



**MÁSTER UNIVERSITARIO EN OPTOMETRIA Y CIENCIAS DE LA VISIÓN**

**TRABAJO FINAL DE MÁSTER**

---

**ÚSO DE LÁGRIMA ARTIFICIAL LIPÍDICA EN SPRAY:  
ESTUDIO CLÍNICO Y FISICO-QUÍMICO**



**ANTONIO BELTRÁN SAIZ**

**JOAN TORRENT Y CARMÉ SERÉS  
DEPARTAMENTO DE INGENIERIA QUÍMICA Y  
DEPARTAMENTO DE ÓPTICA Y OPTOMETRIA**

FECHA DE LECTURA

19/06/17

Facultat d'Òptica i Optometria de Terrassa

© Universitat Politècnica de Catalunya, año 2014. Todos los derechos reservados



**MÁSTER UNIVERSITARIO EN OPTOMETRIA Y CIENCIAS DE LA VISIÓN**

## **ÚSO DE LÁGRIMA ARTIFICIAL LIPÍDICA EN SPRAY: ESTUDIO CLÍNICO Y FISICO-QUÍMICO**

El Sr. Joan Torrent, como director del trabajo y la Sra. Carme Serés como directora del trabajo

CERTIFICAN

Que el Sr. Antonio Beltrán Saiz ha realizado bajo su supervisión el Trabajo “USO DE LÁGRIMA ARTIFICIAL LIPÍDICA EN ESPRAY: ESTUDIO CLÍNICO Y FISICO-QUÍMICO recogido en esta memoria para optar al título de máster en Optometría y Ciencias de la Visión.

Y para que conste, firmamos este certificado.

.

Sr/Sra.....  
Director/a del treball

Sr/Sra.....  
Director/a del treball



MÁSTER UNIVERSITARIO EN OPTOMETRIA Y CIENCIAS DE LA VISIÓN

## ÚSO DE LÁGRIMA ARTIFICIAL LIPÍDICA EN SPRAY: ESTUDIO CLÍNICO Y FÍSICO-QUÍMICO

### RESUMEN

**OBJETIVOS:** Estudiar el comportamiento físico-químico de la lágrima lipídica Zero y realizar un estudio clínico para evaluar los cambios cualitativos y cuantitativos de la película lagrimal, al aplicar spray lipídico Zero.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Veinte y cuatro sujetos de edades comprendidas entre 18-70 años y escogidos al azar, fueron sometidos a un estudio clínico para determinar si el uso de un spray lipídico (Zero), provoca cambios significativos en la calidad y cantidad de la lágrima, así como en los síntomas de ojo seco manifestados. Los participantes se dividieron en dos grupos: una muestra formada por 16 sujetos y un grupo control formado por 8 sujetos. Los participantes que formaban la muestra debían aplicarse el spray sobre los párpados con los ojos cerrados, tres veces al día durante una semana, mientras que el grupo control no debía aplicarse el spray ni lagrima artificial. Se evaluaron los síntomas de ojo seco mediante la puntuación obtenida en el cuestionario OSDI y los signos clínicos mediante el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI), el tiempo de ruptura lagrimal invasivo (BUT) y la altura del menisco lagrimal (AML) al inicio del estudio y a la semana después de la aplicación del spray. Paralelamente se realizó un estudio fisicoquímico de la lagrima lipídica Zero obteniéndose las isotermas de área presión superficial.

**RESULTADOS:** Después de la aplicación del spray, la puntuación de OSDI, que cuantifica la sintomatología de sequedad, disminuye significativamente ( $p < 0,001$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de OSDI en los ojos de los sujetos no tratados. El tiempo de ruptura lagrimal se incrementó significativamente después de la aplicación del spray ( $p = 0,005$ ) y el tiempo de ruptura lagrimal invasivo presentó un incremento débil y no significativo ( $p = 0,052$ ). La altura del menisco lagrimal no se vio incrementada en los ojos tratados con el spray ( $p = 0,282$ ). No se encontraron diferencias significativas para los parámetros clínicos mencionados anteriormente en el grupo de sujetos no tratados.

El tiempo de ruptura lagrimal no invasivo fue el parámetro clínico que presentó una asociación más fuerte y significativa con la presencia de síntomas de ojo seco (OSDI).

**CONCLUSIONES:** El tratamiento con el spray lipídico Zero mejora significativamente los síntomas de sequedad ocular y los parámetros que evalúan la calidad de la película lagrimal en los sujetos tratados. No se ha observado un incremento del volumen lagrimal tras la aplicación del spray.



MÁSTER UNIVERSITARIO EN OPTOMETRIA Y CIENCIAS DE LA VISIÓN

## ÚS DE LLÀGRIMA LIPÍDICA EN ESPRAY: ESTUDI CLÍNIC I FISCOQUÍMIC

### RESUM

**OBJECTIUS:** Estudiar el comportament fisicoquímico de la llàgrima lipídica Zero i realitzar un estudi clínic per avaluar els canvis qualitatiu i quantitatiu de la pel·lícula lacrimal, en aplicar un espray lipídico Zero.

**MATERIAL Y MÈTODES:** Vint-i-quatre subjectes d'edats compreses entre 18-70 anys i escollits a l'atzar, van ser sotmesos a un estudi clínic per determinar si l'ús d'un espray lipídico (Zero), provoca canvis significatius en la qualitat i quantitat de la llàgrima, així com en els símptomes d'ull sec manifestats. Els participants es van dividir en dos grups: una mostra formada per 16 participants i un grup control format per 8 subjectes. Els participants que formaven la mostra havien d'aplicar-se l'espray sobre les parpelles amb els ulls tancats, tres vegades al dia durant una setmana, mentre que el grup control no havia d'aplicar-se l'espray ni llàgrima artificial. Es van avaluar els símptomes d'ull seca partir de la puntuació obtinguda en el qüestionari OSDI i els signes clínics a partir del temps de ruptura lacrimal no invasiu (TRLNI), el temps de ruptura lacrimal invasiu (BUT) i l'altura del menisc lacrimal (AML) a l'inici de l'estudi i a la setmana després de l'aplicació de l'espray. Paral·lelament es va realitzar un estudi fisicoquímico de la llàgrima lipídica Zero obtenint les isoterms d'àrea pressió superficial.

**RESULTATS:** Després de l'aplicació de l'espray, la puntuació d'OSDI, que quantifica la simptomatologia de sequedat, disminueix significativament ( $p < 0,001$ ). No es van trobar diferències estadísticament significatives en la puntuació d'OSDI als ulls dels subjectes no tractats. El temps de ruptura lacrimal es va incrementar significativament després de l'aplicació de l'espray ( $p = 0,005$ ) i el temps de ruptura lacrimal va presentar un increment dèbil i estadísticament no significatiu ( $p = 0,052$ ). L'altura del menisc lacrimal no es va veure incrementada en els ulls tractats amb l'espray ( $p = 0,282$ ). No es van trobar diferències significatives per als paràmetres clínics esmentats anteriorment en el grup de subjectes no tractats amb l'espray.

El temps de ruptura lacrimal no invasiu va ser el paràmetre clínic que va presentar una correlació més forta i significativa amb la presència de símptomes d'ull sec (OSDI).

**CONCLUSIONS:** El tractament amb l'espray lipídico Zero millora significativament els símptomes de sequedat ocular i els paràmetres que avaluen la qualitat de la pel·lícula lacrimal en els subjectes tractats. No s'ha observat un increment del volum lacrimal després de l'aplicació de l'espray.



MÁSTER UNIVERSITARIO EN OPTOMETRIA Y CIENCIAS DE LA VISIÓN

## LIPID-CONTAINING ARTIFICIAL TEAR. A STUDY ON PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND CLINICAL RESULTS.

### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To study the physical and chemical behavior of the lipid tear Zero and to perform a clinical study to evaluate the qualitative and quantitative changes of the tear film when applying Zero lipid spray.

**MATERIAL AND METHODS:** Twenty-four subjects aged 18-70 years and randomly selected were subjected to a clinical study to determine if the uses of a lipid spray (Zero), causes significant changes in the quality and quantity of the tear film, as well as in the manifested symptoms of dry eye. Participants were divided into two groups: a sample of 16 subjects and a control group of 8 subjects. Participants in the sample should spray the eyelids with their eyes closed three times a day for a week, while the control group should not apply any spray or artificial tear. Dry eye symptoms were assessed using the OSDI test score and clinical signs using non-invasive tear break-up time (NIBUT), invasive tear break-up time (BUT), and tear meniscus height at beginning of the study and at the week after spray application. The control group was also subjected to the same tests as the sample but without lipid spray. At the same time, a physicochemical study of the lipid tear Zero was performed, obtaining the isotherms of the surface pressure area.

**RESULTS:** After application of the spray, the OSDI test score, which quantifies the dryness symptomatology, decreases significantly ( $p < 0.001$ ). No statistically significant differences were found in OSDI test score in the eyes of untreated subjects. The non-invasive tear break-up time increased significantly after the spray application ( $p = 0.005$ ), and the tear break-up time (BUT) occurs a weak increase and statistically not significant ( $p = 0,052$ ). The tear meniscus height was not increased in the eyes treated with the spray ( $p = 0.282$ ). No significant differences were found for the clinical parameters mentioned above in the group of untreated subjects.

The tear break-up time was the clinical parameter that presented a stronger and more significant association with the presence of dry eye symptoms (OSDI).

**CONCLUSIONS:** Treatment with Zero lipid spray significantly improves symptoms of dryness and ocular parameters that assess tear film quality in treated subjects. No increase in tear volume has been observed after spray application.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. MARCO TEÓRICO .....	2
2.1. FUNCIÓN Y ESTRUCTURA LAGRIMAL .....	2
2.2. CLASIFICACIÓN DE OJO SECO .....	3
2.3. SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS .....	4
2.4. EPIDEMIOLOGIA .....	4
2.5. FACTORES DE RIESGO .....	5
2.6. TRATAMIENTO .....	6
2.7. METODOLOGÍAS DE EVALUACIÓN DE OJO SECO .....	7
2.7.1. CUESTIONARIOS .....	7
2.7.2. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD LAGRIMAL .....	8
2.7.3. EVALUACIÓN DEL VOLUMEN LAGRIMAL .....	9
2.7.4. EVALUACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR .....	10
3. OBJETIVOS .....	11
4. MATERIALES Y MÉTODOS .....	11
4.1. MATERIALES PARTE FÍSICO-QUÍMICA .....	11
4.2. MÉTODOS PARTE FÍSICO-QUÍMICA .....	11
4.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS A TENER EN CUENTA .....	13
4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LA MUESTRA .....	14
4.5. MATERIALES PARTE CLÍNICA .....	14
4.6. CONDICIONES EXPERIMENTALES .....	14
4.7. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS .....	15
5. RESULTADOS .....	17
5.1. PARTE FÍSICO-QUÍMICA .....	17
5.2. PARTE CLÍNICA .....	21
6. DISCUSIÓN .....	33
7. CONCLUSIONES .....	36
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37
9. ANEXOS .....	41

## 1. INTRODUCCIÓN

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular producida por una falta de homeostasis de la película lagrimal que resulta en síntomas de discomfort visual y alteración de la superficie ocular (TFOS, 2016)

Según los datos recogidos el año 2007 en el taller internacional sobre ojo seco, aproximadamente 3,23 millones de mujeres y 1,68 millones de hombres de más de 50 años de EEUU padecen de ojo (DEWS, 2007).

