



Universidad de Valladolid



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

*Sensibilidad corneal y secreción de moléculas
inflamatorias en usuarios de lentes de contacto
hidrofílicas sintomáticos y asintomáticos*

Alberto López de la Rosa

Directores:

Dra. María Jesús González García

Dra. Amalia Enríquez de Salamanca Aladro

Máster en Investigación en Ciencias de la Visión 2012 / 2013



AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

Dña. **Amalia Enríquez de Salamanca Aladro** y Dña. **María Jesús González García** en calidad de tutores del alumno D. **Alberto López de la Rosa** del Máster en Investigación en Ciencias de la Visión, curso académico 2012 – 2013

CERTIFICAN haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado **“Sensibilidad corneal y secreción de moléculas inflamatorias en usuarios de lentes de contacto hidrofílicas sintomáticos y asintomáticos”** y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de Septiembre.

En Valladolid a 28 de Agosto de 2013

Vº Bº

Fdo.: Dra. Amalia Enríquez de Salamanca
El/La Tutor/a

Vº Bº

Fdo.: Dra. M^a Jesús González García
El/La Tutor/a

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN.....	3
1. INERVAIÓN CORNEAL.....	3
2. SENSIBILIDAD CORNEAL	4
3. MEDIDA DE LA SENSIBILIDAD CORNEAL	5
4. MOLÉCULAS INFLAMATORIAS EN LA PELÍCULA LAGRIMAL	7
JUSTIFICACIÓN.....	9
HIPÓTESIS.....	11
OBJETIVOS	11
MATERIALES Y MÉTODOS	12
1. TIPO DE ESTUDIO.....	12
2. MUESTRA.....	12
3. EVALUACIÓN CLÍNICA DE SUJETOS Y TOMA DE MUESTRA.....	13
4. ANÁLISIS DE NIVELES DE CITOQUINAS Y MMP-9 EN LÁGRIMA	17
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
RESULTADOS	20
1. GRUPO MUESTRAL	20
2. UMBRALES DE SENSIBILIDAD CORNEAL	22
3. NIVELES DE CITOQUINAS Y MMP-9 EN LÁGRIMA.....	24
4. CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES MEDIDAS	26
DISCUSIÓN.....	29
1. GRUPO MUESTRAL	29
2. UMBRALES DE SENSIBILIDAD CORNEAL	30
3. NIVELES DE CITOQUINAS Y MMP-9 EN LÁGRIMA.....	32
4. CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES MEDIDAS	33
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXO I	42
ANEXO II	46
ANEXO III	49
ANEXO IV	52
ANEXO V	54
ANEXO VI.....	56

ABREVIATURAS

AV: Agudeza visual.

CLDEQ: Cuestionario "*Contact lens dry eye questionnaire*".

Dp: Dioptrías.

EEM: Error estándar de la media.

EGF: Factor de crecimiento epidérmico.

FKN: Fractalquina.

IL: Interleuquina.

LC: Lentes de contacto.

LCH: Lentes de contacto hidrofílicas.

M: Media aritmética.

MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos 1.

MMP-9: Metaloproteinasa de matriz extracelular 9.

NLC: No usuarios de lentes de contacto.

OD: Ojo derecho.

OSDI: Cuestionario "*Ocular surface disease index*".

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa.

ULC: Usuarios de lentes de contacto (asintomáticos y sintomáticos)

ULCA: Usuarios de lentes de contacto asintomáticos.

ULCS: Usuarios de lentes de contacto sintomáticos.

RESUMEN

Propósito: El objetivo de este estudio ha sido encontrar diferencias en la sensibilidad corneal y los niveles de citoquinas en lágrima en usuarios de lentes de contacto hidrofílicas asintomáticos y sintomáticos.

Materiales y Métodos: Se reclutaron 47 pacientes portadores de lentes de contacto (LC) hidrofílicas, 23 asintomáticos y 24 sintomáticos en función del cuestionario CLDEQ, así como un grupo no portadores de lentes de contacto, (n=19). Se evaluaron mediante estesiometría con el estesiómetro de gas de Belmonte los umbrales de sensibilidad corneal mecánica, térmica al calor, térmica al frío. Se recogió por capilaridad una muestra de 4 μ l de lágrima en el que se analizaron los niveles de las citoquinas EGF, fractalquina (FKN), interleuquina (IL)-10, IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α , y de la metaloproteinasas (MMP)-9 mediante tecnología XMAP en un Luminex 100. Los grupos se han analizado comparando, por un lado, No usuarios y usuarios de LC; y por otro, no usuarios de LC, usuarios de LC asintomáticos y usuarios de LC sintomáticos. También se han llevado a cabo estudios de correlaciones entre las distintas variables medidas.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos para ninguna de las variables medidas. Se encontraron las siguientes correlaciones significativas: en el grupo sujetos no usuarios de LC correlaciona positivamente el umbral mecánico con EGF ($p < 0,01$), el umbral al calor con el cuestionario OSDI ($p < 0,05$), y el umbral al frío con IL-8 ($p < 0,05$), y negativamente el umbral mecánico con el umbral al calor ($p < 0,05$) y con el cuestionario OSDI ($p < 0,01$); en el grupo de usuarios de LC (teniendo en cuenta asintomáticos y sintomáticos) correlaciona negativamente el umbral mecánico con el umbral al calor ($p < 0,05$) y el cuestionario OSDI con EGF ($p < 0,05$); y dentro de estos, en el grupo de usuarios de LC asintomáticos correlaciona negativamente el cuestionario OSDI con EGF ($p < 0,05$).

Conclusiones: No se han encontrado diferencias en la sensibilidad corneal mecánica y térmica, calor y frío, ni en las secreciones de moléculas inflamatorias tales como EGF, FKN, IL-10, IL-1RA, IL-6, IL-8, MCP-1 y MMP-9 entre no usuarios y usuarios de LC en condiciones basales (al menos 24h sin porte de LC), ni entre no usuarios, usuarios de LC asintomáticos y usuarios de LC sintomáticos. Se requieren más estudios para comprender mejor la sensibilidad corneal y secreción de moléculas inflamatorias de la película lagrimal durante el porte de LC en estos grupos de usuarios de LC.

INTRODUCCIÓN

La córnea es la estructura más importante de la superficie ocular, cuya función principal consiste en transmitir y refractar los rayos de luz que entran en el ojo.¹ La córnea está formada por 6 capas,² las cuales carecen de vasos sanguíneos para mantener su transparencia,^{1,2} sin embargo, es uno de los tejidos más densamente inervados del cuerpo.³ Se encuentra recubierta por una capa mucoacuosa denominada película lagrimal.⁴ La película lagrimal está formada por una mezcla de mucinas, lípidos, proteínas, lipoproteínas y glucoproteínas, que sirven para lubricar y proteger la superficie ocular y suministrar una superficie refractiva lisa.⁴ Tiene un grosor estimado de 34 a 45 micrómetros,⁴ y un volumen de 6 a 7 microlitros.⁵ La salud de la superficie corneal y el balance de este sistema lacrimal juegan un importante papel en el mantenimiento del confort, salud y calidad óptica del ojo.^{6,7} Existen situaciones donde esto se puede ver afectado, como el uso de lentes de contacto (LC), y que pueden ver comprometida la salud de la superficie ocular.^{8,9}

1. Inervación corneal

La córnea es uno de los tejidos más densamente inervados.^{3,10} Se calcula que en la córnea hay una inervación sensitiva de 300 a 600 veces superior que la de la piel.³ La mayoría de las fibras nerviosas de la córnea son en origen sensoriales y provienen de la rama oftálmica del nervio trigémino (V par),^{10,11} sin embargo, en algunos casos la córnea inferior recibe inervación del brazo maxilar del trigémino.^{12,13} Se han encontrado córneas mamíferas que reciben inervación de la parte superior del ganglio cervical,^{14,15} y una modesta inervación del ganglio ciliar,^{15,16} sin embargo, no está claro que la córnea humana reciba estos tipos de inervación.¹⁴⁻¹⁶

La mayoría de la inervación en la córnea humana (Imagen 1) proviene de la esclera o cuerpo ciliar, cuyos paquetes nerviosos penetran a través del limbo esclerocorneal en un patrón radial distribuidos por toda la circunferencia.¹⁷⁻¹⁹ Estos paquetes nerviosos pierden la envoltura de mielina en el interior de la córnea para mantener la transparencia.^{10,17} Inmediatamente después de entrar, cada brazo se divide en brazos progresivamente más pequeños lo que forma un plexo moderadamente denso en el interior del estroma, llamado plexo medio-estromal¹⁷⁻¹⁹ Este plexo ocupa aproximadamente la mitad anterior del estroma, siendo más denso en la periferia corneal que en la parte central, mientras que en la mitad posterior de la córnea resulta extraño que aparezcan nervios.¹⁷⁻¹⁹ Algunos de estos nervios tienen terminaciones libres en el estroma, sin embargo, la gran mayoría continúan su

recorrido hacia la superficie corneal, hasta colocarse inmediatamente inferior a la membrana de Bowman, dónde forman el plexo sub-epitelial.^{17,18} Las fibras de este plexo dan lugar a algunas terminaciones libres en esta capa, mientras que la mayor parte de ellas continúan su recorrido y penetran la membrana de Bowman para introducirse en el epitelio corneal.^{17,18} Una vez en el interior del epitelio corneal, los brazos se sitúan próximos a la capa basal del epitelio y discurren paralelos a la superficie corneal formando el plexo sub-basal.¹⁷⁻¹⁹ Estos nervios originan terminaciones libres distribuidas uniformemente por todas las capas del epitelio.¹⁷⁻¹⁹ El plexo sub-basal se dispone en un patrón en espiral con su centro aproximadamente 1-2 mm inferior y nasal al ápex corneal, del que se ha encontrado que puede converger tanto en sentido horario como antihorario.¹⁷⁻¹⁹

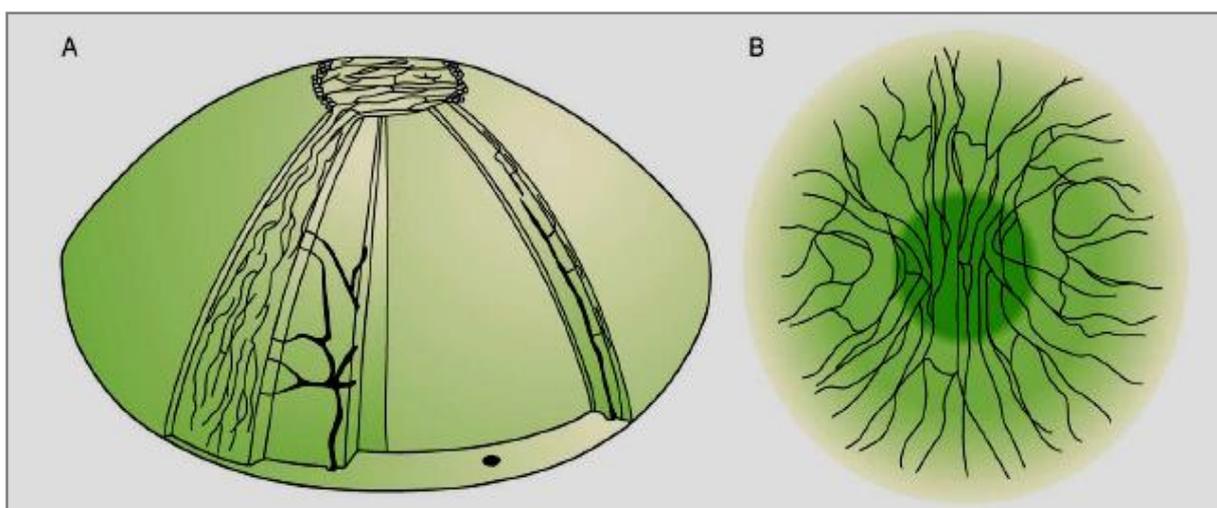


Imagen 1: La imagen de la izquierda (A) muestra la distribución de los nervios en el estroma en la córnea humana. La imagen de la derecha (B) muestra la orientación de los nervios vista la córnea de frente. Imagen recogida de: Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function. Exp Eye Res. 2003;76:521-42.

2. Sensibilidad corneal

Gracias a las nuevas técnicas que existen para evaluar la córnea podemos estimar la densidad de nociceptores que hay en el plexo sub-basal, sin embargo, hay controversia entre unos estudios y otros. Existen estudios que aportan una densidad aproximada de 7.000 nociceptores/mm²,¹⁰ mientras que otros refieren cantidades mucho más modestas comprendidas entre 525 y 605 nociceptores/mm².^{18,19} Esta controversia se cree que puede ser debida al método utilizado para su medida, en cualquier caso, encontramos una gran densidad de nociceptores en la superficie corneal. Estos nociceptores corneales se pueden clasificar de dos maneras. El primero de ellos, los divide como A-δ (axón finamente mielinizado) y tipo C (no mielinizados), dependiendo del tamaño y presencia de una envoltura

de mielina en el axón, reflejando también esta división la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos siendo mucho mayor en los axones de tipo A- δ .²⁰⁻²² La segunda clasificación los divide en tres tipos dependiendo de la función de estas fibras. Atendiendo a estas dos clasificaciones, encontramos que el 20% de ellas, llamadas mecanosensoriales, son del tipo A- δ y sólo responden a fuerzas mecánicas.^{21,22} Aproximadamente el 70% de las fibras, nombradas polimodales nociceptivas, cuya mayoría son del tipo C y activadas tanto por fuerzas mecánicas, sustancias irritantes, temperaturas extremas, como por mediadores inflamatorios endógenos.^{21,22} Por último, otra categoría de fibras nerviosas de la córnea, que representan al 10% de la población total, son las fibras “frías”, correspondientes tanto a tipos A- δ como tipo C, y aumentan su actividad cuando la temperatura corneal disminuye.^{21,22}

3. Medida de la sensibilidad corneal

La medida de la sensibilidad corneal es importante en nuestros días por el impacto en la superficie ocular de determinadas condiciones o enfermedades como el ojo seco,²³ la diabetes,²⁴ el queratocono,²⁵ cirugías oculares,²⁶ el uso de LC²⁷ o la aplicación de medicamentos.²⁸

El primer método de medida de la sensibilidad corneal fue introducido en 1894 por Von Frey,²⁹ y consistía en usar pelo de caballo para presionar contra la superficie corneal, que podía cuantificarse según el calibre y longitud de éste. Boberg-Ans,³⁰ en 1955, adaptó esta técnica a un instrumento, fabricando el primer estesiómetro de contacto, en el cual se aplicaba el estímulo mecánico usando hilos de nailon de diferente grosor y longitud para presionar la córnea. En 1960, Cochet y Bonnet³¹ perfeccionaron este instrumento, el cual se convirtió en el estesiómetro estándar de uso clínico y que continúa usándose aún en la actualidad. Posteriormente, se desarrollaron otros estesiómetros de contacto^{32,33} que utilizaban el mismo método, pero el estesiómetro de Cochet y Bonnet siguió siendo más popular. Sin embargo, este método tiene muchos inconvenientes, entre ellos que es un método invasivo, que el mínimo estímulo ejercido puede ser supraumbral, pacientes aprensivos pueden influir en el resultado por ser un estímulo visible, la humedad y la temperatura influyen en la curvatura y peso del filamento, y el entrenamiento y la repetibilidad de este método pueden ser difíciles.^{33,34}

El primer estesiómetro no invasivo fue desarrollado en 1989 por Brennan NA et al.³⁵ Este estesiómetro utilizaba un láser de dióxido de carbono para estimular la superficie corneal, el cual además, incorpora por primera vez la posibilidad de medir la sensibilidad química, además de la sensibilidad mecánica. En 1996, Murphy et al.³⁶ desarrollaron otro estesiómetro

no invasivo denominado NCCA (*Non-Contact Corneal Aesthesiometer*), el cual estimulaba los nervios de la córnea mediante la liberación de un pulso de aire controlado, en este caso únicamente medía el umbral mecánico. Posteriormente, en 1999, Belmonte et al.³⁷ desarrollaron el estesiómetro de gas (Imagen 2), el cual además de medir el umbral mecánico, también incluía la posibilidad de medir el umbral químico, y dos años más tarde, el umbral térmico al calor y al frío.³⁸

El estesiómetro de gas de Belmonte consta de una unidad central y un cabezal.^{37,38} La unidad central está conectada a dos bombonas, las cuales contienen aire medicinal y CO₂ (99.8% de pureza) respectivamente.^{37,38} En el interior de esta unidad central se realiza la mezcla de gases y se controla la temperatura, a través de unos reguladores, lo que permite obtener proporciones controladas de aire medicinal y CO₂ a la temperatura deseada.^{37,38} El cabezal del estesiómetro descansa sobre un soporte adaptado a la lámpara de hendidura, y durante el estímulo se sitúa a una distancia de 5 mm de la córnea, lo que provoca un área estimulado de 4 mm².^{37,38} Durante el estímulo, la unidad central envía la mezcla de gases al cabezal del estesiómetro que se expulsa a través de la sonda del cabezal, estimulando la superficie corneal durante el tiempo estipulado.^{37,38} Por tanto, el estesiómetro de gas permite la aplicación sobre la córnea de estímulos mecánicos mediante una fuerza de aire controlada (rango: 0–200 ml/min), de estímulos químicos reduciendo el pH de la superficie corneal con un flujo de aire y CO₂ (rango: 0-90% de CO₂),^{37,38} y de estímulos térmicos utilizando flujos de diferentes temperaturas (rango: ± 4°C).³⁸ Por consiguiente, permite la determinación de los umbrales de sensibilidad para estos diferentes tipos de estímulos, que nos aportan información sobre los diferentes tipos de fibras sensoriales.^{37,38}



Imagen 2: Se muestra la unidad central del estesiómetro de gas (imagen de la izquierda) que se encuentra conectado al cabezal que lanza el estímulo de aire (imagen de la derecha). Este modelo se encuentra en el Instituto de Oftalmología Aplicada (IOBA).

