



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Tomografía de Coherencia Óptica en la Enfermedad de Ojo Seco

Presentado por Sara del Cura Cordero

Tutelado por: Marta Blanco Vázquez y Margarita Calonge Cano

Tipo de TFG: Investigación

En Valladolid a, 22 de mayo de 2020

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. Hipótesis.....	6
1.2. Objetivos.....	6
2. MATERIAL Y MÉTODO.....	7
2.1. Diseño del estudio.....	7
2.2. Medidas experimentales.....	8
2.3. Análisis estadístico.....	8
3. RESULTADOS.....	10
3.1. Comparación del menisco lagrimal entre sujetos con y sin la EOS.....	10
3.2. Comparación del área del menisco con el resto de las variables.....	11
3.3. Relación entre los años desde el diagnóstico de la EOS y los parámetros del menisco lagrimal.....	12
3.4. Relación entre el test de Schirmer y el menisco lagrimal en los sujetos con la EOS.....	13
4. DISCUSIÓN.....	14
5. CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17
ANEXOS.....	19
ANEXO I: Aprobación del Comité de Ética de la Investigación.....	19
ANEXO II: Aprobación de la Comisión de Investigación del IOBA.....	20

RESUMEN

Introducción y objetivos

La enfermedad de ojo seco (EOS) es una patología de la superficie ocular con elevada prevalencia, que puede afectar a la realización de las actividades de la vida diaria de los sujetos que la padecen. Entre las pruebas clínicas para la evaluación de la superficie ocular, se encuentra la tomografía de coherencia óptica (OCT) que permite el estudio del menisco lagrimal. El objetivo principal de este estudio es analizar, mediante OCT, si existen diferencias en el menisco lagrimal entre sujetos con y sin EOS. Así mismo, se evaluarán las posibles relaciones entre algunas de las variables descriptivas, de evaluación de la superficie ocular y del menisco lagrimal.

Material y método

Para el desarrollo de este trabajo se tomaron datos de sujetos con y sin EOS que ya habían sido recogidos previamente en otro estudio. Se recogieron y analizaron, mediante el programa ImageJ, las imágenes del menisco lagrimal que habían sido tomadas a estos sujetos anteriormente mediante OCT. En todas las imágenes se analizaron los siguientes parámetros: el área, la altura, la profundidad y el ángulo del menisco lagrimal, así como la presencia o ausencia de conjuntivochalasis. Posteriormente, estos datos se analizaron estadísticamente mediante el programa SPSS.

Resultados

Se incluyeron 30 sujetos con EOS y 30 sujetos sin EOS. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros del menisco lagrimal entre ambos grupos de estudio. Sin embargo, teniendo en cuenta a todos los sujetos, se encontró que a mayor área, mayor altura ($r=0,964$; $p=0,042$), y profundidad ($r=0,961$; $p<0,0001$) del menisco, pero menor ángulo ($r=-0,264$; $p=0,042$). Teniendo en cuenta solo a los sujetos con EOS, se observó también que a mayor sintomatología ocular, menor área del menisco ($r=-0,478$; $p=0,008$). Así mismo, se encontró que cuantos más antiguo era el diagnóstico de EOS, mayor área ($r=0,428$; $p=0,023$), altura ($r=0,448$; $p=0,017$) y profundidad ($r=0,384$; $p=0,043$) del menisco. Igualmente, se observó una mayor área ($r=0,496$; $p=0,005$), altura ($r=0,414$; $p=0,023$) y profundidad ($r=0,456$; $p=0,011$) del menisco lagrimal en los sujetos con EOS con mayor producción lagrimal.

Conclusiones

El menisco lagrimal medido con OCT de los sujetos con EOS no varía significativamente del de los sujetos sin EOS. Sin embargo, existe relación entre el área del menisco lagrimal y la altura y profundidad de este, así como con la sintomatología ocular en los sujetos con EOS. Además, en los sujetos con EOS, los años desde el diagnóstico de esta patología y la producción lagrimal parecen estar relacionados con el área, la altura y la profundidad del menisco.

Palabras clave: enfermedad de ojo seco, menisco lagrimal, tomografía de coherencia óptica.

ABSTRACT

Introduction and objectives

Dry eye disease (DED) is a highly prevalent ocular surface pathology which can affect the performance of daily tasks. One of the clinical tests for the evaluation of the ocular surface is the optical coherence tomography (OCT) that enables the analysis of the tear meniscus.

The main objective of this study is to analyze whether there are differences in the tear meniscus measured by OCT between subjects with and without DED. Additionally, the possible relationships among some of the descriptive variables, the variables of ocular surface assessment and the tear meniscus parameters will be evaluated.

Material and method

Data previously collected in another study were taken for the development of this work. Images of the tear meniscus obtained by OCT from subjects with and without DED were collected and analyzed using the ImageJ program. The following parameters were analyzed in all the images: area, height, depth and angle of the tear meniscus, as well as the presence of conjunctivochalasis. Subsequently, these data were analyzed statistically using the SPSS program.

Results

Thirty subjects with DED and 30 subjects without it were included. No significant differences in the tear meniscus parameters were found between the two study groups. However, considering all subjects, it was found that the greater the area, the greater the height ($r=0.964$; $p=0.042$), and the depth ($r=0.961$; $p<0.0001$) of the meniscus, but the smaller the angle ($r=-0.264$; $p=0.042$). Considering only the subjects with DED, it was also observed that the greater the ocular symptomatology, the smaller the meniscus area ($r=-0.478$; $p=0.008$). Likewise, it was found that the older the diagnosis of DED, the greater the area ($r=0.428$; $p=0.023$), the height ($r=0.448$; $p=0.017$) and the depth ($r=0.384$; $p=0.043$) of the meniscus. In addition, a greater area ($r=0.496$; $p=0.005$), height ($r=0.414$; $p=0.023$) and depth ($r=0.456$; $p=0.011$) of the tear meniscus was observed in the subjects with DED with greater tear production.

