con una humedad relativa superior a 74% y una temperatura promedio de 14.4°C, factores que pueden estar asociados a las variaciones de menor tiempo de ruptura lagrimal, presentes en estudios comparados y publicados en otros países.

6. CONCLUSIONES

6.1 CONCLUSIONES FINALES

- ✓ Las glándulas de Meibomio de pacientes diabéticos tipo 2, presentan alteraciones inflamatorias, secretorias y sintomáticas que asocian la presencia de DGM y ojo seco en estos pacientes.
- ✓ La función lagrimal de los pacientes diabéticos se encuentra alterada, principalmente con mayor deficiencia en la estabilidad de la película lagrimal, la secreción lagrimal y mayor sintomatología, y presenta correlación significativa con DGM.
- ✓ En la mayoría de pacientes con diabetes, se presenta DGM con alteración en el estado de superficie ocular.
- ✓ A mayor tiempo de evolución de la diabetes se presenta mayor alteración en el estado de las glándulas de Meibomio, asociado esto con mayores niveles de HbA1c.
- ✓ Los pacientes diabéticos más jóvenes presentan menor calidad de vida relacionada con la visión y menor sintomatología, lo cual se explica por el factor de crecimiento nervioso, naturalmente reducido en pacientes diabéticos con valores de glucemia superiores.

7. BIBLIOGRAFÍA

7.1 REFERENCIAS

1. Thoft R. Role of the ocular surface in destructive corneal disease. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1978; 98:339-342.
2. Gipson IK et al. The ocular surface: the challenge to enable and protect vision: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol & Vis Sci*. 2007; 48: 4390-4393.
3. Stern M, Beuerman R, Fox R, Gao J, Mircheff A, Pflugfelder S. The pathology of the dry eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*. 1998; 17: 584-589.
4. Mengher L, Bron, Bron AJ, Tonge S, Gilbert D. A non invasive instrument for clinical assesment of the precorneal tear film stability. *Curr Eye Res*. 1985; 4:1-7.
5. Jacob H, Ham Y. Compositional profiling and Biomarker identification of the tear film. *Ocul Surf*. 2008; 6: 175-185.
6. Arntz Bustos A, Durán de la Colina J. Anatomía funcional de la superficie ocular. En: Benítez del Castillo J, Durán de la Colina J, Rodríguez M. Superficie ocular. Sociedad Española de Oftalmología, Madrid, Mac Line, S.L., 1.ª edición. 2004. Págs. 1-12.
7. Lemp M, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks G, 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 *Ocul Surf*. 2007; 5:75-92.

8. Pflugfelder S, Tseng S, Sanabria O. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosis tear film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea*. 1998; 17: 38-56.
9. Rocha, E. Carvalho C, Saad M, Velloso L. The Influence of Aging in the Insulin-Signaling System in Rat Exocrine Glands. En: Sullivan DA, Stern ME, Tsubota K, Dartt DA, Sullivan RM, Bromberg BB. Lacrimal gland, tear film and dry eye syndrome. Basic science and clinical relevance. London. Springer. 2012: 19-26.
10. Bron JA, Chauhan S, Jain S, Ogawa Y, Yokoi N. TFOS DEWS II: Pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017; 15: 438-510.
11. Holly F. Tear film physiology. *American J of optom physiol and opt*. 1980; 57: 252-257.
12. Willcox M, Gilbard O, Rossi S R, Gray K L, Hanninen L, Kenyon k. TFOS DEWS II: Tear film report. *Ocul Surf*. 2017; 15: 369-406.
13. Craig J, Caffery B, Zuguo L, Tsubota K. TFOS DEWS II: Definition and classification report. *Ocul Surf*. 2017;15: 276-283.
14. King-Smith P, Bailey M, Braun A. Four characteristics and a model of an effective tear film layer TFLL. *Ocul Surf*. 2013;11: 236-245.
15. Ding J, Yang L, Sullivan D. Effects of insulin and high glucose on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthal & Vis Sci. Ophthalmol & Vis Sci*. 2015; 56: 7814-7820.
16. Korb D, Craig J, Doughty M, Guillon J, Tomlinson A, Smith G. The tear film: Estructure, function and clinical evaluation. 1ª Edición. BH/BCLA. *Butterworth-Heinemman*. 2002.

17. Kunnen C, Brown S, Lazon-de-la-Jara P, Holden BS, Tood M, Papas E. Influence of meibomian gland expression methods on human lipids analysis results. *Ocul Surf.* 2016; 14: 50-56.
18. Bron A, Tiffany J, Gouveia S, Yokoi N, Voon L. Functional aspects of the tears film lipid layer. *Exp Eye Res.* 2004; 78: 347-360.
19. Nichols K, Foulks G, Bron AJ, Glasgow B, Dogru M, Tsubota K, et al. TFOS The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *IOVS/ Invest Ophthalm & Vis Sci.* 2011; 52: 1922-1929.
20. Bron A, Tiffany J. The meibomian glands and tear film lipids. Structure, function and control. *Adv In Exper Med And Biol.* 1998; 438: 281-295.
21. Davidson HJ, Kuonen VJ. The tear film and the ocular mucins. *Vet Ophthalmol.* 2004; 7:71-77.
22. Montes-Micó R, Alió J, Charman N. Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Invest Ophthalm & Vis Sci.* 2005; 46: 1615-1619.
23. Craig J. Structure and function of the precocular tear film. *Butterworth-Heinemann.* 2002.
24. Lemp M. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO.* 1995; 21: 221-223.
25. Tseng S, Tsubota K. Important concepts for treating for ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124: 825-835.
26. Conrady C, Joos Z, Patel B. Review: The lacrimal gland and its role in dry eye. *J Ophthalmol.* 2016; 1: 1-11.