En la actualidad, según la revista EFE, el síndrome de ojo seco afecta a más de cinco millones de españoles (Robles, 2013). Esta patología se presenta más frecuentemente en mujeres, un 11% frente a un 9% en hombres y el riesgo aumenta con la edad avanzada (Robles, 2013, Merayo Lloves, 2008).

Las lágrimas artificiales son el tratamiento de primera elección para las diferentes manifestaciones de sintomatología de sequedad ocular, diversas marcas y diferentes tipos de lágrimas artificiales están disponibles en el mercado y varios estudios se han hecho eco de ellas (Brewitt & Sistani, 2001, Murube, et al, 1998)

Una de estos tipos es la lágrima artificial lipídica, que tiene la finalidad de restablecer la capa lipídica de la película lagrimal y proteger la superficie ocular. Principalmente indicada en casos de ojo seco, donde existe una tasa elevada de evaporación de la capa acuosa de la lágrima, como consecuencia de una capa lipídica inestable, aunque también pueden ser indicadas en otras formas de síndrome de ojo seco (Scaffidi & Korb, 2007, Peters & Millar, 2002). El principal componente lipídico de este tipo de lágrimas es la lecitina de soja, que está formada básicamente por fosfatidilcolina (PC) y en menor proporción por otros lípidos.

La técnica de Langmuir ha estado utilizada por otros autores para estudiar el comportamiento físico-químico de los lípidos producidos por las glándulas de Meibomio y sobre todo para estudiar su interacción con las proteínas de la lágrima. También se ha utilizado esta técnica para estudiar el comportamiento de los lípidos de las lágrimas artificiales lipídicas comerciales como Innox, Optrex, Opticalm y la estudiada en nuestro estudio (Zero) (Julien, 2016, Torrent, 2015).

Este trabajo se ha completado evaluando el comportamiento físico-químico de la lágrima lipídica Zero a partir de la obtención experimental de películas de Langmuir y se han registrado las isothermas área-presión superficial correspondientes.

Seguidamente, se ha realizado un estudio clínico, en el que veinte y cuatro sujetos de edades comprendidas entre 18-70 años y escogidos al azar, fueron propuestos a participar en un estudio clínico que tenía como objetivo determinar si el uso de un spray lipídico (Zero), provocaba cambios significativos en la calidad y cantidad de la lágrima, así como en los síntomas de ojo seco manifestados. Los participantes se dividieron en dos grupos: una muestra formada por 16 sujetos y un grupo control formado por 8 sujetos. Los participantes que formaban la muestra debían aplicarse el spray sobre los párpados, con los ojos cerrados, tres veces al día durante una semana, mientras que el grupo control no debía aplicarse ningún spray ni lágrima artificial. Se evaluaron los síntomas de ojo seco mediante la puntuación

obtenida en el cuestionario OSDI y los signos clínicos mediante el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI), el tiempo de ruptura lagrimal invasivo (BUT) y la altura del menisco lagrimal (AML) al inicio del estudio y a la semana después de la aplicación del spray. El grupo control también fue sometido a las mismas pruebas que la muestra, pero sin aplicarse el spray lipídico.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. FUNCIÓN Y ESTRUCTURA LAGRIMAL**

La película lagrimal es uno de los componentes de la superficie ocular y constituye la biointerfase entre los tejidos del globo ocular y el aire cuando el ojo está abierto o bien entre los del globo ocular y los del párpado cuando está cerrado. Tiene diversas funciones: uniformiza la superficie anterior del epitelio corneal, permitiendo que sea una superficie óptica perfecta; suministra oxígeno a la córnea mediante la extensión de la lágrima por el parpadeo; combate infecciones, manteniendo el equilibrio de la flora bacteriana ocular y mantiene el equilibrio de pH y osmolaridad de la superficie ocular.

La película lagrimal está formada por tres capas:

- Capa lipídica: capa más externa que tiene como función reducir la velocidad de evaporación de la capa acuosa de la lágrima y aumentar la tensión superficial, manteniendo la estabilidad de la película lagrimal. Compuesta básicamente por colesterol y fosfolípidos y producida por las glándulas de Meibomio, Zeiss y Moll.
- Capa acuosa: capa intermedia más gruesa y humectante que permite el suministro de O<sub>2</sub> al epitelio corneal, elimina bacterias y proporciona una superficie óptica lisa. Compuesta mayoritariamente por agua y en menor proporción por proteínas, electrólitos, vitaminas y células de desecho. La capa es segregada en un 95% por la glándula lagrimal principal (aporte reflejo) y en un 5% por las glándulas accesorias de Krause y Wolfring (aporte basal).
- Capa mucínica: capa más interna y delgada. Su función es la de estabilizar y neutralizar las irregularidades de la película lagrimal, además ofrece viscosidad a la lágrima. La capa mucínica se encuentra en contacto con el epitelio corneo conjuntival y es producida por las células caliciformes de la conjuntiva. (Garg, 2008).

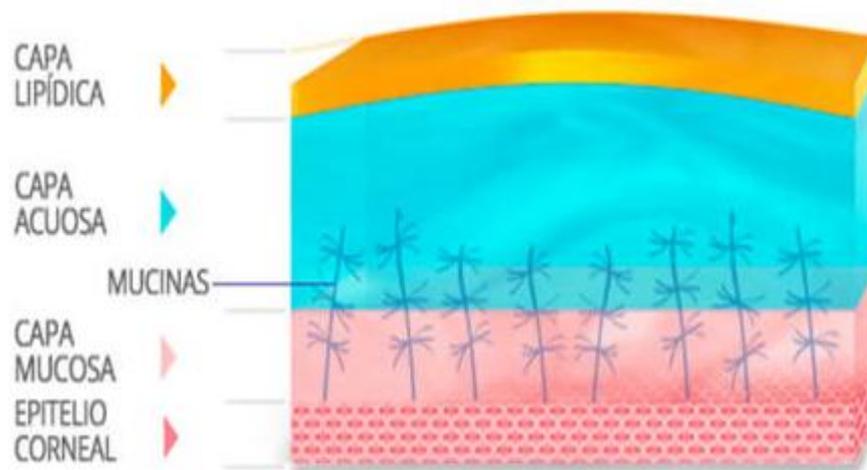


Ilustración 2.1. Capas de la película lagrimal.

## 2.2. CLASIFICACIÓN DEL OJO SECO

En el comité Dry Eye Workshop Study del año 2007 se revisaron las clasificaciones sobre el síndrome de ojo seco que existían hasta ese momento y se estableció una nueva clasificación en el cual se dividió el ojo seco en dos grupos: ojo seco por falta de secreción acuosa y ojo seco evaporativo.

El ojo seco causado por una hiposecreción de la fase acuosa de la lágrima es debido a la destrucción o disfunción de los acinos lagrimales (Mishima et al, 1966). Puede dividirse en dos grupos, ojo seco asociado al síndrome de Sjögren primario, que se asocia con otros síntomas como sequedad de boca, presencia de anticuerpos y secreción salival reducida y el secundario que se caracteriza por asociarse con un trastorno sistémico del tejido conectivo. El ojo seco no asociado al síndrome Sjögren no se relaciona con ninguna manifestación clínica ni características sistémicas de enfermedad autoinmunitaria (Garg, 2008, DEWS, 2007).

El ojo seco evaporativo se debe a un aumento de la evaporación de la lágrima como consecuencia de una capa lipídica deficiente. En esta condición la función lagrimal, el volumen y la calidad de las lágrimas secretadas son normales (Garg, 2008). Las causas pueden ser intrínsecas o extrínsecas, como se describen en la siguiente ilustración:



Figura 2.2. Clasificación de ojo seco.

### 2.3. SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS

Los pacientes con ojo seco presentan sintomatología de irritación, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, escozor, ardor, prurito, enrojecimiento y visión borrosa (Garg, 2008, Donate et al, 2002, Begley et al 2002). Otros síntomas frecuentes son picor, fotofobia y pesadez en los párpados. La sintomatología de sequedad ocular se incrementa en determinadas épocas del año en función de la humedad ambiental (ambientes muy secos o con baja humedad), viento moderado o intenso, trabajo prolongado con ordenadores, dispositivos móviles y tablets, zonas con aire acondicionado, entre otros. (Garg, 2008, Galvez et al, 1998).

Los pacientes que padecen ojo seco leve suelen presentar blefaritis, un menisco lagrimal disminuido e irregular, pequeñas burbujas en el borde palpebral inferior, secreción blanquecina e irregularidades en el borde palpebral. Los que tiene ojo seco moderado pueden presentar erosiones epiteliales, queratitis punctata que suele observarse en el tercio inferior de la córnea mediante tinción con fluoresceína y en casos más avanzados queratopatía filamentosa y tiempo de ruptura lagrimal disminuido. En algunos pacientes con ojo seco severo pueden presentarse úlceras corneales, leucomas corneales y neovascularización corneal. Estas lesiones pueden llegar a reducir, de forma permanente, la agudeza visual del paciente, sobre todo si afectan la parte central de la córnea (Gálvez et al, 1998).

### 2.4. EPIDEMIOLOGIA

Un resumen general de estudios epidemiológicos importantes como el estudio Salisbury (2000), Beaver Dam Study (2000), un estudio de salud en mujeres (2003), el proyecto de Melbourne sobre disfunción visual en 1998, Shipai y Sumatra en 2004 sugieren que la prevalencia de ojo seco se encuentra dentro del rango del 5% al 30% en la población mayor de

50 años. La variación observada en la prevalencia de estos estudios se debe a la diferencia en la definición de ojo seco utilizada, la distribución geográfica, los criterios diagnósticos y en el rango de edad de la población del estudio. Los valores más altos se obtuvieron de aquellos trabajos en los que se utilizó una definición menos restrictiva, mientras que los valores más bajos se derivaron de estudios que se utilizó una definición más restrictiva. En la siguiente tabla se muestran los datos obtenidos estudios epidemiológicos más importantes sobre el síndrome de ojo seco:

ESTUDIOS	PREVALENCIA (%)
Salisbury	14.6
Beaver Dam Estudy	14.4
Estudio de salud en mujeres	7.8
Proyecto Melbourne	5.5
Shipai	33.7
Sumatra	27.5

Tabla 2.4. Estudios epidemiológicos sobre ojo seco.

## 2.5. FACTORES DE RIESGO

**Edad:** La edad avanzada se relaciona con la aparición de síntomas de sequedad ocular, debido a los cambios que se producen en las hormonas sexuales. A medida que aumenta la edad, disminuyen los niveles de andrógenos, tanto en hombres como en mujeres (DEWS, 2007).