Conclusions

The tear meniscus of the subjects with DED does not vary significantly from that of the subjects without this disorder. However, there is a relationship between the area and the height, depth and angle of the tear meniscus, as well as between the area and the ocular symptomatology in DED patients. Furthermore, the duration of the diagnosis of DED and tear production may be related to the area, height and depth of the meniscus in the subjects with DED.

Keywords: dry eye disease, tear meniscus, optical coherence tomography.

1. INTRODUCCIÓN

Según el último informe de la *Tear Film and Ocular Surface Society* (TFOS), se definió la enfermedad del ojo seco (EOS) como “una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal. La inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales, desempeñan papeles etiológicos.”¹ Todo esto se acompaña de síntomas como sensación de arenillas, incomodidad ocular, sequedad, picor, escozor, etc.²

La EOS es una patología cuya prevalencia varía entre el 5 y el 50%, siendo más prevalente en población asiática que en caucásica. Así mismo, se trata de una patología que afecta a la calidad de vida de los sujetos que la padecen, limitando sus actividades de la vida diaria, e incluso desencadenando ansiedad y depresión en los estados más avanzados de la enfermedad.³

El mecanismo principal de la EOS es la hiperosmolaridad lagrimal. Este aumento de la osmolaridad induce daños en las células del epitelio corneal, provocando una respuesta inflamatoria. Cuando los mediadores inflamatorios actúan, se produce apoptosis en las células epiteliales, células caliciformes y una pérdida de las mucinas del glucocálix. Esta pérdida de mucinas se ve reflejada en una disminución de la estabilidad de la película lagrimal, que se manifiesta en forma de tinción. Todas las formas de la EOS siguen una trayectoria común final, en la que la hiperosmolaridad lagrimal y diferentes procesos inflamatorios crean un “círculo vicioso”. La hiperosmolaridad no es el único punto de entrada a este círculo. Procesos como la cirugía refractiva, la disfunción de las glándulas de Meibomio y el uso de fármacos se consideran puntos de entrada a dicho círculo.⁴

Los principales factores de riesgo de la EOS son la edad,^{3,5} el sexo femenino,^{3,5} el uso de lentes de contacto,^{3,5} el síndrome de Sjögren (enfermedad autoinmune que se asocia tanto a la EOS por deficiencia acuosa como a la EOS de tipo evaporativo),^{2,3,5} la cirugía refractiva y de cataratas,^{3,5} el consumo de tabaco y alcohol,⁵ determinada medicación (como los antihistamínicos, ansiolíticos, antidepresivos y corticoides),⁵ uso de dispositivos digitales⁵ y factores ambientales (como la contaminación, baja humedad, elevada altitud y flujos o corrientes de aire).^{3,5}

La EOS se puede clasificar en:

- EOS por deficiencia acuosa: es debido a una falta de secreción lagrimal. Las causas pueden ser: alteración en la glándula lagrimal, obstrucción de los conductos de la glándula principal, bloqueo reflejo o determinada medicación sistémica. Sin embargo, también puede estar asociado al síndrome de Sjögren.²
- EOS de tipo evaporativo: es debido a una evaporación excesiva del componente acuoso de la película lagrimal. La causa más frecuente es la disfunción de las glándulas de Meibomio, es decir, una disfunción en la producción de la capa lipídica de la lágrima. Otras causas pueden ser el uso de fármacos sistémicos o tópicos y sus conservantes, alergia, alteración en el parpadeo o uso de lentes de contacto.²

Tal como se indica en el informe de TFOS, estas dos clasificaciones no hay que entenderlas de forma diferenciada, ya que en ocasiones se solapan. Por

otro lado, existen casos de sujetos que presentan síntomas pero no signos clínicos, clasificándolos como ojo seco preclínico o dolor neuropático, y sujetos que presentan signos clínicos pero no síntomas, clasificándolos como sujetos con predisposición a la EOS o con sensibilidad corneal reducida.¹

Para la evaluación de los síntomas se emplean cuestionarios. Entre ellos, destacan:

- Ocular Surface Disease Index (OSDI): consta de 12 preguntas sobre sintomatología y el grado de afectación en la visión y en la calidad de vida.⁶ La puntuación que se puede obtener es de 0 a 100, sugiriendo la presencia de la EOS una puntuación igual o mayor de 13.⁷
- Dry Eye Questionnaire-5 (DEQ-5): es una versión más corta del cuestionario DEQ. Está formado por 5 preguntas que evalúan la frecuencia, intensidad e impacto de los síntomas.⁶ Su puntuación varía entre 0 y 22, sugiriendo la presencia de la EOS una puntuación igual o mayor de 6.⁷ Junto con el OSDI, son los dos cuestionarios que TFOS recomienda para el diagnóstico de la EOS.⁷
- McMonnies: consta de 14 ítems sobre factores de riesgo y síntomas. En función de la puntuación obtenida, el cuestionario clasifica en ojo normal (0-9), ojo seco marginal (10-20) y ojo seco severo (>20).⁶

Para evaluar los signos se pueden realizar diferentes pruebas como son el test de Schirmer, la medida del tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT, de sus siglas en inglés *Break-Up Time*), la evaluación de las tinciones corneal y conjuntival y la evaluación del menisco lagrimal, entre otros.⁸