27. Nichols B, Chiappino M, Dawson C. et al. Demonstration of the mucous layer of the tear film by electron microscopy. *Invest Ophthalmol & Vis Sci.* 1985; 26: 464-473.
28. Hodges R, Dartt D. Tear film mucins: Front line defenders of the ocular surface; comparison with airway and gastrointestinal tract mucins. *Exp Eye Res.* 2013; 117: 62-78.
29. Ríos JD, Zoukhri D, Rawe IM, Hodges RR, Zieske JD, Dartt DA. Immunolocalization of muscarinic and VIP receptors subtypes and their role in the stimulation goblet cell secretion. *Invest Ophthalmol & Vis Sci / IOVS.* 1999; 40: 1103-1105.
30. Belmonte C, Nichols J, Cox S, Brock J, Begley G, Bereiter D, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 404-437.
31. Bron A, Abelson M, Ousler G, Tomlinson A, Yokoi N, Smith J, et al. Métodos para diagnosticar y supervisar la enfermedad de ojo seco: Informe del subcomité para la metodología de diagnóstico del taller de ojo seco. *Ocul Surf.* 2007; 5: 121- 129.
32. Wolffsohn J, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton , et al. TFOS DEWS II: Diagnostic methodology report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 539-574.
33. McMonnies C, Ho A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc.* 1987; 58: 588-599.
34. Schiffman R, Christianson M, Jacobsen G. et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol.* 2000;

- 118: 615-621.
35. Donate J, Benitez-del-Castillo J, Murube J, Fernández C, García J. Validación de un cuestionario para el diagnóstico de ojo seco. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002; 77: 493-500.
 36. Schein O, Tielsch J, Muñoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology*. 1997; 104: 1395-1405.
 37. Mangione C, Lee P, Gutierrez P, Spritzer K, Berry S, Hays R; National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-item national eye institute visual function questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119: 1050-1058.
 38. Friedlaender M. Conjunctival Provocation Testing: Overview of Recent Clinical Trials in Ocular Allergy. *Intern Opht Clin*. 2003; 43: 95-104.
 39. Bron E, Evans V, Smith J. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003; 22: 640-650.
 40. Bron AJ, Argüeso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin Eye Res*. 2015; 44: 36-61.
 41. Korb DR, Blackie CA. Meibomian Gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea*. 2008; 27: 1142-1147.

42. Bijsterveld V. Diagnostic test in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol.*1969; 82:10-14.
43. Begley C, Chalmers R, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery B. et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol & Vis Sci.* 2003; 44: 4753-4761.
44. Sakamoto R, Bennett E, Henry V, Paragina S, Narumi T, Izumi Y. et al. The phenol red thread tear test: a cross-cultural study. *Invest Ophthalmol & Vis Sci.* 1993; 34:3510-3514.
45. Miller WL, Doughty MJ, Narayanan S, Leach NE, Tran A, Gaume AL, Bergmanson JP. A comparison of tear volume (by tear meniscus height and phenol red thread test) and tear fluid osmolality measures in non-lens wearers and in contact lens wearers. *Eye Contact Lens.* 2004; 30: 132-137.
46. Mooi JK, Wang MTM, Lim J, Müller A, Craig JP. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of the tear film stability. *Cont Lens Anterior Eye.* 2017; 40: 170-174.
47. Cho P, Douthwaite W. The relation between invasive and noninvasive tear break-up time. *Optom Vis Sci.* 1995; 72: 17-22.
48. Wang MT, Murphy PJ, Blades KJ, Craig JP. Comparison of non-invasive tear film stability measurement techniques. *Clin Exp Optom.* 2018; 101 :13-17.

49. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology*. 1999; 106: 939-943.
50. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res*. 1985;4: 1-7.
51. Bon. Bon Polaris. [Online]; 2014 [cited 2015 03 11. Available from: http://www.bon.de/produkte/trockenes-auge/bon-polaris-fuer-optische-traenenfilmuntersuchungen.html?__store=english&__from_store=german
http://www.bon.de/produkte/trockenes-auge/bon-polaris-fuer-optische-traenenfilmuntersuchungen.html?__store=english&__from_store=german.
52. Guillon J. Non-invasive tearscope plus routine for contact lens fitting. *Cont Lens Anterior Eye*. 1998; 21 Suppl 1: S31-40.
53. Gumus K, Crockett CH, Rao K, Yeu E, Weikert MP, Shirayama M, Hada S, Pflugfelder SC. Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. *Invest Ophthalmol & Vis Sci*. 2011; 52: 456-461.
54. Chao W, Belmonte C, Benitez Del Castillo JM, Bron AJ, Dua H, Nichols K. et al. Report of the inaugural meeting of the TFOS i2= initiation innovation series: targeting the unmet need for the eye dry treatment. *Ocul Surf*. 2016; 14: 264-316.
55. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh J, Pearce E. et al. The International Workshop on Meibomian Gland dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. *Invest Ophthalmol & Vis Sci*. 2011; 52: 2006-2049.