**Sexo femenino:** Varios estudios demuestran consistentemente, que el sexo femenino se asocia significativamente con la sintomatología de sequedad ocular (Nichols & Sinnott , 2005, Moss et al, 2000, Chia et al 2003), sobre todo durante la aparición de la menopausia (Hernandez, 2012) y durante la ingesta de anticonceptivos orales (DEWS, 2007)

**Lentes de contacto:** Las lentes de contacto pueden provocar hiperosmolaridad lagrimal, debido a una hiposecreción lagrimal causada por una disminución de la sensibilidad corneal, reduciendo así la tasa de parpadeo y como consecuencia se produce un aumento excesivo de la evaporación. Varios estudios confirman significativamente que el uso de lentes de contacto se asocia con un aumento de la sintomatología de sequedad ocular (Pritchard et al, 1999; Richdale et al, 2007; Nichols & Sinnott ,2005)

**Cirugía refractiva:** Técnica quirúrgica que puede alterar la inervación aferente produciendo una alteración de la secreción de la lágrima, disminución de la producción de mucina y presencia de mediadores inflamatorios que producen inestabilidad de la lágrima, dando lugar al síndrome de ojo seco. Paiva et al (2006), realizaron un estudio sobre la cirugía refractiva y la incidencia de ojo seco. Para ello utilizaron una muestra de 35 pacientes que se sometieron a LASIK y vieron que tras la intervención, una de las complicaciones comunes era la sequedad ocular. Establecieron que el riesgo de desarrollar ojo seco se correlacionaba con el grado de miopía y la profundidad ablacionada por el láser.

**Dieta:** Los ácidos grasos esenciales son sustancias que no pueden ser sintetizadas por el organismo por lo que se obtienen a través de la ingesta de alimentos como el salmón, las sardinas, el atún, etc. Estos ácidos grasos esenciales son el Omega-3 y el Omega-6 y son

necesarios en una proporción 4 a 1, debido a que el Omega-3 tiene efecto antiinflamatorio, mejorando así los síntomas de ojo seco, mientras que el Omega-6 tiene el efecto contrario, por lo que un consumo elevado de alimentos como el aceite de soja, aceite de palma, aceite de girasol, entre otros, ricos en ácidos grasos Omega-6 aumentaría los procesos inflamatorios en la glándulas lagrimales, ocasionando una hiposecreción lagrimal y como consecuencia sintomatología de sequedad. Por este motivo debemos regular nuestra dieta y mantener un equilibrio, consumiendo una mayor proporción de Omega-3.

Ha quedado demostrado en diversos estudios que una ingesta adecuada de ácidos grasos esenciales previene y disminuye la sintomatología de sequedad ocular. (Barabino et al, 2003, Rashid et al, 2008, Miljanovic et al, 2005).

Miljanovic et al, (2005) demostraron una reducción del 30% en el riesgo de ojo seco en aquellos sujetos que consumían alimentos o suplementos ricos en ácidos grasos omega-3. Una relación mayor de consumo de ácidos omega-6 a ácidos omega-3 en la dieta se asoció significativamente con un riesgo mayor de ojo seco.

**Factores ambientales:** La sintomatología de sequedad ocular se incrementa en determinadas épocas del año en función de la humedad ambiental (ambientes muy secos o con baja humedad), viento moderado o intenso, trabajo prolongado con ordenadores, dispositivos móviles y tablets, zonas con aire acondicionado, entre otros. (Garg, 2008, Galvez et al, 1998).

**Enfermedades sistémicas y oculares:** Se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre ojo seco y enfermedades sistémicas, tales como hepatitis C, diabetes Mellitus, infección por VIH, acné grave, sarcoidosis, así como enfermedades reumáticas y del tejido conectivo (Moss et al, 2000). El pterigion se asoció de forma significativa con sintomatología de sequedad ocular (Lee et al, 2002, Rajiv et al, 1991).

**Fármacos:** Presentan efectos adversos de sintomatología de sequedad ocular fármacos tales como: antidepresivos, ansiolíticos, betabloqueantes, diuréticos, fármacos para tratar el acné grave (isotretinoína), antipsicóticos, antihistamínicos, entre otros (DEWS, 2007)

## 2.6. TRATAMIENTO

Las lágrimas artificiales son el tratamiento de primera elección para las diferentes manifestaciones de sintomatología de sequedad ocular, diversas marcas y diferentes tipos de lágrimas artificiales están disponibles en el mercado y varios estudios se han hecho eco de ellas (Brewitt & Sistani, 2001, Murube, et al, 1998).

Una de estos tipos es la lágrima artificial lipídica que tiene la finalidad de restablecer la capa lipídica de la película lagrimal y proteger la superficie ocular. Principalmente indicada en casos de ojo seco donde existe una tasa elevada de evaporación de la capa acuosa de la lágrima como consecuencia de una capa lipídica inestable, aunque también pueden ser indicadas en otras formas de síndrome de ojo seco (Scaffidi & Korb, 2007, Peters & Millar, 2002). El principal componente lipídico de este tipo de lágrimas es la lecitina de soja. Está formada básicamente por fosfatidilcolina (PC) y en menor proporción por otros lípidos. La lecitina de soja se obtiene a partir de granos de soja mediante extracción mecánica o química utilizando hexano.

El uso de lágrimas artificiales que contienen conservantes como el cloruro de benzalconio, con concentraciones superiores al 0,005% no deben utilizarse en el ámbito clínico ya que se ha demostrado que tienen un efecto tóxico sobre el epitelio corneo-conjuntival y pueden provocar inestabilidad de la película lagrimal (Kaercher et al, 1999, Göbbels & Spitzans, 1992)

La reducción del drenaje lagrimal es otro tratamiento que consiste en la oclusión de los puntos lagrimales. Este tratamiento tiene como objetivo conservar las lágrimas naturales y prolongar el efecto de la lágrima artificial aplicada. Es de gran valor en pacientes con ojo seco grave (Kanski, 2007).

Otras opciones de tratamiento son la terapia antiinflamatoria, como la ciclosporina tópica que es un medicamento seguro, bien tolerado y efectivo que reduce la inflamación mediada por células del tejido lagrimal (Kanski, 2007). Esta terapia se suele utilizar en pacientes que tienen síntomas persistentes y que no mejoran con lágrima artificial. Los corticosteroides tópicos han demostrado eficacia en el tratamiento a corto plazo, ya que a largo plazo presentan efectos secundarios como hipertensión ocular, cataratas e infecciones secundarias.

Finalmente, se ha demostrado que una mayor ingesta de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3, así como el uso de suplementos que contengan ácidos linoleico y gammalinoleico disminuyen el riesgo asociado de síntomas de sequedad ocular (Miljanovic et al, 2005).

## **2.7. METODOLOGIAS DE EVALUACIÓN DE OJO SECO.**

### **2.7.1. CUESTIONARIOS**

Los cuestionarios que evalúan la sequedad ocular valoran la severidad de los síntomas de ojo seco y el impacto que provocan en la salud y calidad de vida. Las respuestas del paciente a las preguntas tienen valores asignados, lo que permite puntuar la gravedad de los síntomas de sequedad ocular y así controlar la eficacia de los tratamientos con lágrimas artificiales. Existen diversos cuestionarios para evaluar la sintomatología de ojo seco, siendo los siguientes los más utilizados: Test de McMonnies, Ocular Surface Disease Index (OSDI) y Dry Eye Questionnaire (DEQ).

El test de McMonnies consta de 12 preguntas acerca de diferentes factores de riesgo de sequedad ocular como son la edad, el género, la historia de uso de lentes de contacto, la ingesta de medicamentos y la presencia de síntomas de ojo seco como picor, sequedad, sensación de cuerpo extraño, quemazón y molestias. Según la puntuación obtenida se clasifica a los pacientes en tres grupos: ojo normal (de 0 a 9), ojo seco marginal (de 10 a 20) y ojo seco severo (mayor de 20) (McMonnies CW, 1987).

El test del Índice sobre la Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI) evalúa el grado de incomodidad y su interferencia con las actividades de la vida diaria y la función visual. Fue desarrollado en 1997 por el grupo de investigación de la farmacéutica Allergan. El cuestionario consta de 12 preguntas referidas a actividades de la semana anterior de su realización. Las preguntas están repartidas en 3 subescalas que evalúan: la función visual, los síntomas oculares y los factores ambientales relacionados con el ojo seco. El paciente cuantifica las respuestas del cuestionario OSDI con una escala de 0 a 4, donde 0 indica ninguna de las veces, 1 una parte del tiempo, 2 la mitad del tiempo, 3 la mayor parte del tiempo y 4 todo el tiempo.

El paciente se evalúa con una escala de 0 a 100, en la cual, la menor puntuación significa que el paciente presenta menos problemas y sintomatología. En función a la puntuación obtenida, los pacientes se pueden clasificar en tres grupos: grupo 1 (0-20 puntos; considerado ojo normal o ojo seco leve), grupo 2 (21-45 puntos, considerado ojo seco moderado) y grupo 3 (46-100 puntos; considerado ojo seco severo) (Ozcura et al, 2007).

El cuestionario Dry Eye Questionnaire (DEQ) evalúa la frecuencia, la intensidad y el impacto de los síntomas comunes de la superficie ocular. Además contiene cuestiones acerca del uso de ordenadores, ingesta de medicamentos, alergias, etc (Begley et al, 2002). Consta de 21 preguntas y la presencia o no de los síntomas se mide en función a su frecuencia (nunca, ocasionalmente, frecuentemente, y constantemente) e intensidad (de no muy intenso a extremadamente intenso).

### **2.7.2. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD LAGRIMAL**

El tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI) es una prueba cualitativa que consiste en proyectar las miras de un queratómetro de Helmholtz o de un disco de plácido, en la película lagrimal del paciente y medir el tiempo que tarda en deformarse desde el último parpadeo. Se consideran valores normales de TRLNI aquellos que son superiores a 10 segundos. En pacientes con sequedad ocular el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo puede ser inferior a 10 segundos. Este test alcanza una sensibilidad del 82% y una especificidad del 86% para el diagnóstico del síndrome de ojo seco, cuando se utilizan 10 segundos como criterio de corte (Mengher et al, 1985).

Una de las pruebas invasivas más utilizadas para determinar la estabilidad de la película lagrimal es el tiempo de ruptura lagrimal (TRL) o Break up time (BUT). Esta prueba consiste en instilar fluoresceína en la superficie ocular, que permitirá mediante la tinción de la lágrima, su visualización y la medida del tiempo transcurrido entre el último parpadeo completo y la primera aparición de un punto seco o afectación de la película lagrimal. Su visualización se realiza con biomicroscopio y filtro azul cobalto. La instilación de la fluoresceína se debe realizar con cuidado para que no se induzca el lagrimeo reflejo y la cantidad de fluoresceína sódica instilada debe ser la mínima posible. Las alteraciones en el volumen lagrimal pueden alargar artificialmente el tiempo de ruptura lagrimal invasivo. Si se tiene en cuenta que el volumen de humectante es de 2,5 µl, se consideran valores normales de tiempo de ruptura lagrimal los superiores a 5 segundos y valores inferiores se consideran anormales (Abelson, 2002).