- Test de Schirmer: proporciona una estimación de la producción de lágrima. Para ello, se coloca una tira de papel milimetrada en el tercio externo de la conjuntiva bulbar inferior durante 5 minutos con los ojos cerrados. Pasado ese tiempo, se mide la longitud de la tira impregnada de lágrima.^{5,6,9} Se puede realizar con o sin anestesia. En el caso de realizarse sin anestesia se obtiene una estimación de la secreción lagrimal basal y refleja.⁶ Si se realiza con anestesia, se minimiza la secreción refleja. El punto de corte para el diagnóstico de la EOS varía según los estudios. Algunos autores establecen 5 mm con anestesia.¹⁰
- BUT: evalúa la estabilidad lagrimal. Consiste en instilar fluoresceína en la superficie ocular y medir el tiempo que transcurre entre el último parpadeo y la aparición de la primera mancha negra en la película lagrimal que indica su ruptura. Para visualizarlo se necesita la lámpara de hendidura y un filtro azul cobalto.^{6,8} En cuanto al criterio de corte, existe variabilidad entre autores. Se puede establecer en 7 mm¹¹ o en 10 mm,⁷ es decir, por debajo de ese valor se considera anormal.
- Tinción corneal con fluoresceína: permite evaluar la superficie ocular. Para ello se instila fluoresceína y tras 2 minutos, mediante la lámpara de hendidura y el filtro azul cobalto, se observa si existen defectos epiteliales en la córnea.^{6,8}
- Tinción conjuntival con verde de lisamina: al igual que la tinción con fluoresceína, permite evaluar la superficie ocular. En este caso el verde de lisamina tiñe la mucina y las células epiteliales degeneradas.⁶

Respecto al menisco lagrimal, una de las pruebas clínicas que permite su evaluación es la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT, de sus siglas en inglés

Optical Coherence Tomography).¹² La OCT se basa en la interferometría de Michelson. Esta técnica hace que la luz proveniente de una fuente de luz se divida en dos haces que finalizan en un espejo de referencia (localizado a una distancia conocida) y en el tejido ocular. Se compara la interferencia del haz reflejado del ojo con el haz que proviene del espejo de referencia, el cual tiene un camino óptico de distancia conocida.¹³

Entre los tipos de OCT, destacan la OCT de dominio de tiempo y la OCT de dominio espectral. La OCT de dominio de tiempo tiene menor resolución, pero en una única imagen se pueden ver todas las estructuras del segmento anterior.¹⁴ La OCT de dominio espectral tiene una mayor velocidad de escaneo y sensibilidad, por lo que proporciona medidas con más precisión e información de áreas más pequeñas de la cámara anterior con mayor resolución.¹³⁻¹⁵

La OCT es una técnica no invasiva que permite evaluar el volumen y la turbidez del menisco lagrimal.¹² Hay autores que refieren que la OCT puede ser un sustituto del test de Schirmer ya que, al ser una técnica no invasiva, elimina la producción de lágrima refleja que provocan el uso de las tiras de papel. Este lagrimeo reflejo se reduce con el uso de anestesia, pero no siempre se consigue eliminar por completo. Sin embargo, con el uso de la OCT se evitaría este problema.¹³

Por todo esto, y dado el impacto económico y social que tiene la EOS, nos planteamos evaluar la utilidad de la medida de los parámetros del menisco lagrimal inferior, tanto en sujetos que padecen EOS como en los que no la padecen, mediante la técnica no invasiva OCT.

1.1. Hipótesis

Existen diferencias en los parámetros del menisco lagrimal, medidos con OCT, entre sujetos con y sin EOS.

1.2. Objetivos

Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio es analizar, mediante OCT, si existen diferencias en el menisco lagrimal entre sujetos que padecen o no EOS.

Objetivos secundarios

- Evaluar si existe relación entre el área del menisco lagrimal y el resto de los parámetros de este, así como con diferentes variables descriptivas.
- Determinar si hay relación entre los años desde el diagnóstico de la EOS y los parámetros del menisco lagrimal.
- Estudiar la relación entre la producción lagrimal y los parámetros del menisco lagrimal en los sujetos con EOS.

2. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. Diseño del estudio

Para el desarrollo de este trabajo se han tomado datos de un estudio retrospectivo de casos y controles realizado con anterioridad. Este trabajo ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Valladolid (Anexo I) y la Comisión de Investigación del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (Anexo II), y cumple con los principios de la declaración de Helsinki.

En este trabajo se han incluido 60 sujetos mayores de 18 años, excluyéndose a aquellos que presentaran cualquiera de las siguientes condiciones:

- Estar embarazada o lactando.
- Cualquier otra enfermedad con afectación ocular diferente a la EOS en los últimos 3 meses antes del estudio.
- Si se ha sometido a algún tipo de cirugía realizada sobre la superficie ocular con fines refractivos o visuales.
- Si se ha sometido a algún tipo de cirugía ocular (sin fines refractivos o visuales) en los 6 últimos meses antes del estudio.
- Si le han realizado oclusión de puntos lagrimales desde hace menos de 3 meses (tomando como referencia el día del estudio).
- En tratamiento con medicaciones que afecten a la cantidad de lágrima (anticonceptivos, antihistamínicos...) desde hace menos de 3 meses (tomando como referencia el día del estudio).
- Si ha usado corticoides, ciclosporina, o sustitutivos lagrimales el día del estudio.
- Si ha usado lentes de contacto la semana antes del estudio.

Así mismo, 30 de los sujetos seleccionados presentaban la EOS, considerándose aquellos que obtuvieron una puntuación en el cuestionario OSDI mayor de 12, y al menos dos de los siguientes en ambos ojos:

- BUT menor o igual a 7 segundos.
- Tinción corneal con fluoresceína (escala Oxford)¹⁶ mayor o igual a grado 1.
- Tinción conjuntival con verde de lisamina (escala Oxford)¹⁶ mayor o igual a grado 1.
- Test de Schirmer con anestesia menor o igual a 5 mm.

Los 30 sujetos restantes no cumplían con los criterios anteriores por lo que se consideraron sujetos sin la EOS.

Además de los datos de la historia clínica (para comprobar que cumplían los criterios de inclusión) y de las pruebas clínicas mencionadas previamente, para este trabajo se han cogido las imágenes del menisco lagrimal de los sujetos, que ya se habían capturado en el estudio anteriormente mencionado mediante el sistema 3D OCT-2000 (Topcon, Japón). Respecto a la captura de las imágenes, se había realizado un escáner vertical en el centro del párpado inferior (en la posición horaria de las 6 respecto al centro corneal) utilizando la línea de segmento anterior de 3 mm.