56. Szalai E, Berta A, Szekanez Z, Szûcs G, Mõdis L. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjogren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea*. 2012; 31: 867-871.
57. Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn J, Gilmartin B. Comparison between graticule and image capture assessment of lower tear film meniscus height. *Cont Lens Anterior Eye*. 2006; 29: 169-173.
58. Fukuda R, Usui T, Takashi M, Yamagami T, Amano S. Tear Meniscus Evaluation by Anterior Segment Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155: 620-624.
59. Nelson J, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig J, McCulley J, Den S, Foulks G. The international workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthal & Vis Sci*. 2011; 52: 1930-1937.
60. Arita R, Minoura I, Morishige N, Shirakawa R, Fukuoka S, Asai K. et al. Development of definitive and reliable grading scales for meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol*. 2016; 169: 125-137.
61. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea*. 1991; 10: 277-283.
62. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols KK. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthal & Vis Sci*. 2011; 52: 2050-2064.

63. Perra MT, Serra A, Sirigu P, Turno F. Histochemical demonstration of acetylcholinesterase activity in human Meibomian glands. *Eur J Histochem.* 1996; 40: 39-44.
64. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan D. The international workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the subcommittee on anatomy, physiology and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol & Vis Sci.* 2011; 52: 1938-1978.
65. García Résua C. Avances en el diagnóstico del síndrome de ojo seco. Patrones lipídicos interferenciales. Tesis doctoral. Santiago de Compostela: Universidad Santiago de Compostela, Medicina Molecular. Facultad de Óptica y Optometría; 2015. Report No: 982.
66. McCulley J, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1997; 95: 79–93.
67. Shine W, McCulley J. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res.* 2003; 26: 89-94.
68. Gorgas K, Völk A. Peroxisomes in sebaceous glands. IV. Aggregates of tubular peroxisomes in the mouse Meibomian gland. *Histochem J.* 1984 ; 16: 1079-1098.
69. Krenzer K, Dana M, Ullman M, Cermak J, Tolls D, Evans J et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4874-4882.
70. Josephson J. Appearance of the precocular tear film lipid layer. *Optom Vis Sci.* 1983; 60: 883-887.

71. Blackie CA, Korb DR. The diurnal secretory characteristics of individual meibomian glands. *Cornea*. 2010; 29: 34-38.
72. Ibrahim O, Dogru M, Takano Y, Satake Y, Wakamatsu T, Fukagawa K. et al. Application of Visante optical coherence tomography tear meniscus height easurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1923-1129.
73. Baudouin C, Messmer E, Aragona P, Geerling G, Akova Y, Benitez-del-Castillo J, et al. Revisting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100: 300-306.
74. Baudouin C, Pasquale A, Gysbert V, Maurizio R, Murat I, Benitez del Castillo J. et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98: 1168–1176.
75. Arita R, Morishige N, Koh S, Shirakawa R, Kawashima M, Sakimoto T. et al. Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: a multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology*. 2015; 122: 925-933.
76. Bron A, Yokoi N, Gaffney E, Tiffany J. A solute gradient in the tear meniscus. I A Hypothesis to explain Mar’x Line. *Ocul Surf*. 2011;9: 70-91.
77. Yamaguchi M, Kutsuna M, Toshihiko U, Xiaodong Z, Kodama T, Ohashi Y. Marx Line: Fluorescein Staining Line on the inner lid as indicator of Meibomian Gland Dysfunction. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141: 669-675.

78. Foulks G, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: A clinical scheme for description, diagnosis, classification and grading. *Ocul Surf.* 2003;1: 107-126.
79. Mathers W. Evaporation from the ocular surface. *Exp Eye Res.* 2004; 78: 389-394.
80. Garza-Leon M, Ramos-Betancourt N, Beltrán-Díaz de la Vega F, Hernández-Quintelac E. Meibografía. Nueva tecnología para la evaluación de las glándulas de Meibomio. *Rev Mex Oftalmol.* 2016; 189: 1-7.
81. World Health Organization. Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and clasification of diabetes mellitus. Oficial: WHO; 2004; 2-29.
82. Federación internacional de Diabetes FID. Plan Mundial Contra la Diabetes 2011-2021. Federación Internacional de Diabetes. OMS. 2016.
83. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Avan Diabet.* 2010; 26: 95-100.
84. Achtsidis V, Eleftheriadou I, Kozanidou E, Voumvourakis K, Stamboulis E, Theodosiadis P. et al. Dry eye syndrome in subjects with Diabetes and association with neuropathy. *Diabetes Care.* 2014; 37: 210-216.
85. Shelesh J, Swarnlata S. Type 2 diabetes mellitus—Its global prevalence and therapeutic strategies. *Diabetes & Metabolic*