4. Moléculas inflamatorias en la película lagrimal

Numerosos estudios han demostrado la presencia en lágrima de moléculas inflamatorias, incluyendo (entre otras) citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento y metaloproteinasas.³⁹⁻⁵⁶ Las citoquinas son pequeñas proteínas solubles que son secretadas por una variedad de células inmunes y algunas no inmunes como los fibroblastos, células de Schwann y células epiteliales.^{39,40} Se clasifican como pro-inflamatorias, que son principalmente algésicas, y anti-inflamatorias, que tienen propiedades analgésicas.³⁹⁻⁴¹ Estudios recientes con animales, fluidos corporales y tejidos humanos han revelado el papel crucial de las citoquinas en la iniciación y mantenimiento del dolor, indicando la existencia de un desequilibrio entre citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias en los lugares de inflamación.³⁹⁻⁴¹ De este modo, algunas citoquinas como IL-2 y TNF- α aparecen incrementadas en situaciones de dolor,⁴⁰ sin embargo, citoquinas con actividad inmunosupresora como IL-4 e IL-10 se ven disminuidas en este tipo de situaciones.^{40,41} Por otro lado, existe una correlación entre la intensidad al dolor en los lugares de inflamación y la presencia de diferentes citoquinas, como IL-6, IL-8 o MCP-1, cuyas concentraciones correlacionan directamente con la intensidad del dolor.⁴²

Además de las citoquinas, las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP) también pueden jugar un importante papel en la inflamación de la superficie ocular.⁴³ Estas moléculas son enzimas proteolíticas producidas por células epiteliales expuestas a estrés o irritación.⁴³ Entre todas ellas, la denominada MMP-9 se considera que puede servir como marcador de inflamación en la superficie ocular.^{44,45}

En la superficie ocular, estas moléculas han sido descritas en numerosos estudios en la película lagrimal de sujetos sanos (Imagen 3),⁴⁶ lo que sugiere que tienen una secreción basal en la lágrima. Sin embargo, hay condiciones adversas en las que una alteración de la película lagrimal y el epitelio corneal, activan vías que provocan una cascada de eventos inflamatorios, incrementando así la producción y liberación de citoquinas inflamatorias y otros mediadores, como metaloproteinasas de matriz.⁴⁷⁻⁴⁸ Algunas de estas condiciones en las que se describen secreciones de moléculas inflamatorias en la película lagrimal significativamente alteradas son la blefaritis,⁴⁹ el ojo seco,^{50,51} algunas alergias,^{51,52} el queratocono⁵³ o el uso de LC.⁵⁴⁻⁵⁶

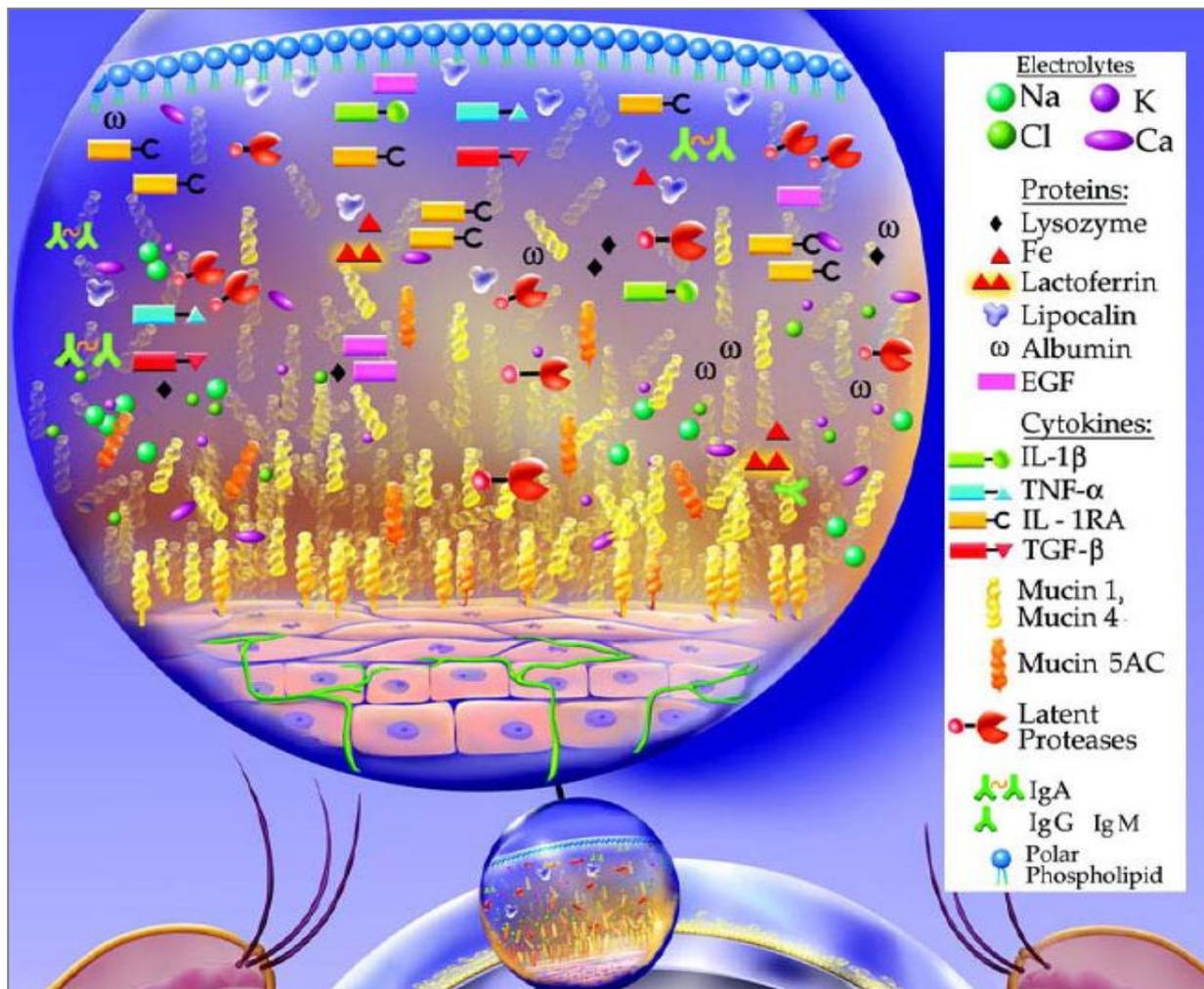


Imagen 3: La imagen muestra la película lagrimal y su composición, así como la capa de células más externa de la córnea (epitelio corneal). Imagen recogida de: Dry eye and Ocular Surface Disorders. Pflugfelder SC, Beuerman RW and Stern ME, eds. Marcel Dekker, Inc. New York, 2004.

JUSTIFICACIÓN

El uso de LC es un método alternativo para la corrección del error refractivo en ametropías y presbicia.^{57,58} Con el progresivo desarrollo de los diseños y materiales de LC, se ha producido un aumento de los usuarios de LC por todo el mundo.⁵⁸ Se estima que en el mundo Occidental existen más de 100 millones de usuarios de LC.⁵⁹ Sin embargo, muchos de estos usuarios pueden referir síntomas de escozor, quemazón, picor, sensibilidad a la luz, o visión borrosa, los cuales limitan la calidad de vida.^{60,61} Hay estudios que reportan que aproximadamente el 50% de estos usuarios tienen síntomas de sequedad o incomodidad durante el uso de LC.^{62,63} Richdale et al, en un estudio con 730 sujetos, de los cuales 453 eran o habían sido usuarios de LC, aportan que un 26% de estos usuarios de LC estaban insatisfechos con sus LC, mientras que un 24% había cesado el uso de LC de forma permanente.⁶⁴ Las causas más comunes para interrumpir el uso de LC son síntomas de incomodidad y sequedad,⁶⁴⁻⁶⁶ cuyos síntomas son similares a los encontrados en los pacientes con el síndrome de ojo seco, lo que lleva a que esta condición sea llamada “ojo seco inducido por el uso de lentes de contacto”.^{66,67} Desafortunadamente, es universalmente reconocido que las relaciones entre los síntomas y los signos clínicos en el síndrome de ojo seco no están bien correlacionadas, especialmente en ojo seco de leve a moderado.^{68,69}

Actualmente se han desarrollado pruebas clínicas que parecen capaces de predecir qué usuarios de LC pueden desarrollar síntomas,⁷⁰⁻⁷² como la presencia de *Lid Wiper Epitheliopathy* (LWE) o *Lid Parallel Conjunctival Folds* (LIPCOF) que relacionan signos clínicos observados a lámpara de hendidura con el ojo seco inducido por el uso de LC.^{70,71} Por otro lado, Glasson et al diseñaron cuatro fórmulas utilizando diferentes variables o pruebas clínicas que miden el volumen y/o estabilidad de la película lagrimal, con el fin de desarrollar un método que permita detectar de manera precoz a futuros usuarios de LC que puedan llegar a ser sintomáticos.⁷²

La sensibilidad ocular es uno de los factores que se modifica en los usuarios de LC, viéndose reducida porque el uso de LC afecta al funcionamiento de los nervios sensoriales de la superficie ocular.⁷³⁻⁷⁶ En el pasado se creía que esto era provocado por la hipoxia que induce el uso de LC.^{74,75} Más recientemente, un estudio revela que también existen cambios en la sensibilidad ocular con el porte de LC de elevada permeabilidad al oxígeno, lo que reduce considerablemente la hipoxia, y sugiere que se debe a la estimulación mecánica producida por la LC.⁷⁶

La película lagrimal también se ve afectada por el uso de LC, interfiriendo en la mayoría de sus funciones.^{47,77,83} La presencia de una LC divide la película lagrimal en pre-lente y post-

lente, lo que disminuye el tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT), aumenta la evaporación de ésta,^{77,78} y a su vez conlleva un aumento de la osmolaridad.^{78,79} Estos factores generalmente implican síntomas de sequedad y la posibilidad de desarrollar ojo seco, estando también asociado un aumento de moléculas inflamatorias en la película lagrimal de este tipo de sujetos.^{47,49,80} Por otro lado, la estimulación mecánica de la superficie ocular debida a la presencia física de una LC, también puede ser responsable de la liberación de mediadores inflamatorios a la superficie ocular.^{81,82}

Con este estudio se pretende analizar la relación que puede haber en usuarios de LC entre los síntomas de intolerancia a las LC, la sensibilidad corneal y/o la presencia de determinados mediadores inflamatorios en lágrima que se han visto aumentados en pacientes con síndrome de ojo seco o están relacionados con la presencia de dolor.

HIPÓTESIS

Existen diferencias a nivel de sensibilidad corneal y/o secreción de citoquinas y metaloproteinasa 9 (MMP-9) entre usuarios y no usuarios de lentes de contacto hidrofílicas, y entre usuarios de lentes de contacto hidrofílicas con síntomas de discomfort ocular y asintomáticos. Además existe una correlación entre los valores de sintomatología, los niveles de citoquinas y MMP-9 en lágrima y los valores de los umbrales de sensibilidad.

OBJETIVOS

Objetivo general:

El objetivo general de este estudio es encontrar diferencias en los niveles de sensibilidad corneal y de niveles de citoquinas y MMP-9 en lágrima entre no usuarios y usuarios de LC y entre usuarios de LC hidrofílicas (LCH) asintomáticos y sintomáticos. Para ello, vamos a evaluar las diferencias que existen entre estos usuarios en la sensibilidad corneal mecánica y térmica, tanto al calor como al frío, y los cambios en las concentraciones de citoquinas y MMP-9 de la película lagrimal. Los hallazgos que encontremos nos permitirán relacionar signos y síntomas en dichos sujetos, aportando así nuevos conocimientos acerca de las posibles causas de intolerancia al uso de LC.

Objetivos específicos:

1. Determinar los umbrales de sensibilidad corneal mecánica y térmica (frío y calor) en sujetos no usuarios de LC, usuarios de LCH asintomáticos y usuarios de LCH sintomáticos y analizar las diferencias.
2. Determinar los niveles de citoquinas y MMP-9 en la lágrima de sujetos no usuarios de LC, usuarios de LCH asintomáticos y usuarios de LCH sintomáticos y analizar las diferencias.
3. Estudiar las correlaciones que existen entre la sintomatología, los niveles de citoquinas y MMP-9 en lágrima, y los umbrales de sensibilidad medidos en cada uno de los grupos.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio experimental, prospectivo y enmascarado. Este trabajo ha sido aprobado por el comité ético del Hospital Clínico de Valladolid y cumple los principios de la Declaración de Helsinki.

2. Muestra

Se seleccionaron sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión de este estudio, y que entendieran y firmaran el consentimiento informado (Anexo I). Se evaluaron los ojos derechos de todos los individuos. Todos los sujetos se dividieron en 3 grupos:

- Grupo 1: Sujetos no usuarios de lentes de contacto (NLC).
- Grupo 2: Usuarios de lentes de contacto asintomáticos (ULCA).
- Grupo 3: Usuarios de lentes de contacto sintomáticos (ULCS).

Los grupos 2 y 3 en conjunto, a su vez, forman el grupo de usuarios de lentes de contacto (ULC).

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión para el grupo 1:

- ✓ Sujetos mayores de 18 y menores de 45 años que entiendan y firmen el consentimiento informado.
- ✓ Refracción subjetiva en equivalente esférico comprendida entre -0,75 y -5,00 dioptrías (Dp) y astigmatismo subjetivo menor de -0,75 Dp. Agudeza visual (AV) binocular $\leq 0,00$ en escala logMAR en lejos ($\geq 1,0$ en escala decimal).
- ✓ Asintomáticos: *Ocular surface disease index* < 13 .
- ✓ No usuarios de LC.

Inclusión para el grupo 2:

- ✓ Sujetos mayores de 18 y menores de 45 años que entiendan y firmen el consentimiento informado.
- ✓ Refracción subjetiva en equivalente esférico comprendida entre -0,75 y -5,00 Dp y astigmatismo subjetivo menor de -0,75 Dp. AV binocular $\leq 0,00$ en escala logMAR en lejos.

