



Universidad de Valladolid



MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER:

**Caracterización de las fases de la incomodidad
en usuarios de LC**

Presentado por:

Frank Ernesto Rodríguez Gómez

Dirigido por:

Dr. Alberto López de la Rosa
Dr. Andrés Ángel Calderón García

Grupo de Investigación en Superficie Ocular – GSO
Instituto de Oftalmobiología Aplicada – IOBA
Universidad de Valladolid, España

Fecha:

..... 23/06/2023.....



Universidad de Valladolid



GLOSARIO

ARNm: ARN mensajero

AV: Agudeza visual

CCLRU: Cornea and Contact Lens Research Unit

CLDI: Contact Lens Discomfort Index

ILC: Incomodidad con lentes de contacto

ISCLR: International Society for Contact Lens Research

LC: Lentes de contacto

NIBUT: tiempo de ruptura lagrimal no invasivo

OD: Ojo derecho

OI: Ojo izquierdo

OSDI: Ocular Surface Disease Index

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

TFOS: Tear Film and Ocular Surface Society

RESUMEN

Introducción: Las molestias ocasionadas por las LC son de difícil evaluación, debido a la variación en el diseño y composición de las LC, actualmente no existe una normalización en las comunidades científicas sobre la caracterización del trastorno, por lo que se hace necesario lograr una correcta caracterización de las fases por la que transcurre la incomodidad por lentes de contacto (ILC). Según la sociedad TFOS, la ILC progresa siguiendo 5 fases, pero recientemente nuestro grupo de investigación está trabajando en simplificarlas en 3: fase asintomática, sintomática leve y sintomática severa.

Objetivo: Las fases de la incomodidad con LC se pueden caracterizar de forma clínica y/o molecular.

Materiales y métodos: En este estudio, se incluyeron 16 ojos de 8 usuarios de LC. Estos sujetos fueron clasificados según la fase simplificada de ILC en la que se encontraban, así como de acuerdo a su sintomatología utilizando los cuestionarios CLDEQ-8 y CLDI. Se les realizaron diferentes pruebas clínicas (tiempo de ruptura lagrimal, exploración con lámpara de hendidura y microscopía confocal) y se les tomó muestras de células epiteliales conjuntivales mediante citología de impresión conjuntival, las cuales se analizaron mediante RT-PCR para cuantificar la expresión génica de *PENK* y *NLRP3*. El valor de los cuestionarios, las pruebas clínicas y la expresión génica se comparó entre fases de ILC estableciendo un nivel de significación de 0,1.

Resultados: Los 8 pacientes se clasificaron según su grado de ILC en asintomático (1 sujeto), sintomático leve (o fase leve, 5 sujetos), y sintomático severo (o fase severa, 2 sujetos). Se encontró una asociación significativa ($p = 0.008$) entre los grupos de sujetos y los valores obtenidos por ellos según el cuestionario CLDEQ-8. La puntuación final en el cuestionario CLDI también presentó una asociación significativa ($p = 0.018$) con los grupos de usuarios de LC. Se obtuvo una disminución significativa ($p = 0.095$) en los niveles de expresión del gen *PENK* en la fase severa con respecto a la fase leve y se encontró una correlación directa significativa entre el CLDEQ-8 y la densidad de células dendríticas del ojo izquierdo ($\rho = 0,64$, $p = 0.090$).

Conclusiones: La propuesta de las tres fases de caracterización de los usuarios de LC de acuerdo al grado de ILC está asociada con la sintomatología valorada con el CLDEQ-8. Se observa la relación de genes (*PENK*) con la fase leve de la ILC. Por último, a pesar de que el análisis de la microscopía confocal no mostró diferencias estadísticamente significativas entre fases de ILC, una mayor densidad de células dendríticas parece estar relacionada con una mayor sintomatología ocular durante el uso de LC.

ABSTRACT

Introduction: The discomfort caused by contact lenses (CL) is difficult to assess, due to the variation in the design and composition of CL, there is no standardization in the scientific communities on the characterization of the disorder, so it is necessary to achieve a correct characterization of the phases through which contact lens discomfort (CLD) passes. According to the TFOS society, CLD progresses through 5 phases, but recently our research group is working on simplifying them into 3: asymptomatic, mild symptomatic and severe symptomatic phases.

Objective: The phases of discomfort with CL can be characterized clinically and/or molecularly.

Materials and Methods: In this study, 16 eyes of 8 CL users were included. These subjects were classified according to the simplified CLD phase they were in, as well as according to their symptomatology using the CLDEQ-8 and CLDI questionnaires. They underwent different clinical tests (tear breakup time, slit lamp examination and confocal microscopy) and conjunctival epithelial cell samples were taken by conjunctival impression cytology, which were analyzed by RT-PCR to quantify PENK and NLRP3 gene expression. The value of questionnaires, clinical tests and gene expression were compared between phases of CLD at a significance level of 0.1.

Results: The 8 patients were classified according to their CLD phase into asymptomatic (1 subject), mild symptomatic (or mild phase, 5 subjects), and severe symptomatic (or severe phase, 2 subjects). A significant association ($p = 0.008$) was found between the groups of subjects and the values obtained by them according to the CLDEQ-8 questionnaire. The final score on the CLDI questionnaire also presented a significant association ($p = 0.018$) with the groups of CL users. A significant decrease ($p = 0.095$) in PENK gene expression levels was obtained in the severe phase with respect to the mild phase and a significant direct correlation was found between CLDEQ-8 and dendritic cell density of the left eye ($\rho = 0.64$, $p = 0.090$).

Conclusions: The proposed three-phase characterization of CL users according to the degree of CLD is associated with symptomatology assessed with the CLDEQ-8. The relationship of genes (PENK) with the mild phase of CLD is observed. Finally, although confocal microscopy analysis did not show statistically significant differences between phases of CLD, a higher density of dendritic cells seems to be related to greater ocular symptomatology during CL use.

ÍNDICE

CURRICULUM VITAE	3
GLOSARIO	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	9
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	11
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	13
<i>Objetivos Específicos</i>	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
<i>Tipo de estudio</i>	14
<i>Muestra</i>	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	14
<i>Diseño del estudio</i>	15
<i>Evaluación clínica y toma de muestras</i>	15
Cuestionarios	15
Medida de la agudeza visual	16
Tiempo de ruptura lagrimal no invasivo	16
Biomicroscopía de polo anterior	16
Citología por impresión conjuntival	16
Microscopía confocal <i>in vivo</i>	17
<i>Análisis estadístico</i>	17
RESULTADOS	19
<i>Sujetos</i>	19
<i>Sintomatología</i>	19

<i>Evaluación clínica</i>	21
<i>Muestras biológicas</i>	23
<i>Microscopía confocal</i>	24
DISCUSIÓN.....	26
<i>Evaluación clínica</i>	27
<i>Muestras biológicas</i>	28
<i>Microscopía confocal</i>	28
<i>Limitaciones</i>	29
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXO I	34
Consentimiento Informado	34
ANEXO II	39
Cuestionario de salud.....	39
ANEXO III	41
Cuestionario <i>Contact Lens Dry Eye</i> (CLDEQ-8)	41
ANEXO IV	42
Cuestionario <i>Contact Lens Discomfort Index</i> (CLDI).....	42

INTRODUCCIÓN

Las lentes de contacto (LC) son una opción popular a la vez que eficaz para la corrección de la visión en todo el mundo, brindando una mayor comodidad y libertad en comparación con las gafas. El uso de LC frente al empleo de gafas convencionales ofrece numerosas ventajas, como una corrección visual mejorada, comodidad durante actividades físicas, mejora estética y corrección personalizada de problemas visuales específicos. Sin embargo, también presentan desventajas, como el riesgo de infecciones oculares, la necesidad de un cuidado riguroso, limitaciones para ciertos grupos de personas y la presencia de incomodidad ocular durante el uso de LC.

Es importante destacar que muchos usuarios experimentan algún grado de incomodidad ocular al utilizar las LC. Esta incomodidad puede variar desde sensaciones leves, como picor y sequedad, hasta molestias más graves que pueden afectar la calidad de vida de los usuarios llevándolos desde reducir el número de horas de uso de las LC, hasta su abandono.^{1,2} Según la sociedad *Tear Film and Ocular Surface* (TFOS)³ la incomodidad asociada a las LC (ILC) es una afección caracterizada por sensaciones oculares adversas, episódicas o persistentes, relacionadas con el uso de lentes, ya sea con o sin alteración de la visión, resultado de la reducción de compatibilidad entre la lente de contacto y el entorno ocular, que puede llevar a la disminución del tiempo de uso y al abandono del uso de las LC.

La clasificación de la ILC ha sido y continúa siendo todo un reto para los profesionales del sector, ya que para clasificar una enfermedad se debe categorizar en base al conocimiento de su etiología. Sin embargo, existe una falta de conocimiento sobre los factores etiológicos que llevan a la ILC.⁴ No obstante, la sociedad TFOS ha descrito una evolución temporal, determinando cinco fases de la ILC, tal y como se muestra en la Figura 1. Posteriormente, nuestro grupo de investigación, en el congreso *International Society for Contact Lens Research* (ISCLR) 2022, propuso una simplificación de estas fases (Figura 2), la cual permitió detectar con mayor potencia estadística diferencias entre fases en la sintomatología de los pacientes.