- Syndrome: *Clinical Research & Reviews*. 2010; 4: 48-56
86. Lu H, Li A, Zhang X, Xu M, Qiao Y, Zhang J, Yu L. Meta-analysis and review on the changes of tear function and corneal sensitivity in diabetics patients. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92: e96-e104.
 87. Vahidi O, Kwok K, Gopaluni E, Sun L. Developing a physiological model for type II diabetes mellitus. *Bioch Engineering J*. 2011; 55: 7-16.
 88. Shamsheer R, Arunachalam C. A clinical study of meibomian gland dysfunction in patients with diabetes. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015; 22: 462-466.
 89. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García C, Fornos J. et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Ava Diabetol*, 2015; 31: 89-101.
 90. Weinstock R, Teresi J, Golland R, Izquierdo R, Palmas W, Eimicke P, et al. Glycemic control and health disparities in older ethnically diverse underserved adults with Diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 274-279.
 91. Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 2001; 108: 586-592.
 92. Juthani V, Dupps WJ. Managing diabetic eye disease in clinical practice. En: Singh R. (eds) *Managing Diabetic Eye Disease in Clinical Practice*. Adis, Cham. Cole eye institute ed. Cleveland:

- Springer; 2015; 71-80.
93. Hom M, De Land P. Self reported dry eyes and diabetic history. *Optometry*. 2006; 77: 554-558.
 94. Innoe K, Kato S, Ohara C, Numaga J, Anamo S, Oshika T. Ocular and systemic factors relevant to diabetic keratoepitheliopathy. *Cornea*. 2001; 20: 798-801.
 95. Schultz R, Van Horn D, Peters M, Klewin K, Schutten W. Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* . 1981; 79: 180–199.
 96. Nguyen K, Brayer J, Cha S, Diggs S, Yasunari U, Hilal G. et al. Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in nod mice. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 2297-2306.
 97. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet*. 2005; 365: 1259-1270.
 98. Li H, Pang G, Xu Z. Tear film function of patients with type 2 diabetes. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2004; 26: 682-686.
 99. Layly N, Malek M, Ebrahim A, Rokhsareh V, Mohammed , Eshghi A, et al. Dry eye and its correlations to diabetes microvascular complications in people with diabetes type 2. *J Diabetes & Its Complications*. 2013; 27: 459-462.
 100. Figueroa-Ortiz L, Jiménez-Rodríguez E, García-Ben A, García-Campos J. Study of tear function and the conjunctival surface in diabetic patients. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011; 86: 107-112.

101. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139: 498-503.
102. Klein R, Klein BE. Diabetic eye disease. *Lancet.* 1997; 350: 197-204.
103. Grus F, Sabuncuo P, Dick H, Augustin AJ, Pfeiffer N. Changes in the tear proteins of diabetic patients. *BMC Ophthalmol.* 2002; 2: 1-6.
104. Ding J, Sullivan D. Aging and dry eye disease. *Exp Gerontol.* 2012 ; 47: 483–490.
105. Huang H, Tindall D. Dynamic FoxO transcription factors. *J Cell Sci.* 2007; 120(Pt 15): 2479-2487.
106. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009; 5: 150-159.
107. Knuiman M, Welborn T, McCann VJ, Stanton K, Constable I. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes.* 1986; 35: 1332-1335.
108. Braunwald E, Fauci S, Kasper D, Hauser L, Longo D, Jameson L. Diabetes Mellitus In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th ed. Vol. 2. New York USA: Mc-Graw Hill; 2008: 1820–5.
109. Saini JS, Khandalavla B. Corneal epithelial fragility in diabetes mellitus. *Can J Ophthalmol.* 1995; 30:142-146.
110. Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologe.* 1994; 91: 235-239.
111. Ljubimov A, Huang Z, Huang G, Burgeson R, Miner J, Gullberg D,

- et al. Human corneal epithelial basement membran and integrin alterations in diabetes and diabetic retinopathy. *J Histochem Cytochem.* 1998; 46: 1033-1041.
112. Schaumberg D, Nichols J, Papas E, Tong L, Uchino M, Nichols K. The international workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for MGD. *Invest Ophthal & Vis Sci.* 2011; 52: 1994-2005.
113. Wild S, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care.* 2004; 27: 1047-1053.
114. Kurihashi K, Yanagihara N, Nishimura H, Suehiro S, Kondo T. A modified Schirmer test: the fine-thread method for measuring lacrimation. *J Pediatric Ophthalmol.* 1977; 14: 390-397.
115. Argüeso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann H, Dana M, Gipson IK. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren Syndrome. *Invest Ophthal & Vis Sci.* 2002; 43: 1004-1011.
116. Chung C, Tigges M, Stone R. Peptidergic innervation of the primate meibomian gland. *Invest Ophthal & Vis Sci.* 1996; 37: 238-245.
117. Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, Khamseh ME, Aghaei H. Dry eye disease in type 2 diabetes mellitus; comparison of the tear osmolarity test with other common diagnostic tests: a diagnostic accuracy study using STARD standard. *J Diabetes Metab Disord.* 2015; 14: 39.
118. Spurr-Michaud S, Argüeso P, Gipson I. Assay of Mucins in Human