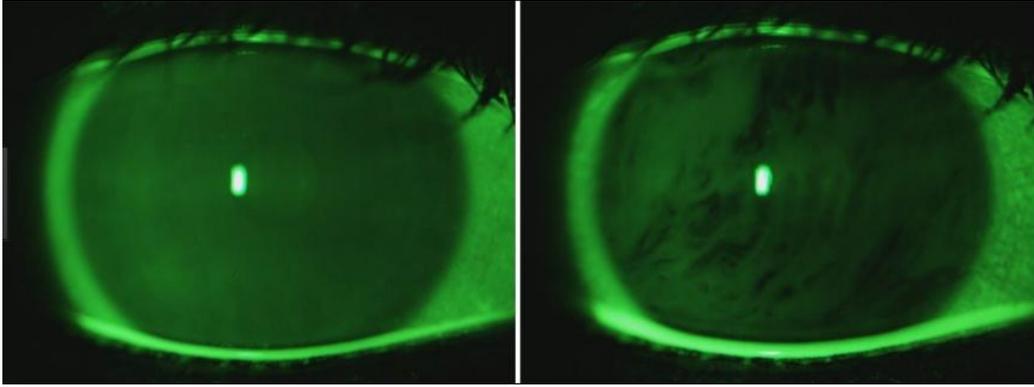


Ilustración 2.7.2 Tiempo de ruptura lagrimal invasivo (BUT).

### 2.7.3. EVALUACIÓN DEL VOLUMEN LAGRIMAL

Una prueba cuantitativa no invasiva consiste en la evaluación de la continuidad y regularidad del menisco lagrimal. Se realiza mediante la observación del radio y la altura de lágrima que está en contacto con el párpado inferior. La observación se realiza mediante un biomicroscopio con retículo milimetrado de 10x. En pacientes sanos el menisco es superior a 0,18 milímetros, valores inferiores indican sequedad ocular (Farrell et al, 2003). La valoración del menisco lagrimal es una medida subjetiva, ya que depende de la interpretación del examinador de dónde comienza la base del menisco y dónde termina su parte superior.

Otro test utilizado para la evaluación del volumen de lágrima es el test de Schirmer que consiste en colocar en el fondo del saco conjuntival una tira de papel milimetrada de de 5 mm de ancho y 30 mm de longitud, dejando que se impregne de lágrima durante cinco minutos. Pasado este tiempo, se retira y se mide la longitud de la tira humedecida. Esta prueba mide la secreción total (basal y refleja) (Cho 1993).

Existen varias versiones de este test: Schirmer I, II y III. El test de Schirmer I se ha explicado anteriormente y el valor de normalidad de este test es de más de 10 milímetros al cabo de 5 minutos. El test de Schirmer II se realiza con anestésico tópico y estimulación de la mucosa nasal, se consideran valores normales de más de 12 milímetros en 5 minutos (Doughman DJ, 1973, Tsubota K et al, 1999). El test de Schirmer III se realiza con anestésico tópico y estimulación con una fuente brillante de luz.



Ilustración 2.7.3. Test de Schirmer.

También se puede evaluar el volumen de la lágrima mediante la inserción de hilo de algodón de 70 mm de longitud impregnado con rojo de fenol que se coloca en el tercio externo del párpado inferior, dejando que el hilo absorba la lágrima y se retira a los 15 segundos. La prueba se realiza manteniendo el ojo cerrado. La impregnación del hilo rojo de fenol es un indicador de la sensibilidad al pH, así podemos medir la longitud de humectación y observar el cambio de color del hilo que nos indica que si el pH está entre 6.6 y 8,2 el color cambiará de amarillo a rojo (Tomlison A et al, 2001). El valor de corte establecido se encuentra en 15 mm a los 15 segundos.

#### **2.7.4. EVALUACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR**

Una de las pruebas que más información nos da de las posibles alteraciones de la superficie ocular, por un déficit en la calidad o cantidad de la película lagrimal, son las tinciones. Esta prueba se realiza instilando colorante (Fluoresceína sódica) en el saco conjuntival inferior y se debe observar si hay zonas que presenten tinción corneal o conjuntival, lo cual sería indicativo de la falta de integridad del epitelio. La exploración debe realizarse dos minutos después de la instilación del colorante. Se observa mediante el biomicroscopio y filtro de luz azul cobalto. El contraste de la imagen puede ser mejorado colocando un filtro amarillo Wratween nº 12 delante del sistema de observación.

Existen tres formas de graduar las tinciones de la superficie de la córnea, las más utilizadas en clínica son la escala de Van Bijsterveld (1969), el sistema Oxford (Bron et al, 2003) la versión estandarizada del NEI/ Industry Workshop (Lemp 1995) y las escalas del CCLRU y Efron (Efron N, 2000).

### 3. OBJETIVOS

Los objetivos genéricos del estudio son:

- Estudiar el comportamiento físico-químico de la lágrima lipídica Zero, mediante el estudio experimental de películas de Langmuir y la obtención e interpretación de isothermas de área-presión superficial.
- Evaluar los cambios cualitativos y cuantitativos que se producen en la película lagrimal, tras la aplicación del spray lipídico Zero y determinar si estos cambios son estadísticamente significativos.
- Establecer si existe algún tipo de correlación entre los síntomas, mediante la puntuación del cuestionario OSDI, que recoge los síntomas de sequedad ocular manifestados durante la última semana y los signos clínicos como son el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI), el tiempo de ruptura lagrimal invasivo (BUT) y la altura del menisco lagrimal (AML).

### 4. MATERIALES Y MÉTODOS

#### *Estudio físico-químico de la lágrima lipídica Zero*

Se estudió el comportamiento físico-químico de la lágrima lipídica Zero, mediante la obtención de isothermas de área-presión superficial. A continuación, se explica los materiales y la metodología utilizada.

#### 4.1. MATERIALES

La lágrima artificial lipídica utilizada en el presente estudio fue la Zero (Fabricante: Optima Medical Swiss AG, Distribuidor: DISOP). Su composición esta especificada a continuación, aunque no se conoce la concentración de cada uno de sus componentes.

Tabla 1. Composición de la lagrima artificial lipídica Zero.

Composición Zero
Lecitina de Soja
Cloruro de sodio
Etanol
Fenoxietanol
Vitamina A
Vitamina E

#### 4.2. MÉTODOS

Para realizar las isothermas de área presión superficial se ha utilizado una cubeta de teflón de la casa comercial NIMA, esta contiene dos barreras móviles y una electrobalanza con una placa de Wilhelmy para medir la presión superficial. El teflón es un material hidrofóbico por lo que el agua no lo moja formando un menisco inverso, es fácil de limpiar y muy resistente.

### *Preparación del experimento:*

Se limpia la cubeta de Teflón con cloroformo y utilizando guantes, dejamos 10 minutos para que se evapore. Seguidamente se obtiene agua purificada a través de un sistema llamado Milli Q en el cual se desioniza agua destilada para obtener agua ultrapura. Se añade agua purificada a la piscina y seguidamente se extrae eliminando al máximo impurezas que puedan quedar en la cubeta de Teflón. Paralelamente se pone la placa de Wilhelmy en contacto con agua en un vaso de precipitados para que se vaya mojando y limpiando durante 15 minutos.

### *Obtención de las isotermas:*

Para crear la subfase de agua, se añade agua purificada a la cubeta y se pone la placa de Wilhelmy en contacto con el agua para medir la presión superficial, se succiona cualquier partícula que pueda quedar en la superficie comprimiendo y descomprimiendo a partir de las barreras móviles y vigilando la presión superficial ( $\Pi$ ) que esta tiene que estar a 0.

Para crear la subfase de cloruro de sodio se tiene que preparar una disolución de cloruro de sodio al 0,9% en un litro de agua.

Primero se calcula la concentración de NaCl necesaria para preparar la disolución:

$$0,9 \frac{\text{g}}{100\text{ml}} \frac{1000 \text{ ml}}{1\text{l}} = 9 \text{ g de NaCl.}$$

Se pesa en una balanza de precisión con la ayuda de una espátula 9 g de NaCl y se añade en un vaso de precipitados, donde se disuelve con agua destilada, por último se recoge en un matraz aforado de 1 L. Se mide el pH de la disolución de NaCl al 0,9% con un pHmetro, el cual se ha calibrado previamente, y se obtiene en las dos medidas pH=5,7. Seguidamente se realizan 3 medidas del pH del agua destilada obteniendo una media de las tres medidas de pH= 6,23.

Para crear la monocapa se utiliza el spray de lágrima lipídica Zero. Se recoge haciendo spray en un vial una cierta cantidad de esta lágrima, seguidamente se extrae con una micro jeringa. Con la microjeringa se instila gota a gota un volumen de 30  $\mu\text{l}$  en la cubeta de teflón de manera que quede repartida en toda el área de la cubeta, se deja 15 minutos reposar para que se extiendan los lípidos.

En el software donde obtenemos la isoterma se fija el límite de barreras i características del compuesto en referencia al POPC (palmitoiloleoilfosfatidil colina) del cual si se conocen sus características, y también se toma como concentración 10 mg/ml por similitud con otras lágrimas lipídicas comerciales. (Área máxima: 1200  $\text{cm}^2$ , área mínima: 120  $\text{cm}^2$ , masa molecular: 760,10, concentración: 10 mg/ml, volumen: 30  $\mu\text{l}$  y velocidad de compresión de las barreras: 50  $\text{cm}^2/\text{min}$ ). A partir de este momento se procede a la obtención de la isoterma, iniciando la compresión de las barreras a la velocidad indicada anteriormente hasta llegar al punto de colapso, donde se rompe la monocapa.

Si se quiere crear otra isoterma con una diferente subfase, como por ejemplo, NaCl, se tiene que eliminar primero la monocapa y seguidamente la subfase, mediante succión, la placa de Wilhelmy se vuelve a poner en contacto en agua en un vaso de precipitados. Antes de añadir la solución de cloruro de sodio a la cubeta de teflón, se tiene que repetir todo el proceso de

limpieza de la piscina explicado anteriormente. Este procedimiento se ha realizado a 23°C, temperatura ambiente del laboratorio y 32°C temperatura fisiológica de la lágrima.

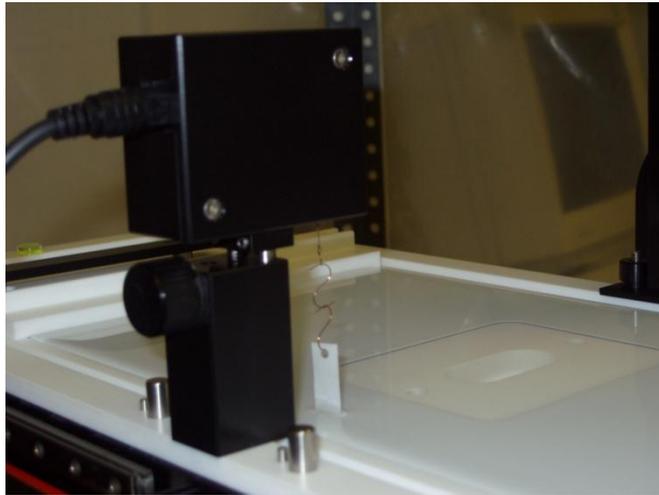


Ilustración 4.2. Cubeta de teflón.