- ✓ Usuarios habituales de LCH durante al menos 6 meses (mínimo 6 horas/día y 5 días/semana) y asintomáticos (*Contact Lens Dry Eye Questionnaire*).

Inclusión para el grupo 3:

- ✓ Sujetos mayores de 18 y menores de 45 años que entiendan y firmen el consentimiento informado.
- ✓ Refracción subjetiva en equivalente esférico comprendida entre -0,75 y -5,00 Dp y astigmatismo subjetivo menor de -0,75 Dp. AV binocular $\leq 0,00$ en escala logMAR en lejos.
- ✓ Usuarios de LCH durante al menos 6 meses y sintomáticos (*Contact Lens Dry Eye Questionnaire*).

Criterios de exclusión:

- × Cualquier cirugía del segmento anterior.
- × Enfermedades sistémicas que pudieran afectar a la superficie ocular.
- × Patología ocular activa de la superficie ocular.
- × Alteraciones de la visión binocular: estrabismos y ambliopías.
- × Uso de medicación habitual tópica ocular y sistémica, excepto lágrimas artificiales, desde tres meses antes del estudio.

3. Evaluación clínica de sujetos y toma de muestra

Previamente a la visita, los usuarios permanecieron 24 horas sin porte de sus LC y al menos 2 horas despiertos con el fin de evitar cambios corneales y así estandarizar las condiciones en la córnea.

- *Cuestionario de salud general y ocular*

El objetivo de este cuestionario (Anexo II) fue proporcionar información sobre la salud ocular y general con el objetivo de saber si el sujeto es candidato o no al estudio.

- *Medida de la Agudeza Visual*

Se tomó la AV monocular mediante el test ETDRS. El sujeto se ubicó a 4 metros del optotipo. La anotación se hizo en escala LogMAR, donde cada letra obtuvo un valor de 0,02.

- *Refracción*

Se realizó una refracción en los casos en los que el usuario no llegó a tener una AV de 0,00 LogMAR, con el objetivo de conocer con certeza su refracción y comprobar que cumplía los criterios de inclusión.

- *Cuestionario “Contact Lens Dry Eye Questionnaire” (CLDEQ) versión corta y española*

El Cuestionario CLDEQ⁸³ (Anexo III): fue desarrollado específicamente para usuarios de LC. El objetivo de realizar este cuestionario fue clasificar a los sujetos portadores de LC en asintomáticos o sintomáticos. El sujeto completó dicho cuestionario clasificando y valorando una serie de síntomas oculares relacionados con el porte de sus LC. Se utilizó la versión corta consistente en la valoración de la frecuencia e intensidad de sensación de sequedad ocular y sensibilidad a la luz con el porte de las LC. Finalmente, el cuestionario pregunta si el sujeto cree que tiene ojo seco mientras usa sus LC. El método para calcular la puntuación fue el siguiente:

Se asignó un valor de 0 a 5 según la frecuencia del síntoma. Si la respuesta fue “Nunca” le correspondió un valor 0 y si fue “Constantemente”, 5. Posteriormente se calculó la media de las respuestas de intensidad de cada síntoma. La puntuación final se calculó según el siguiente método:

Sequedad ocular = (Respuesta de frecuencia) X (media de intensidad) X 0.18

Sensibilidad a la luz = (Respuesta de frecuencia) X (media de intensidad) X 0.10

Cálculo de la puntuación: Sequedad ocular – Sensibilidad a la luz

El sujeto se consideró sintomático si...

- Respondió que tiene ojo seco y la puntuación obtenida fue >0.03
- Respondió que no cree o no sabe que tiene ojo seco y la puntuación fue >1.29

- *Cuestionario “Ocular Surface Disease Index” (OSDI) versión española*

El cuestionario OSDI⁸⁴ (Anexo IV) es una buena herramienta para documentar los síntomas de los pacientes con ojo seco. Ayuda a detectar cualquier tipo de ojo seco y su severidad, así como una rápida evaluación de la irritación ocular compatible con el ojo seco y su impacto en las funciones relacionadas con la visión.

El contenido de este cuestionario se refiere a sensaciones o síntomas oculares, y a tareas rutinarias, durante la semana anterior a la visita. Cada respuesta se valora de 0 a

4, de menos a más severidad respectivamente. Para las tareas rutinarias existe una casilla “no procede” en caso de no haber realizado dicha tarea.

Al término del cuestionario se suma el valor de todas las respuestas, se multiplica por 25 y se divide por el número total de respuestas contestadas, de este modo, se obtiene un resultado de 0 a 100, representando mayor discapacidad los valores más altos.

Esta herramienta está diseñada para valorar los síntomas del síndrome de ojo seco. En nuestro caso, se aplicó como medida de los síntomas de ojo seco en los sujetos NLC, y por otro lado, como medida de sintomatología durante el porte de las LC en los ULC. De este modo obtuvimos un valor cuantitativo, de 0 a 100, de la severidad de los síntomas de sequedad en condiciones normales para los sujetos NLC y durante el uso de las LC para el grupo de ULC.

- *Medida de la sensibilidad corneal*

Se utilizó el estesiómetro de gas de Belmonte. Se determinó el umbral corneal para la sensibilidad mecánica y térmica (calor y frío) en la córnea central del ojo derecho para cada usuario. Para ello, el cabezal del estesiómetro se situó sobre un soporte adaptado a la lámpara de hendidura, con un circuito cerrado de refrigeración con agua destilada. La distancia a la que se situó la salida de la sonda del cabezal respecto al área de incidencia de interés en el ojo del sujeto fue de 5 mm, provocando la estimulación de un área de 4 mm² de superficie. El tiempo de duración de cada estímulo se ajustó a 3 segundos. Los sujetos pudieron parpadear libremente durante la prueba, salvo en el instante previo a lanzar el estímulo, momento en el que se les pidió cerrar y mantener posteriormente abiertos los ojos durante los 3 segundos que dura el estímulo. Las mediciones fueron registradas en una hoja de recogida de datos (Anexo V).

Umbral mecánico

La sensibilidad mecánica se midió enviando al ojo un flujo controlado de aire medicinal, cuyo rango oscila entre 0 y 200 ml/min. Con el fin de no estimular la sensibilidad térmica, se mantuvo una temperatura constante del flujo de aire de 34 °C sobre la córnea, temperatura basal de ésta. Debido al cambio de temperatura que sufre el flujo desde el estesiómetro hasta la superficie corneal, la temperatura buscada se consiguió manteniendo en el estesiómetro una temperatura de 50 °C, calculado mediante la tabla I (Anexo VI). Entonces, para determinar el umbral mecánico se utilizó el método de niveles,³⁷ se comenzó enviando un estímulo de 10 ml/min, aumentando en pasos de 20

ml/min hasta que el sujeto refirió notar el estímulo. Posteriormente se redujo el flujo en pasos de 10 ml/min hasta que el sujeto dejó de notarlo. En este punto, se aumentó el flujo progresivamente en pasos de 5 ml/min hasta que el sujeto comenzó a notarlo de nuevo. El flujo de éste último estímulo, medido en ml/min fue considerado como el valor del umbral mecánico.

Umbral térmico (calor y frío)

Los umbrales de sensibilidad térmica, tanto al frío como al calor, se determinaron variando la temperatura del flujo de aire en el estesiómetro (rango 0 - 95,5 °C), lo que supone un flujo de incidencia en la superficie ocular entre 30 y 37,6 °C. Para no inducir estimulación mecánica se mantuvo el flujo de aire del estesiómetro mínimo 10 ml/min por debajo del valor del umbral mecánico previamente considerado para cada sujeto. El orden de medida de estos dos umbrales fue elegido usando una tabla de aleatorización.

- Calor: para la determinación del umbral térmico al calor se enviaron flujos de aire aumentando la temperatura del estesiómetro en pasos de 10 °C por encima de la considerada como basal (pasos de 0,8 °C sobre la superficie corneal) hasta que el sujeto refirió notar el estímulo. Posteriormente, se disminuyó la temperatura del estesiómetro en pasos de 5 °C (0,4 °C sobre la superficie corneal) hasta que el sujeto dejó de notarlo. A continuación se aumentó de nuevo la temperatura a la que se enviaba el estímulo en pasos de 1 °C (0,08 °C sobre la superficie corneal) hasta que el sujeto comenzó a notar de nuevo el estímulo. La diferencia de temperatura a la que se envió este último estímulo con respecto a la temperatura basal de la córnea, transformada a temperatura sobre la superficie corneal mediante la tabla I (Anexo VI), medido en °C fue considerada como el valor del umbral térmico al calor.
- Frío: para la determinación del umbral térmico al frío se enviaron flujos de aire disminuyendo la temperatura del estesiómetro en pasos de 10 °C por debajo de la temperatura fijada como basal (pasos de 0,8 °C sobre la superficie corneal) hasta que el sujeto refirió notar el estímulo. Posteriormente, se fue aumentando la temperatura del estesiómetro en pasos de 5 °C (0,4 °C sobre la superficie corneal) hasta que el sujeto dejó de notarlo. A continuación se hizo descender de nuevo la temperatura a la que se envió el estímulo en pasos de 1 °C (0,08 °C sobre la superficie corneal) hasta que el sujeto comenzó a notar de nuevo el estímulo. La diferencia de temperatura a la que se envió este último estímulo con respecto a la temperatura basal de la córnea, transformada a temperatura sobre la superficie corneal mediante la tabla I (Anexo VI), medido en °C fue considerada como el valor del umbral térmico al frío.

- *Recogida de lágrima para análisis de citoquinas y MMP-9*

La recogida de lágrima para el posterior análisis de citoquinas y MMP-9 fue efectuada en el ojo derecho de cada usuario, de manera no traumática mediante el uso de un capilar de 4 μ l “*Glass Capillary Micropipettes*” (Drummond, Sientific Co. ref. 1620401/4-000-0010. *VWR International, EE.UU*) colocado en el canto externo del párpado inferior con el ojo abierto y evitando en todo lo posible el lagrimeo reflejo. Inmediatamente después la muestra fue vertida a un tubo estéril conteniendo 16 μ l de *Milliplex® Cytokine Assay Buffer* frío, que fue conservado en un congelador a -80°C hasta la realización del análisis. La toma de muestras se realizó sin necesidad de instilar ningún fármaco o anestésico previamente.

4. Análisis de niveles de citoquinas y MMP-9 en lágrima

Los niveles de citoquinas y MMP-9 se determinaron usando la tecnología de X-MAP, mediante el uso de ensayos comerciales, y se analizaron en un Luminex IS-100 (Luminex Corporation, Autin TX. EE.UU). Se analizaron las citoquinas EGF, fractalquina (FKN), interleuquina (IL)-10, IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, MCP-1 y TNF- α , para lo cual se utilizó un kit de análisis *Milliplex Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel HCYTOMAG-60K*, 11-plex (Millipore, EEUU), y se realizó el análisis de la MMP-9 usando un kit de análisis *Milliplex Human MMP Panel 2 Magnetic Bead Panel HMMP2MAG-55K* (Millipore, EEUU).

Las muestras se midieron siguiendo el protocolo del fabricante ajustado a volúmenes de 10 μ l de muestra. Brevemente, 10 μ l de muestra se incubaron con microesferas recubiertas de anticuerpos específicos para cada citoquina o MMP-9 durante la noche a 4°C . Después del lavado se incubaron las microesferas con anticuerpos en cada caso anti-citoquinas o anti-MMP-9 humanas biotinilados, durante 1 hora, seguido por la incubación con estreptavidina-ficoeritrina durante 30 minutos. El análisis de concentración de citoquinas y MMP-9 se realizó usando el software “*Bead View Software*” (Upstate, Dundee, Reino Unido) en el cual se usaron curvas estándar, obtenidas a partir de muestras de concentración conocida de citoquinas y MMP-9 humanas recombinantes, para convertir las unidades de fluorescencia en concentración (pg/ml). En los casos en los que la concentración obtenida no llegó a alcanzar el mínimo detectable, se consideró como concentración de la muestra la concentración mínima detectable. Esta concentración mínima detectable para las citoquinas y MMP-9 se muestra en la siguiente tabla:

Molécula	EGF	FKN	IL-10	IL-1 β	IL-1RA	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	MCP-1	TNF- α	MMP-9
Mínimo detectable (pg/ml)	2,8	22,7	1,1	0,8	8,3	1,0	4,5	0,9	0,4	1,9	0,7	2,0

No obstante, aquellas moléculas cuyo porcentaje de detección fuera menor al 70% no fueron tenidas en cuenta a la hora del estudio estadístico, por considerarse que esta sustitución pudiera generar resultados sesgados.

5. Análisis estadístico

Los datos se almacenaron y analizaron usando el software: “*Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS para Windows).

Se comprobó la homogeneidad de la muestra en los diferentes grupos en cuanto a variables tales como la edad, el género y el momento del día en el que se realizó la visita. Para llevar a cabo dicha comprobación se utilizó el estadístico Chi-cuadrado. En los casos en los que el estadístico Chi-cuadrado encontró una diferencia estadísticamente significativa se realizó una comparación de las proporciones de columna mediante la prueba Z y se corrigieron los valores p para comparaciones múltiples utilizando el método de Bonferroni.

Previo al análisis de los signos y síntomas, con el objetivo de caracterizar nuestras muestras se realizó una prueba de normalidad a cada variable a analizar, para lo cual se utilizó el contraste de Shapiro-Wilk, y una prueba de igualdad de varianzas entre las variables a analizar usando el test de Levene.

En los casos en los que se dispuso de dos muestras, si éstas cumplen la hipótesis de normalidad se realizó el contraste t-Student, el cual nos ofrece dos valores, uno en caso de cumplir la hipótesis de igualdad de varianzas, y otro en caso contrario. En los casos en los que no se cumple la hipótesis de normalidad se utilizó el contraste no paramétrico U de Mann-Whitney si se cumple la hipótesis de igualdad de varianzas, mientras que se utilizó el test de Kolmogorov Smirnov en caso de no cumplir dicha hipótesis.

En los casos en los que fue requerido un análisis multivariante (más de dos muestras) si se cumplía la hipótesis de normalidad y de igualdad de varianzas se realizó el análisis de la varianza (ANOVA), si sólo se cumplía la hipótesis de normalidad se realizó el test de Welch, y si no se cumplía la hipótesis de normalidad se realizó la H de Kruskal-Wallis. En los casos en los que se encontró un valor estadísticamente significativo, se realizaron los pasos expuestos

en el párrafo anterior para analizar dos muestras y se corrigieron los valores p para comparaciones múltiples utilizando el método de Bonferroni.

Se estudiaron las correlaciones entre diferentes variables para los diferentes grupos del estudio, para lo cual se utilizó el estadístico Rho de Spearman. Dicho coeficiente indica la fuerza de la correlación mediante el valor absoluto y la dirección mediante el signo, cuyo rango de valores está comprendido entre -1 y +1.

En el estudio de las correlaciones en el grupo de usuarios de lentes de contacto se ha aplicado un factor de corrección en ambos sub-grupos, (asintomáticos y sintomáticos) con el objetivo de evitar falsas relaciones debidas a la existencia de dos grupos distintos. Para llevar a cabo esta corrección, cada uno de los datos en cada grupo fue normalizado restándole el valor de la media de su grupo correspondiente.

Valores de $p \leq 0,05$ se han considerado estadísticamente significativos. Todos los valores están expresados como la media \pm el error estándar de la media ($M \pm EEM$).

RESULTADOS

1. Grupo muestral

En este estudio se incluyeron un total de 66 sujetos, 27 hombres y 39 mujeres, en los cuales se evaluaron todos los ojos derechos (OD). La media de edad fue de $26,85 \pm 0,82$ años comprendidos entre los 18 y 45 años. La refracción esférica fue de $-2,53 \pm 0,15$ Dp, y el astigmatismo fue de $0,28 \pm 0,05$ Dp. La AV con corrección fue de $-0,07 \pm 0,01$ en escala logMAR. La temperatura de la sala en la que se realizaron las pruebas y se recogió la muestra de lágrima se mantuvo entre 16 y 17 °C y una humedad entre 50 y 60%. La tabla 1 muestra las características de los grupos de estudio.