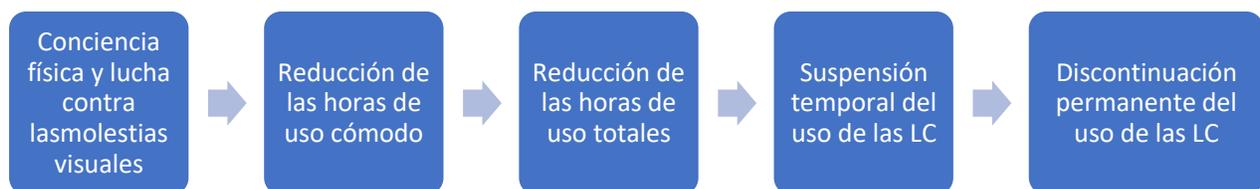


Figura 1. Cuadro resumen fases ILC, elaborado a partir de Fases de la incomodidad con lentes de contacto propuesta por la sociedad *Tear Film and Ocular Surface*. Elaborado a partir de Nichols y cols.³ LC: lente de contacto. ³

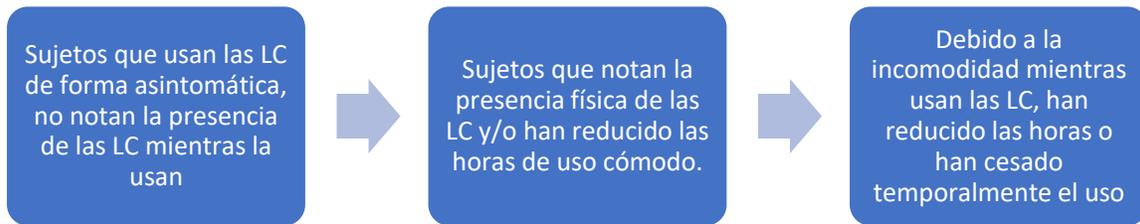


Figura 2. Propuesta de simplificación de las fases de la incomodidad con lentes de contacto presentada en el congreso *International Society for Contact Lens Research (ISCLR) 2022*. LC: lente de contacto.

La ILC se detecta de forma general mediante la expresión de síntomas en los pacientes y no a través de la observación de los signos, por lo que es apropiado el empleo de la sintomatología como criterio de evaluación. En la literatura se reportan pocos métodos validados que permitan evaluar la ILC en los usuarios que las llevan, y éstos tienden a aportar datos que son variables, ya que la mayoría se basan en apreciaciones poco concisas por parte del paciente.⁵

La frecuencia y la intensidad con la que se presentan estos síntomas pueden ser evaluadas por medio del uso de cuestionarios. Dentro de los más empleados por nuestro grupo de investigación se encuentran el *Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 (CLDEQ-8)* y el *Contact Lens Discomfort Index (CLDI)*. El Cuestionario CLDEQ-8 es una herramienta comúnmente utilizada para evaluar los síntomas de incomodidad en usuarios de LC. De forma general consiste en ocho preguntas diseñadas para evaluar el impacto de la incomodidad en el uso de LC.⁶ Mientras que el CLDI (de recién confección y aplicación) se compone de una serie de preguntas relacionadas con el uso de las lentes, la sensación de sequedad, irritación, picazón, enrojecimiento, visión borrosa y molestias al final del día. La importancia del CLDI radica en su capacidad para cuantificar y caracterizar el malestar ocular relacionado con el uso de las LC.⁷

Además de los cuestionarios para evaluar la sintomatología de los usuarios se necesitan técnicas que permitan determinar la presencia o no de daño ocular. Dentro de las técnicas de mayor empleo para la detección y cuantificación del daño ocular se encuentran la biomicroscopía de polo anterior, la citología por impresión conjuntival y la microscopía confocal, entre otras. La biomicroscopía de polo anterior destaca como una técnica clínica altamente efectiva, este ensayo es utilizado cuando se desean detectar lesiones corneales, anomalías del iris y alteraciones en la cámara anterior del ojo. Por su parte, la citología por impresión conjuntival es una técnica diagnóstica mínimamente invasiva, en la cual se obtienen células conjuntivales de la superficie ocular mediante el uso de una membrana a la cuál quedarán adheridas y nos informará acerca del estado molecular de la superficie ocular. Por su parte, la

microscopía confocal permite la visualización *in vivo* de capas celulares individuales y estructuras microscópicas en la superficie y en las capas profundas de la córnea.⁸

Gracias al empleo de las técnicas descritas anteriormente, se han detectado factores que contribuyen a la ILC y, de forma general, se pueden relacionar con: la calidad de los materiales de las lentes, la limpieza inadecuada, la duración del uso y las condiciones ambientales.^{9,10} La influencia de los materiales y diseños de las LC, incluyendo lentes rígidas (no absorben agua y mantienen su forma) y blandas (absorben agua y son flexibles), en las áreas anteriormente mencionadas, sigue siendo controvertida en términos de su asociación o influencia etiológica en la ILC. En la actualidad la mayor parte del mercado se compone de LC blandas, siendo las lentes de hidrogel de silicona las más empleadas. Debido a la importancia que tiene el material con que se fabrican las LC, la comunidad científica ha puesto su empeño en desarrollar polímeros novedosos que se traduzca en una mejoría para los usuarios de las LC. Las propiedades de mayor importancia son las relacionadas con el contenido de agua, ionicidad, transmisibilidad al oxígeno, y factores mecánicos como el coeficiente de fricción o la humectabilidad de la superficie.^{9,11}

La existencia de pocos factores asociados a la ILC puede ser debida a la heterogeneidad relacionada con la propia morfología de las LC, ya que se hace difícil arribar a conclusiones cuando los diseños no son coincidentes y la composición de los materiales varía constantemente. El diseño de LC influye en su capacidad para adaptarse a la superficie ocular de manera adecuada, por lo que es importante en términos de rendimiento general. Por lo que se puede decir que según la sociedad TFOS, el tamaño, la forma y el diseño de borde de la lente parecen ser algunos de los aspectos más influyentes respecto a la comodidad de las LC, tanto para lentes blandas como rígidas.¹²⁻¹⁴

JUSTIFICACIÓN

El número de usuarios de LC aumenta cada año, actualmente la cifra asciende a más de 140 millones en todo el mundo. En España en el año 2022, concretamente, se ha calculado que hay en torno a 2,5 millones de usuarios de LC. Sin embargo, se estima que entre un 12% y un 51% de antiguos usuarios actualmente han abandonado su uso, siendo uno de los principales motivos de dicho abandono la ILC. Además, la causa de la ILC es aún desconocida siendo necesaria aumentar la investigación en esta área.^{5,15}

La descripción de la incomodidad de las LC requiere la integración del enfoque clínico y molecular. Los hallazgos clínicos proporcionan información sobre los síntomas y los signos observados en los usuarios de LC, mientras que los estudios moleculares se centran en

detectar los cambios en la expresión de moléculas relacionadas con el dolor y la inflamación que ocurren en la superficie ocular. La combinación de ambos enfoques permite una comprensión general de la incomodidad de las LC.^{5,16}

Dado que se desconoce el estado de la superficie ocular en cada una de las fases de la ILC, desde un punto de vista clínico y/o molecular, este estudio pretende determinar aspectos particulares de cada fase de ILC con un enfoque clínico y molecular, lo cual permitiría comprender mejor esta condición y lograr así un mejor manejo de la misma.

HIPÓTESIS

Las fases de la incomodidad con LC se pueden caracterizar de forma clínica y/o molecular.

OBJETIVOS

Caracterización preliminar de las fases de la incomodidad de usuarios con LC, desde un punto de vista clínico y molecular.

Objetivos Específicos

- Caracterizar la sintomatología y el estado de la superficie ocular de usuarios de LC.
- Establecer una correlación entre la sintomatología y la expresión de los genes analizados en los usuarios de LC.
- Evaluar las diferencias clínicas y moleculares correspondientes a las diferentes fases de la ILC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio piloto con diseño clínico descriptivo, experimental y prospectivo. El mismo cumplió los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por la Comisión de Investigación del IOBA y por el Comité Ético de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. Este trabajo se ejecutó durante el primer semestre del año 2023 (enero-mayo).

Muestra

Se reclutaron 8 usuarios de LC, los cuales se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a su nivel de incomodidad con las LC, en base a la clasificación de la progresión descrita por la sociedad TFOS y la simplificación presentada por nuestro grupo de investigación en el congreso ISCLR 2022.

- Grupo asintomático: sujetos que usan las LC de forma asintomática, de tal forma que no notan la presencia física de las LC mientras las usan.
- Grupo sintomático leve: sujetos que notan la presencia física de las LC y/o han reducido las horas de uso cómodo.
- Grupo sintomático severo: sujetos que, debido a la incomodidad mientras usan las LC, han reducido las horas de uso o han cesado temporalmente su uso.