### ***Parte clínica***

La muestra del presente estudio está formada por veinte y cuatro sujetos de edades comprendidas entre 18-70 años. Previamente se les explicó que el objetivo era determinar si el uso de un spray lipídico (Zero), producía mejora significativa en la calidad y cantidad de la lágrima, así como una disminución de la sintomatología de sequedad ocular. Se dividieron en dos grupos: un grupo muestra formada por 16 sujetos y un grupo control formado por 8 sujetos. Los participantes que formaban parte del grupo muestra debían aplicarse el spray sobre los párpados de los dos ojos cerrados, tres veces al día durante una semana. Se evaluaron los síntomas de ojo seco mediante la puntuación obtenida en el cuestionario OSDI y los signos clínicos mediante el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI), el tiempo de ruptura lagrimal invasivo (BUT) y la altura del menisco lagrimal (AML) al inicio del estudio y a la semana después de la aplicación del spray. Al grupo control se les realizó las mismas pruebas pero sin la aplicación del spray lipídico.

### **4.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS A TENER EN CUENTA**

Cuando se realiza un estudio sobre investigación con seres humanos se deben aplicar y conocer una serie de principios éticos y legales que sirven para promover el respeto, proteger la salud y los derechos individuales de las personas.

La declaración de Helsinki ha sido promulgada por la Asociación Médica Mundial en junio de 1964, como un conjunto de principios éticos que deben guiar a la comunidad médica y otras personas que se dedican a la experimentación con seres humanos. Es considerada como el documento más importante en la ética de la investigación. El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas incluyendo la participación en la investigación. El presente estudio se basará en esta declaración.

La declaración de Helsinki establece que cualquier estudio clínico debe disponer de un consentimiento informado donde se explique el proyecto y la metodología, así como los posibles riesgos y beneficios. En este estudio, se considera que la prueba clínica invasiva que tienen contacto con el ojo, no ofrece riesgos para los sujetos participantes.

Los voluntarios participantes de nuestro trabajo fueron informados previamente, mediante un consentimiento informado, documento donde se les explicaba el proyecto y los beneficios de participar en un estudio de detección, ya que la muestra escogida no estaba bajo atención médica. Se hizo hincapié en que la participación en el estudio no implicaba ningún riesgo.

Los sujetos, una vez informados, decidían o no participar en el estudio, mediante la firma del consentimiento informado. Se ha respetado en todo momento su derecho a la identidad y a la información clínica obtenida. Para ello nos basamos en la ley de protección de datos llamada "Ley Orgánica" 15/1999 del 13 de diciembre.

#### **4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LA MUESTRA**

Se establecieron diversas condiciones que tenían que cumplir los voluntarios para poder someterse al estudio:

- Ser mayor de 18 años.
- Los dos ojos sanos, sin ninguna patología ocular a excepción de sintomatología de ojo sequedad ocular.
- Los sujetos no podían utilizar lentes de contacto durante todo el estudio. En el caso que fueran usuarios de lentes de contacto, el último uso tenía que ser 24 horas antes de la iniciación del estudio y durante el uso de la lágrima lipídica tampoco podían usarlas, ya que los resultados se verían alterados.

#### **4.5. MATERIALES**

##### **Tiras de fluoresceína**

En las pruebas clínicas invasivas se han utilizado tiras de fluoresceína Fluo Strips (1 mg).

##### **Biomicroscopio**

Para medir el tiempo de ruptura lagrimal invasivo se ha utilizado una lámpara de hendidura modelo AIA-11 5S (Appasamy Associates) y un retículo milimetrado de 10x.

##### **Queratómetro**

Para medir el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo se ha utilizado un auto queratómetro-refractómetro L67 (Visionix).

#### **4.6. CONDICIONES EXPERIMENTALES Y PROTOCOLO.**

Se realizó el estudio sobre el uso de un spray lipídico en una población que tuviera o no sintomatología de sequedad ocular. Primeramente se les explicaba en qué consistía el estudio y su finalidad. Se les explicaba de forma detallada las pruebas que se iban a realizar y se aclaraba que no había ningún tipo de riesgo y se contestaban todas las dudas que les pudieran

surgir. A continuación, si el participante estaba de acuerdo rellenaba dicho consentimiento informado (ver ANEXO III).

Posteriormente a la firma del consentimiento se pasaba a la recogida de datos personales y se apuntaba en su ficha un código de identificación.

Finalizado el proceso anterior, se iniciaba la recogida de datos clínicos. Para ello se formulaba a cada participante el cuestionario OSDI (ver ANEXO II), que evalúa la presencia de sintomatología relacionada con sequedad ocular y el impacto de la enfermedad en la función visual y en la calidad de vida. Con el objetivo de que los resultados fueran lo más precisos posibles se ofrecía al participante las indicaciones y explicaciones necesarias, en caso de dudas en las preguntas de los cuestionarios.

Una vez finalizado el cuestionario, se iniciaban las pruebas clínicas, siempre en los dos ojos del sujeto a no ser que estuviera afectado por alguna patología, que no fuera ojo seco y en secuencia de menos invasivas a más invasivas. En primera lugar se obtenía el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo con un queratómetro-autorefractómetro L67. La prueba se realizaba dos veces consecutivas y se extraía la media como dato a valorar.

A continuación se medía la altura central del menisco lagrimal con la ayuda de un biomicroscopio que se configuraba con un haz luminoso a 60º y una anchura equivalente a un paralelepípedo (1 a 3 milímetros). Se empleaba iluminación baja y magnificación de 10x. La medida se realizaba con un retículo ocular milimetrado de 10x.

Tras descansar el participante unos segundos se medía el tiempo de ruptura lagrimal invasivo. Se instilaba fluoresceína en la conjuntiva bulbar del paciente y se medía a través de un biomicroscopio con luz azul cobalto y un filtro Wrattwen nº12 para resaltar la fluoresceína, el tiempo de ruptura lagrimal invasivo.

Una vez terminadas las pruebas clínicas se le explicaba al paciente que debía ponerse el spray lipídico 3 veces al día durante una semana y que debía volver para repetir el cuestionario y todas las pruebas clínicas mencionadas anteriormente.

#### **4.7. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS**

Con el programa Minitab se creó una hoja de cálculo para poder tratar estadísticamente los datos clínicos obtenidos. Se crearon las siguientes columnas con variables cuantitativas: la puntuación total de OSDI y los parámetros de la superficie ocular (TRL, TRLNI, AML) (ver ANEXO IV). Utilizando la prueba de normalidad se comprobó que las variables cuantitativas seguían un modelo de distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para establecer si había diferencias estadísticamente significativas en la sintomatología antes de la aplicación del spray (PRE) y tras la aplicación (POST), en la calidad y cantidad de la lágrima PRE Y POST se utilizó la prueba paramétrica T-Student donde se compararon las medias para cada prueba realizada. El nivel de significación escogido fue del 95%.

Para establecer si había correlación entre los síntomas (puntuación cuestionario OSDI) y signos clínicos (TRLNI, BUT y AML) se realizaron regresiones lineales obteniendo el valor de  $p$  y  $r^2$  para cada correlación. Como disponíamos de 16 participantes y 32 ojos, tuvimos que correlacionar cada ojo por separado (OD/OI) con el resultado de los 16 cuestionarios de OSDI, es decir, correlacionamos los resultados para el TRLNI, BUT Y AML de 16 ojos derechos tanto en PRE como en POST con las 16 puntuaciones de OSDI y los resultados de los 16 ojos izquierdos (PRE Y POST) con las 16 puntuaciones de OSDI.

## 5. RESULTADOS:

### 5.1. PARTE FISICOQUÍMICA

A continuación se muestran las isothermas área-presión superficial obtenidas con diferentes subfases (agua y NaCl al 0,9%) y a diferentes temperaturas (23°C y 32°C)

En la figura 5.1.1 se pueden observar dos isothermas obtenidas a 23°C de temperatura ambiente. La isoterma 1 se ha obtenido con 30 µl de lágrima lipídica Zero sobre una subfase de agua purificada, mientras que la isoterma 2 se ha realizado con 30 µl de lágrima lipídica sobre una subfase de cloruro de sodio (NaCl) al 0.9 %.

Las dos isothermas se encuentran muy desplazadas, en la isoterma 1 la presión superficial inicial es 0 mN/m, en 44 A<sup>2</sup>/molécula, que corresponde a la fase de gas-líquido expandido, la cual es muy difícil de apreciar en el experimento, a medida que se van cerrando las barreras y comprimiendo la monocapa, la isoterma se mantiene en la fase de gas-líquido expandido hasta 30 A<sup>2</sup>/molécula, momento en el cual la presión superficial empieza a subir de forma suave y se pasa a la fase de líquido expandido; a partir de 20 A<sup>2</sup>/molécula la presión superficial sube bruscamente hasta llegar al punto de colapso o rotura de la monocapa que se produce a 5 A<sup>2</sup>/molécula.

La presión superficial inicial de la isoterma 2 es de 6.9 mN/m, en 52 A<sup>2</sup>/molécula, esto nos indica que al añadir la monocapa de lípidos a la subfase de NaCl se ha producido un efecto de expansión en la monocapa, obteniéndose la fase de líquido expandido en el momento inicial del experimento. A medida que se cierran las barreras se produce una subida de la presión superficial llegando al colapso de la monocapa a 17 A<sup>2</sup>/molécula.

Esta diferencia en el comportamiento de la monocapa en las dos subfases se explica en que los iones de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> de la subfase de NaCl separan los liposomas de la monocapa entre ellos de forma que el área inicial que ocupan es más grande y esto produce un mayor efecto en la tensión superficial. Cuando la subfase es agua la monocapa ocupa un área menor y no hay efecto de la tensión superficial hasta que la monocapa no se encuentra lo suficientemente comprimida.

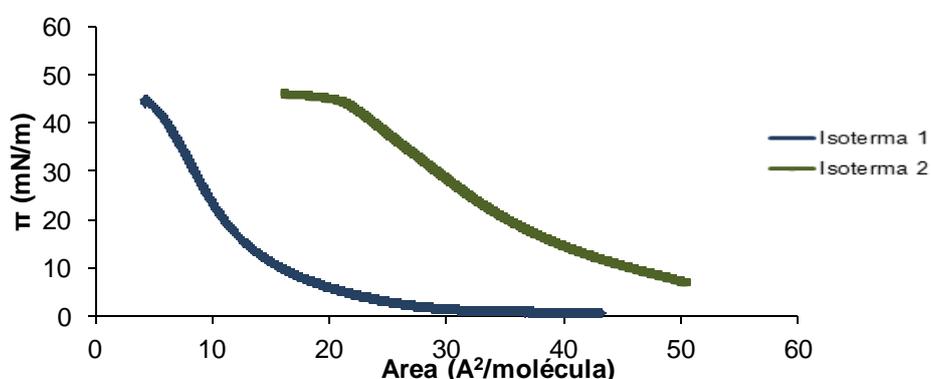


Figura 5.1.1. Isothermas área-presión superficial de la lágrima Zero con diferentes subfases: Isoterma 1: subfase agua e isoterma 2: NaCl al 0,9% a 23°C.