		NLC	ULC	ULC	
				ULCA	ULCS
Sujetos incluidos		19	47	23	24
Media de edad (años)		$25,37 \pm 1,26$	$27,45 \pm 1,032$	$27,57 \pm 1,53$	$27,33 \pm 1,43$
Género	Hombre	17	10	12	5
	Mujer	30	9	11	19
Momento del día de visita y recogida de muestra	Mañana	17	8	9	8
	Tarde	30	11	14	16
Refracción OD (Dp)	Esfera	$-1,46 \pm 0,19$	$-2,96 \pm 0,16$	$-3,08 \pm 0,22$	$-2,84 \pm 0,24$
	Cilindro	$0,39 \pm 0,12$	$0,24 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,09$	$0,30 \pm 0,08$
AV OD (logMAR)		$-0,09 \pm 0,02$	$-0,06 \pm 0,01$	$-0,05 \pm 0,01$	$-0,06 \pm 0,01$
OSDI (Valor)		$6,01 \pm 0,93$	$16,65 \pm 1,67^*$	$11,17 \pm 1,80^*$	$21,90 \pm 2,35^*$
Años de uso de LC		-	$7,37 \pm 0,84$	$8,23 \pm 1,36$	$6,54 \pm 0,99$

Tabla 1. Características de los diferentes grupos del estudio. *. El valor del cuestionario OSDI se refiere a sintomatología mientras los usuarios portan sus lentes de contacto.

Estos sujetos se han dividido como 19 sujetos NLC y 47 ULC. Además, los ULC se han dividido en 2 grupos formados por 23 ULCA y 24 ULCS usando como criterio de división el cuestionario CLDEQ. Además, la sintomatología de estos dos grupos se cuantificó rellorando el cuestionario OSDI, encontrando valores significativamente mayores ($p < 0,001$) en los ULCS (Figura 1).

La visita de cada usuario se ha clasificado según el momento del día como “mañana” o “tarde” dependiendo de si la visita fue antes o después de las 2 pm respectivamente, de este modo,

han sido 25 sujetos los que completaron su visita por la mañana y 41 los que lo hicieron por la tarde.

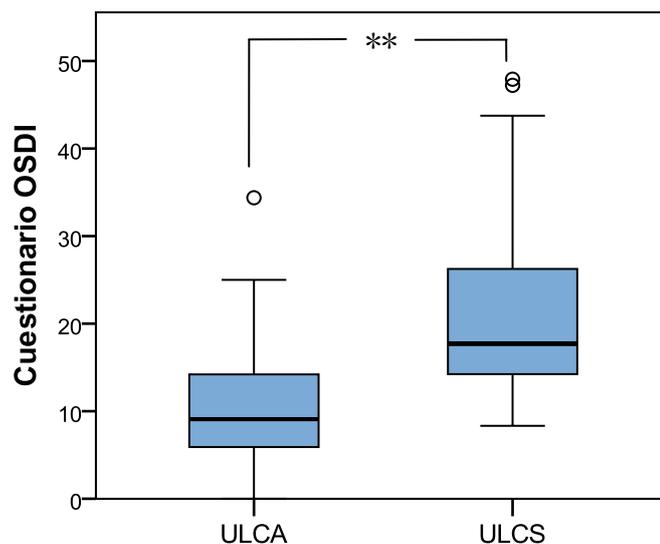


Figura 1. Diferencias en el valor del OSDI entre los grupos de usuarios de lentes de contacto asintomáticos (ULCA) y sintomáticos (ULCS). La línea horizontal interior de cada caja representa el valor mediana, los extremos inferior y superior representan los cuartiles 25 y 75, respectivamente, mientras que los bigotes inferior y superior representan los valores mínimo y máximo, a excepción de los valores atípicos que se muestran con un círculo. (**. $p < 0,001$, U de Mann-Whitney).

Se comprobó si existían diferencias significativas en la edad, el género o el momento del día de la visita entre los diferentes grupos. En primer lugar, se analizaron estas diferencias entre los grupos de NLC y ULC, en los cuales no hemos encontrado diferencias significativas. En segundo lugar, se comprobaron estas diferencias entre los grupos de NLC, ULCA y ULCS, en los cuales encontramos diferencias significativas en el género en el grupo de ULCS ($p < 0,05$) (Figura 2). No se han encontrado diferencias significativas en la edad o el momento del día en estos tres grupos del estudio.

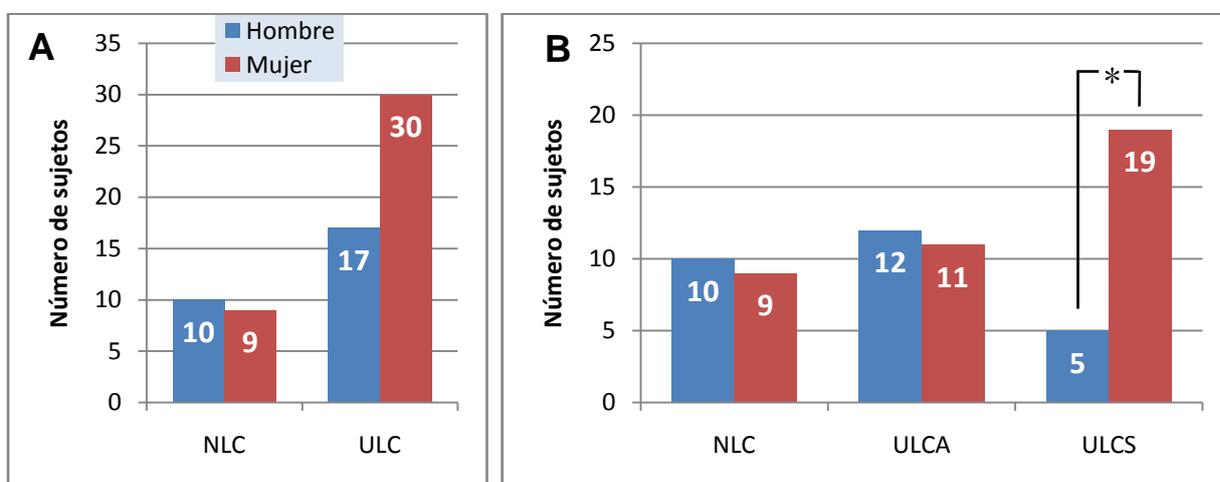


Figura 2. Distribución de hombres y mujeres en los grupos del estudio. El gráfico A compara no usuarios (NLC) y usuarios de LC (ULC). El gráfico B compara NLC, usuarios de LC asintomáticos (ULCA) y usuarios de LC sintomáticos (ULCS). (* $p < 0,05$, Prueba Z)

2. Umbral de sensibilidad corneal

Se analizó la sensibilidad corneal para los umbrales mecánico, térmico al calor y térmico al frío. El valor medio para el umbral mecánico fue de $125,00 \pm 4,92$ ml/min, para el umbral térmico al calor $1,47 \pm 0,12$ °C, y para el umbral térmico al frío $-2,38 \pm 0,11$ °C. Se muestran las medias de los umbrales de sensibilidad corneal atendiendo a los diferentes grupos del estudio en la Tabla 2.

	NLC	ULC	ULC	
			ULCA	ULCS
Umbral Mecánico (ml/min)	$115,26 \pm 8,89$	$128,94 \pm 5,87$	$125,43 \pm 10,08$	$132,29 \pm 6,37$
Umbral al Calor (°C)	$1,78 \pm 0,25$	$1,34 \pm 0,13$	$1,38 \pm 0,19$	$1,30 \pm 0,18$
Umbral al Frío (°C)	$-2,42 \pm 0,19$	$-2,36 \pm 0,14$	$-2,49 \pm 0,20$	$-2,24 \pm 0,19$

Tabla 2. Valores de sensibilidad corneal de los diferentes grupos del estudio.

No se han encontrado diferencias significativas para ninguno de los umbrales de sensibilidad corneal entre los grupos de NLC y ULC, sin embargo, se observa la tendencia a tener un umbral mecánico mayor y un umbral térmico al calor menor en los ULC respecto a los NLC (Figura 3). Tampoco se han encontrado diferencias significativas para ninguno de los umbrales de sensibilidad corneal entre los grupos de NLC, ULCA y ULCS, en cuyos valores parece que el umbral mecánico tiende a ser menor en NLC y mayor en ULCS respecto a LCA, y el umbral al calor tiende a ser mayor en NLC respecto a los otros dos grupos (Figura 3).

A fin de analizar si hubiera alguna diferencia en los valores de umbrales medidos en función del género (hombre/mujer), se han dividido los grupos atendiendo a esta característica. No se han encontrado diferencias significativas para ninguno de los umbrales de sensibilidad corneal entre los diferentes grupos del estudio ya sea en hombres o en mujeres.

Así mismo se dividieron los valores de umbrales medidos en función del momento del día (mañana/tarde) en que se midieron los umbrales de sensibilidad. No se han encontrado diferencias significativas para ninguno de los umbrales de sensibilidad corneal entre los diferentes grupos del estudio en ninguno de los momentos del día.

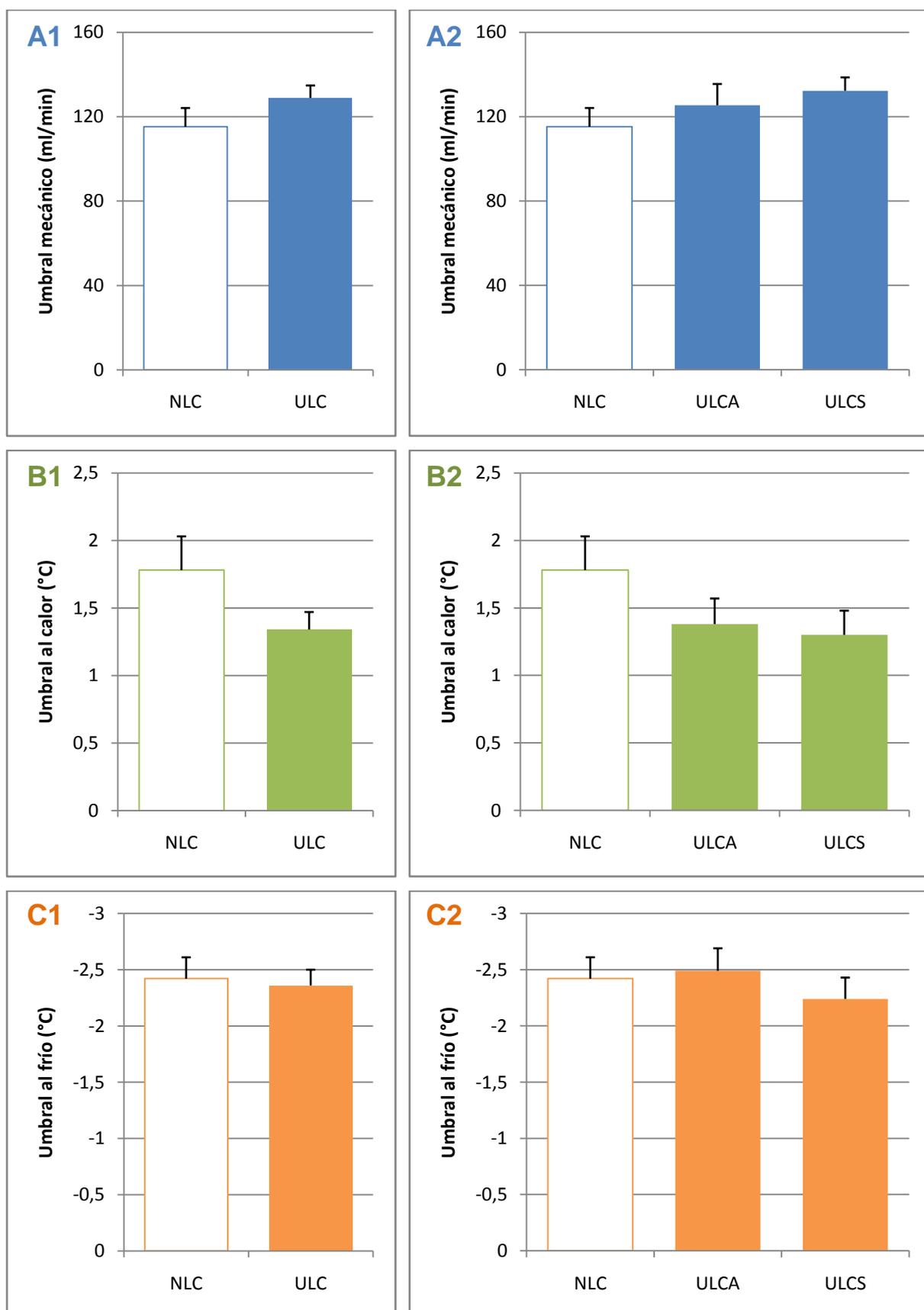


Figura 3. Umbrales de sensibilidad corneal de los diferentes grupos del estudio. Se muestran gráficamente las medias \pm el error típico de la media. Los gráficos A1 y A2 muestran los umbrales mecánicos, los B1 y B2 térmicos al calor, y los C1 y C2 térmicos al frío. Los gráficos A1, A2 y A3 comparan sujetos no usuarios de LC (NLC) con usuarios de LC (ULC), y los B1, B2 y B3 comparan sujetos (NLC), usuarios de LC asintomáticos (ULCA) y usuarios de LC sintomáticos (ULCS).

3. Niveles de citoquinas y MMP-9 en lágrima

Se analizaron los niveles en lágrima de 12 moléculas. De todas ellas, EGF, FKN, IL-10, IL-1RA, IL-6, IL-8 MCP-1 y MMP-9 se detectaron en más de un 70% de las muestras (Tabla 3 y Figura 4). En este grupo de moléculas aquellos valores no detectados fueron sustituidos por el mínimo detectable específico para cada molécula descrito en el kit de ensayo comercial. Las citoquinas IL-1 β , IL-2, IL-4 y TNF- α presentaron niveles de detección menores al 70% por lo que no fueron tenidas en cuenta a la hora del estudio estadístico.