- Tear Fluid. *Exp Eye Res.* 2007; 84: 939-950.
119. Ibrahim O, Dogru M, Matsumoto Y, Igarashi A, Kojima T, Wakamatsu T. et al. Oxidative stress induced age dependent meibomian gland dysfunction in cu Zn-Superoxide dismutase-1 (sod 1) Knockout mice. *PLoS ONE.* 2013; 9: e99328.
120. Wickham L, Gao J, Toda I, Rocha E, Ono M, Sullivan D. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78: 146-153.
121. Johnson M, Morphy P. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Prog Retin Eye Res.* 2004; 23: 449-74.
122. Farrell J, Grierson DJ, Patel S, Sturrock RD. A classification for dry eyes following comparison of tear thinning time for schirmer tear test. *Acta Ophthalmol.* 1992; 70: 357-360.
123. Hamano H, Hori M, Hamano T, Mitsunaga S, Maeshima J, Kojima S. et al. Repeatability of the phenol red thread and tear thinning time test for tear film function. *CLAO J.* 1983; 9: 281-289.
124. Patel S, Virhia S, Farrell P: Stability of the precorneal tear film in the chinese, africans, indian and caucasians eyes. *Optom Vis Sci.* 1995; 72: 911-915.
125. Rolando M, Valente C, Barabino S. New test to quantify lipid layer behavior int healthy subjects and patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea.* 2008; 27: 866-870.
126. Goto T, Zheng X, Klyce SD, Kataoka H, Uno T, Karon M. et al. A

- new method for tear film stability analysis using videokeratography. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135: 607-612.
127. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita K. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol.* 1996; 122: 818-824.
128. Powell D, King-Smith , Chandler H. Observation of spreading and mechanical properties of the tear film lipid layer using a high performance video-based interferometry system. *Invest Ophthalmol & Vis Sci.* 2013; 54: 6008-6014.
129. Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2013; 32:1549-1553.
130. Fenga C, Aragona P, Cacciola A, Spinella R, Di Nola C, Ferreri F et al. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye.* 2008; 22: 91-95.
131. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc.* 1980; 51: 243-251
132. Chotikavanich S, de Paiva C, Quan L. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol & Vis Sci.* 2009; 50: 3203-3210.
133. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol & Vis*

- Sci.* 2001; 42: 2283-2292.
134. Petznick A, Madigan MC, Garrett Q, Sweeney DF, Evans MD. Contributons of Ocular Surface components to matrix-metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in feline tears following corneal epithelial wounding. *PLoS One.* 2013; 8: e71948.
135. Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101: 1284-1287.
136. McCulley L, Shine J. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Invest Ophthal & Vis Sci.* 1991; 32: 2272-2280.
137. García R, Liria M, Pimentel Y. Evaluación clinica de la capa lipídica lagrimal en jovenes universitarios. *Rev Esp Contact.* 2005; 12: 37-41.
138. Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea.* 2000; 19: 497-500.
139. Kojima T, Reiko I; Dogru M, Goto E, Takano Y, Matsumoto Y. et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthal & Vis Sci.* 2004; 45: 1369-1374.
140. Schwartz D. Corneal Sensitivity in Diabetics. *Arch Ophthalmol.* 1974; 91:174-178.
141. Lin X, Xu B, Zheng Y, Coursey T, Zhao Y, Li J. et al. Meibomian Gland Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. *J Ophthalmol.* 2017; 2017:3047867.
142. Ibrahim O, Matsumoto Y, Dogru M, Adan E, Wakamatsu T, Goto T. et al. The efficacy, sensitivity, and specificity of in vivo laser confocal

- microscopy in the diagnosis of meibomian gland dysfunction.
Ophthalmology. 2010; 117:665-72.
143. Fuerst N, Langelier N, Massaro-Giordano M, Pistilli M, Stasi K, Burns C. et al. Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics.
Clin Ophthalmol. 2014; 8:507-15.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN
“ALTERACIONES EN GLÁNDULAS DE MEIBOMIO Y SUPERFICIE OCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Ciudad _____ Fecha _____ de 20 _____

1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El objetivo de la serie de pruebas que integran este examen ocular, al que usted va a someterse si lo permite, es *Evaluar el estado de las glándulas de Meibomio de pacientes diabéticos tipo 2 y su relación con la función lagrimal y estado de superficie ocular*, para lo cual se realizarán las siguientes pruebas:

2. PRUEBAS A REALIZAR

Se aplicará una encuesta para graduar síntomas oculares e impacto de estos en actividades diarias. Se utilizará la lámpara de hendidura, instrumento magnificador que sirve de microscopio binocular para evaluar la superficie ocular, glándulas de meibomio y película lagrimal. Para evaluar la función lagrimal se aplicarán colorantes como el verde lisamina y fluoresceína, así como el hilo de algodón impregnado con rojo de fenol, que es un test para determinar el volumen lagrimal. Estos colorantes son vitales, es decir compatibles con el pH de la superficie ocular, son mínimamente invasivos y no causan molestia alguna en el ojo. También se estudiará la secreción de las glándulas de meibomio, para la cual se tomará una muestra de ésta con una leve presión que se realizará en el párpado inferior, por 15 segundos. Se utilizará también el tomógrafo de coherencia óptica, para medir la altura del menisco lagrimal, prueba no invasiva que tarda en realizarse aproximadamente 7 minutos en cada ojo.

3. CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE LA REALIZACIÓN DE ESTAS PRUEBAS

Durante la observación biomicroscópica, se puede experimentar molestia a la luz, y ligero ardor en los ojos. Durante y después de la expresión de las glándulas, se puede percibir sensación de molestia. Todos los materiales, exámenes y equipos para las pruebas, serán proporcionados por el investigador.

La hoja de recolección de datos y los resultados de los exámenes son estrictamente confidenciales, a los cuales solo tendrá acceso el investigador, el supervisor, y el equipo de investigación clínica doctoral que así lo requiera. En los reportes de la investigación nunca se mencionará el nombre de los pacientes. Una vez terminada la investigación, esta información será guardada por espacio de 5 años, por el investigador responsable y en caso de volver a utilizar los datos, se comunicará al paciente para solicitar su autorización.

Con esta investigación se espera avanzar en el diagnóstico y consecuencias de la diabetes en las glándulas de meibomio, película lagrimal y superficie ocular

CONSENTIMIENTO INFORMADO
INVESTIGACION “ALTERACIONES EN GLÁNDULAS DE MEIBOMIO Y
SUPERFICIE OCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2”

Yo _____ Identificado con cc N° _____

He leído la hoja de información. He recibido suficiente información sobre esta investigación. He podido hacer preguntas sobre la misma. También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente del manejo de los datos personales y clínicos que se abran para la investigación: estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos. Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.

He hablado con la investigadora, Johanna Garzón Parra y comprendo que mi participación es **voluntaria**. Comprendo que puedo retirarme del estudio en las siguientes situaciones: *Cuando quiera y sin tener que dar explicaciones.*

Presto libremente mi conformidad para participar en esta investigación. Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria, hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos.

Manifiesto que no padezco de reacciones alérgicas conocidas a medicamentos oculares, acepto participar libre y voluntariamente en el estudio mencionado, **OTORGO MI CONSENTIMIENTO** para cubrir los objetivos del proyecto.

Firma del participante

Nombre en imprenta del participante

Le he explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información descrita en este documento y accede a participar en forma voluntaria.

Firma del Investigador/a

Nombre del Investigador/a

Johanna Garzón Parra

Para cualquier duda o pregunta comunicarse con:

Investigadora responsable: Johanna Garzón Parra tel. +573187440393

Correo garpasan@alumni.uv.es

8.2 ANEXO 2: FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA: ____/____/____
NOMBRE Y APELLIDOS: _____ EDAD: _____
NUMERO _____ ASIGNACIÓN: _____
TELEFONO: _____

DIABETES TIPO 2

SI _____ NO _____
 Hemoglobina glicosilada _____ %
 Glucemia basal _____
 Tiempo de evolución _____ AÑOS

OSDI (OCULAR SURFACE DISEASE INDEX)

PUNTUACIÓN: _____

Normal	Leve	Moderado	Severo

CUESTIONARIO VFQ-25

PUNTUACIÓN: _____

Puntuación	1	2	3	Total

NIBUT (Non invasive Tear break up test)

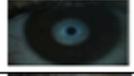
	Segundos	Grado
OD		
OI		

NOTAS

INTERFEROMETRIA DE LIPIDOS CON POLARIS

Marcar el grado observado
 OD _____
 OI _____

Línea de Marx	Grado	Diagrama
Línea continua a lo largo de los OM	0	
Línea levemente discontinua toca los OM	1	
Línea discontinua penetra los OM	2	
Línea discontinua sobre el margen penetra OM	3	

Polaris	Grado	Fotografías
Malla de lipidos Marmoreo abierto (13-50 nm).	1	
Malla de lipidos Marmoreo cerrado (13-50 nm).	2	
Malla de lipidos Fluida (50-70 nm).	3	
Malla de lipidos Amorfa (80-90 nm).	4	
Malla de lipidos Coloreada (marrón 90-140 nm, azul 180 nm).	5	

TMH con OCT

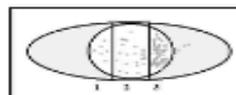
OD _____ OI _____

	mm / 15 sg	Grado
OD		
OI		

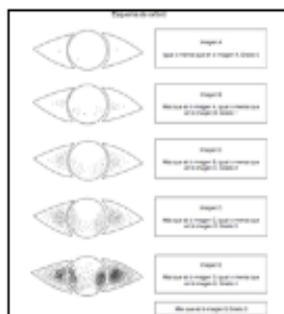
TEST DE ROJO DE FENOL

CUADRO DE EXAMEN TINCION FLUORESCENCIA (Van Bijsterveld)

	Grado
OD	
OI	



VERDE LISAMINA



NIVELES DE SEVERIDAD DEL OJO SECO	LEVE	MODERADO	SEVERO
Puntuación en el cuestionario OSDI	<20	20 - 45	>45
Tinción Conjuntival Lisamina verde	Grado 1	Grado 2	Grado 3
NITBUT (seg.)	>10 sg	<10 sg	≤ 5 sg
Rojo de Fenol (mm)	>10 mm	<10 mm	≤ 5 mm

CLASIFICACION DE DGM OD

- Grado 1 _____
 Grado 2 _____
 Grado 3 _____
 Grado 4 _____

CLASIFICACION DE DGM OI

- Grado 1 _____
 Grado 2 _____
 Grado 3 _____
 Grado 4 _____

	Puntos
OD	
OI	

ESTUDIO LÍNEA DE MARX

OD _____
 OI _____

ESTUDIO DE LAS GM

GM	Grado	
	OD	OI
Viscosidad		
Facilidad expresión		
Hiperqueratinización	SI	NO
Telangiectasias		

Marque con una X

8.3 ANEXO 3: CUESTIONARIO OSDI

Evaluación **OSDI**[®] Instrumento validado y aceptado por la FDA y el National Eye Institute

Haga a su paciente las siguientes 12 preguntas y encierre el número en la columna que mejor represente cada respuesta. Posteriormente, sume la calificación obtenida en cada grupo de preguntas y llene las casillas A, B y C. Las casillas D y E deberán ser llenadas de acuerdo con las instrucciones junto a cada una de ellas.