En la figura 5.1.2 se representa la inversa del módulo de compresibilidad ( $Cs^{-1}$ ) de las isothermas de la figura 1. Se puede observar que los valores de  $Cs^{-1}$  de la isoterma 2 son mayores que los de la isoterma 1, por lo que la isoterma 2 es menos compresible que la 1, esto es debido a que los iones de  $Na^+ Cl^-$  producen un efecto de fuerza en los liposomas que evita que se compriman, haciendo que la monocapa se comporte de una forma más rígida. En el caso de la isoterma 1, donde la subfase es agua, los liposomas se comprimen más al no actuar están fuerzas iónicas, por lo que la monocapa tiene un comportamiento más fluido.

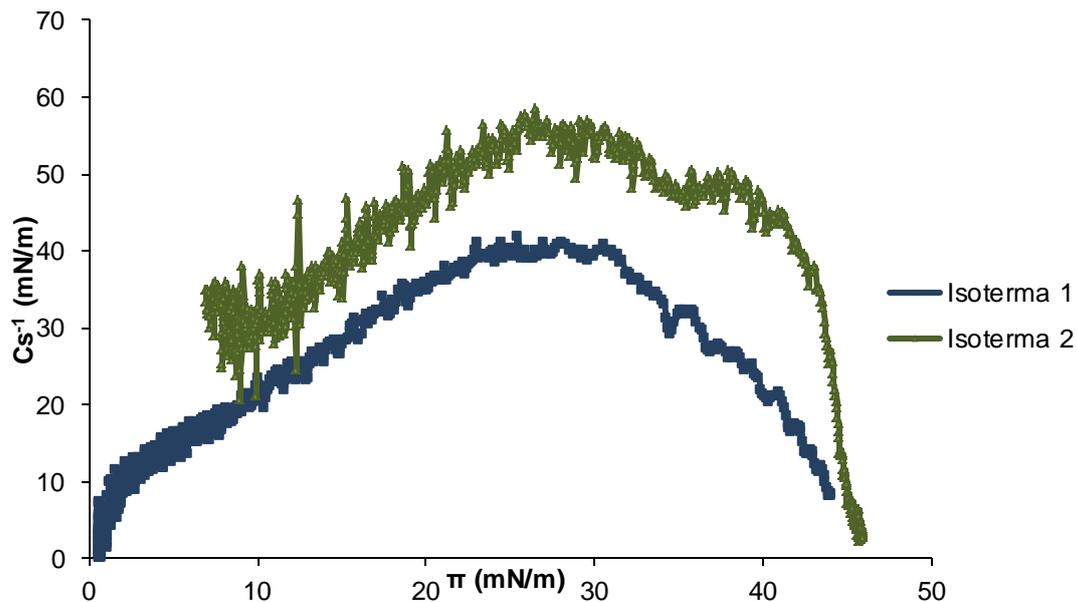


Figura 5.1.2. Inversa del módulo de compresibilidad de las isothermas de la figura 1.

En la figura 5.1.3 se pueden observar dos isothermas obtenidas a 32°C de temperatura ambiente. La isoterma 1 se ha obtenido con 30  $\mu$ l de lágrima lipídica Zero sobre una subfase de agua purificada, mientras que la isoterma 2 se ha realizado con 30  $\mu$ l de lágrima lipídica sobre una subfase de cloruro de sodio (NaCl) al 0.9 %.

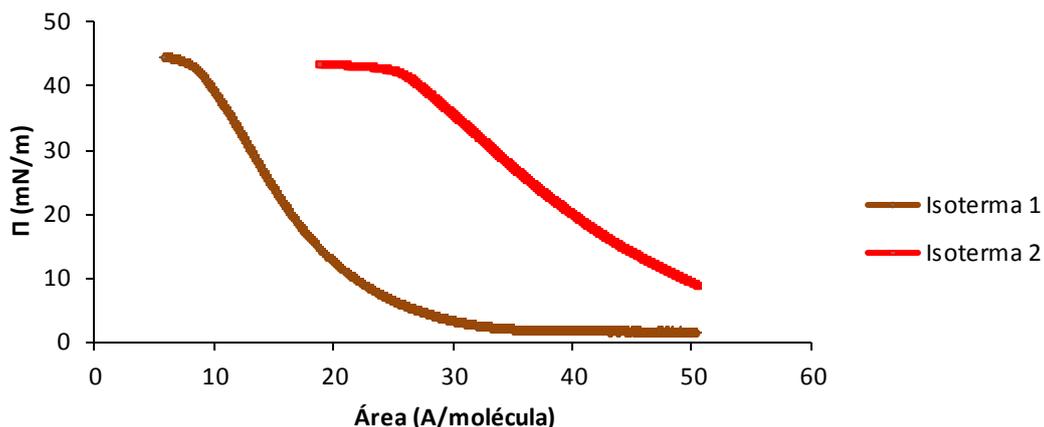


Figura 5.1.3. Isotermas área-presión superficial de la lágrima Zero con diferentes subfases: Isoterma 1: subfase agua e isoterma 2: NaCl al 0,9% a 32°C.

En la figura 5.1.4 se representa la inversa del módulo de compresibilidad ( $C_s^{-1}$ ) de las isotermas de la figura 3.

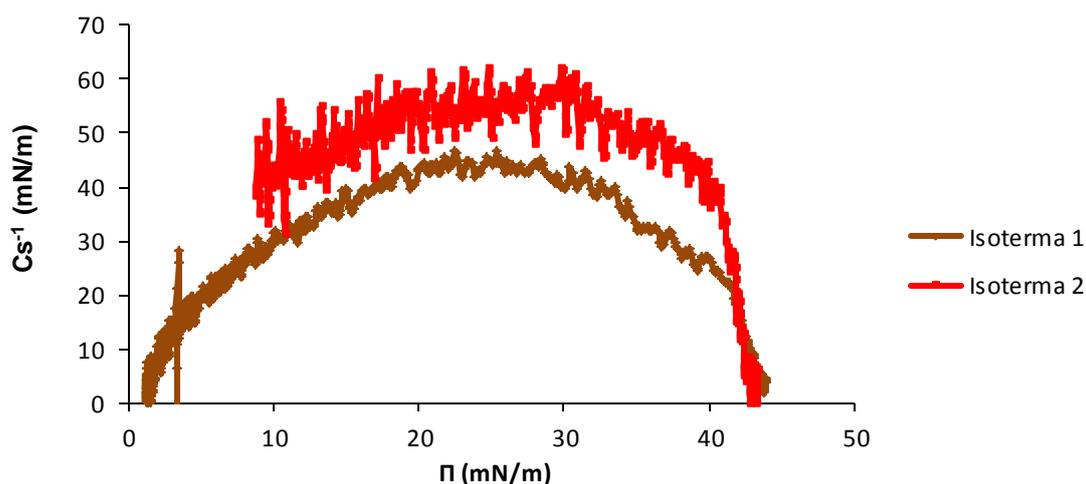


Figura 5.1.4. Inversa del módulo de compresibilidad de las isotermas de la figura 3 a 32°C de temperatura.

En la figura 5.1.5 se representan las 4 isotermas mostradas anteriormente, a 23°C y 32°C, se puede observar que las isotermas a 32°C se encuentran desplazadas respecto a las de 23°C de temperatura, esto es debido a la agitación térmica de las moléculas como consecuencia del aumento de la temperatura, cuanto mayor es esta las moléculas se mueven más y ocupan un área más grande, por lo que se encuentran más expandidas. El colapso se produce antes que en las isotermas obtenidas a 23°C.

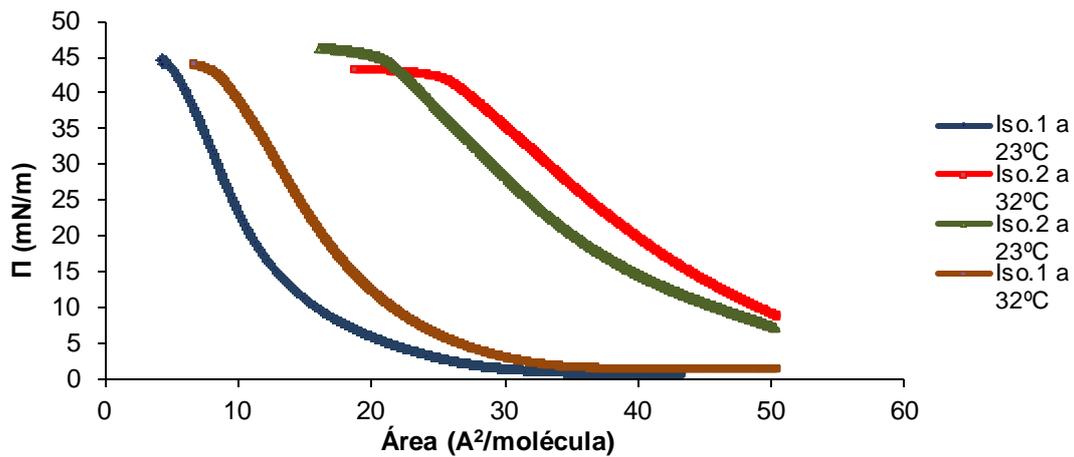


Figura 5.1.5. Isotermas área-presión superficial de la lágrima Zero con diferentes subfases: Isoterma 1: subfase agua e isoterma 2: NaCl al 0,9% a 23°C y 32°C

En la figura 5.1.6 se representa la inversa del módulo de compresibilidad ( $C_s^{-1}$ ) de las isotermas de la figura 5. Se puede observar que los valores de  $C_s^{-1}$  de las isotermas obtenidas a 32°C son ligeramente mayores que los de las isotermas obtenidas a 23°C, esto indica que los lípidos, de las isotermas que se han obtenido a mayor temperatura, son ligeramente menos compresibles que los que se han obtenido a menor temperatura que son ligeramente más compresibles. Como he explicado en la figura 5 este efecto se produce por la agitación térmica de las moléculas que producen una mayor expansión de los liposomas, como consecuencia estos ocupan un área mayor, son ligeramente más resistentes a la compresión.