En el estudio se incluyeron aquellos usuarios que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión (descritos a continuación), y que entendieron y firmaron el consentimiento informado (Anexo I). En todos ellos se evaluaron ambos ojos.

Criterios de inclusión

- Usuarios de LC cuya edad esté comprendida entre 18 y 50 años.

Criterios de exclusión

- × Diagnóstico de cualquier patología ocular activa de la superficie ocular.
- × Historia de cirugía ocular o irregularidad corneal.

- × Enfermedades sistémicas que pudieran afectar a la superficie ocular.
- × Historia de alergia estacional con efecto sobre la superficie ocular.
- × Uso de medicación habitual tópica ocular y sistémica desde 3 meses antes del estudio que pueda afectar a la superficie ocular.

Diseño del estudio

Los sujetos incluidos en este estudio realizaron una única visita, a la cual acudieron portando sus LC. En esta visita, se explicó a cada sujeto la naturaleza del estudio, los riesgos y beneficios, así como las alternativas para su proceso. Aquellos que estuvieron de acuerdo firmaron el consentimiento informado que se consideró un documento único junto con la hoja de información al paciente. Los sujetos que formaron parte del estudio realizaron los cuestionarios y pruebas clínicas descritas a continuación.

Evaluación clínica y toma de muestras

Cuestionarios

Se realizó un cuestionario de salud (Anexo II) inicial con el propósito de recoger información de la historia general y ocular de cada sujeto y para determinar si era candidato o no al estudio. Posteriormente se realizaron los siguientes cuestionarios:

- Cuestionario CLDEQ-8

El cuestionario CLDEQ-8 (Anexo III) incluye 8 preguntas acerca de los síntomas referidos por el paciente durante el uso de las LC en las dos últimas semanas. Identifica a un usuario de LC como sintomático si su puntuación final es igual o superior a 12, en un rango de 0 a 36 puntos.^{3,6,16,17}

- Cuestionario CLDI

El cuestionario CLDI (Anexo IV) también permite establecer la presencia y grado de incomodidad ocular con el uso de LC según la sintomatología del usuario. La puntuación total obtenida en este cuestionario puede variar de 0 a 18 puntos. Si la puntuación definitiva es mayor que 8, será clasificado como un usuario de LC sintomático, y si es menor o igual que 8 como usuario de LC asintomático.

Medida de la agudeza visual

La medida de la agudeza visual (AV) se realizó monocularmente utilizando un proyector de optotipos a una distancia de 4 metros con un contraste del 100%. La anotación se hizo en escala LogMAR, donde cada letra obtuvo un valor de 0,02.

Tiempo de ruptura lagrimal no invasivo

El tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (NIBUT) se evaluó proyectando la mira de los discos de plácido sobre la lente de contacto con el instrumento Easytear® View+ Tearscope (EASYTEAR s.r.l., Trento, Italia). Se anotó en segundos el intervalo de tiempo entre el último parpadeo y la aparición de la primera distorsión de los discos de plácido. Se realizaron tres medidas. El valor final del NIBUT fue considerado como la media de las tres medidas.

Biomicroscopía de polo anterior

Se realizó una biomicroscopía de polo anterior, antes y después de retirar las LC, utilizando las características de iluminación y aumentos más adecuadas, instilando fluoresceína. Se observó la adaptación de las LC y los siguientes parámetros de la superficie ocular: a) hiperemia bulbar, limbar y tarsal; b) papilas en la conjuntiva tarsal; c) tiempo de ruptura lagrimal (BUT) con fluoresceína; d) tinciones corneal y conjuntival con fluoresceína; y e) el estado de las glándulas de Meibomio (expresión y calidad). Estos parámetros se valoraron utilizando escalas validadas para tal fin, tales como la escala Efron y/o la escala CCLRU (*Cornea and Contact Lens Research Unit*).

Citología por impresión conjuntival

Se llevó a cabo en ambos ojos situando un trozo de papel de filtro en la conjuntiva bulbar superior después de la instilación tópica de anestésico. Estas muestras se utilizaron posteriormente para el análisis de expresión génica (ARNm) de dos biomarcadores; *PENK* y *NLRP*, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR).

Microscopía confocal *in vivo*

La microscopía se realizó utilizando el microscopio confocal Heidelberg Retina Tomograph 3 (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) bajo anestésico tópico ocular. Durante la medida el sujeto miró con el ojo contralateral a un punto de fijación para asegurar el correcto centrado de la medida. Se obtuvieron al menos 3 imágenes de la córnea central que englobaron el plexo nervioso subbasal (Figura 3). Posteriormente, estas imágenes se utilizaron para trazar las fibras nerviosas usando el programa gratuito NeuronJ¹⁸ (disponible en: <http://www.imagescience.org/meijering/software/neuronj/>). Para cada sujeto y ojo se determinó la densidad nerviosa del plexo nervioso subbasal (mm/mm^2), la densidad de cruces nerviosos (n/mm^2) y la densidad de células dendríticas presentes en esta capa (n/mm^2).

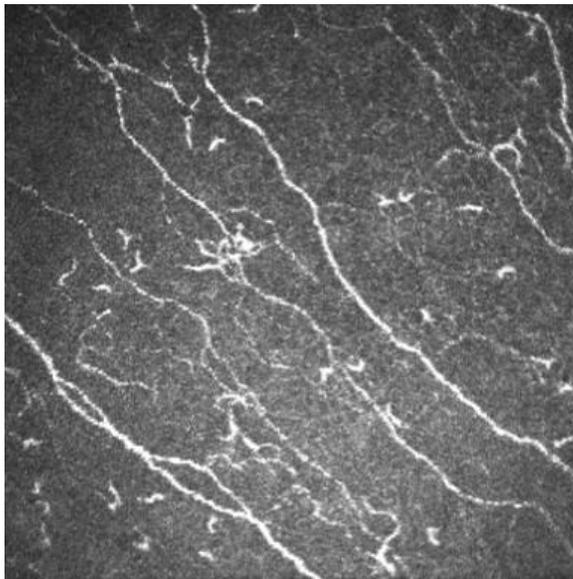


Figura 3. Imagen del plexo nervioso subbasal obtenida mediante microscopía confocal *in vivo*.

Análisis estadístico

Este análisis se dividió en dos partes: por un lado, el análisis descriptivo de las variables y, por otro, el análisis inferencial que determinó si existió relación entre las variables analizadas

y las fases de la incomodidad. Para las variables discretas se utilizó el test de Fisher (en tablas de contingencia de 2x2) y el test V de Cramer (en tablas de contingencias de 2x3). Para las variables continuas u ordinales se evaluaron las diferencias entre grupos utilizando la U de Mann Whitney. Debido a que tan solo hubo un usuario asintomático, las comparaciones entre grupos se realizaron entre las fases leve y severa. Todos los análisis fueron realizados con el programa SPSS (versión 23). Debido al reducido tamaño muestral reclutado y el carácter exploratorio de este trabajo, se consideró un nivel de significación de 0,1.

RESULTADOS

Sujetos

Se evaluaron 16 ojos de 8 usuarios de lentes de contactos, de ellos 6 mujeres y 2 hombres, con una edad media de $31,25 \pm 10,73$ años comprendidos entre los 21 y 50 años. Todos los sujetos eran usuarios de lentes de contacto de hidrogel de silicona, 4 de ellos con una frecuencia de reemplazo mensual y 4 de ellos con frecuencia de reemplazo diaria. Las características de las LC y su uso se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características de las lentes de contacto, su uso y visión.

	Media \pm DE	Mediana [RIC]
Refracción OD (D)	-2,97 \pm 1,78	-2,50 [-3,12 / -2,25]
Refracción OI (D)	-4,00 \pm 2,31	-2,88 [-6,25 / -2,12]
Agudeza visual OD (LogMAR)	-0,09 \pm 0,23	-0,09 [-0,13 / +0,10]
Agudeza visual OI (LogMAR)	+0,02 \pm 0,14	+0,03 [-0,07 / +0,13]
Experiencia de uso (años)	10,68 \pm 10,55	7,00 [2,50 / 18,00]
Frecuencia semanal de uso (días)	4,25 \pm 1,98	4,50 [3,00 / 5,50]
Frecuencia diaria de uso (horas)	9,12 \pm 2,17	9,00 [7,00 / 11,00]
Tiempo de uso durante la visita (horas)	1,87 \pm 0,64	2,00 [1,50 / 2,00]

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo

Sintomatología

Los 8 sujetos se dividieron en tres grupos: asintomático (1 usuario), fase leve (5 usuarios) y fase severa (2 usuarios). Además, la sintomatología de estos tres grupos se cuantificó con los resultados obtenidos en los cuestionarios CLDEQ-8 y CLDI, cuya relación con las fases de la incomodidad se explica a continuación.