2.2. Medidas experimentales

En este trabajo se analizaron las imágenes del menisco lagrimal de ambos ojos mediante el programa ImageJ. Posteriormente, se realizó la media de ambos ojos de cada paciente. Los parámetros que se analizaron en cada imagen fueron:

- **Altura:** se define como la recta que va desde la unión de la córnea y el menisco hasta la unión entre el párpado inferior y el menisco (Figura 1).^{12,13,17}
- **Profundidad:** es la recta que une el punto medio del borde del menisco con la intersección entre el párpado inferior y la córnea (Figura 1).^{8,12,13,17}
- **Área:** es el espacio que se forma entre la cara anterior de la córnea, el párpado inferior y el borde del menisco lagrimal (Figura 1).⁸
- **Ángulo:** es el que se forma entre la cara anterior de la córnea y el borde del menisco lagrimal (Figura 1).^{13,17}
- La presencia o ausencia de conjuntivochalasis. La conjuntivochalasis se caracteriza por el prolapso de la conjuntiva en la zona del párpado inferior.¹⁸

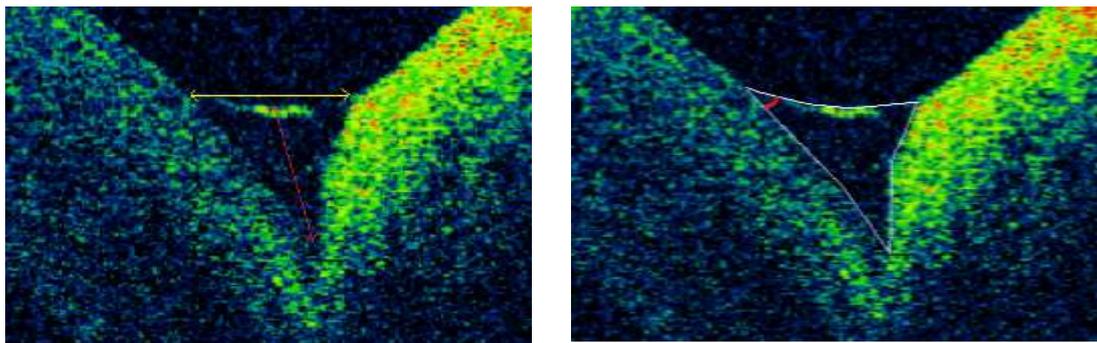


Figura 1. Imágenes del menisco lagrimal inferior tomadas mediante Tomografía de Coherencia Óptica. En la imagen de la izquierda se representa la altura (flecha amarilla) y la profundidad (flecha roja). En la imagen de la derecha se representa el área (trazado en color blanco) y el ángulo (en rojo).

2.3. Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se recogieron en una hoja de Excel y se analizaron estadísticamente con el programa SPSS (versión 24.0 para Windows).

En primer lugar, en las variables cuantitativas, se evaluó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov cuando se tuvo en cuenta a los 60 sujetos, o con la prueba de Shapiro-Wilk cuando solo se tuvieron en cuenta los sujetos con EOS. A las variables con una distribución normal ($p > 0,05$), se las evaluó la igualdad de varianzas mediante el estadístico de Levene. Las variables con una distribución normal e igualdad de varianzas se analizaron mediante pruebas paramétricas, mientras que las que no cumplían estas dos condiciones se analizaron mediante pruebas no paramétricas.

Para analizar las posibles diferencias entre los sujetos con y sin EOS, se emplearon las siguientes pruebas estadísticas: la prueba T para muestras independientes en las variables cuantitativas con distribución normal e igualdad de varianzas, la prueba U de Mann-Whitney en las variables cuantitativas que no cumplieran esas dos condiciones y en las variables ordinales, y la prueba Chi-cuadrado en las variables nominales.

Respecto al análisis de las relaciones entre distintas variables, se emplearon diferentes pruebas en función de las variables a relacionar. Para estudiar la relación entre dos variables cuantitativas se utilizó la correlación de Pearson si las dos variables tenían una distribución normal y, si por el contrario, alguna de las variables no tenía una distribución normal se empleó la correlación de Spearman.

Para determinar la relación entre una variable cuantitativa y una cualitativa, se empleó ANOVA de un factor cuando la variable cuantitativa cumplía con las condiciones de normalidad e igualdad de varianzas. Cuando se rechazaba la hipótesis de igualdad de medias ($p < 0,05$), se realizaron las comparaciones por pares mediante la prueba de Tukey. En los casos en los que la variable cuantitativa no cumplía con las condiciones de normalidad e igualdad de varianzas, se utilizó la prueba H de Kruskal-Wallis. Cuando se rechazaba la hipótesis, se realizaron las comparaciones por pares mediante la prueba U de Mann-Whitney y la corrección de Bonferroni.

Se tomó un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

3. RESULTADOS

Se incluyeron 60 sujetos agrupados en los dos grupos de estudio de la siguiente manera: 30 pacientes con EOS y 30 sujetos sin EOS. En la Tabla 1 se indican las características de cada grupo de estudio.

Tabla 1. Variables descriptivas de los grupos de estudio.