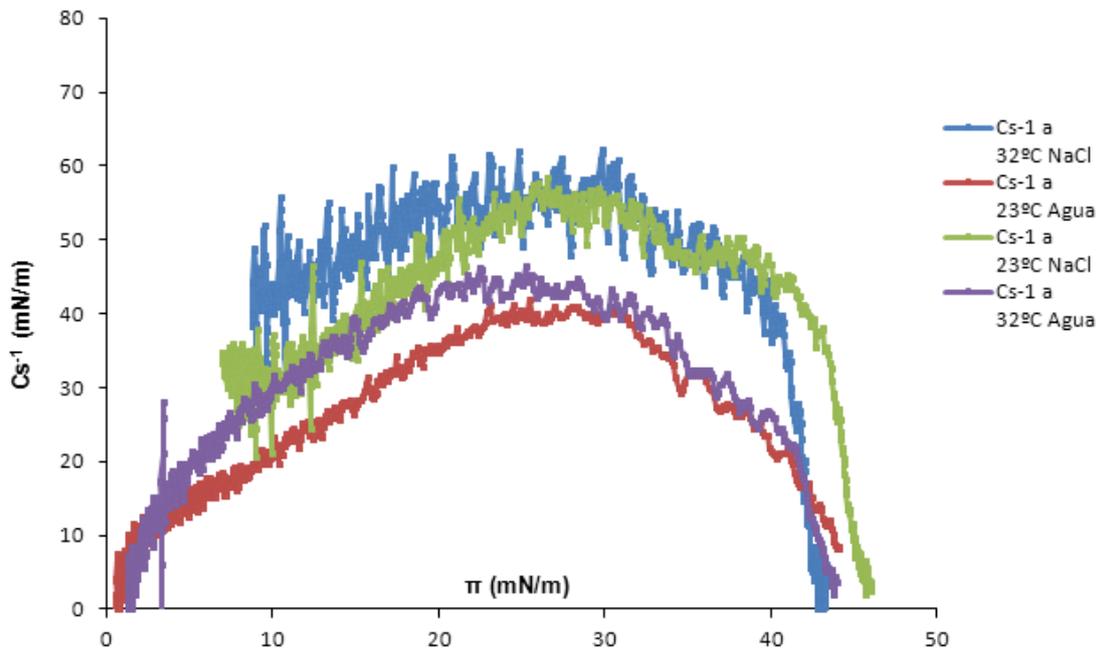


Figura 5.1.6. Inversa del módulo de compresibilidad de las isotermas de la figura 5 a 23 y 32°C temperatura

## 5.2. PARTE CLÍNICA

### ***MUESTRA: DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES***

A continuación, se describen las variables OSDI, TRLNI, BUT y AML para la muestra antes de la aplicación (PRE) y post aplicación (POST).

#### **ANÁLISIS DE SEVERIDAD DE SÍNTOMAS. OSDI.**

El resultado del test OSDI nos da información sobre el grado de severidad de los síntomas de ojo seco. En función a la puntuación obtenida, los pacientes se pueden clasificar en tres grupos: grupo 1 (0-20 puntos; considerado ojo normal u ojo seco leve), grupo 2 (21-45 puntos; considerado ojo seco moderado) y grupo 3 (46-100 puntos; considerado ojo seco severo).

#### **OSDI PRE:**

Tabla 5.2.1. Distribución de la muestra según grado severidad ojo seco (OSDI PRE) para todos los sujetos estudiados.

OJO SECO	N	MEDIA OSDI	DESVIACIÓN ESTANDARD	IC del 95%
Normal o leve	7	13,39	6,35	(7,52; 19,26)
Moderado	8	30,76	5,41	(26,24; 35,28)
Severo	1	70,45		
Total	16	25,64	15,74	(17,26; 34,03)

El valor medio del test OSDI obtenido para el total de la muestra, antes de aplicarse el spray lipídico, es de  $25.64 \pm 15.74$  y se encuentra dentro de la clasificación del grupo 2 del test OSDI que se considera sintomatología de sequedad ocular moderada. Siete participantes presentan sintomatología de sequedad ocular de normal a leve, mientras que 8 sujetos, presentan sintomatología de sequedad ocular moderada. Encontramos un sujeto que presenta sintomatología severa con una puntuación en el test OSDI de 70,45.

## OSDI POST:

Tabla 5.2.2. Distribución de la muestra según grado severidad ojo seco (OSDI POST) para todos los sujetos estudiados.

OJO SECO	N	MEDIA OSDI	DESVIACIÓN ESTANDARD	IC del 95%
Normal o leve	14	7,27	4,75	(4,53; 10,01)
Moderado	2	35,04	8,30	
Severo	0			
Total	16	10.74	10,68	(5,05; 16,43)

El valor medio del test OSDI, después de la aplicación del spray lipídico, es de  $10,74 \pm 10,68$  y se clasifica dentro del grupo 1 del test OSDI que corresponde a sintomatología de sequedad ocular leve. La mayoría de los sujetos presentan sintomatología de sequedad ocular leve o normal, mientras que solo dos participantes, han mantenido una sintomatología similar después de la aplicación del spray. La tendencia observada es a la mejora de los síntomas ya que disminuye el valor del OSDI.

## ANÁLISIS DEL TRLNI, TRL Y AML

El valor del TRLNI, TRL y AML nos da información sobre los signos clínicos que presenta el sujeto. Para el TRLNI se considera normales valores superiores a 10 segundos, mientras que se considera bajo cuando es igual o inferior a 10 segundos. El TRL se considera normal para valores superiores a 5 segundos y bajo para valores iguales o inferiores a este. Por último, el AML se considera normal para valores superiores a 0,18 milímetros y deficiente para valores iguales o inferiores a este.

**TRLNI, BUT, AML PRE:**

Tabla 5.2.3. En la siguiente tabla se muestran los valores medios y el intervalo de confianza de las pruebas clínicas realizadas (TRLNI, BUT, AML) antes de la aplicación de la lágrima lipídica Zero (PRE):

		N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDARD	IC de 95%
TRLNI PRE	<b>TRLNI PRE TOTAL</b>	32	9,57	4.66	(7.89; 11,25)
	<b>TRLNI PRE BAJO <math>\leq</math> 10s</b>	21	6,79	1,86	(5,94; 7,63)
	<b>TRLNI PRE NORMAL <math>&gt;</math> 10s</b>	11	14,88	3,60	(12,47; 17,30)
BUT PRE	<b>BUT PRE TOTAL</b>	32	6,99	4.13	(5,51; 8,49)
	<b>BUT PRE BAJO <math>\leq</math> 5s</b>	15	3,85	0,73	(3,45; 4,25)
	<b>BUT PRE NORMAL <math>&gt;</math> 5s</b>	17	9,78	3,87	(7,79; 11,77)
AML PRE	<b>AML PRE TOTAL</b>	32	0,13	0,04	(0,11; 0,14)
	<b>AML PRE BAJO <math>\leq</math> 0.18</b>	26	0,11	0.03	(0,09; 0,12)
	<b>AML PRE NORMAL <math>&gt;</math> 0,18</b>	6	0.20		

En la tabla de las pruebas clínicas se puede observar que para el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI) se obtiene una media de  $9,57 \pm 4.66$ , siendo este valor inferior a 10 segundos e indicativo de sequedad ocular. Gran parte de la muestra, 21 sujetos, presentan un TRLNI deficiente, mientras que 11 participantes presentan un TRLNI normal, antes de aplicarse el spray lipídico.

Para el tiempo de ruptura lagrimal invasivo (BUT) se obtiene una media de  $6,99 \pm 4,13$ , siendo superior a 5 segundos, 17 sujetos presentan un BUT normal, mientras que 15 presentan un BUT bajo.

Se obtiene una media de  $0,13 \pm 0.04$  para la altura del menisco lagrimal, siendo este valor inferior a 0,15 e indicativo de sequedad ocular. La mayoría de la muestra, 26 sujetos, presentan un AML deficiente, mientras que 6 participantes presentan un AML normal.

### TRLNI, BUT, AML POST:

Tabla 5.2.4. En la siguiente tabla se muestran los valores medios y el intervalo de confianza de las pruebas clínicas realizadas (TRLNI, BUT, AML) antes de la aplicación de la lágrima lipídica Zero (PRE):

		N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDARD	IC de 95%
TRLNI POST	TRLNI POST TOTAL	32	11,11	4,65	(9,44; 12,79)
	TRLNI POST BAJO $\leq 10s$	19	7,89	1,25	(7,28; 8,49)
	TRLNI POST NORMAL $> 10s$	13	15,83	3,59	(13,66; 18)
BUT POST	BUT POST TOTAL	32	7,68	3,78	(6,31; 9,04)
	BUT POST BAJO $\leq 5s$	8	4,38	0,47	(3,99; 4,78)
	BUT POST NORMAL $> 5s$	24	8,77	3,76	(7,19; 10,36)
AML POST	AML POST TOTAL	32	0,13	0,04	(0,12; 0,15)
	AML PRE BAJO $\leq 0,18$	27	0,12	0,03	(0,11; 0,13)
	AML PRE NORMAL $> 0,18$	5	0,20		

De la tabla anterior se puede extraer que para el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI) se obtiene una media de  $11,13 \pm 4,65$ , siendo este valor superior a 10 segundos y por lo tanto normal. Después de aplicarse la lágrima lipídica Zero, diecinueve sujetos presentan un TRLNI deficiente, mientras que 13 participantes presentan un TRLNI normal.

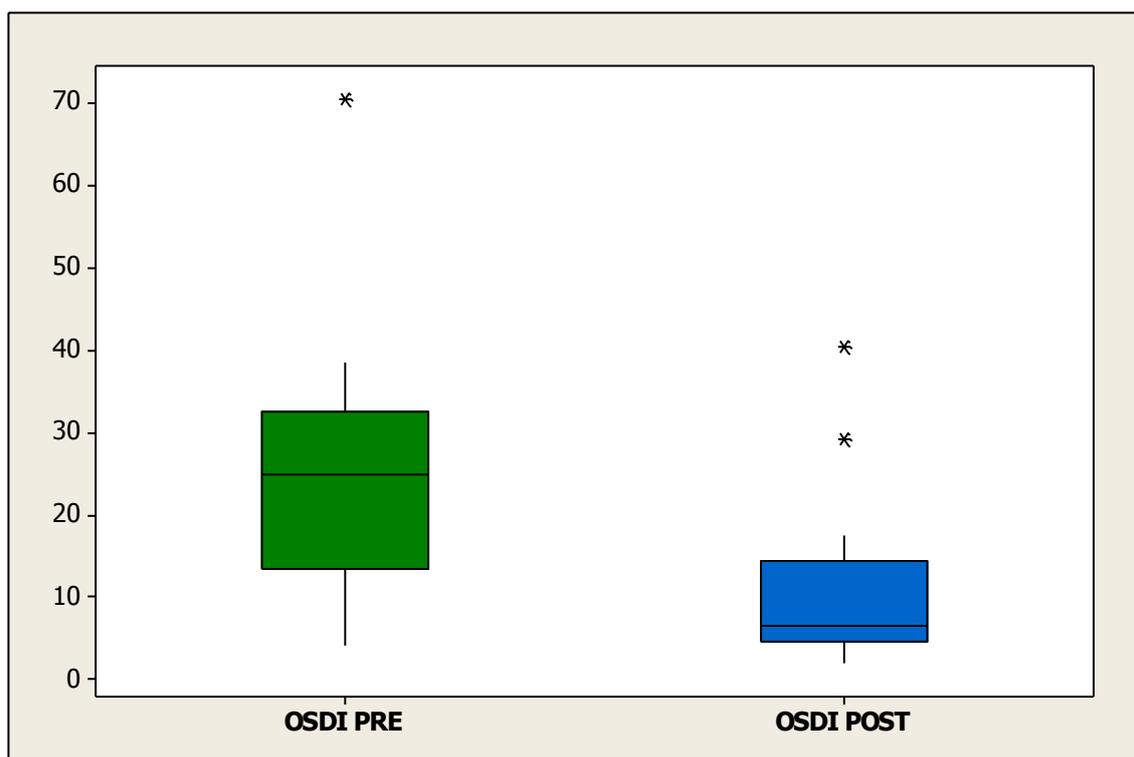
Para el tiempo de ruptura lagrimal invasivo (BUT) se obtiene una media de  $7,68 \pm 3,78$ , siendo superior a 5 segundos, 24 sujetos presentan un BUT normal, mientras que 8 presentan un BUT deficiente. Aquí se observa un aumento considerable de ojos hacia un BUT normal.