A ¿Ha experimentado cualquiera de los siguientes síntomas durante la última semana?

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	A veces	Nunca
1. ¿Ojos sensibles a la luz?	4	3	2	1	0
2. ¿Ojos que se sienten arenosos?	4	3	2	1	0
3. ¿Dolor o enrojecimiento de los ojos?	4	3	2	1	0
4. ¿Visión borrosa?	4	3	2	1	0
5. ¿Visión deficiente?	4	3	2	1	0

Suma de la calificación para las preguntas del 1 al 5 **A**

B ¿Los problemas con sus ojos lo han limitado en la realización de cualquiera de las siguientes actividades durante la última semana?

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	A veces	Nunca	
6. ¿Leer?	4	3	2	1	0	S/R
7. ¿Manejar por la noche?	4	3	2	1	0	S/R
8. ¿Trabajar con la computadora o al usar el cajero automático?	4	3	2	1	0	S/R
9. ¿Ver la televisión?	4	3	2	1	0	S/R

Suma de la calificación para las preguntas del 6 al 9 **B**

C ¿Ha sentido molestia en sus ojos en cualquiera de las siguientes situaciones durante la última semana?

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	A veces	Nunca	
10. ¿Cuando hace viento?	4	3	2	1	0	S/R
11. ¿En lugares o áreas muy secos?	4	3	2	1	0	S/R
12. ¿En áreas con aire acondicionado?	4	3	2	1	0	S/R

Suma de la calificación para las preguntas del 10 al 12 **C**

D = RESULTADO DE LA CALIFICACIÓN DE A + B + C **D**

E = CANTIDAD DE PREGUNTAS CONTESTADAS
no incluya las preguntas marcadas S/R (Sin Respuesta) **E**

Para un resultado preciso consulte su regleta OSDI[®]

8.4 ANEXO 4: CUESTIONARIO FUNCION VISUAL NIH VFQ-25

Cuestionario sobre el funcionamiento visual VFQ-25

PARTE 1 – VISTA Y SALUD GENERAL

1. En general diría que su salud es:

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Excelente 1
- Muy buena 2
- Buena 3
- Regular 4
- Mala 5

2. Actualmente diría que la vista de sus dos ojos (con gafas o lentes de contacto) es excelente, muy buena, regular, mala, muy mala o está completamente ciego/a:

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Excelente 1
- Muy buena 2
- Buena 3
- Regular 4
- Mala 5
- Completamente ciego..... 6

3. ¿Con qué frecuencia le preocupa su vista?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Nunca 1
- Pocas veces 2
- Algunas veces 3
- Casi siempre 4
- Siempre 5

4. ¿Cuánto dolor o molestias ha tenido en los ojos y alrededor de ellos (por ejemplo: escozor o picor)?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguno 1
- Leve 2
- Moderado 3
- Fuerte 4
- Muy Fuerte 5

NOTAS

PARTE 2 – DIFICULTADES EN LAS ACTIVIDADES

Las siguientes preguntas tratan sobre el grado de dificultad -si es que la hay - para realizar determinadas actividades con las gafas o las lentes de contacto puestas (si es que las usa para esa actividad).

5. ¿Qué grado de dificultad tiene para leer la letra impresa normal de los periódicos?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4
- He dejado de hacerlo a causa de la vista 5
- He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

6. ¿Qué grado de dificultad tiene para realizar trabajos o aficiones que exigen que vea bien de cerca, como cocinar, coser, arreglar cosas en casa o usar herramientas?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4
- He dejado de hacerlo a causa de la vista 5
- He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

7. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para encontrar algo en una estantería llena de cosas?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número) GAFA LC

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4
- He dejado de hacerlo a causa de la vista 5
- He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

8. ¿Qué grado de dificultad tiene para leer la señalización de la calle o los rótulos de las tiendas?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4
- He dejado de hacerlo a causa de la vista 5
- He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

9. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para bajar escalones, escaleras o bordillos con poca luz o de noche?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4
- He dejado de hacerlo a causa de la vista 5
- He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

10. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ver objetos que están a los lados mientras camina?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4
- He dejado de hacerlo a causa de la vista 5
- He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

11. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ver cómo reacciona la gente a lo que usted dice?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4
- He dejado de hacerlo a causa de la vista 5
- He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

12. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para escoger y combinar su propia ropa?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4
- He dejado de hacerlo a causa de la vista 5
- He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

13. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para salir, ir a casa de la gente, a fiestas o a restaurantes?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4
- He dejado de hacerlo a causa de la vista 5

He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

14. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ir a ver películas, obras de teatro o acontecimientos deportivos?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES: (Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4
- He dejado de hacerlo a causa de la vista 5
- He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

15. Ahora quisiera hacerle unas preguntas sobre conducción. ¿Conduce actualmente, al menos de vez en cuando?

(Rodee con un círculo un solo número)

- Si Pase a la pregunta 15c
- No Pase a la pregunta 15ª

15 a. SI LA RESPUESTA ES NO, PREGUNTE:

¿No ha conducido nunca o ha dejado de conducir?