Los valores de la Figura 4 muestran una asociación significativa ($p = 0,008$) entre los grupos de sujetos y los valores obtenidos por ellos según el cuestionario CLDEQ-8. Los usuarios de LC se encontraron en una fase severa si su puntuación final en el cuestionario CLDEQ-8 fue igual o superior a 13, una fase leve si la puntuación estuvo entre 7 y 12 puntos, y si la puntuación fue menor o igual a 6 puntos el usuario perteneció al grupo asintomático ($p = 0,008$ en Figura 4). Además, el valor mediano de la puntuación del cuestionario CLDEQ-8 para los usuarios de LC

en fase leve fue de 12, incrementándose de forma significativa ($p = 0,095$) hasta 14,5 para los usuarios de LC que se encuentran en una fase severa (Tabla 2).

La puntuación final en el cuestionario CLDI también presentó una asociación significativa ($p = 0,018$) con los grupos de usuarios de LC (Figura 5). Una puntuación final en el cuestionario CLDI de 1 punto clasificó al usuario de LC como asintomático, de forma que valores superiores los clasificaron como usuarios de LC en fase leve o severa. En este grupo de estudio la puntuación en el cuestionario CLDI no permitió discriminar si los usuarios de LC se encontraban en una fase leve o severa (Figura 5). Además, la puntuación final en el cuestionario CLDI no presentó diferencias significativas entre los grupos de usuarios de LC en fase leve y severa ($p = 1,000$), con puntuaciones medianas de 4 y 4,5; respectivamente (Tabla 2).

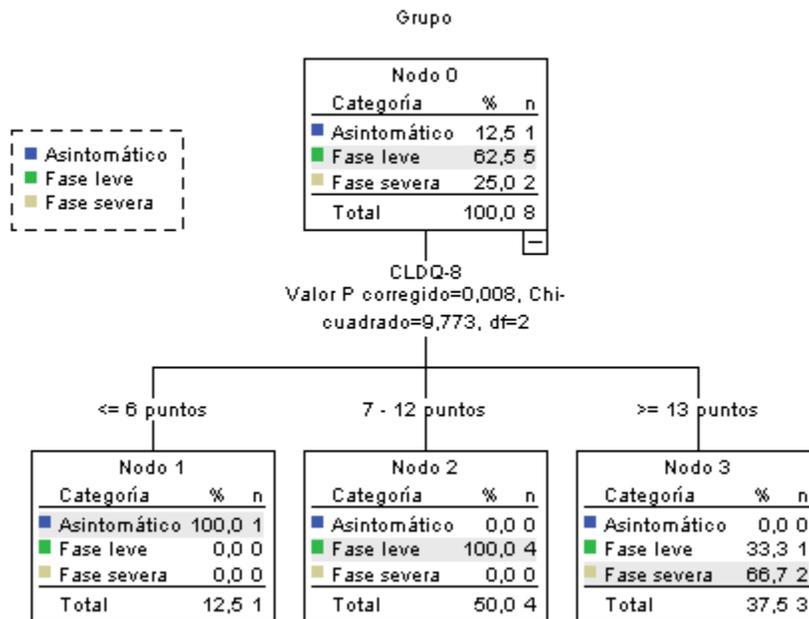


Figura 4. Asociación entre el grupo y la puntuación del cuestionario *Contact Lens Dry Eye Questionnaire 8* (CLDEQ-8).

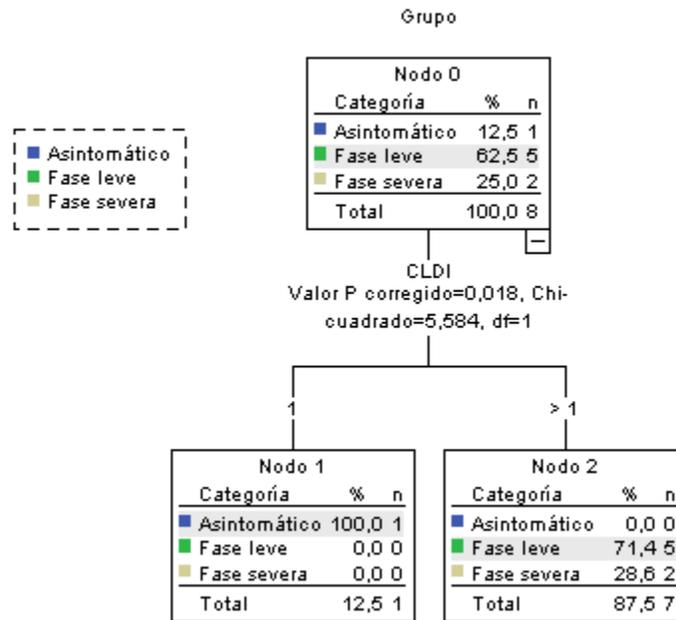


Figura 5. Asociación entre el grupo y la puntuación del cuestionario *Contact Lens Discomfort Index* (CLDI).

Tabla 2. Valores medianos y rangos intercuartílicos (RIC) de la puntuación de los cuestionarios *Contact Lens Dry Eye Questionnaire 8* (CLDEQ-8) y *Contact Lens Discomfort Index* (CLDI) para cada grupo.

	Asintomático ^a (n=1)	Fase leve (n=5)	Fase severa (n=2)	p-valor
CLDEQ-8	6	12 [11 / 13]	14,5 [14 / 15]	0,095
CLDI	1	4 [4 / 5]	4,5 [4 / 5]	1,000

RIC: Rango intercuartílico. ^a Solo se reporta el valor de la puntuación final obtenida para ese único usuario de LC, ^b Para la comparación de las fases leve y severa se utilizó la U de Mann Whitney.

Evaluación clínica

La Tabla 3 muestra los valores medianos y los rangos intercuartílicos (RIC) de las variables de las pruebas clínicas entre las fases de la incomodidad. En la comparación de estas variables

clínicas entre ambos grupos; fase leve y severa, solo se encontraron diferencias significativas para el NIBUT del ojo derecho (OD) ($p = 0.095$). Los usuarios de LC en fase leve tuvieron un valor mediano de NIBUT (17,3) inferior al de los que se encontraban en la fase severa (18,7).

Tabla 3. Parámetros de la superficie ocular (mediana y RIC) por grupos de usuarios de LC y comparación entre los usuarios de LC que se encuentran en fase leve y severa.

Parámetros	Asintomático ^a (n=1)	Fase leve (n=5)	Fase severa (n=2)	p-valor ^b
NIBUT OD (s)	21	17,3 [15,3 / 18,1]	18,7 [18,3 / 19,1]	0,095
NIBUT OI (s)	19	17,4 [13,5 / 23,7]	19,55 [19,4 / 19,7]	0,381
BUT OD (s)	7	10,6 [9,4 / 12,4]	9,1 [6 / 12,2]	0,857
BUT OI (s)	6,6	11 [10,33 / 13,3]	9,85 [6,7 / 13]	0,571
Hiperemia bulbar OD (escala Efron)	1	2 [1 / 3]	2 [2 / 2]	0,350
Hiperemia bulbar OI (escala Efron)	1	2 [1 / 3]	2 [2 / 2]	0,570
Hiperemia limbar OD (escala Efron)	1	2 [1 / 3]	2 [2 / 2]	0,570
Hiperemia limbar OI (escala Efron)	0	1 [1 / 2]	2 [1 / 3]	0,190
Hiperemia tarsal OD (escala CCLRU)	1	2 [1 / 3]	1 [1 / 1]	0,155
Hiperemia tarsal OI (escala CCLRU)	2	1 [1 / 3]	1,5 [1 / 2]	0,646
Papilas OD (escala CCLRU)	2	1 [1 / 3]	2 [1 / 3]	1,000
Papilas OI (escala CCLRU)	2	2 [1 / 3]	2 [2 / 2]	0,350
Tinción corneal OD (escala CCLRU)	3	3 [2 / 3]	4 [2 / 6]	0,155
Tinción corneal OI (escala CCLRU)	3	3 [2 / 4]	4,5 [3 / 6]	0,381
Tinción conjuntival OD (escala CCLRU)	1	2 [1 / 2]	1 [1 / 1]	0,429
Tinción conjuntival OI (escala CCLRU)	2	2 [2 / 2]	1,5 [1 / 2]	0,286
Expresión GM OD	2	2 [1 / 3]	1 [1 / 1]	0,549
Expresión GM OI	2	1 [1 / 2]	2,5 [2 / 3]	0,155
Calidad GM OD	1	1 [1 / 2]	2 [2 / 2]	0,429
Calidad GM OI	1	1 [1 / 2]	2 [2 / 2]	0,143

s: segundos, OD: Ojo derecho, OI: Ojo izquierdo. ^a Solo se muestra el valor de cada parámetro. ^b Se compara la fase leve con la fase severa.

Se encontró una correlación significativa de forma directa entre el CLDEQ-8 y NIBUT del OD ($\rho = 0.721$; $p = 0.068$, Figura 6). En cuanto al CLDI no se obtuvo ninguna correlación.