Molécula	EGF	FKN	IL-10	IL-1 β	IL-1Ra	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	MCP-1	TNF- α	MMP-9
% detectado	97,06	100,00	72,06	47,06	100,00	66,18	26,47	83,82	100,00	100,00	58,82	84,48

Tabla 3. Porcentajes totales de detección de las diferentes moléculas en lágrima incluidas en el estudio; en color rojo los valores de detección por debajo del 70%. (FKN: Fractalquina)

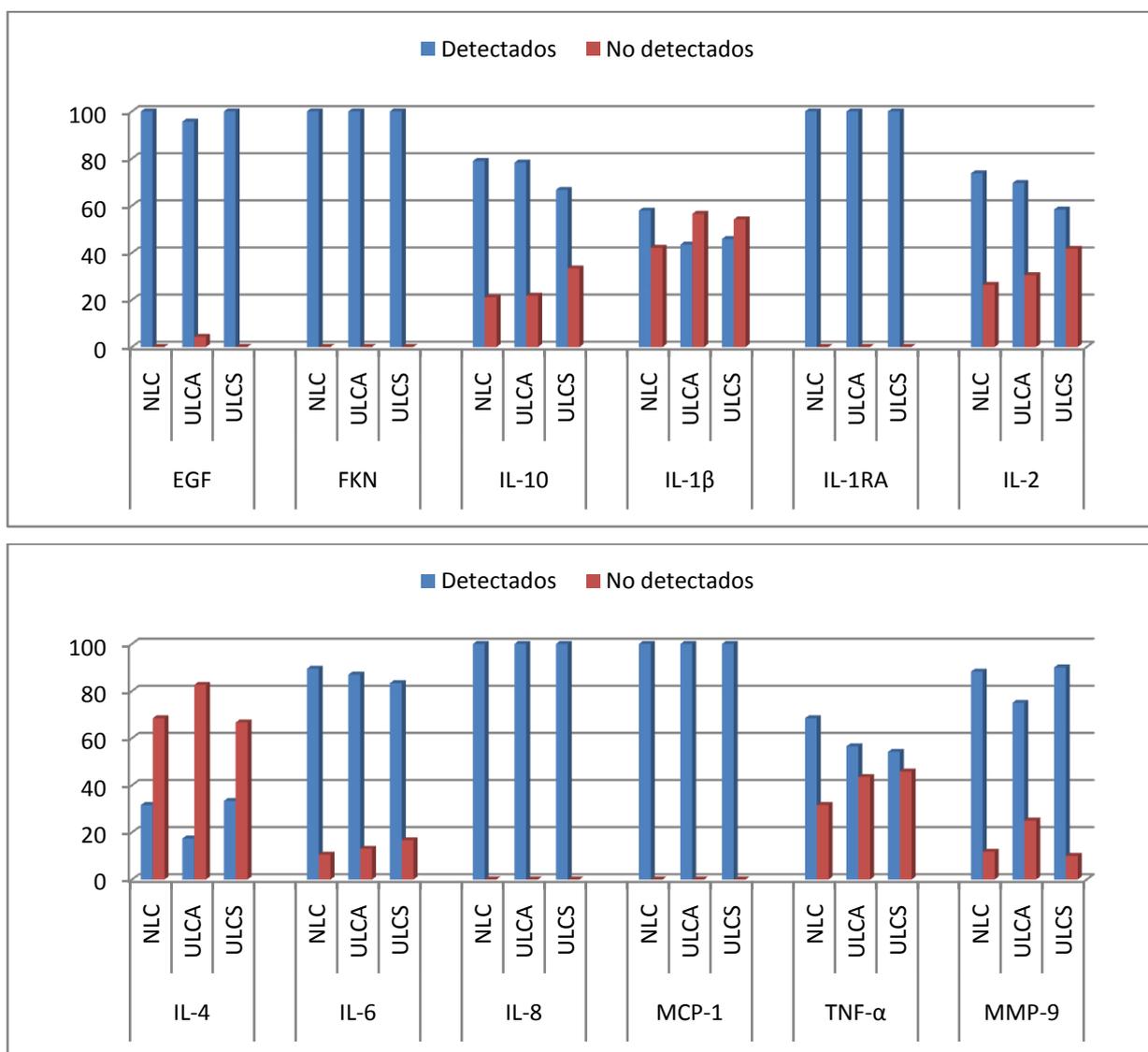


Figura 4. Porcentajes de detección de las diferentes moléculas incluidas en el estudio en cada grupo. (FKN: Fractalquina)

Las moléculas que han presentado un porcentaje mayor de 70% de detección y, por tanto, han sido incluidas en el análisis estadístico son EGF, FKN, IL-10, IL-1RA, IL-6, IL-8, MCP-1 y MMP-9. Se muestran las medias de dichas moléculas según el grupo de estudio al que pertenecen en la Tabla 4.

	NLC (pg/ml)	ULC (pg/ml)	ULC	
			ULCA (pg/ml)	ULCS (pg/ml)
EGF	1834,97 ± 256,85	1904,02 ± 215,08	1821,87 ± 224,33	1982,75 ± 366,75
FKN	2840,18 ± 1020,14	1385,17 ± 130,06	1133,67 ± 126,75	1605,23 ± 209,62
IL-10	438,23 ± 203,51	95,76 ± 49,77	135,35 ± 103,47	59,48 ± 14,41
IL-1RA	4765,61 ± 1724,69	2571,67 ± 509,76	3259,39 ± 951,23	1912,60 ± 386,99
IL-6	314,56 ± 153,67	161,55 ± 62,27	243,15 ± 125,29	83,35 ± 15,93
IL-8	389,81 ± 107,92	444,56 ± 162,05	235,25 ± 43,73	645,15 ± 312,30
MCP-1	1145,03 ± 667,80	1250,12 ± 406,73	1034,91 ± 339,60	1447,39 ± 721,32
MMP-9	765,96 ± 276,82	1053,96 ± 349,87	488,53 ± 200,00	1619,40 ± 654,58

Tabla 4. Niveles de las moléculas inflamatorias en lágrima en los diferentes grupos del estudio. (FKN: Fractalquina)

No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las moléculas entre NLC y ULC, si bien se observó que los niveles de FKN, IL-1RA, IL-10 y IL-6 tienden a ser mayores en los sujetos NLC frente a los ULC. (Figura 5). Tampoco se han encontrado diferencias significativas para ninguna de las moléculas entre los grupos NLC, ULCA y ULCS aunque se observó que los niveles de IL-1RA tienden a verse disminuidos en ambos grupos de LC, y dentro de este grupo, los valores parecen inferiores en los sujetos ULCS; mientras que IL-6 parece verse disminuida en ULCS; y las moléculas IL-8 y MMP-9 tienden a ser mayores en ULCS (Figura 5).

Al igual que en el caso de la comparación de los umbrales de sensibilidad, se compararon los niveles de citoquinas y MMP-9 en lágrima entre grupos dividiendo los sujetos de acuerdo al género (hombre/mujer). No se han encontrado diferencias significativas para ninguna de las moléculas inflamatorias entre los diferentes grupos del estudio ya sea en hombres o en mujeres.

Los grupos también se han dividido de acuerdo al momento del día en el que se realizó la visita, de tal manera que se analizaron el grupo mañana y el grupo tarde por separado. No se han encontrado diferencias significativas para ninguna de las moléculas entre los diferentes

grupos del estudio en ninguno de los momentos del día.

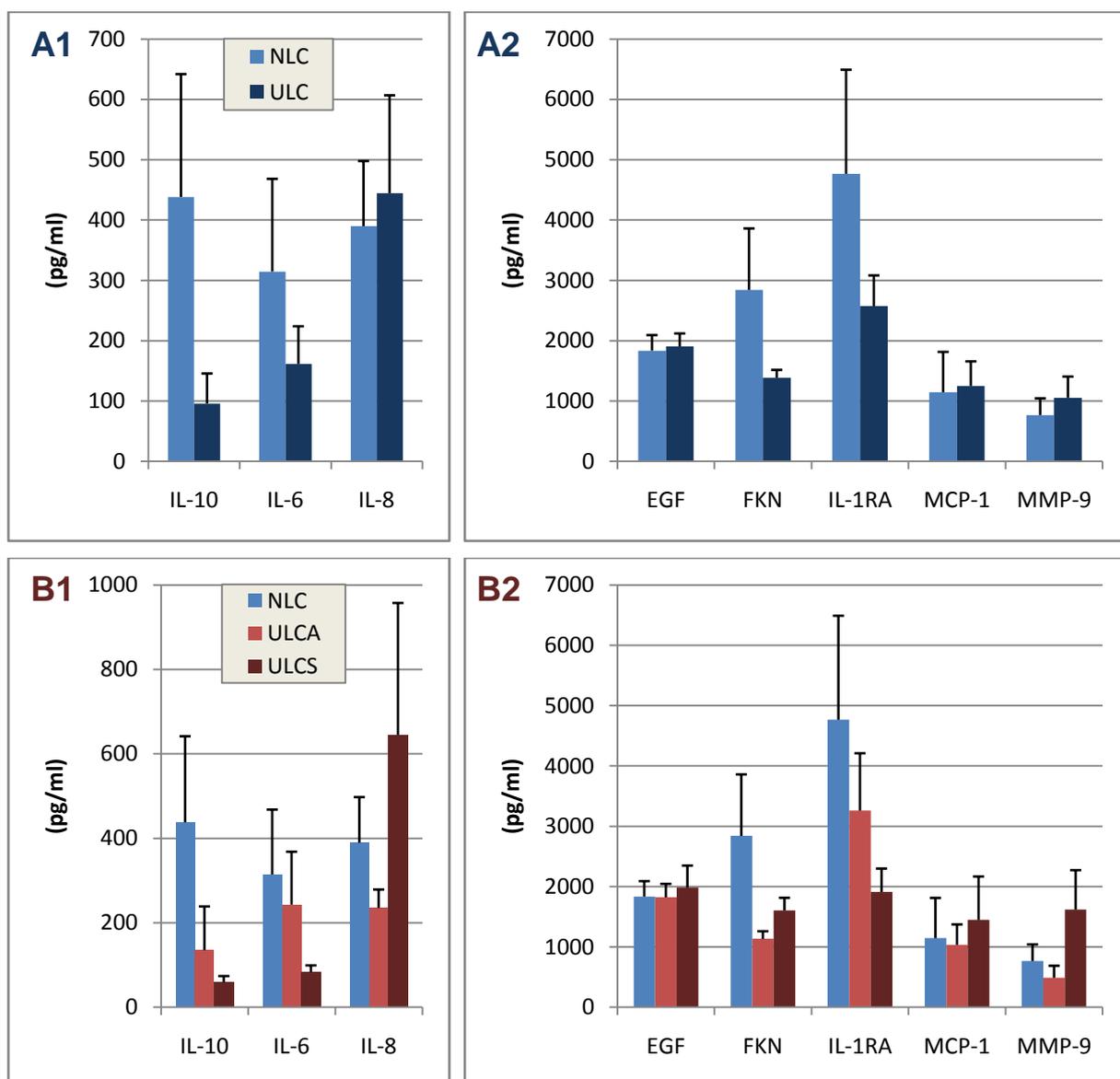


Figura 5. Concentración de citoquinas en lágrima en los distintos grupos de estudio. Se muestra gráficamente la concentración en lágrima de aquellas moléculas analizadas en los diferentes grupos del estudio con más de un 70% de detección. Los gráficos A1 y A2 comparan los grupos no usuarios de LC (NLC) y usuarios de LC (ULC); mientras que los gráficos B1 y B2 comparan los grupos NLC, usuarios de LC asintomáticos (ULCA) y usuarios de LC sintomáticos (ULCS).

4. Correlaciones entre las variables medidas

Se han analizado las correlaciones existentes entre la puntuación obtenida en el cuestionario de sintomatología OSDI, los tres umbrales de sensibilidad corneal y los niveles de moléculas inflamatorias en la lágrima en los diferentes grupos del estudio. No se han correlacionado citoquinas entre sí.

En el grupo de sujetos NLC se han encontrado correlaciones significativas en el umbral mecánico con el cuestionario OSDI ($p < 0,01$), el umbral al calor ($p < 0,05$) y EGF ($p < 0,01$); entre el umbral al calor y el cuestionario OSDI ($p < 0,05$); y entre el umbral al frío y la IL-8 ($p < 0,05$) (Figura 6).

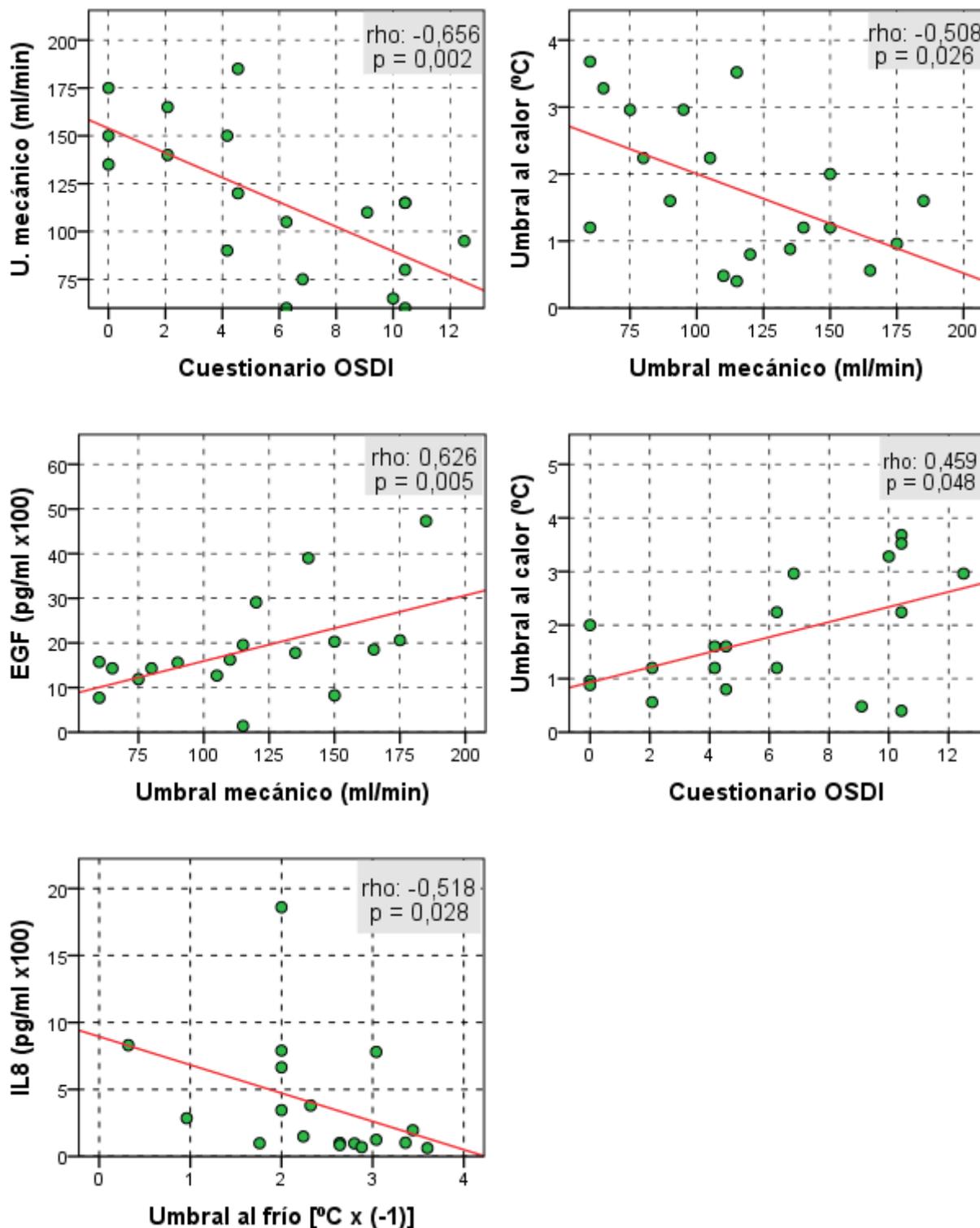


Figura 6. Correlaciones significativas en los sujetos sanos no usuarios de lentes de contacto. Se ha utilizado el coeficiente de correlación Rho de Spearman para medir la fuerza de la correlación entre variables. La recta roja muestra la línea de ajuste total.

En el grupo de ULCA se han encontrado correlaciones significativas entre el umbral mecánico y el umbral al calor ($p < 0,05$), y entre la molécula EGF y el cuestionario OSDI ($p < 0,05$) (Figura 7).

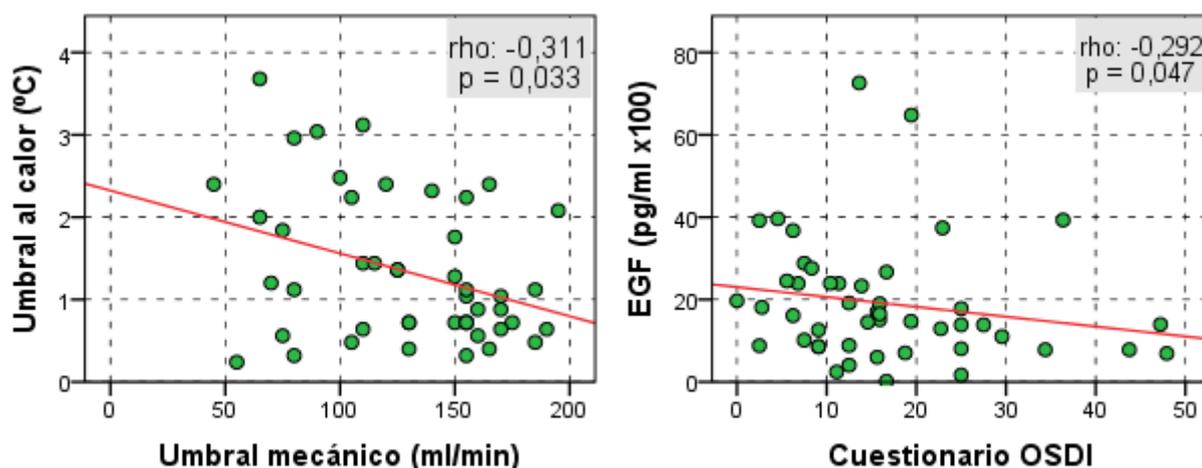


Figura 7. Correlaciones significativas en los usuarios de lentes de contacto. Se ha utilizado el coeficiente de correlación Rho de Spearman para medir la fuerza de la correlación entre variables. La recta roja muestra la línea de ajuste total.