(Rodee con un círculo un solo número)

- No ha conducido nunca 1 Pase a la Parte 3, pregunta 17
- Ha dejado de conducir 2

15 b. SI HA DEJADO DE CONDUCIR, PREGUNTE:

¿Fue principalmente a causa de su vista, principalmente por alguna otra razón o a causa tanto de su vista como de otras razones?

(Rodee con un círculo un solo número)

- Principalmente por la vista 1
- Principalmente por otras razones 2
- Tanto por la vista como por otras razones 3
- Pase a la Parte 3, pregunta 17

15 c. SI CONDUCE ACTUALMENTE, PREGUNTE:

¿Qué grado de dificultad tiene al conducir de día por lugares que le son familiares?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES:

(Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4

16. ¿Qué grado de dificultad tiene para conducir de noche?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES:

(Rodee con un círculo un solo número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema..... 4
- He dejado de hacerlo a causa de la vista 5
- He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

16 a. ¿Qué grado de dificultad tiene para conducir en condiciones difíciles, tales como mal tiempo, durante las horas punta, en la autopista o con el tráfico de la ciudad?

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES:

(Rodee con un círculo un solo número)

- | | |
|---|---|
| Ninguna dificultad | 1 |
| Poca dificultad | 2 |
| Dificultad moderada | 3 |
| Dificultad extrema..... | 4 |
| He dejado de hacerlo a causa de la vista | 5 |
| He dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto | |
| | 6 |

PARTE 3 – MANERA DE REACCIONAR A LOS PROBLEMAS DE LA VISION

Las siguientes preguntas tratan sobre cómo puede verse afectado por sus problemas de vista. Para cada una, me gustaría que me dijera si esto es verdad en su caso siempre, casi siempre, algunas veces, pocas veces, o nunca.

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES:

(Rodee con un círculo un solo número)

17. ¿Consigue menos cosas de las que le gustaría a causa de su vista?
- | | |
|---------------------|---|
| Siempre | 1 |
| Casi Siempre | 2 |
| Algunas veces | 3 |
| Pocas veces | 4 |
| Nunca | 5 |
18. ¿Limitan sus problemas de vista el tiempo que puede dedicar a trabajar o a realizar otras actividades?
- | | |
|---------------------|---|
| Siempre | 1 |
| Casi Siempre | 2 |
| Algunas veces | 3 |
| Pocas veces | 4 |
| Nunca | 5 |
19. ¿Hasta que punto su dolor o molestias en los ojos o alrededor de ellos, por ejemplo, escozor o picor, le impiden hacer lo que le gustaría estar haciendo?
- | | |
|---------------------|---|
| Siempre | 1 |
| Casi Siempre | 2 |
| Algunas veces | 3 |
| Pocas veces | 4 |
| Nunca | 5 |

Para cada una de las siguientes afirmaciones, dígame si esto es para usted totalmente cierto, cierto en su mayor parte, falso en su mayor parte, totalmente falso o si no está seguro/a.

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES:

(Rodee con un círculo un solo número)

20. Me quedo en casa la mayor parte del tiempo a causa de mi vista.
- | | |
|-------------------------------|---|
| Totalmente cierto..... | 1 |
| Cierto en su mayor parte..... | 2 |
| Falso en su mayor parte..... | 3 |
| Totalmente falso..... | 4 |
| No estoy seguro | 5 |

21. Me siento frustrado/a muchas veces a causa de mi vista.
Totalmente cierto..... 1
Cierto en su mayor parte..... 2
Falso en su mayor parte..... 3
Totalmente falso..... 4
No estoy seguro 5
22. Tengo mucho menos control sobre lo que hago a causa de mi vista.
Totalmente cierto..... 1
Cierto en su mayor parte..... 2
Falso en su mayor parte..... 3
Totalmente falso..... 4
No estoy seguro 5
23. A causa de mi vista, tengo que fiarme demasiado de lo que otras personas me dicen.
Totalmente cierto..... 1
Cierto en su mayor parte..... 2
Falso en su mayor parte..... 3
Totalmente falso..... 4
No estoy seguro 5
24. Necesito mucha ayuda de los demás a causa de mi vista.
Totalmente cierto..... 1
Cierto en su mayor parte..... 2
Falso en su mayor parte..... 3
Totalmente falso..... 4
No estoy seguro 5
25. Me preocupa hacer cosas que puedan avergonzarme a mí o a los demás, a causa de mi vista.
Totalmente cierto..... 1
Cierto en su mayor parte..... 2
Falso en su mayor parte..... 3
Totalmente falso..... 4
No estoy seguro 5

La entrevista ha terminado. Muchas gracias por su tiempo y su ayu