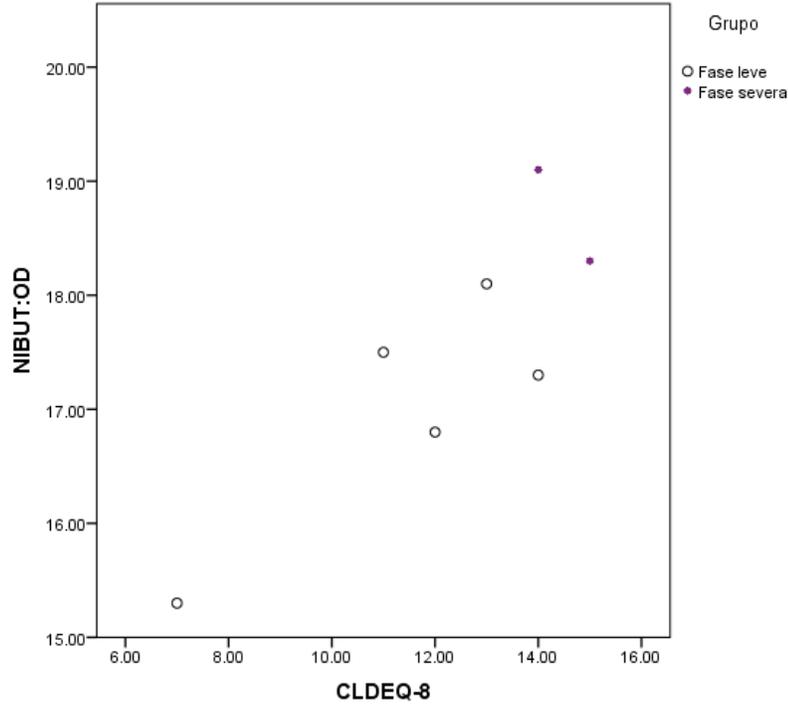


Figura 6. Correlación positiva entre la puntuación en el cuestionario CLDEQ-8 y el NIBUT del OD.

Muestras biológicas

La Tabla 4 muestra una disminución significativa ($p = 0.095$) en los niveles de expresión del gen *PENK* en la fase severa (12,62 Δ Ct) con respecto a la fase leve (9,42 Δ Ct) para un nivel de significación de 0.1. No hubo diferencias entre grupos para el gen *NLRP3*.

Tabla 4. Resultados de la expresión génica (Δ Ct) por grupos de usuarios de LC y comparación entre los usuarios de LC que se encuentran en fase leve y severa

Variables	Asintomático ^a (n=1)	Fase leve (n=5)	Fase severa (n=2)	p-valor ^b
<i>PENK</i>	12,16	9,42 [8,09 / 10,32]	12,62 [12,48 / 12,76]	0,095
<i>NLRP3</i>	14,26	14,33 [11,58 / 14,44]	13,17 [13,03 / 13,32]	0,857

^a Solo se reporta el valor de la expresión génica (Δ Ct) para ese único usuario de LC. ^b Se compara la fase leve con la fase severa. Obsérvese que los valores Δ Ct más bajos indican niveles de expresión más altos.

Por otra parte, no se encontraron correlaciones significativas entre la puntuación de cada cuestionario (CLDEQ-8 y CLDI) y los niveles de expresión de ambos genes ($p > 0.1$).

Microscopía confocal

La Tabla 5 muestra los valores medianos y los RIC de las variables del estudio de microscopía confocal entre las fases de la incomodidad. Como se aprecia en la Tabla 5 no se encontraron diferencias significativas de estas variables. Sin embargo, se encontró una correlación directa significativa entre el CLDEQ-8 y la densidad de células dendríticas del ojo izquierdo (OI ($\rho = 0,64$, $p = 0.090$) a un nivel de significación menor a 0,1, mientras que el CLDI se correlacionó significativamente y de forma directa con la densidad de células dendríticas del OD ($\rho = 0,82$, $p = 0.067$) a un nivel de significación menor a 0,1 (Figura 7 y 8; respectivamente).

Tabla 5. Parámetros de la microscopía confocal (mediana y RIC) por grupos de usuarios de LC y comparación entre los usuarios de LC que se encuentran en fase leve y severa.

Variables	Asintomático^a (n=1)	Fase leve (n=5)	Fase severa (n=2)	p-valor^b
Densidad de nervios OD (mm/mm ²)	20,23	14,14 [12,61 / 14,35]	13,81 [6,72 / 20,9]	1,000
Número de Cruces nerviosos OD (n/mm ²)	81,25	27,08 [25 / 37,5]	42,71 [0 / 85,42]	1,000
Densidad de células dendríticas OD (n/mm ²)	18,75	41,67 [35,42 / 83,33]	70,835 [68,75 / 72,92]	1,000
Densidad de nervios. OI	16,87	16,22 [15,38 / 16,28]	12,67 [8,54 / 16,8]	0,857
Número de Cruces nerviosos OI	52,08	29,17 [29,17 / 35,42]	33,335 [10,42 / 56,25]	0,857
Densidad de células dendríticas OI (n/mm ²)	18,75	35,42 [33,33 / 43,75]	83,335 [43,75 / 122,92]	0,190

^a Solo se reporta el valor de las variables para ese único usuario de LC. ^b Se compara la fase leve con la fase severa usando la U de Mann Whitney. OD: Ojo derecho, OI: Ojo izquierdo, Dens. nerv.: No. cruces: número de cruces, Dens. cel: densidad de células dendríticas presentes en esta capa (n/mm²)

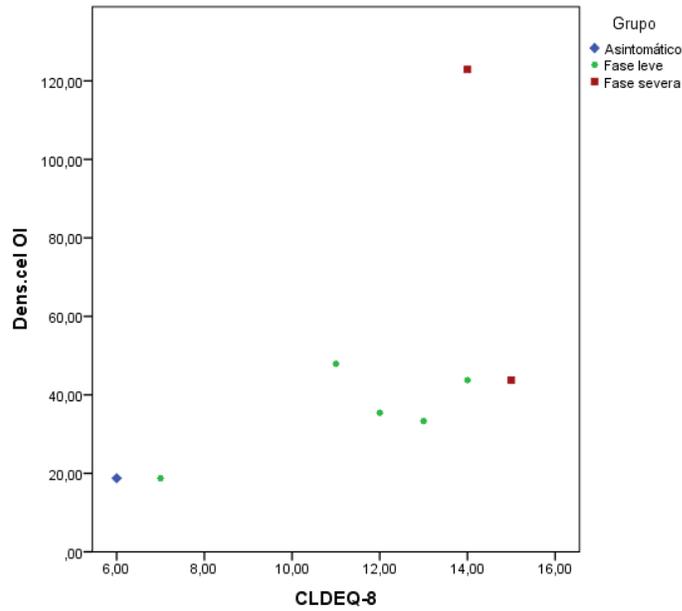


Figura 7. Correlación positiva entre la puntuación en el cuestionario CLDEQ-8 y la densidad de células dendríticas del ojo izquierdo.

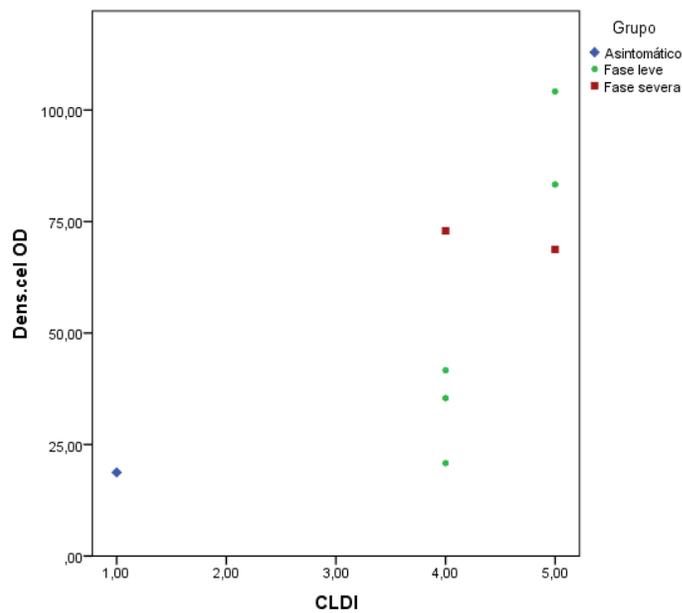


Figura 8. Correlación positiva entre la puntuación en el cuestionario CLDI y la densidad de células dendríticas del ojo derecho.

DISCUSIÓN

Alrededor de la mitad de los usuarios de LC presentan síntomas de incomodidad con cierta relevancia y frecuencia. El impacto que esta condición tiene sobre los usuarios de LC hace que actualmente sea una importante materia de investigación y estudio. La descripción de la ILC requiere la integración del enfoque clínico y molecular. Es por ello que en este estudio se realizó una caracterización de las fases de ILC desde ambos puntos de vista, con el objetivo de comprender mejor esta condición para lograr, en un futuro, un mejor manejo de la misma.