En el grupo de ULCS se ha encontrado que la molécula EGF correlaciona significativamente con el cuestionario OSDI ($p < 0,05$) (Figura 8).

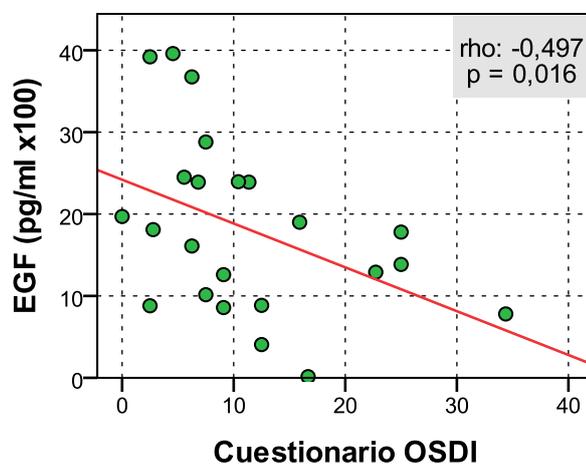


Figura 8. Correlaciones significativas en los usuarios de lentes de contacto asintomáticos. Se ha utilizado el coeficiente de correlación Rho de Spearman para medir la fuerza de la correlación entre variables. La recta roja muestra la línea de ajuste total.

No se han encontrado correlaciones significativas en el grupo de ULCS.

DISCUSIÓN

1. Grupo muestral

En este estudio, se han reclutado sujetos miopes NLC y ULC con el objetivo de encontrar diferencias en la sensibilidad corneal y secreción de moléculas inflamatorias en la película lagrimal entre estos grupos de estudio. Además, los ULC se han dividido en ULCA y ULCS usando el CLDEQ, herramienta que fue diseñada específicamente para este fin.⁸³ Se ha comprobado la eficacia de este cuestionario en nuestros sujetos, midiendo las diferencias que existen en la sintomatología de ambos grupos mediante el cuestionario OSDI, en el cual hemos encontrado diferencias con un alto nivel de significación, y que por tanto, la división en ULCA y ULCS parece ser una buena división.

Uno de los criterios de inclusión requeridos fue que estos sujetos fueran miopes bajos o medios con un astigmatismo bajo o nulo. En el grupo de ULC el objetivo fue tener dos grupos de ULC que representen una muestra común y homogénea de la población de ULC. Mientras que el fin en el grupo de sujetos NLC fue evitar las diferencias en la sensibilidad corneal mecánica entre sujetos emétopes y miopes que previamente describieron Teson et al.⁸⁵ Además, este grupo de sujetos NLC requería de un valor del cuestionario OSDI menor de 13 puntos como criterio de inclusión para descartar cualquier síntoma de ojo seco en estos individuos. Mientras que para el grupo ULCA fue requisito que usaran sus LC de forma habitual, de manera que se consideró que formaban parte de este grupo si usaban sus LC al menos 5 días a la semana y durante un mínimo de 6 horas al día, no ocurre así con los ULCS, ya que el propio hecho de ser sintomáticos puede impedir el uso normal de las LC.

Por otro lado, condiciones que puedan alterar la sensibilidad corneal o la secreción de moléculas inflamatorias se han considerado criterios de exclusión como es el caso de cirugías del segmento anterior,²⁶ enfermedades sistémicas que puedan afectar a la superficie ocular,^{24,86} patologías activas de la superficie ocular,^{23,25,87} alteraciones de la visión binocular (estrabismos y ambliopías) o el uso de medicación tópica ocular y sistémica desde tres meses antes del estudio,²⁸ exceptuando lágrimas artificiales.

Se les instruyó a todos los participantes que debían haber estado despiertos al menos 2 horas antes de la visita, ya que se sabe que en el ojo se producen cambios durante el sueño en la sensibilidad corneal⁸⁸ y las secreciones de mediadores inflamatorios.^{89,90} Además, a los ULC se les indicó no usar sus LC 24 horas antes de la visita, debido a que algunos factores pueden implicar cambios en la superficie ocular como los líquidos de mantenimiento,^{76,91} y de

este modo hemos tomado las medidas y muestras de estos usuarios en condiciones basales (o próximas a las basales).

Se comprobó la homogeneidad de la muestra en cuanto a la edad, el género o el momento del día de la visita entre los diferentes grupos, entre los que se encontraron diferencias significativas en el grupo ULCS en cuanto al género, en el que se han reclutado más mujeres (19) que hombres (5). Esta distribución puede ser debida a que el porcentaje de mujeres con síntomas de sequedad es mayor respecto al de hombres.^{62,92}

2. Umbrales de sensibilidad corneal

El umbral de sensibilidad mecánica nos muestra que no existen diferencias significativas entre NLC y ULC. En concordancia con nuestros resultados, Stapleton et al.⁹³ no encontraron diferencias significativas en un estudio en el que adaptaron LC durante 6 horas a sujetos no usuarios de LC, e inmediatamente después midieron la sensibilidad corneal mecánica. Aunque, a diferencia de este estudio, nuestros ULC habían sido usuarios de éstas durante $7,37 \pm 0,84$ años. Para saber si existe una correlación entre los años de uso y la sensibilidad corneal, Murphy PJ et al.⁷³ midieron estas variables en usuarios con 10 o menos años de uso, de 11 a 20, y más de 21, y no encontraron diferencias. No obstante, se sabe muy poco acerca de cómo se comporta la sensibilidad corneal en los primeros días, meses o años en la adaptación de LC.

Numerosos estudios han encontrado diferencias significativas en la sensibilidad corneal mecánica entre no usuarios y usuarios de LC, en los que la sensibilidad se muestra disminuida en usuarios de LC.^{73,74,76,94-97} En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas, sin embargo, parece que el grupo de ULC tiende a tener una sensibilidad corneal mecánica menor sin llegar a ser significativo. Creemos que esta tendencia con ausencia de significación puede ser debida a un proceso de recuperación de la sensibilidad corneal que ha sido descrito en usuarios de LC una vez retiradas.^{97,98} Millodot M⁹⁸ describió este proceso en usuarios de LC rígidas, los cuales recuperaban un 82% de la sensibilidad corneal en tan sólo media hora. Velasco MJ et al.⁹⁷ describieron este proceso en usuarios de LCH, los cuales habían recuperado por completo la sensibilidad corneal tras 4 horas sin porte de LC. Nuestros ULC habían permanecido sin usar sus LC al menos 24 horas antes de la visita, tiempo suficiente para que la sensibilidad corneal se hubiera recuperado parcial o totalmente.

Debido a todo esto, pensamos que una explicación posible sería que los usuarios de LC

tendrían una sensibilidad corneal dinámica, que disminuiría desde el momento de la adaptación de la LC, y que una vez retirada ésta, aumentaría llevando a cabo un proceso de recuperación que terminaría una vez alcanzados los valores normales. Por todo ello, se requieren nuevos estudios para saber que ocurre con la sensibilidad corneal desde la adaptación de LC, durante el porte de éstas y una vez retiradas en la córnea de los usuarios de LC.

Por otro lado, nuestro grupo de ULC ha sido dividido en ULCA y ULCS, y se han analizado junto con el grupo de NLC, entre los que tampoco se han encontrado diferencias significativas. Chen et al.⁹⁹ analizaron los umbrales mecánicos con el estesiómetro de Belmonte entre usuarios de LC asintomáticos y sintomáticos, los cuales estuvieron sin usar sus LC al menos desde la noche anterior y 4 horas despiertos antes de realizar la medida, y no encontraron diferencias en concordancia con nuestros resultados. Estos resultados pueden verse condicionados por el tiempo que los participantes han estado sin usar sus LC antes de tomar la medida, pudiendo dar lugar al proceso de recuperación de la sensibilidad corneal descrito anteriormente.^{97,98} Además, en nuestro estudio encontramos que el grupo de ULCS está formado por una distribución no homogénea de hombres y mujeres, habiendo significativamente más mujeres que hombres. En este aspecto, encontramos en la literatura estudios que aportan que las mujeres tienen significativamente mayor sensibilidad corneal que los hombres en sujetos jóvenes (18 a 55 años).^{100,101} Por tanto, esta distribución no homogénea podría afectar a nuestros resultados en los umbrales de sensibilidad corneal mecánica del grupo de ULCS, por lo que para solucionar este problema sería conveniente realizar un estudio con una distribución homogénea en el número de mujeres y de hombres en cada grupo.

La sensibilidad corneal térmica, tanto al calor como al frío, no había sido descrita anteriormente en la literatura en usuarios de LC. Nuestros descubrimientos aportan que no hay diferencias significativas en los umbrales de sensibilidad térmicos para ninguno de los grupos del estudio en condiciones basales (24 horas sin LC). Sin embargo, parece haber una tendencia en los ULC a tener el umbral de sensibilidad térmica al calor disminuido respecto a sujetos NLC. A pesar de que no existan artículos que describan una recuperación en la sensibilidad térmica al calor o al frío, se debe al hecho de que esta sensibilidad no ha sido medida anteriormente en usuarios de LC, y por tanto, no podemos descartar que este proceso ocurra en estos tipos de sensibilidad y que esto pueda afectar a nuestros resultados. Serían necesarios más estudios en diferentes situaciones de uso de LC para certificar o rechazar esta teoría. Además, como hemos descrito anteriormente, el grupo de ULCS no es homogéneo en cuanto al género, no obstante, Tesón et al.¹⁰² midieron los umbrales de

sensibilidad corneal térmica al calor y al frío en una muestra de población normal no usuarios de LC, y no encontraron diferencias en este aspecto.

3. Niveles de citoquinas y MMP-9 en lágrima

En este estudio, se ha realizado la recogida de lágrima en los usuarios de LC al menos 24 horas después del porte de sus LC con el fin de recoger la muestra de lágrima en condiciones basales. Se han analizado las moléculas cuyo porcentaje de detección haya sido mayor del 70% con el objetivo de tener unos resultados fiables, lo que ha ocurrido para las siguientes moléculas: EGF, FKN, IL-10, IL-1RA, IL-6, IL-8, MCP-1 y MMP-9. En los resultados observamos que no hay diferencias significativas entre los distintos grupos del estudio, ya sea entre sujetos NLC y ULC; o entre NLC, ULCA y ULCS.

Estas citoquinas han sido descritas numerosas veces en el ojo seco,^{47,49,80} proceso inflamatorio que cursa con signos y síntomas similares a los encontrados en usuarios de LC sintomáticos.^{66,67} Algunas de ellas han sido descritas incrementadas en la lágrima de usuarios de LC, lo que sugiere que durante el uso de LC ocurre en el ojo un proceso inflamatorio que desencadenaría la liberación de estas moléculas inflamatorias.^{54-56,81} En concreto, las moléculas EGF, IL-6, IL-8 y MMP-9 se han descrito anteriormente en usuarios de LC, viéndose aumentadas en los usuarios de LC respecto a los no usuarios.^{54-56,81} No obstante, en otros estudios no se encontraron diferencias para algunas moléculas como IL-6, IL-8 y MMP-9 en usuarios de LC, los cuales usaron sus LC al menos durante un mes,^{44,103} en concordancia con nuestros resultados.

Las moléculas fractalquina, IL-1Ra, IL-10 y MCP-1 no habían sido analizadas anteriormente en usuarios de LC. Creemos que la ausencia de diferencia significativa entre los grupos de nuestro estudio para estas moléculas inflamatorias podría ser debida a que el proceso de inflamación que se produce durante el uso de LC, está seguido de una rápida recuperación una vez retirada la LC, de acuerdo con los resultados previamente descritos por Schultz et al.⁵⁶ para la molécula IL-6. Este hecho también puede explicar el motivo por el cual estos usuarios únicamente tienen síntomas durante el porte de sus LC, lo que sugiere que estas moléculas inflamatorias se verían aumentadas solo durante el porte de las mismas. Además, Markoulli et al.⁴⁴ vieron que se producía un proceso de adaptación en la molécula MMP-9 con el uso de las LC a lo largo de los días, proceso que también puede explicar la ausencia de diferencia de mediadores inflamatorios en nuestro estudio.

Sin embargo, a pesar de no encontrar diferencias significativas, se pueden observar tendencias que pueden ser debidas a que no se haya completado el proceso de recuperación en las moléculas inflamatorias de alguno de los grupos de usuarios de LC o ambos. Por tanto, sería conveniente comprobar los niveles de estas moléculas en diferentes situaciones de porte de LC para entender mejor el comportamiento de la película lagrimal y la inflamación que ocurre en la superficie ocular durante el uso de LC en estos usuarios.

4. Correlaciones entre las variables medidas

En este trabajo, se han encontrado correlaciones significativas entre las distintas variables medidas en algunos de los grupos del estudio. Así, en el grupo de sujetos NLC, se ha encontrado que el umbral mecánico correlaciona significativamente de forma inversa con el umbral al calor. Se sabe que la sensibilidad mecánica viene determinada tanto por fibras mecanosensoriales como fibras polimodales nociceptivas, mientras que la sensibilidad al calor depende de las fibras polimodales; sin embargo, serían necesarios estudios anatómicos para comprender el motivo de este hallazgo. También se observó en este grupo que el cuestionario OSDI correlaciona de manera inversa con el umbral mecánico y de manera directa con el umbral al calor. No obstante, la variable OSDI en este grupo está condicionada por los criterios de inclusión, por lo que adquiere valores únicamente de 0 a 13, no incluido éste último, y que por tanto, no sabemos si se cumple en individuos con valores de OSDI mayores. Para saber si estas correlaciones se mantienen en un grupo homogéneo de individuos sería necesario realizar estas pruebas con un grupo grande de sujetos con las mismas características, que incluya cualquier nivel de sintomatología.

Además, en este grupo de sujetos NLC encontramos que el umbral mecánico correlaciona directamente con la molécula EGF. Niveles altos de EGF están asociados a una buena función lagrimal; además se ha visto que esta molécula aumenta su concentración en respuesta a heridas epiteliales y, por tanto, su función es protectora.⁴⁵ Si bien se sabe que esta molécula posee un papel protector y que se haya involucrada en respuesta a heridas epiteliales, no tenemos datos suficientes que nos permitan establecer con exactitud el sentido de esta correlación. Por último, se ha visto que el umbral al frío correlaciona de forma inversa con la IL-8, molécula pro-inflamatoria asociada en ojo seco con síntomas de sequedad ocular⁷ y relacionada con el dolor,^{42,47} y en usuarios de LC asociada también con síntomas de sequedad ocular.⁵⁴ No obstante, el umbral al frío no se ha visto relacionado con ninguno de los grupos del estudio, ni se ha correlacionado con alguna otra variable, por tanto, no disponemos de suficiente información como para establecer un motivo coherente a esta correlación.

Encontramos en la literatura un estudio que ha relacionado la molécula IL-4 con la sensibilidad mecánica en ratón, más en concreto, se muestra que bajos niveles de IL-4 están asociados a una hipersensibilidad mecánica.¹⁰⁴ En nuestro estudio, no se ha podido estudiar esta molécula por el bajo nivel de detección en que se ha encontrado en la lágrima de nuestros sujetos.