Variables descriptivas de la muestra	PACIENTES CON EOS	SUJETOS SIN EOS	P-valor
Edad (media \pm desviación estándar)	62,43 \pm 11,08	59,63 \pm 9,18	0,291
Sexo (%hombres/%mujeres)	30/70	43,3/56,7	0,284
Años diagnóstico (media \pm desviación estándar)	12,12 \pm 11,08	---	---
Cuestionario OSDI (media \pm desviación estándar)	40,64 \pm 20,79	3,55 \pm 3,19	<0,0001
BUT (media \pm desviación estándar)	3,29 \pm 0,95	5,12 \pm 1,99	<0,0001
Tinción corneal (mediana [cuartil 1, cuartil 3])	1 [1, 1,63]	0 [0, 0,5]	<0,0001
Tinción conjuntival (mediana [cuartil 1, cuartil 3])	1,25 [0,75, 1,56]	0,75 [0,25, 1,25]	0,008
Test de Schirmer (media \pm desviación estándar)	9,62 \pm 7,34	9,40 \pm 5,83	0,900

EOS: enfermedad de ojo seco. OSDI: de sus siglas en inglés *Ocular Surface Disease Index*. BUT: de sus siglas en inglés *Break-Up Time*, tiempo de ruptura de la película lagrimal.

3.1. Comparación del menisco lagrimal entre sujetos con y sin EOS

Se analizó las posibles diferencias en los parámetros medidos en el menisco lagrimal entre los dos grupos de estudio. Tal y como muestra la Tabla 2, no hay diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables entre los dos grupos.

Tabla 2. Parámetros del menisco lagrimal en los dos grupos de estudio.

Variables del menisco lagrimal	PACIENTES CON EOS	SUJETOS SIN EOS	P-valor
Área (μm^2)	36741,53 \pm 54571,49	19997,46 \pm 13297,91	0,756
Altura (μm)	277,25 \pm 206,31	226,73 \pm 81,18	0,929
Ángulo (grados)	33,10 \pm 4,03	33,32 \pm 3,87	0,835
Profundidad (μm)	223,62 \pm 123,82	193,43 \pm 50,01	0,894
Conjuntivochalasis (%ausencia/%presencia)	93,3/6,7	96,7/3,3	1

Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar. EOS: enfermedad de ojo seco.

3.2. Comparación del área del menisco con el resto de las variables

Teniendo en cuenta todos los sujetos, es decir, los 60 sujetos, se comparó el área del menisco lagrimal con las variables descriptivas y el resto de los parámetros del menisco lagrimal. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las relaciones lineales entre el área y las siguientes variables: test de Schirmer ($p=0,003$), altura ($p<0,0001$), ángulo ($p=0,042$) y profundidad ($p<0,0001$). Las relaciones con la altura (Figura 1), la profundidad (Figura 2) y el test de Schirmer (Figura 3) son directas, es decir, a mayor área del menisco lagrimal mayor producción de lágrima y mayor altura y profundidad del mismo. Sin embargo, mientras esta relación es fuerte¹⁹ con la altura (coeficiente de correlación= $0,964$) y la profundidad (coeficiente de correlación= $0,961$), con el test de Schirmer es débil¹⁹ (coeficiente de correlación= $0,378$). Respecto a la relación con el ángulo, esta es débil¹⁹ e inversa (coeficiente de correlación= $-0,264$), por lo que a mayor área del menisco lagrimal menor ángulo de este (Figura 4).

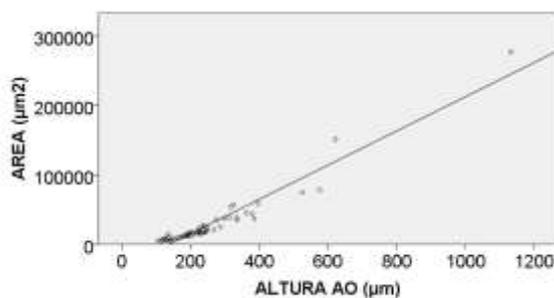


Figura 1. Diagrama de dispersión del área y la altura del menisco lagrimal teniendo en cuenta todos los sujetos.

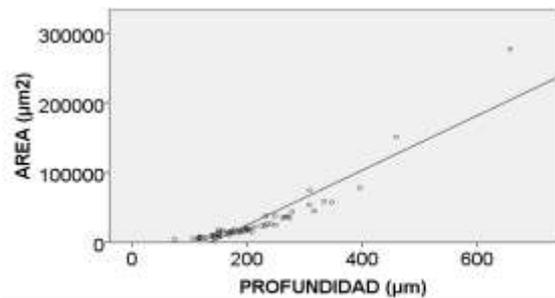


Figura 2. Diagrama de dispersión del área y la profundidad del menisco lagrimal teniendo en cuenta todos los sujetos.

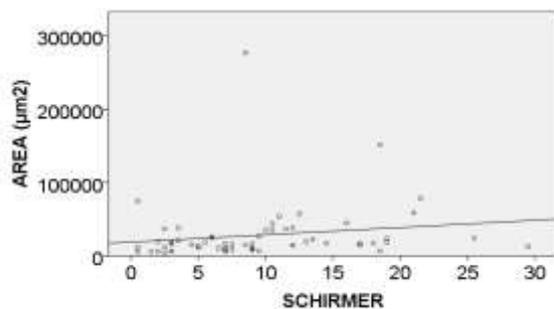


Figura 3. Diagrama de dispersión del área del menisco lagrimal y el test de Schirmer teniendo en cuenta todos los sujetos.

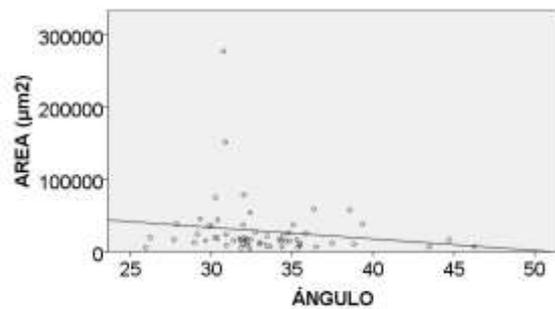


Figura 4. Diagrama de dispersión del área y el ángulo del menisco lagrimal teniendo en cuenta todos los sujetos.