Con respecto a los resultados obtenidos y su comparación con los datos de la población española, la muestra utilizada en este estudio fue de 8 usuarios de LC de hidrogel de silicona. La edad media (\pm desviación estándar) de los usuarios fue de $31,25 \pm 10,73$ años, ligeramente inferior a la media de edad reportada en España (33,6 años), según los datos del año 2021.¹⁹ Se observó además que la proporción de mujeres usuarias de LC fue superior a la de los hombres (75% y 25%; respectivamente). Este dato fue ligeramente superior al porcentaje de usuarias de LC, tanto en España como en el resto del mundo, que se sitúa en un 66%.²⁰

En relación al tipo de LC, todos los usuarios usaron LC de hidrogel de silicona. Esto concuerda con el hecho de que en España a lo largo de los años las lentes de hidrogel de silicona han ido ganando peso hasta llegar a superar a las de hidrogel convencional. De la misma forma las lentes desechables diarias van ganando algo de terreno a las reutilizables, siendo ya su mayoría adaptadas en materiales de hidrogel de silicona.¹⁹ En nuestra muestra, se ve reflejada esa tendencia, ya que el porcentaje de usuarios de LC con remplazo diario fue el mismo que el de remplazo mensual, notándose un incremento del uso de LC diaria con respecto a reportes de años anteriores.²¹

En la Tabla 1 se han mostrado las características de las lentes utilizadas, su uso (en años, días y horas), así como los estudios de AV y refracción realizados a los usuarios de LC (de cada ojo). Aquí encontramos que la experiencia de uso (\pm desviación estándar) de los usuarios fue de $10,68 \pm 10,55$ años, un uso semanal de cuatro días y medio y una utilización diaria promedio de 9 horas. En relación con la refracción realizada se detecta una refracción media (\pm desviación estándar) en OD de $-2,97 \pm 1,78$ D, mientras que la refracción en el OI fue de $-4,00 \pm 2,31$ D.

A los usuarios de LC se les realizaron estudios clínicos y cuestionarios para determinar la ILC. Según la sociedad TFOS, la ILC progresa siguiendo 5 fases.³ Estas fueron simplificadas por nuestro grupo de investigación a tres: asintomáticos, sintomáticos leves (sujetos que notan la presencia física de las LC y/o han reducido las horas de uso cómodo) y sintomáticos severos (sujetos que, debido a la incomodidad mientras usan las LC, han reducido las horas de uso o han cesado temporalmente su uso).

Como resultado, de los 8 usuarios de LC encuestados; 1 fue asintomático, 5 se encontraron en el grupo sintomático leve (o fase leve), y 2 en el grupo de sintomático severo (o fase severa). A estos usuarios se les aplicaron también, los cuestionarios CLDEQ-8 y CLDI, que permiten evaluar la ILC. Los grupos de usuarios de LC se asociaron significativamente ($p = 0.008$) con la puntuación del cuestionario CLDEQ-8 recodificada en tres categorías: ≤ 6 puntos, [7-12] puntos y ≥ 13 puntos (árbol de decisión en la Figura 4). Esto indica que la progresión de las fases de la ILC está directamente relacionada con un aumento de la sintomatología. El grupo leve mostró un valor mediano de CLDEQ-8 de 12 el cual se incrementó significativamente hasta 14,5 para los usuarios de LC que se encontraban en una fase severa ($p = 0,095$; Tabla 2). Este hallazgo está en consonancia con lo encontrado en la literatura, que identifica a un usuario de LC como sintomático si su puntuación final en el cuestionario CLDEQ-8 es igual o superior a 12.⁶ Sin embargo, para puntuaciones de 7-12 los usuarios de fase leve son clasificados por el cuestionario CLDEQ-8 como asintomáticos en nuestro estudio. Esto puede deberse al tamaño de la muestra que solo comprende 8 usuarios de LC y a que el cuestionario CLDEQ-8 solo discrimina entre usuarios sintomáticos y asintomáticos, con lo cual no es sensible a detectar los usuarios sintomáticos leves. Por lo que se sugiere ampliar el estudio para confirmar los resultados anteriores.

Por otra parte, el cuestionario CLDI no permitió discriminar si los usuarios de las LC se encontraban en una fase leve o severa ($p = 1,000$ en la Tabla 2). Por lo que parece no haber una relación entre la progresión de la ILC y el resultado del cuestionario CLDI. En este caso, existe una tendencia del CLDI a valorar como asintomáticos a usuarios considerados sintomáticos por el CLDEQ-8 y la progresión de la ILC. Resultados similares fueron obtenidos por Pedro Negro y colaboradores que encontraron que no existe un gran grado de concordancia entre los distintos cuestionarios desarrollados para detectar la ILC, lo que dificulta la intercambiabilidad entre ellos.²²

Evaluación clínica

Al analizar los resultados clínicos de los usuarios sometidos al estudio, se pudo comprobar que existe una correlación significativa entre lo obtenido por el CLDEQ-8 y el NIBUT con respecto al OD, no siendo de la misma forma para el CLDI. Este resultado podría estar relacionado con el hecho de las diferencias entre ambos cuestionarios, ya que otros autores han encontrado que existe baja intercambiabilidad entre ellos, ya que el CLDI puntúa como asintomático a ciertos usuarios que, por su parte, con el CLDEQ-8 serían sintomáticos.²²

Tal como se observa en la Tabla 3, los usuarios de las LC en fase leve tuvieron un valor mediano de NIBUT inferior al de los que se encontraban en fase severa, este hecho puede parecer contraintuitivo y podría deberse a la disparidad entre la población de los grupos

evaluados, de forma que para lograr un mayor entendimiento de esta problemática habría que ampliar el rango muestral de usuarios.

Muestras biológicas

El análisis de expresión génica de *PENK* y *NLRP3* por grupos de usuarios de LC mostró una disminución significativa ($p = 0.095$) en los niveles de expresión del gen *PENK* en la fase severa (12,62 Δ Ct) con respecto a la fase leve (9,42 Δ Ct) para un nivel de significación de 0.1 (Tabla 4). Cabe recordar que un valor mayor de Δ Ct significa menor expresión génica y viceversa.

De acuerdo con los resultados, como hemos mencionado, los usuarios en fase leve tienen mayor expresión de *PENK*. Este gen codifica para la proteína preproencefalina que da lugar a la formación de encefalinas que son péptidos opioides endógenos que producen analgesia. Este aumento de *PENK* podría ser la causa de que usuarios de fase leve no desencadenen ILC en comparación con los usuarios de fase severa que muestran bajos de *PENK*, lo que podría ser uno de los motivos de que sientan ILC. Estos resultados están de acuerdo con los encontrados en la literatura.^{23,24}

Por otra parte, el gen *NLRP3* (*NLR family pyrin domain containing 3*) está relacionado el inflamasoma que son complejos proteicos localizados en el citoplasma de las células, que actúan como sensores y son mediadores del desarrollo de la inflamación, algunos autores han demostrado la regulación al alza de la proteína NLRP3 en células de la superficie ocular de pacientes con ojo seco, sin embargo en este trabajo no se aprecian diferencias en la expresión de *NLRP3* entre los grupos del estudio, de forma que no se puede demostrar la asociación de este gen con las fases de la ILC.²⁵ Esto podría estar relacionado con el pequeño tamaño muestral.

Microscopía confocal

Por otra parte, los parámetros de la microscopía confocal no arrojaron diferencias entre las fases de la incomodidad ($p > 0.1$ en Tabla 5). Sin embargo, se encontró una correlación directa significativa entre el CLDEQ-8 y la densidad de células dendríticas del OI, y entre el CLDI y la densidad de células dendríticas del OD (Figura 4 y 5, respectivamente). Esto indica que los usuarios de LC que tienen mayor sintomatología ocular muestran una mayor densidad de células dendríticas. En la literatura podemos encontrar que un aumento de la densidad de células dendríticas puede ser producto a la irritación mecánica mantenida de la córnea en relación al LC, lo que podría traer aparejado la ILC.²⁶ Incluso en un estudio reciente, se demostró que el uso de LC en usuarios asintomáticos incrementaba significativamente la densidad de células dendríticas con respecto al grupo control.²⁷

Limitaciones

La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño muestral reclutado, el cual no permite alcanzar conclusiones sólidas. Para contrarrestar la falta de potencia, se decidió establecer el nivel de significación estadística en un 10%. No obstante, sería necesario ampliar el tamaño muestral y considerar un nivel de significación del 5%, para confirmar los resultados encontrados en este trabajo.

Por otro lado, únicamente se han analizado dos genes relacionados con dolor e inflamación, de forma que para poder caracterizar de manera eficaz cada una de las fases de la ILC sería necesario analizar más genes.

CONCLUSIONES

Los usuarios sometidos al estudio se lograron clasificar según las fases simplificadas de la ILC propuesto por nuestro grupo de investigación. Además, la relación positiva entre las fases y el cuestionario CLDEQ-8 refuerza la clasificación realizada en este trabajo.

El aumento de la expresión de *PENK* en los usuarios de LC en la fase leve en comparación con los usuarios de la fase severa, podría estar relacionada con que los usuarios que se enmarcan en esta fase leve no hayan avanzado a la siguiente fase de la ILC.