En el grupo que comprenden los ULC se ha encontrado que el umbral mecánico y el umbral al calor correlacionan significativamente de manera inversa, correlación que también hemos encontrado en sujetos sanos y que sería necesario estudiar de forma anatómica con el fin de comprender el motivo de esta correlación. Además, en estos ULC la molécula EGF correlaciona de forma inversa con el cuestionario OSDI, es decir, que los sujetos portadores de LC que tienen menor grado de sintomatología, poseen mayores concentraciones de EGF en lágrima lo cual apoya su papel como molécula protectora ya descrita.⁴⁵ Por otro lado, los menores niveles de EGF en lágrima en los paciente más sintomáticos podría estar en relación con la menor concentración de EGF en lágrima descrita en pacientes con síndrome de ojo seco,^{7,47,105} en los que además se ha visto que correlacionaba con otros test clínicos como el test de Schirmer de manera directa, o la tinción corneal con fluoresceína y la tinción conjuntival con verde de lisamina de forma inversa.^{7,105}

Analizando las correlaciones en los dos grupos de usuarios de lentes de contacto (sintomáticos y asintomáticos) encontramos una correlación significativa e inversa entre los niveles de EGF y el OSDI en el grupo de asintomáticos, correlación encontrada también en el grupo de no usuarios y que desaparece en el grupo de sintomáticos. En este último grupo no se ha encontrado ninguna correlación, hecho que puede ser debido a que las LC podrían no haberse retirado de forma homogénea en todos los usuarios, ya que se instruyó hacerlo al menos 24 horas antes de la visita pero este tiempo pudo ser mayor, y por ello, podría influir en nuestros resultados. Una vez más, serían necesarios más estudios con muestras de lágrima de usuarios de LC en distintas situaciones de uso de LC y una vez retiradas para saber que ocurre en la lágrima de los usuarios de LC debido al porte de LC.

CONCLUSIONES

La sensibilidad corneal mecánica y térmica medida tras 24h de no uso de la LC en sujetos jóvenes, usuarios de LC habituales, no se encuentra modificada con respecto a aquella de los no usuarios de LC independientemente de que los portadores de LC sean sintomáticos o asintomáticos. Esto apunta a que la sintomatología que presentan algunos de los sujetos portadores de LC habituales posiblemente esté solo asociada al porte de la LC y que 24h sea tiempo más que suficiente para que la superficie ocular se recupere del efecto de dicha LC. Este hecho se confirma además por la falta de diferencia entre los grupos de estudio entre los niveles de las moléculas inflamatorias medidas en lágrima.

Las distintas correlaciones encontradas entre los umbrales de sensibilidad así como con los niveles de alguna de las citoquinas confirman no obstante la relación entre la sintomatología, umbral térmico y niveles de EGF en lágrima en los grupos NLC y usuarios de LC.

Nuevos estudios de medida de sensibilidad corneal así como de los niveles de moléculas en lágrima en sujetos portadores de LC mientras llevan la lente puesta (o a tiempos menores de 24h desde que se retira) serán necesarios para establecer cómo afecta este hecho a la sensibilidad corneal y a los mediadores inflamatorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forrester JV, Dick Aderhaut, McMenamin PG and Lee WR. *The Eye (Basic Science in Practice)*, ed. Saunders, London 2002.
2. Dua HS, Faraj LA, Said DG, et al. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013. doi:pil: S0161-6420(13)00020-1.
3. Rózsa AJ, Beuerman RW. Density and organisation of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain*. 1982;14:105-20.
4. Prydal JI, Artal P, Woon H, et al. Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:2006–11.
5. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, et al. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol*. 1966;5:264–76.
6. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:1264-8.
7. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:198-205.
8. Chen Q, Wang J, Shen M, et al. Lower volumes of tear menisci in contact lens wearers with dry eye symptoms. *Invest Ophth Vis Sci*. 2009;50:3159-63.
9. Beljan J, Beljan K, Beljan Z. Complications caused by contact lens wearing. *Coll Antropol*. 2013;37 Suppl 1:179-87.
10. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76:521-42.
11. Sakamoto K. Histological Study on the Innervation of the Human Cornea. *Tohoku J Exp Med*. 1951;54:105-14.
12. Vonderahe, Alphonse R. Corneal and scleral anesthesia of the lower half of the eye in a case of trauma of the superior maxillary nerve. *Arch NeurPsych*. 1928;20:836-7.
13. Ruskell GL. Ocular fibers of the maxillary nerves in monkey. *J Anat*. 1974;118:195-203.
14. Toivanen M, Tervo T, Partanen M, et al. Histochemical demonstration of adrenergic nerves in the stroma of human cornea. *Invest Ophth Vis Sci*. 1987;28:398-400.
15. Marfurt CF, Jones MA, Thrasher K. Parasympathetic innervation of the rat cornea. *Exp Eye Res*. 1998;66:437-48.
16. Marfurt CF, Ellis LC. Immunohistochemical localization of tyrosine hydroxylase in corneal nerves. *J Comp Neurol*. 1993;336:517–31.
17. Patel DV, McGhee CN. Mapping of the normal human corneal sub-basal nerve plexus by in vivo laser scanning. *Invest Ophth Vis Sci*. 2005;46:4485-8.
18. Marfurt CF, Cox J, Deek S, et al. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res*. 2010;90:478-92.
19. He J, Bazan NG, Bazan HE. Mapping the entire human corneal nerve architecture. *Exp Eye Res*. 2010;91:513-23.
20. Gallar J, Pozo MA, Tuckett RP, et al. Response of sensory units with unmyelinated fibres to mechanical, thermal and chemical stimulation of the cat's cornea. *J Physiol*. 1993;468:609-22.

21. Belmonte C, Aracil A, Acosta MC, et al. Nerves and sensation from the eye surface. *Ocul Surf.* 2004;2:248-53.
22. Belmonte C, Garcia-Hirschfeld J, Gallar J. Neurobiology of ocular pain. *Prog Retin Eye Res.* 1997;16:117-56.
23. Tuisku IS, Kontinen YT, Kontinen LM, et al. Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res.* 2008;86:879-85.
24. Rosenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, et al. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2915-21.
25. Cho KJ, Mok JW, Choi MY, et al. Changes in corneal sensation and ocular surface in patients with asymmetrical keratoconus. *Cornea.* 2013;32:205-10.
26. Petznick A, Chew A, Hall RC, et al. Comparison of corneal sensitivity, tear function and corneal staining following laser in situ keratomileusis with two femtosecond laser platforms. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:591-8.
27. Golebiowski B, Papas E, Stapleton F. Corneal and conjunctival sensory function: the impact on ocular surface sensitivity of change from low to high oxygen transmissibility contact lenses. *Invest Ophth Vis Sci.* 2012;53:1177-81.
28. Acosta MC, Berenguer-Ruiz L, García-Gálvez A, et al. Changes in mechanical, chemical, and thermal sensitivity of the cornea after topical application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:282-6.
29. Frey V, M. Berichte über die Verhandlungen der königlich Sachsichen. *Ber Sachs Ges Wiss Leipzig.* 1894;46:185-196.
30. Boberg-Ans J. Experience in clinical examination of corneal sensitivity: corneal sensitivity and the naso-lacrimal reflex after retrobulbar anaesthesia. *Br J Ophthalmol.* 1955;39:705-26.
31. Cochet P, Bonnet R. L'esthésie cornéenne. Sa mesure clinique. Ses variations physiologiques et pathologiques et pathologiques. *Clin Ophtal.* 1960;4:2-27.
32. Schirmer KE. Assessment of corneal sensitivity. *Br J Ophthal.* 1963;47:488-92.
33. Larson WL. Electro-mechanical corneal aesthesiometer. *Br J Ophthal.* 1970;54:342-7.
34. Millodot M, O'Leary DJ. Corneal fragility and its relationship to sensitivity. *Acta Ophthamol.* 1981;59:820-6.
35. Brennan NA, Maurice DM. Corneal aesthesiometry with a carbon dioxide laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci [Suppl].* 1989;30:S148.
36. Murphy, PJ, Patel S, Marshall J. A new non-contact corneal aesthesiometer (NCCA). *Ophthal Physiol Opt.* 1996;16:101-107.
37. Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, et al. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 esthesiometer. *Invest Ophth Vis Sci.* 1999;40:513-24.
38. Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. Sensory experiences in humans and single-unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea. *J Physiol.* 2001;534.2:511–25.
39. Uçeyler N, Schäfers M, Sommer C. Mode of action of cytokines on nociceptive neurons. *Exp Brain Res.* 2009;196:67-78.
40. Uçeyler N, Sommer C. Cytokine regulation in animal models of neuropathic pain and in human diseases. *Neurosci Lett.* 2008;437:194-8.

41. Uçeyler N, Valenza R, Stock M, et al. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2656-64
42. Wang XM, Hamza M, Wu TX, et al. Upregulation of IL-6, IL-8 and CCL2 gene expression after acute inflammation: Correlation to clinical pain. *Pain.* 2009;142:275-83.
43. Smith VA, Rishmawi H, Hussein H, et al. Tear film MMP accumulation and corneal disease. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:147-53.
44. Markoulli M, Papas E, Cole N, et al. Effect of contact lens wear on the diurnal profile of metalloproteinase 9 in tears. *Optom Vis Sci.* 2013;90:419-29.
45. Wilson SE, Liang Q, Kim WJ. Lacrimal gland HGF, KGF, and EGF mRNA levels increase after corneal epithelial wounding. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2185-90.
46. Carreño E, Enríquez-de-Salamanca A, Tesón M, et al. Cytokine and chemokine levels in tears from healthy subjects. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:e250-8.
47. Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis.* 2010.19;16:862-73.
48. Na KS, Mok JW, Kim JY, et al. Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:5443-50.
49. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:198-205.
50. Calonge M, Enríquez-de-Salamanca A, Diebold Y, et al. Dry eye disease as an inflammatory disorder. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18:244-53.
51. Enríquez-de-Salamanca A, Bonini S, Calonge M. Molecular and cellular biomarkers in dry eye disease and ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:523-33.
52. Leonardi A, Curnow SJ, Zhan H, et al. Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:777-84.
53. Jun AS, Cope L, Speck C, et al. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLoS One.* 2011;6:e16437.
54. Poyraz C, Irkeç M, Mocan MC. Elevated tear interleukin-6 and interleukin-8 levels associated with silicone hydrogel and conventional hydrogel contact lens wear. *Eye Contact Lens.* 2012;38:146-9.
55. Dogru M, Ward SK, Wakamatsu T, et al. The effects of 2 week senofilcon-A silicone hydrogel contact lens daily wear on tear functions and ocular surface health status. *Cont Lens Anterior Eye.* 2011;34:77-82.
56. Schultz CL, Kunert KS. Interleukin-6 levels in tears of contact lens wearers. *J Interferon Cytokine Res.* 2000;20:309-10.
57. Shovlin JP, Argüeso P, Carnt N, et al. Ocular surface health with contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye.* 2013;36:S14-21.
58. Szczotka-Flynn L, Ahearn DG, Barr J, et al. History, evolution, and evolving standards of contact lens care. *Cont Lens Anterior Eye.* 2013;36:S4-8.
59. Sweeney D. Silicone hydrogels continuous-wear contact lenses. Second editioned. London: Butterworth-Heinemann; 2004.
60. Terry MA. Dry eye in the elderly. *Drugs Aging.* 2001;18:101-7.

61. Iyer JV, Lee SY, Tong L. The dry eye disease activity log study. *Scientific World Journal*. 2012;2012:589875.
62. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:1319-28.
63. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, et al. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1911-4.
64. Richdale K, Sinnott LT, Skadahl E, et al. Frequency of and factors associated with contact lens dissatisfaction and discontinuation. *Cornea*. 2007;26:168-74.
65. Young G, Veys J, Pritchard N, et al. A multi-centre study of lapsed contact lens wearers. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2002;22:516-27.
66. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, et al. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci*. 2000;77:40-64.
67. Fonn D. Targeting contact lens induced dryness and discomfort: what properties will make lenses more comfortable. *Optom Vis Sci*. 2007;84:279-85
68. Cuevas M, González-García MJ, Castellanos E, et al. Correlations among symptoms, signs, and clinical tests in evaporative-type dry eye disease caused by Meibomian gland dysfunction (MGD). *Curr Eye Res*. 2012;37:855-63.
69. Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol*. 2012; doi: 10.1111/aos.12012.
70. Korb DR, Greiner JV, Herman JP, et al. Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J*. 2002;28:211-6.
71. Höh H, Schirra F, Kienecker C, et al. Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye. *Ophthalmologie*. 1995;92:802-8.
72. Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, et al. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophth Vis Sci*. 2003;44:5116-24.
73. Murphy PJ, Patel S, Marshall J. The effect of long-term, daily contact lens wear on corneal sensitivity. *Cornea*. 2001;20:264-9.
74. Patel SV, McLaren JW, Hodge DO, et al. Confocal microscopy in vivo in corneas of long-term contact lens wearers. *Invest Ophth Vis Sci*. 2002;43:995-1003.
75. Millodot M, O'Leary DJ. Effect of oxygen deprivation on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol*. 1980;58:434-9.
76. Situ P, Simpson TL, Jones LW, et al. Effects of silicone hydrogel contact lens wear on ocular surface sensitivity to tactile, pneumatic mechanical, and chemical stimulation. *Invest Ophth Vis Sci*. 2010;51:6111-7.
77. Thai LC, Tomlinson A, Doane MG. Effect of contact lens materials on tear physiology. *Optom Vis Sci*. 2004;81:194-204.
78. Thakur A, Willcox MD. Contact lens wear alters the production of certain inflammatory mediators in tears. *Exp Eye Res*. 2000;70:255-9.
79. Sarac O, Gurdal C, Bostanci-Ceran B, et al. Comparison of tear osmolarity and ocular comfort between daily disposable contact lenses: hilafilcon B hydrogel versus narafilcon A silicone hydrogel. *Int Ophthalmol*. 2012;32:229-33.

80. Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2283-92.
81. Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26:398-436.
82. Kallinikos P, Morgan P, Efron N. Assessment of stromal keratocytes and tear film inflammatory mediators during extended wear of contact lenses. *Cornea.* 2006;25:1-10.
83. Nichols JJ, Mitchell GL, Nichols KK, et al. The performance of the contact lens dry eye questionnaire as a screening survey for contact lens-related dry eye. *Cornea.* 2002;21:469-75.
84. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:615-21.
85. Teson-Yudego M, et al. Influence of visual acuity, refractive error and ocular dominance in corneal sensitivity. *IOVS 2008;49:ARVO E-Abstract 1046.*
86. Liu J, Shi B, He S et al. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Mol Vis.* 2010;16:2931-8.
87. Acera A, Rocha G, Vecino E, et al. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res.* 2008;40:315-21.
88. du Toit R, Vega JA, Fonn D, et al. Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. *Cornea.* 2003 Apr;22(3):205-9.
89. Thakur A, Willcox MD, Stapleton F. The proinflammatory cytokines and arachidonic acid metabolites in human overnight tears: homeostatic mechanisms. *J Clin Immunol.* 1998;18:61-70.
90. Markoulli M, Papas E, Cole N, et al. The diurnal variation of matrix metalloproteinase-9 and its associated factors in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:1479-84.
91. Kalsow CM, Reindel WT, Merchea MM, et al. Tear cytokine response to multipurpose solutions for contact lenses. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1291-302.
92. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol.* 2009;16:15-21.
93. Stapleton F, Tan ME, Papas EB et al. Corneal and conjunctival sensitivity to air stimuli. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1547-51.
94. Sanaty M, Temel A. Corneal sensitivity changes in long-term wearing of hard polymethylmethacrylate contact lenses. *Ophthalmologica.* 1998;212:328-330.
95. Millodot M. Effect of long-term wear of hard contact lenses on corneal sensitivity. *Arch Ophthalmol.* 1978;96:1225-1227.
96. Liu Q, McDermott AM, Miller WL. Elevated nerve growth factor in dry eye associated with established contact lens wear. *Eye Contact Lens.* 2009;35:232-7.
97. Velasco MJ, Bermúdez FJ, Romero J, et al. Variations in corneal sensitivity with hydrogel contact lenses. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1994;72:53-6.
98. Millodot M. Effect of hard contact lenses on corneal sensitivity and thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1975;53:576-584.
99. Chen J, Simpson TL. A role of corneal mechanical adaptation in contact lens-related dry eye symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1200-5.
100. Golebiowski B, Papas EB, Stapleton F. Factors affecting corneal and conjunctival sensitivity measurement. *Optom Vis Sci.* 2008;85:241-6.