Al igual que anteriormente, se evaluó las relaciones entre el área y el resto de las variables, pero en este caso teniendo en cuenta solo a los 30 sujetos con EOS. Respecto a las variables descriptivas, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el área del menisco lagrimal y los años desde el diagnóstico de la EOS ($p=0,023$), la puntuación obtenida en el

cuestionario OSDI ($p=0,008$) y el test de Schirmer ($p=0,005$). Las tres son relaciones lineales débiles.¹⁹ Además, la relación con los años desde el diagnóstico de la EOS (coeficiente de correlación= $0,428$) es directa, por lo que a más años desde el diagnóstico de la EOS mayor área del menisco. Lo mismo ocurre en la relación con el test de Schirmer (coeficiente de correlación= $0,496$), a mayor producción lagrimal mayor área del menisco. Sin embargo, la relación con el cuestionario OSDI es inversa (coeficiente de correlación= $-0,478$), es decir, a mayor sintomatología ocular menor área del menisco lagrimal. En cuanto a las relaciones entre el área y el resto de los parámetros del menisco lagrimal, al igual que en el apartado anterior en el que se tuvo en cuenta en el análisis a todos los sujetos, se encontraron diferencias significativas con la altura y la profundidad ($p<0,0001$). Ambas relaciones lineales son fuertes¹⁹ y directas, por lo que a mayor área mayor altura (coeficiente de correlación= $0,965$) y profundidad (coeficiente de correlación= $0,977$) del menisco lagrimal (Figuras 5 y 6).

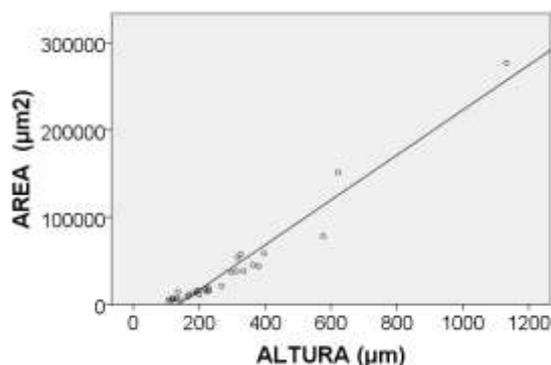


Figura 5. Diagrama de dispersión del área y la altura del menisco lagrimal teniendo en cuenta solo los sujetos con la enfermedad de ojo seco.

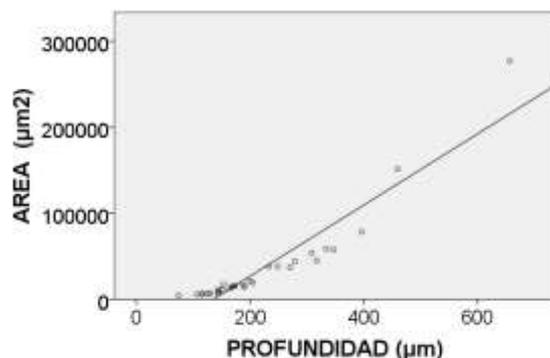


Figura 6. Diagrama de dispersión del área y la profundidad del menisco lagrimal teniendo en cuenta solo los sujetos con la enfermedad de ojo seco.

3.3. Relación entre los años desde el diagnóstico de la EOS y los parámetros del menisco lagrimal

Teniendo en cuenta solo a los sujetos con EOS, se ha analizado la relación entre los años desde el diagnóstico de dicha patología y los parámetros medidos en el menisco lagrimal. Respecto a la relación con las variables cuantitativas (área, altura, ángulo y profundidad), en la tabla 3 se observan diferencias significativas en todas las relaciones excepto con el ángulo. Todas estas relaciones lineales son débiles¹⁹ y directas, es decir, a más años con la EOS diagnosticada mayor área, altura y profundidad del menisco lagrimal. En cuanto a la conjuntivochalasis, no se hallaron diferencias significativas.

Tabla 3. Análisis de la relación lineal entre los años de diagnóstico de la enfermedad de ojo seco y las variables cuantitativas medidas en el menisco lagrimal en los sujetos con la enfermedad de ojo seco.

AÑOS DESDE EL DIAGNÓSTICO DE LA EOS VERSUS VARIABLES DEL MENISCO LAGRIMAL		
Variables del menisco lagrimal	P-valor de la relación lineal	Coefficiente de correlación
Área	0,023	0,428
Altura	0,017	0,448
Ángulo	0,823	-0,044
Profundidad	0,043	0,384

EOS: enfermedad de ojo seco.

3.4. Relación entre el test de Schirmer y el menisco lagrimal en los sujetos con EOS

Por último, se ha analizado la relación entre el test de Schirmer y los parámetros medidos en el menisco lagrimal, teniendo en cuenta los sujetos que padecen EOS. Como se muestra en la tabla 4, se encontraron diferencias significativas con el área, la altura y la profundidad del menisco lagrimal. Las relaciones son directas y débiles,¹⁹ por lo que a mayor producción lagrimal mayor área, altura y profundidad del menisco lagrimal. Respecto a la conjuntivochalasis, no se observaron diferencias significativas.

Tabla 4. Análisis de la relación lineal entre el test de Schirmer y las variables cuantitativas medidas en el menisco lagrimal en los sujetos con la enfermedad de ojo seco.