En el análisis de la microscopía confocal se encontró que los parámetros evaluados no presentan diferencias entre las fases de la ILC. Sin embargo, se observó una correlación positiva entre la puntuación de los cuestionarios CLDEQ-8 y CLDI con la densidad de células dendríticas. Esto podría indicar que los usuarios de LC que tienen mayor sintomatología ocular muestran una mayor densidad de estas células.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Tena MÁ, Martínez-Perez C, Villa-Collar C, Álvarez-Peregrina C. Long-term effect of contact lens wear: A citation network study. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022;45(1):101527. doi:10.1016/J.CLAE.2021.101527
2. Tahhan N, Naduvilath TJ, Woods C, Papas E. Review of 20 years of soft contact lens wearer ocular physiology data. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022;45(1):101525. doi:10.1016/J.CLAE.2021.101525
3. TFOS Taller Internacional sobre las molestias ocasionadas por las lentes de contacto: Resumen Ejecutivo www.arvo.org www.tearfilm.org Title sponsor. doi:10.1167/iovs.13-13212
4. Chalmers RL, Begley CG. Dryness symptoms among an unselected clinical population with and without contact lens wear. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2006;29(1):25-30. doi:10.1016/J.CLAE.2005.12.004
5. TFOS Dews Report of the Dry Eye Workshop - TFOS Dews Report - Report Of The Dry Eye Workshop - TFOS - Tear Film & Ocular Surface Society. Accessed June 14, 2023. https://www.tearfilm.org/dettreports-tfos_dews_report__report_of_the_dry_eye_workshop/7262_7251/eng/
6. Chalmers RL, Begley CG, Moody K, Hickson-Curran SB. Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 (CLDEQ-8) and opinion of contact lens performance. *Optometry and Vision Science*. 2012;89(10):1435-1442. doi:10.1097/OPX.0B013E318269C90D
7. Arroyo-del Arroyo C, Fernández I, López-de la Rosa A, Pinto-Fraga J, González-García MJ, López-Miguel A. Design of a questionnaire for detecting contact lens discomfort: the Contact Lens Discomfort Index. <https://doi.org/10.1080/0816462220211896945>. 2021;105(3):268-274. doi:10.1080/08164622.2021.1896945
8. Vincent SJ, Fadel D. Optical considerations for scleral contact lenses: A review. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2019;42(6):598-613. doi:10.1016/J.CLAE.2019.04.012
9. Ye X, Kang P, Peguda R, et al. A pilot study investigating the effect of extended contact lens wear on limbal and central corneal morphology. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022;45(1):101524. doi:10.1016/J.CLAE.2021.101524
10. Pucker AD, Jones-Jordan LA, Marx S, et al. Clinical factors associated with contact lens dropout. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2019;42(3):318-324. doi:10.1016/J.CLAE.2018.12.002

11. Insua Pereira E, Sampaio AP, Lira M. Effects of contact lens wear on tear inflammatory biomarkers. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022;45(5):101600. doi:10.1016/J.CLAE.2022.101600
12. Deng M, Li M, Liu L, et al. Proteomic profiling of human corneal stroma from long-term contact lens wearers reveals activation of inflammatory responses. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2023;46(3):101820. doi:10.1016/J.CLAE.2023.101820
13. Ramamoorthy P, Khanal S, J. Nichols J. Inflammatory proteins associated with contact lens-related dry eye. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022;45(3):101442. doi:10.1016/J.CLAE.2021.101442
14. Mickles C V., Kinoshita BT, Lam D, et al. The contact Lens risk survey to assess risk of soft contact lens-related inflammatory events. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2021;44(1):35-41. doi:10.1016/J.CLAE.2020.11.013
15. Marzo 2012 - Ediciones - Consejo General de Colegios de Ópticos-Optometristas. Accessed June 22, 2023. <https://www.cgcoo.es/ediciones/marzo-2012-2>
16. TFOS Contact Lens Report - TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort (CLD) - TFOS - Tear Film & Ocular Surface Society. Accessed June 14, 2023. https://www.tearfilm.org/dettreports-tfos_international_workshop_on_contact_lens_discomfort_cld/7260_7249/eng/
17. Chalmers RL, Begley CG, Moody K, Hickson-Curran SB. Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 (CLDEQ-8) and opinion of contact lens performance. *Optometry and Vision Science*. 2012;89(10):1435-1442. doi:10.1097/OPX.0B013E318269C90D
18. Meijering E, Jacob M, Sarria JCF, Steiner P, Hirling H, Unser M. Design and validation of a tool for neurite tracing and analysis in fluorescence microscopy images. *Cytometry Part A*. 2004;58A(2):167-176. doi:10.1002/CYTO.A.20022
19. Santodomingo Rubido J, Villa Collar C, Morgan P. Lentes de contacto adaptadas en España en 2021: comparación con otros países. *Gaceta de optometría y óptica oftálmica, ISSN 2173-9366, N° 577, 2022, págs 40-48*. 2022;(577):40-48. Accessed June 20, 2023. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8352195&info=resumen&idioma=SPA>
20. Lentes de contacto adaptadas en España en 2016 - Qvision. Accessed June 20, 2023. <https://www.qvision.es/blogs/patrizia-salvestrini/2017/03/17/lentes-de-contacto-adaptadas-en-espana-en-2016/>
21. Análisis de la variación a lo largo del día de la incomodidad con lentes de contacto. Accessed June 20, 2023. <https://1library.co/document/4zpm8rrz-analisis-variacion-largo-dia-incomodidad-lentes-contacto.html>

22. Pedro Negro J de. Estudio del acuerdo entre diferentes cuestionarios desarrollados para detectar la incomodidad con lentes de contacto. Published online 2019. Accessed June 20, 2023. <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/38385>
23. López-de la Rosa A, Fernández I, García-Vázquez C, Arroyo-del Arroyo C, González-García MJ, Enríquez-de-Salamanca A. Conjunctival Neuropathic and Inflammatory Pain-Related Gene Expression with Contact Lens Wear and Discomfort. *https://doi.org/10.1080/0927394820191690005*. 2019;29(3):587-606. doi:10.1080/09273948.2019.1690005
24. Nicolle P, Liang H, Reboussin E, et al. Proinflammatory Markers, Chemokines, and Enkephalin in Patients Suffering from Dry Eye Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2018, Vol 19, Page 1221. 2018;19(4):1221. doi:10.3390/IJMS19041221
25. Crooke A, Martínez-Alberquilla I, García-Montero M, Rico-del-Viejo L, Ruiz-Alcocer J, Madrid-Costa D. Impact of contact lens wear on NLRP3 gene expression: Implications for ocular frailty in middle-aged adults. *Exp Eye Res*. 2021;202:108356. doi:10.1016/J.EXER.2020.108356
26. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of langerhans cell density and distribution in the corneal epithelium of healthy volunteers and contact lens wearers. *Cornea*. 2007;26(1):47-54. doi:10.1097/ICO.0B013E31802E3B55
27. Lanza M, Barabino S, Yang W, et al. OPEN ACCESS EDITED BY Evaluation of corneal dendritic cell density and subbasal nerve density in contact lens wearers using IVCN: A systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2023;10:1149803. doi:10.3389/fmed.2023.1149803



ANEXO I

Consentimiento Informado

INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto:

Caracterización de las fases de la incomodidad en usuarios de lentes de contacto.

Centro:

Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada – Pº de Belén 17 47011 – Valladolid

Investigadores responsables:

Alberto López de la Rosa, Andrés Ángel Calderón García y Frank Ernesto Rodríguez Gómez.

Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

Está siendo usted invitado a participar en un estudio de investigación cuyo objetivo es evaluar el estado de la superficie ocular clínica y molecularmente en las diferentes fases de la incomodidad en pacientes con lentes de contacto. Los resultados de este estudio tienen como objetivo ayudar probablemente a diagnosticar y/o tratar de manera más precisa a los usuarios con incomodidad durante el uso de lentes de contacto.

Descripción de las visitas:

Este estudio se realizará un único día en una única visita cuya duración aproximada será de unahora. Las pruebas que se le realizarán se describen a continuación:

1. Se le pedirá que cumplimente unos cuestionarios sobre sus síntomas oculares.
2. Medida de la agudeza visual.
3. Tiempo de ruptura lagrimal no invasivo.
4. Recogida de una muestra de lágrima apoyando un capilar de vidrio en el canto externo del ojo.
5. Biomicroscopía de polo anterior completa: evaluación del estado de la superficie ocular con una lámpara de hendidura, y tras instilar fluoresceína.
6. Citología por impresión de la conjuntiva bulbar aplicando un pequeño fragmento de filtro en la conjuntiva bulbar bajo anestesia.
7. Microscopía confocal de la córnea central: técnica de contacto (a través de un medio de inmersión), y bajo anestesia, que realiza tomografías de las capas corneales a nivel celular.

Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como potencial donante de muestras, conozca varios aspectos importantes:

- A. Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.

- B. La donación de muestras es totalmente voluntaria.

- C. Se solicita su autorización para la toma y uso en investigación biomédica de muestras de lágrima y células superficiales de epitelio conjuntival. En dichas muestras se analizarán moléculas disueltas en la lagrima y expresión génica.