101. Acosta MC, Alfaro ML, Borrás F, et al. Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva. *Exp Eye Res.* 2006;83:932-8.
102. Tesón M, Calonge M, Fernandez I, et al. Characterization by Belmonte's gas esthesiometer of mechanical, chemical, and thermal corneal sensitivity thresholds in a normal population. *Invest Ophthalm Vis Sci.* 2012;53:3154-60.
103. González-Pérez J, Villa-Collar C, Sobrino Moreiras T, et al. Tear film inflammatory mediators during continuous wear of contact lenses and corneal refractive therapy. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:1092-8.
104. Üçeyler N, Topuzoğlu T, Schiesser P, et al. IL-4 deficiency is associated with mechanical hypersensitivity in mice. *PLoS One.* 2011;6:e28205.
105. Rao K, Farley WJ, Pflugfelder SC. Association between high tear epidermal growth factor levels and corneal subepithelial fibrosis in dry eye conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:844-9.

ANEXO I

Información al paciente y consentimiento informado

Información al paciente y consentimiento informado

Título del estudio: Sensibilidad corneal y secreción de citoquinas en usuarios de LCH sintomáticos y asintomáticos.

Coordinador: IOBA (Instituto de Oftalmobiología Aplicada)

Propósito del estudio: el objetivo de este estudio es encontrar diferencias clínicas significativas que nos permitan relacionar signos y síntomas entre usuarios de lentes de contacto blandas con síntomas y sin síntomas.

Condiciones del estudio: en el caso de que se decida a participar en el estudio se procederá a la firma de este consentimiento informado, y se le realizarán una serie de pruebas descritas posteriormente. La duración de estas pruebas es de aproximadamente 30 minutos.

Pruebas que se realizarán

- Cuestionario de salud general y ocular
- Medida de la AV
- Refracción
- Cuestionario CLDEQ
- Cuestionario OSDI
- Recogida de lágrima para análisis de citoquinas
- Medida de la sensibilidad corneal

Todos los procedimientos son pruebas no invasivas, indoloras e inocuas.

Riesgos y molestias previsibles para el paciente: No ha sido reportado ningún daño derivado de los procedimientos diagnósticos indicados más arriba.

Sus responsabilidades: Deberá responder a todas las preguntas de los cuestionarios sinceramente y participar en las pruebas descritas anteriormente.

Confidencialidad: Puede publicarse un informe de los resultados de este estudio o enviarse a las autoridades sanitarias pertinentes, pero su nombre no aparecerá en estos documentos. De acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, su confidencialidad será debidamente respetada si la información es transferida a otros países. Su nombre puede ser revelado a las autoridades sanitarias gubernamentales como la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) o a los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) en caso de que necesiten inspeccionar sus archivos médicos. Se tomarán las medidas oportunas para mantener la confidencialidad de los archivos médicos y de la información personal.

Posibles sobras de muestra de lágrima: en el caso de que no se utilice la totalidad de la muestra de lágrima, serán destruidas en no más de tres meses después de la finalización del proyecto, o en su caso si el paciente acepta será incluida en una colección registrada de muestras para Investigación en Ciencias de la Visión (C.0001417).

Personas de contacto: se le anima a que consulte con el personal encargado del estudio cualquier duda que tenga debiendo recibir respuestas satisfactorias a todas sus preguntas. Puede ponerse en contacto con:

Equipo Investigador del IOBA:

Alberto López de la Rosa albertolopezr@ioba.med.uva.es Tfno: 983 184761

M^a Jesús González García aluche@ioba.med.uva.es Tfno: 983 184756

Participación: su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede rechazar participar o puede abandonar el estudio en cualquier momento, por cualquier motivo. Si usted decide no participar en el estudio, o si decide abandonar el estudio antes de su finalización, su atención habitual en este centro no se verá perjudicada en modo alguno. El personal clínico del estudio puede retirarle del estudio en cualquier momento. El IOBA puede suspender este estudio en cualquier momento si tiene razones para determinar qué es lo adecuado.

Se le entregará una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento para sus propios archivos antes de su participación en el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del estudio: Sensibilidad corneal y secreción de citoquinas en usuarios de LCH sintomáticos y asintomáticos.

Al firmar abajo, yo declaro que:

- 1) He leído, o me han leído, y entiendo completamente el contenido del formulario de información adjunto.
- 2) He tenido la oportunidad de preguntar y obtener respuestas satisfactorias a cada una de mis preguntas.
- 3) Acepto de forma voluntaria participar en este estudio de investigación y sé que puedo retirarme en cualquier momento sin que se vea afectada la continuidad de mi tratamiento.
- 4) Personal del equipo investigador: _____, Dirección: Instituto Universitario de Oftalmología Aplicada, Valladolid; Número de Teléfono: 983 184 761; me ha explicado la información para el paciente y el formulario de consentimiento y comprendo lo que implica la investigación.
- 5) He comprendido completamente que los representantes del patrocinador, el Comité Ético Independiente o los representantes de las autoridades regulatorias pueden examinar mis registros médicos donde aparece mi nombre para verificar la exactitud de la información obtenida y entiendo que estas personas tendrán el deber de manejar esta información con confidencialidad utilizándola solamente con un objetivo legítimo para la salud pública.
- 6) Acepto comunicar al personal clínico del estudio todos los efectos secundarios u otros cambios en mi salud y todos los cambios de mi tratamiento médico.
- 7) Se me entregará una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento para mis propios archivos.
- 8) Acepto que si sobra muestra de lágrima, ésta se incluirá en la colección de muestras (C.0001417) para Investigación en Ciencias de la Visión Si NO (táchese lo que no proceda)

Nombre del paciente

Firma _____ Fecha _____
(Debe ser firmado y fechado por el paciente)

Nombre del representante legalmente autorizado

Firma _____ Fecha _____
(Debe ser firmado y fechado por el representante legalmente autorizado -si aplica-)

Nombre del Investigador Principal

Firma _____ Fecha _____
(Debe ser firmado y fechado por el Investigador Principal)

Nombre de la persona que explicó el consentimiento informado

Firma _____ Fecha _____
(Debe ser firmado y fechado por la persona que explicó el consentimiento informado)

ANEXO II

Cuestionario de salud general y ocular



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Evaluación del paciente

Anamnesis

Nombre:

Fecha:

Historia de lentes de contacto

¿Acude con lentes de contacto retiradas desde hace más de 24 horas? SI NO

¿Han pasado 2 horas desde que se despertó? SI NO

Marca de lentes

Parámetros OD.....

OI.....

1. ¿Desde cuándo usa este tipo de LC?
2. ¿Cuántas horas al día las suele usar?
3. ¿Cuántos días a la semana las suele usar?
4. ¿Qué sistema de limpieza usa?
5. ¿Cuánto tiempo tiene la pareja que está usando?
6. Tipo: Tóricas Esféricas
 Convencional Desechables
 Si desechable: Trimestral Mensual Quincenal Diaria

Salud general (tache lo que proceda)

7. Tiene o ha padecido: anemia, diabetes, infecciones frecuentes de oído o garganta, sinusitis, artritis, reumatismo, trastorno de la tiroides, hipertensión arterial, enfermedades de la piel, enfermedades del colágeno, asma, bronquitis, enfisema

8. ¿Es fumador? SI NO Número de cigarrillos al día: _____
9. ¿Practica submarinismo? SI NO Última vez _____
10. ¿Padece alguna alergia? SI NO ¿Cuál? _____
11. ¿Toma normalmente o está tomando alguna medicación? (aunque no sea para los ojos)
 SI NO ¿Cuál? _____ ¿Para qué? _____ ¿Desde cuándo? _____
12. ¿Usa lágrimas artificiales? SI NO ¿Cuántas veces al día? _____
 ¿A qué hora se ha puesto la última gota? _____
13. Si es mujer, ¿está tomando anticonceptivos orales? SI NO
 ¿Desde cuándo? _____
14. ¿Está embarazada? SI NO

Historial Visual

15. ¿A qué edad empezó a usar gafas? _____ Última revisión: _____
16. Último cambio de la graduación de los cristales? _____ ¿Ve bien con ellas? _____
17. ¿Ha tenido o tiene alguno de los siguientes procesos oculares? (tache lo que proceda)
- | | Ojo Derecho | Ojo Izquierdo | ¿Hace cuánto tiempo? |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| Ojo vago | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Estrabismo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Enfermedad de retina | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Úlcera corneal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Conjuntivitis frecuentes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Defecto epitelial recurrente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Queratocono | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Ojo seco severo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Enfermedad superficie ocular | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Glaucoma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Cataratas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Cirugía ocular (especificar) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Otros (especificar) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

18. ¿Alguien de su familia ha tenido alguno de los procesos oculares anteriormente descritos? (especificar)

ANEXO III

Cuestionario “Contact Lens Dry Eye Questionnaire”

Cuestionario de Ojo Seco y Lentes de Contacto

INSTRUCCIONES AL PACIENTE:

El objetivo de este estudio es conocer en profundidad los problemas de ojo seco que experimentan los usuarios de lentes de contacto. Creemos que este cuestionario ayudará tanto a entender los síntomas como al diagnóstico del ojo seco relacionado con las lentes de contacto.

Le pedimos que complete este cuestionario, que le llevará sobre 5 minutos. Por favor, asegúrese que responde a todas las preguntas y que redondea la respuesta más apropiada que se adapta a usted.

NOMBRE _____

APELLIDOS _____

FECHA NACIMIENTO / /

1. SEQUEDAD	2. SENSIBILIDAD A LA LUZ																																																												
<p>a. Durante un día normal de la semana pasada, ¿con qué frecuencia sentiste sequedad ocular mientras usabas tus lentes de contacto?</p> <p>1 Nunca (PASAR A PREGUNTA 2)</p> <p>2 Poco frecuente</p> <p>3 Ocasionalmente</p> <p>4 Frecuentemente</p> <p>5 Constantemente</p> <p>Quando sientes sequedad ocular, ¿con qué intensidad sientes la sequedad...</p> <p>b. en las primeras dos horas con tus lentes?</p> <table data-bbox="252 1003 788 1120"> <tr> <td colspan="3">Poca Intensidad</td> <td colspan="2">Mucha Intensidad</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </table> <p>c. a mitad del día?</p> <table data-bbox="252 1279 788 1395"> <tr> <td colspan="3">Poca Intensidad</td> <td colspan="2">Mucha Intensidad</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </table> <p>d. al final del día?</p> <table data-bbox="252 1518 788 1635"> <tr> <td colspan="3">Poca Intensidad</td> <td colspan="2">Mucha Intensidad</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </table>	Poca Intensidad			Mucha Intensidad		1	2	3	4	5	Poca Intensidad			Mucha Intensidad		1	2	3	4	5	Poca Intensidad			Mucha Intensidad		1	2	3	4	5	<p>a. Durante un día normal de la semana pasada, ¿con que frecuencia sentiste una sensibilidad inusual a la luz mientras usabas tus lentes de contacto?</p> <p>1 Nunca (PASAR A PREGUNTA 3)</p> <p>2 Poco frecuente</p> <p>3 Ocasionalmente</p> <p>4 Frecuentemente</p> <p>5 Constantemente</p> <p>Quando sientes sensibilidad a la luz, ¿con qué intensidad sientes la sensibilidad...</p> <p>b. en las primeras dos horas con tus lentes?</p> <table data-bbox="874 1003 1410 1120"> <tr> <td colspan="3">Poca Intensidad</td> <td colspan="2">Mucha Intensidad</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </table> <p>c. a mitad del día?</p> <table data-bbox="874 1279 1410 1395"> <tr> <td colspan="3">Poca Intensidad</td> <td colspan="2">Mucha Intensidad</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </table> <p>d. al final del día?</p> <table data-bbox="874 1518 1410 1635"> <tr> <td colspan="3">Poca Intensidad</td> <td colspan="2">Mucha Intensidad</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </table>	Poca Intensidad			Mucha Intensidad		1	2	3	4	5	Poca Intensidad			Mucha Intensidad		1	2	3	4	5	Poca Intensidad			Mucha Intensidad		1	2	3	4	5
Poca Intensidad			Mucha Intensidad																																																										
1	2	3	4	5																																																									
Poca Intensidad			Mucha Intensidad																																																										
1	2	3	4	5																																																									
Poca Intensidad			Mucha Intensidad																																																										
1	2	3	4	5																																																									
Poca Intensidad			Mucha Intensidad																																																										
1	2	3	4	5																																																									
Poca Intensidad			Mucha Intensidad																																																										
1	2	3	4	5																																																									
Poca Intensidad			Mucha Intensidad																																																										
1	2	3	4	5																																																									
<p>3. ¿CREES QUE TIENES OJO SECO MIENTRAS USAS TUS LENTES DE CONTACTO?</p>	<p>1 Sí</p> <p>2 No</p> <p>3 No estoy seguro</p>																																																												

Gracias por rellenar el cuestionario

ANEXO IV

Cuestionario “Ocular Surface Disease Index”



Nombre y apellidos: _____ N° Historia _____

Cuestionario sobre la discapacidad de la superficie ocular

(Versión española homologada del "Ocular Surface Disease Index" -OSDI-)

Por favor, conteste a las siguientes preguntas marcando con una cruz (X) la casilla que mejor describa su respuesta

¿Ha experimentado algunos de los siguientes síntomas durante la pasada semana?

	Siempre (4)	Casi siempre (3)	La mitad del tiempo (2)	Algunas veces (1)	Nunca (0)
1. Ojos sensibles a la luz					
2. Sensación de tener arena en los ojos					
3. Ojos doloridos (dolor/escozor)					
4. Visión Borrosa					
5. Mala Visión					

¿Los problemas con sus ojos le han limitado a la hora de realizar alguna de las siguientes actividades?

	Siempre (4)	Casi siempre (3)	La mitad del tiempo (2)	Algunas veces (1)	Nunca (0)	No procede
6. Lectura.						
7. Conducir de noche						
8. Usar un ordenador o un cajero automático						
9. Ver la televisión						

¿Ha sentido molestias en los ojos en alguna de las siguientes situaciones, durante la pasada semana?

	Siempre (4)	Casi siempre (3)	La mitad del tiempo (2)	Algunas veces (1)	Nunca (0)	No procede
10. Cuando hacía viento						
11. En lugares con una humedad baja (muy secos)						
12. En lugares con aire acondicionado						

SEÑALE CON UNA X EL OJO QUE PRESENTA MÁS SINTOMAS:

OJO DERECHO OJO IZQUIERDO AMBOS OJOS

ANEXO V

Hoja de recogida de datos, sensibilidad corneal

ANEXO VI

Tabla I. Transformación T^a estesiómetro a T^a córnea

Sensación de calor		Sensación de frío	
T ^a estesiómetro	T ^a córnea	T ^a estesiómetro	T ^a córnea
50	34,0	50	34,0
55	34,4	45	33,6
60	34,8	40	33,2
65	35,2	35	32,8
70	35,6	30	32,4
75	36,0	25	32,0
80	36,4	20	31,6
85	36,8	15	31,2
90	37,2	10	30,8
95	37,6	5	30,4
100	38,0	0	30,0

Adaptado de: Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. Sensory experiences in humans and single-unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea. *J Physiol.* 2001;534.2:511–25.