TEST DE SCHIRMER VERSUS VARIABLES DEL MENISCO LAGRIMAL		
Variables del menisco lagrimal	P-valor de la relación lineal	Coefficiente de correlación
Área	0,005	0,496
Altura	0,023	0,414
Ángulo	0,887	-0,027
Profundidad	0,011	0,456

4. DISCUSIÓN

La EOS es una patología de la superficie ocular de gran importancia debido al elevado porcentaje de prevalencia, a la afectación a la calidad de vida y al impacto económico que genera. Muchos usuarios, a causa de los síntomas de irritación y visión borrosa, e incluso de dolor ocular, sufren limitaciones en actividades cotidianas como leer, conducir o manejar dispositivos digitales. A nivel global, el impacto económico es considerable, debido a la falta de rendimiento laboral y a los costes de la atención médica que requieren.³

Para el diagnóstico de esta patología se han descrito una gran variedad de pruebas, entre las que se encuentra la evaluación del menisco lagrimal.⁷ Para la evaluación de los diferentes parámetros del menisco, diversos estudios, al igual que en este, han empleado la OCT.^{8,13,17,20,21}

En primer lugar, respecto a las posibles diferencias en los parámetros del menisco lagrimal entre los sujetos con y sin EOS, varios estudios demuestran diferencias significativas entre ambos grupos. Encontraron que la altura, la profundidad y el área son menores en los sujetos con EOS.^{8,20,21} En cambio, en nuestro estudio no existen diferencias significativas entre los dos grupos. Estas discrepancias pueden ser debidas a que en el estudio de Tukenmez-Dikmen et al.⁸ emplearon un criterio diferente al de nuestro estudio en la medida de la altura del menisco y, en el estudio de Grzegorz et al.²⁰ en la medida de la profundidad. Así mismo, otro motivo de las discrepancias puede ser el sistema de análisis de las imágenes empleado. En este estudio se utilizó el programa ImageJ, mientras que en los tres estudios citados se empleó el propio *software* de la OCT Optovue RTVue.^{8,20,21} Con respecto al ángulo del menisco lagrimal de los sujetos con y sin EOS, los valores obtenidos en nuestro estudio se asemejan a los encontrados por otros autores.^{13,17} En cuanto a la conjuntivochalasis, en este trabajo observamos una leve presencia sin diferencias notables entre ambos grupos. Se han encontrado estudios en los que demuestran la presencia de conjuntivochalasis tanto en sujetos sin ninguna afectación ocular²² como en sujetos con EOS²³, por lo que puede no haber diferencias en la presencia de conjuntivochalasis entre ambos grupos.

Respecto a la relación entre el área y el resto de las variables incluidas en este estudio, se observa que a mayor área del menisco lagrimal mayor altura y profundidad, pudiendo ser debido a que el cálculo del área del menisco depende de la longitud de la altura y la profundidad. Resultados similares se han encontrado en el estudio de Grzegorz et al.²⁰ Además, al igual que en este trabajo, encontraron que a mayor producción lagrimal mayor área del menisco.²⁰ Por otro lado, en este trabajo también encontramos relación entre el ángulo y el área, aunque es muy débil y no se han encontrado otros estudios en los que se haya evaluado esta relación teniendo en cuenta sujetos con y sin EOS. Por lo que serían necesarios más estudios para verificar esta relación.

También se analizó la relación del área con el resto de las variables solo en los sujetos con EOS, y se encontró una correlación positiva entre el área del menisco y el test de Schirmer. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el estudio de Nguyen et al.¹⁷ Además estos autores, al igual que en este trabajo, encuentran una correlación negativa entre el área y la sintomatología ocular, aunque el cuestionario empleado es el *Indiana University Dry Eye Questionnaire 2002*.¹⁷ Otros autores que utilizan el cuestionario OSDI corroboran

esta correlación, en la que a menor área del menisco lagrimal mayor sintomatología ocular.²⁰ Sin embargo, a diferencia de lo mencionado previamente sobre la relación entre el área y el ángulo del menisco, y al igual que en el estudio de Nguyen et al.¹⁷, no encontramos diferencias significativas en esta relación si solo consideramos los sujetos con EOS.

Además, en este estudio encontramos una posible relación entre los años desde el diagnóstico de la EOS y algunos parámetros del menisco lagrimal, hallando una mayor altura, profundidad y área del menisco cuanto mayor número de años desde el diagnóstico de la EOS. Sin embargo, no se han encontrado otros estudios que analicen esta relación. Los resultados que hallamos podrían justificarse por el tipo de EOS de estos sujetos, pudiendo ser principalmente de componente evaporativo. Lo que puede estar ocurriendo es que el ritmo de evaporación de la película lagrimal sea superior al normal, pero la producción de lágrima sea normal. Esto último se puede comprobar observando que los valores del test de Schirmer en estos sujetos se encuentran dentro de la normalidad.

Por último, en este trabajo encontramos relación entre el test de Schirmer y el área, altura y profundidad del menisco lagrimal en los sujetos con EOS. Resultados similares se obtienen en los estudios de Grzegorz et al.²⁰ y Nguyen et al.¹⁷, aunque en este último, hallan una correlación positiva más fuerte que la obtenida en nuestro estudio.¹⁷ Esto puede deberse a las diferencias en los criterios de inclusión de los sujetos con EOS.

Sin embargo, nuestro trabajo presenta limitaciones. Una de ellas es el tamaño muestral. Sería conveniente aumentar el número de sujetos teniendo en cuenta la severidad y el tipo de la EOS, aunque esto último resulta complejo debido a que, como se ha comentado anteriormente, en ocasiones se solapan. Otra de las limitaciones es la subjetividad a la hora de medir los parámetros del menisco lagrimal, aunque un estudio, realizado en sujetos con EOS, demuestra que la OCT de dominio espectral presenta buena repetibilidad intra e interobservador cuando se mide la altura, profundidad y área del menisco.^{24,25} Además, sería interesante analizar más parámetros del menisco lagrimal como la turbidez o la curvatura del borde.