- D. Las muestras y los productos obtenidos de las mismas serán almacenados y custodiados en (colección de muestras biológicas indicada que el IOBA tiene dada de alta en el Registro Nacional de Biobancos: Investigación en Ciencias de la Visión (C.0001417), lugar designado para este fin por los Investigadores Principales del Estudio. Las personas responsables de la custodia son el Dr. Alberto López de la Rosa y Dr. Andrés Ángel Calderón García. La muestra quedará allí depositada de forma indefinida (siempre que no se haya consumido en su totalidad en el curso de los trabajos asociados a la misma). Si en dicho momento se propusiera el paso de las muestras a un Biobanco oficialmente reconocido, se le volverá a solicitar su consentimiento para ello.

- E. No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas y éstas no tendrán valor comercial. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

- F. Los datos personales serán tratados según lo dispuesto en la normativa que resulte de aplicación según el Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril, General de Protección de datos, y su normativa de datos personales de desarrollo tanto a nivel nacional como europeo.

- G. La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según la legislación vigente.

- H. Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el donante tendrá derecho de acceso, modificación, oposición, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con los investigadores principales. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad de los Investigadores Principales del Estudio. Dr. Alberto López de la Rosa y Dr. Andrés Ángel Calderón García. Para ejercer sus derechos puede ponerse en contacto con el delegado de protección de datos del Sacyl dpd@saludcastillayleon.es o dirigirse a la Agencia de Protección de Datos.
- I. Las muestras y/o la información clínica asociada a las mismas podrán ser utilizadas por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichas muestras y/o la información clínica asociada a las mismas podrán ser cedidas a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIm (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) Área de Salud Valladolid Este.
- J. La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

Estudio: Caracterización de las fases de la incomodidad en usuarios de lentes de contacto.

Yo, _____

(Nombre y apellidos del paciente ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con _____

(Nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para el fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales según lo recogido en la hoja de información al paciente que me ha sido entregada. Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

En calidad de:

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

Se entrega copia de este documento al paciente

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON LOS INVESTIGADORES PRINCIPALES)

Yo _____ revoco el
consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha _____

Firma:

ANEXO II**Cuestionario de salud****Nombre:****Fecha:****Hora:****NHC:****DATOS DEMOGRÁFICOS**

Fecha de nacimiento: ___/___/___

Edad:

Sexo:

 M F

Teléfono:

Email:

ANTECEDENTES y TRATAMIENTO SISTÉMICO:Si es mujer, ¿está tomando **anticonceptivos orales**? Si No tipo

Tiempo de uso:

Alergia (Si es estacional indique si actualmente está activa) /Intolerancia medicamentos:

ANTECEDENTES FAMILIARES OFTALMOLÓGICOS			
HISTORIA OFTALMOLÓGICA			
Patología relevante:	Fecha inicio:	Estado actual (Resuelto/Activo):	
TRATAMIENTO OFTALMOLÓGICO ACTUAL			
Medicación:	Dosis:	Indicación:	Fecha inicio:
CORRECCIÓN VISUAL ACTUAL			
Tipo: <input type="checkbox"/> H.Convencional <input type="checkbox"/> H.Silicona <input type="checkbox"/> RPG Tipo de Sistemas de mantenimiento: <input type="checkbox"/> Solución única <input type="checkbox"/> P.de hidrógeno <input type="checkbox"/> Jabón+Acondicionador <input type="checkbox"/> L.Enzimática		Horas de uso Hoy: Experiencia usando Lentes: Horas de uso: Días de Semana: Frecuencia de Reemplazo: Frecuencia Real: Material:	
Refracción de LC: OD: OI:			

Índica la situación con la que se sienta más identificado

- Utilizo las lentes de contacto cómodamente todo el tiempo que deseo
- Noto la presencia física de las lentes de contacto mientras las uso
- Noto incomodidad durante el uso de lentes de contacto al final del día
- He reducido las horas de uso diarias de lentes de contacto debido a la incomodidad
- He dejado de usar las lentes de contacto de forma temporal debido a la incomodidad

ANEXO III

Cuestionario *Contact Lens Dry Eye* (CLDEQ-8)Preguntas sobre INCOMODIDAD OCULAR:

Durante un día normal en las pasadas dos semanas, ¿**con qué frecuencia** sentiste incomodidad ocular mientras usabas tus lentes de contacto?

- 0 Nunca
- 1 Poco frecuente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frecuentemente
- 4 Constantemente

Cuando sientes incomodidad ocular, ¿**con qué intensidad** sientes esa incomodidad al final del periodo de uso de las lentes de contacto?

Poca			Mucha			
Nunca	Intensidad				Intensidad	
0	1	2	3	4	5	

Preguntas sobre SEQUEDAD OCULAR:

Durante un día normal en las pasadas dos semanas, ¿**con qué frecuencia** sentiste sequedad ocular mientras usabas tus lentes de contacto?

- 0 Nunca
- 1 Poco frecuente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frecuentemente
- 4 Constantemente

Cuando sientes sequedad ocular, ¿**con qué intensidad** sientes esa sequedad al final del periodo de uso de las lentes de contacto?

Poca			Mucha			
Nunca	Intensidad				Intensidad	
0	1	2	3	4	5	

Preguntas sobre VISIÓN VARIABLE, BORROSA:

Durante un día normal en las pasadas dos semanas, ¿**con qué frecuencia** sentiste que tu visión cambiaba entre claro y borroso mientras usabas tus lentes de contacto?

- 0 Nunca
- 1 Poco frecuente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frecuentemente
- 4 Constantemente

Cuando notas esa visión borrosa, ¿**cómo de evidente** es esa visión variable o borrosa al final del periodo de uso de las lentes de contacto?

Poca			Mucha			
Nunca	Intensidad				Intensidad	
0	1	2	3	4	5	

Pregunta sobre CERRAR TUS OJOS:

Durante un día normal en las pasadas dos semanas, ¿**con qué frecuencia** tus ojos te molestaron tanto que querías cerrar tus ojos?

- 0 Nunca
- 1 Poco frecuente
- 2 Ocasionalmente
- 3 Frecuentemente
- 4 Constantemente

Pregunta sobre RETIRAR TUS LENTES:

Durante un día normal en las pasadas dos semanas, ¿**con qué frecuencia** tus ojos te molestaron tanto que querías dejar de hacer lo que estuvieras haciendo y quitarte tus lentes de contacto?

- 1 Nunca
- 2 Menos de una vez por semana
- 3 Una vez por semana
- 4 Varias veces por semana
- 5 Una vez al día
- 6 Varias veces al día

ANEXO IV

Cuestionario *Contact Lens Discomfort Index* (CLDI)

El cuestionario *Contact Lens Discomfort Index* (CLDI) es un instrumento sencillo creado para establecer la presencia y grado de incomodidad ocular con el uso de lentes de contacto según la sintomatología del usuario.

Conteste a las siguientes preguntas marcando la casilla que mejor represente su respuesta.

1. Desde que usa estas lentillas ¿siempre las ha usado el mismo número de horas?
 - Ahora las uso más (0)
 - Sí, las uso igual (1)
 - Las uso menos porque lo prefiero o me lo han recomendado (1)
 - Ahora las uso menos porque me producen sequedad y/o incomodidad (2)

2. ¿Se pone estas lentillas tantas horas como desea o necesita?
 - Si (0)
 - No (1)

3. ¿Usa **HABITUALMENTE** el ordenador u otros dispositivos electrónicos (móvil, Tablet, TV...) con las lentillas puestas?
 - No (responda solo a la pregunta 4.1 y continúe con la 5) (0)
 - Si (responda solo a la pregunta 4.2 y continúe con la 5) (0)

- 4.1 Si no utiliza estas lentillas cuando usa el ordenador u otros dispositivos electrónicos (móvil, Tablet, TV...) ¿por qué motivo? (puede marcar varias opciones)
 - Porque no me apetece o no lo necesito (0)
 - Porque no veo bien o se me ponen los ojos rojos (1)
 - Porque me molestan o noto sequedad (1)

- 4.2 Si las utiliza con el ordenador ¿nota **HABITUALMENTE** incomodidad con las lentillas cuando usa el ordenador u otros dispositivos electrónicos?
 - No (0)
 - Si (1)

5. ¿Nota **HABITUALMENTE** problemas con estas lentillas en entornos secos (aire acondicionado o calefacción), con baja humedad o con viento?
 - No (0)
 - Si (1)

6. Conteste a la siguiente pregunta marcando la casilla (solo una casilla por síntoma) que mejor represente su respuesta. Durante un típico día de la pasada semana, ¿ha notado alguno de los siguientes síntomas?

	No, nunca lo he notado (0)	Sí, lo noto solo con las lentillas (1)	Sí, lo noto tanto con las lentillas como sin ellas (2)
Sequedad			
Incomodidad			

7. Durante un típico día de la pasada semana, ¿ha notado alguno de los siguientes síntomas tanto con estas lentillas como sin ellas? (puede marcar varias opciones)

- Ojo rojo (1)
- Picor (1)
- Mala visión (1)
- Ojo lloroso (1)
- No, ninguno (0)

8. Describa la incomodidad justo en el momento antes de quitarse estas lentillas

- Nada incómodo (0)
- Algo Incómodo (1)
- Incómodo (2)
- Muy incómodo (3)

9. Describa la satisfacción general con el uso de estas lentillas

- Muy satisfecho (0)
- Satisfecho (1)
- Nada satisfecho (2)