5. CONCLUSIONES

1. El área, la altura, la profundidad y el ángulo del menisco lagrimal de los sujetos con EOS no varían significativamente de los resultados de los sujetos sin EOS, aunque esto puede depender de los criterios de medida de cada parámetro y del método de análisis.
2. El área del menisco lagrimal está relacionada de forma directa con la altura y profundidad de este, así como de forma inversa con la sintomatología ocular en los sujetos con EOS.
3. El área, la altura y la profundidad del menisco lagrimal pueden aumentar con el incremento de los años desde el diagnóstico de la EOS.
4. A medida que la producción de lágrima es mayor, el área, la altura y la profundidad del menisco lagrimal incrementan en los sujetos con EOS.
5. La conjuntivochalasis no está estrechamente relacionada con la EOS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15:276-283.
2. Merayo-Llloves J. Ojo seco. *Med.* 2017;12:2766-2775.
3. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15:334-365.
4. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. Informe de fisiopatología de TFOS DEWS II. *Ocul Surf.* 2017;441-515.
5. Millán Rodríguez A. Incidencia y factores de riesgo del ojo seco en el área sanitaria de o salnés. Universidad de Santiago de Compostela; 2018.
6. Pinto Fraga F, Garrote Rodríguez JI, Vela Abengózar A, Calonge Cano M, González García MJ. Técnicas diagnósticas para el síndrome de ojo seco (I). *Gaceta de optometría y óptica oftálmica.* 2011;465:12-20.
7. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15:539-574.
8. Tukenmez-Dikmen N, Yildiz EH, Imamoglu S, Turan-Vural E, Sevim MS. Correlation of dry eye workshop dry eye severity grading system with tear meniscus measurement by optical coherence tomography and tear osmolarity. *Eye Contact Lens.* 2016;42:153-157.
9. Wei A, Le Q, Hong J, Wang W, Wang F, Xu J. Assessment of lower tear meniscus. *Optom Vis Sci.* 2016;93:1420-1425.
10. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear function index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:84-88.
11. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:6125-6130.
12. Carracedo G, Pastrana C, Serramito M, Rodriguez-Pomar C. Evaluation of tear meniscus by optical coherence tomography after different sodium hyaluronate eyedrops instillation. *Acta Ophthalmol.* 2019;97:162-169.
13. Zhou S, Li Y, Lu AT, Liu P, Tang M, Yiu SC, et al. Reproducibility of tear meniscus measurement by Fourier- domain optical coherence tomography: a pilot study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2009;40:442-447.
14. Doors M, Berendschot TT, de Brabander J, Webers CA, Nuijts RM. Value of optical coherence tomography for anterior segment surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:1213-1229.
15. Fukuda R, Usui T, Miyai T, Yamagami S, Amano S. Tear meniscus evaluation by anterior segment swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:620-624
16. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003;22:640-650.
17. Nguyen P, Huang D, Li Y, Sadda SR, Ramos S, Pappuru RR, et al. Correlation between optical coherence tomography-derived assessments of lower tear meniscus parameters and clinical features of dry eye disease. *Cornea.* 2012;31:680-685.

18. Di Pascuale MA, Espana EM, Kawakita T, Tseng SC. Clinical characteristics of conjunctivochalasis with or without aqueous tear deficiency. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:388-392.
19. Ortega RMM, Pendás LCT, Ortega MM, Abreu AP, Cánovas AM. El coeficiente de correlacion de los rangos de spearman caracterizacion. *Rev haban cienc méd.* 2009;8:19.
20. Grzegorz C, Bartlomiej JK, Adriana L, Grazyna M, Jakub JK. Tear meniscus measurement by spectral optical coherence tomography. *Optom Vis Sci.* 2012;89:336-342.
21. Altan-Yaycioglu R, Sizmaz S, Canan H, Coban-karatas M. Optical coherence tomography for measuring the tear film meniscus : correlation with schirmer test and tear-film breakup time. *Curr Eye Res.* 2013;38:736-742.
22. Gumus K, Pflugfelder SC. Increasing prevalence and severity of conjunctivochalasis with aging detected by anterior segment optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:238-242.
23. Németh J, Fodor E, Lang Z, Kosina-Hagyó K, Berta A, Komár T, et al. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: A multicentre study. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:1380-1385.
24. Tittler EH, Bujak MC, Nguyen P, Zhang X, Li Y, Yiu SC, et al. Between-grader repeatability of tear meniscus measurements using Fourier-domain OCT in patients with dry eye. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2011;42:423-427.
25. Canan H, Altan-Yaycioglu R, Ulas B, Sizmaz S, Coban-Karatas M. Interexaminer reproducibility of optical coherence tomography for measuring the tear film meniscus. *Curr Eye Res.* 2014;39:1145-1150.

ANEXOS

ANEXO I: Aprobación del Comité de Ética de la Investigación



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcuv@saludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 20 de febrero de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 20 de febrero de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1585 TFG	TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN EL OJO SECO	I.P.: MARTA BLANCO, MARGARITA CALONGE EQUIPO: SARA DEL CURA CORDE-RO, BLANCA GERBOLÉS ANDRÉS UVA/IOBA RECIBIDO: 08-01-2020
-------------------	--	---

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077



Del Cura S. Tomografía de Coherencia Óptica en la Enfermedad de Ojo Seco.

ANEXO II: Aprobación de la Comisión de Investigación del IOBA



IOBA - Proyectos Investigación

Conformidad del Director del IOBA / Comisión de Investigación



D^a M^a Paz García García, como Secretaria de la Comisión de Investigación del IOBA, por delegación del Director

Hace constar:

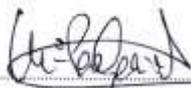
Que conoce la documentación relativa al estudio con código de la Comisión de Investigación IOBA-2019-34 que lleva por título "Tomografía de Coherencia Óptica en el ojo seco" y que la misma ha sido evaluada previa realización por la Comisión de Investigación del IOBA.

El investigador principal del proyecto será:

D//D^a Margarita Calonge Cano y Marta Blanco

Declaro tener conocimiento y apruebo la realización del estudio en el IOBA

En Valladolid a , 27 de Noviembre de 2019

Fdo.: 

Director / Secretario de la Comisión de Investigación



IOBA - Campus Miguel Delibes - Paseo de Belén 17 - 47011 - Valladolid
Tel. 983 42 35 59 | Fax 983 18 37 23 | ioba@ioba.med.uva.es | www.ioba.es

IEC-CEIM-02
1 de 16
V1 - 20180802