Se obtiene una media de  $0,13 \pm 0,04$  para la altura del menisco lagrimal, siendo este valor inferior a 0,15 e indicativo de sequedad ocular. La mayoría de la muestra, 27 sujetos, presentan un AML deficiente, mientras que 5 participantes presentan un AML normal.

## CONTRASTES DE HIPÓTESIS: MUESTRA

### ANÁLISIS DE OSDI PRE Y OSDI POST:

Gráfica 5.2.1. En la siguiente gráfica de cajas se representan las variables OSDI PRE y OSDI POST de la muestra estudiada:

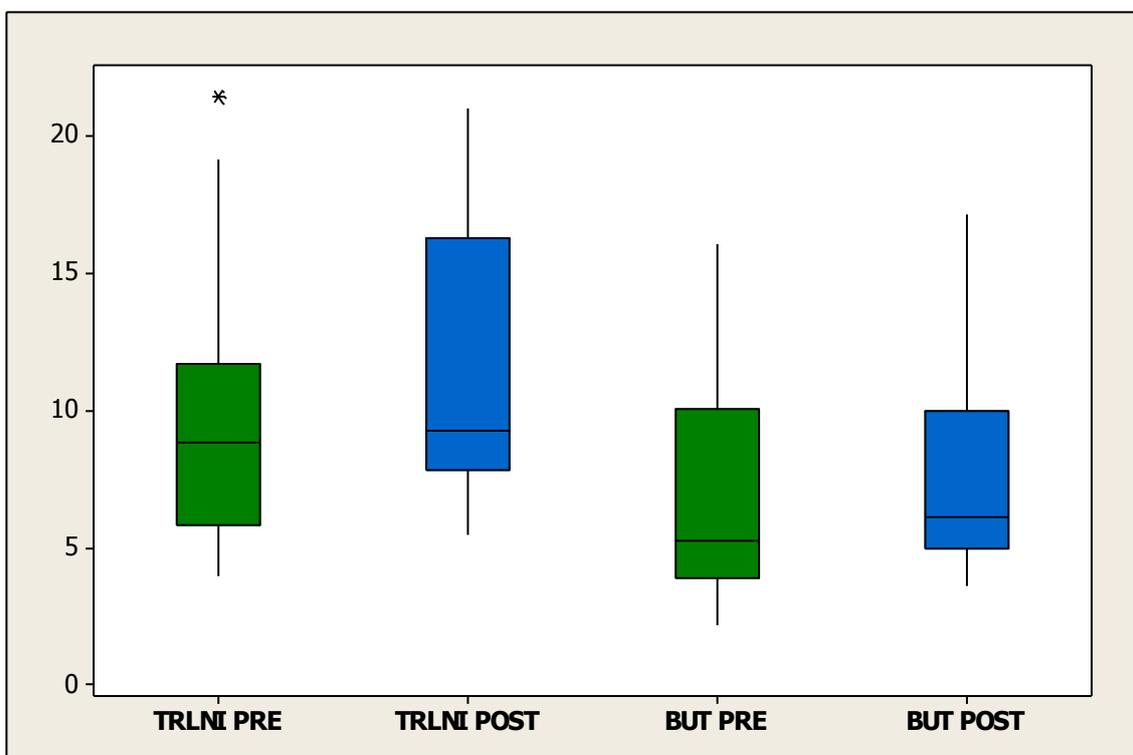


Se puede observar que los valores de OSDI POST son inferiores a los de OSDI PRE. La mayoría de sujetos, antes de aplicarse el spray lipídico, presentan una puntuación de OSDI superior a 21 por lo que se encuentra dentro del grupo 2 que corresponde al grupo de sintomatología de sequedad ocular moderada, a la semana siguiente de la aplicación del spray, la sintomatología disminuye notablemente, encontrándose la mayoría de sujetos con síntomas normales o leves.

Se realiza la prueba T-Student entre las variables OSDI PRE Y OSDI POST y se obtiene un valor  $p < 0,001$  por lo que existen diferencias estadísticamente significativas para establecer que la severidad de los síntomas de los sujetos con sequedad ocular disminuye tras la aplicación del spray lipídico.

## ANÁLISIS DE TRLNI PRE Y TRNLI POST

Gráfica 5.2.2. En la siguiente gráfica de cajas se representan las variables TRLNI PRE, TRLNI POST, BUT PRE Y BUT POST para la muestra estudiada:



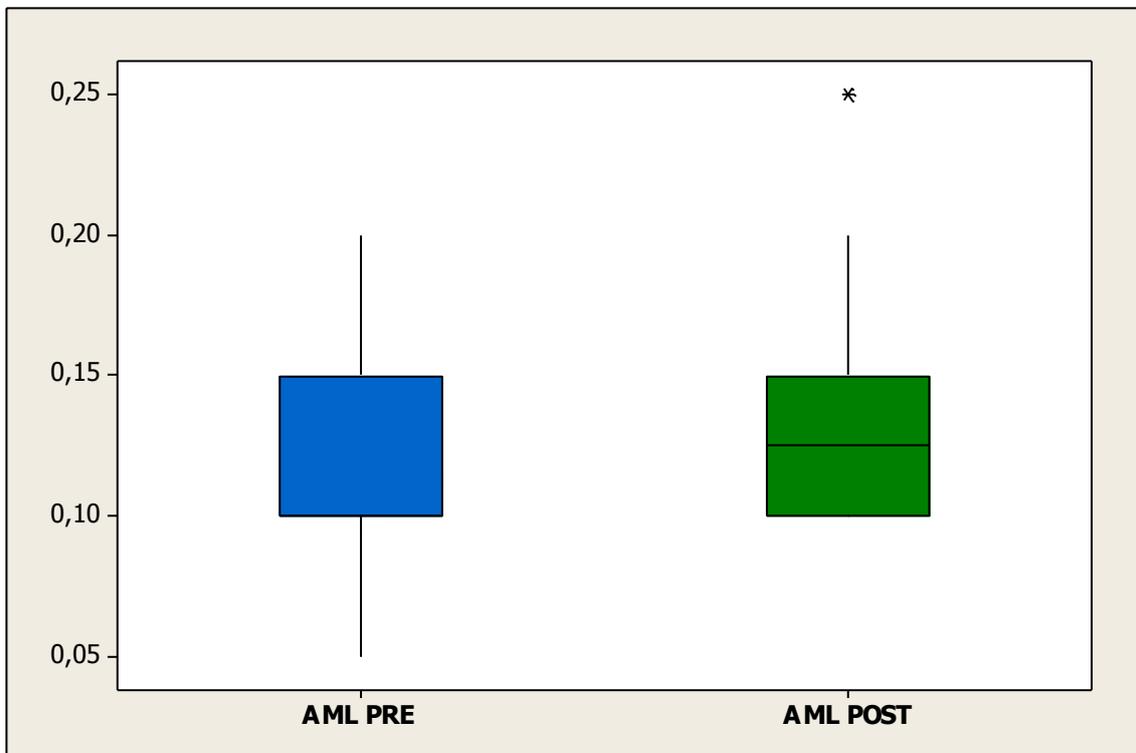
Los valores para TRLNI POST son significativamente superiores ( $p=0,005$ ) a los de TRLNI PRE, Existen diferencias estadísticamente significativas para establecer que hay un incremento en la calidad de lágrima tras la aplicación de la lágrima lipídica.

Para el BUT POST se puede observar que hay un incremento débil de los valores obtenidos, frente al BUT PRE, por lo que esta prueba clínica que evalúa la calidad de lágrima se ha visto débilmente incrementada tras la aplicación del spray lipídico.

Se obtiene un  $p=0,052$ , por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas para establecer que se produzca un incremento del TRL tras la aplicación del spray, pero esta significación sería muy débil, ya que el valor es muy próximo a 0,05 y se podría pensar que sí que existe un incremento muy débil en el TRL tras la aplicación mejorando así la calidad de la lágrima, tal y como hemos visto para el TRLNI.

### ANÁLISIS DE AML PRE Y AML POST

Gráfica 5.2.3 En la siguiente gráfica de cajas se representan las variables AML PRE y AML POST para la muestra estudiada:



Se puede observar que los valores obtenidos de AML antes y después de la aplicación del spray son muy similares por lo que no se observa un incremento significativo ( $p=0,282$ ) en el volumen de la lágrima tras la aplicación del spray lipídico.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos variables.

### **GRUPO CONTROL: DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES**

A continuación, se describen las variables OSDI, TRILI, BUT y AML para el grupo control al inicio del estudio (PRE C) y una semana después (POST C).

#### **ANÁLISIS DE SEVERIDAD DE SÍNTOMAS. OSDI**

##### **OSDI PRE C:**

Tabla 5.2.5. Distribución del grupo control según grado severidad ojo seco (OSDI POST) para todos los sujetos no tratados.

OJO SECO	N	MEDIA OSDI	DESVIACIÓN ESTANDARD	IC del 95%
Normal o leve	1	16,67		
Moderado	6	30,57	4,08	(26,29; 34,84)
Severo	1	50		
Total	8	31,26	9,64	(23,20; 39,32)

El valor medio del test OSDI obtenido para el grupo control es de  $31,26 \pm 9,64$  y se encuentra dentro de la clasificación del grupo 2 del test OSDI que se considera sintomatología de sequedad ocular moderada.

##### **OSDI POST C:**

Tabla 5.2.6. Distribución del grupo control según grado severidad ojo seco (OSDI POST) para todos los sujetos no tratados.

OJO SECO	N	MEDIA OSDI	DESVIACIÓN ESTANDARD	IC del 95%
Normal o leve	2	6,67	2,36	
Moderado	5	28,48	5,09	(22,16; 34,81)
Severo	1	52,08		
Total	8	25,98	14,97	(13,47; 38,49)

El valor medio del test OSDI, a la semana siguiente, es de  $25,98 \pm 14,97$  y se clasifica dentro del grupo 2 del test OSDI que corresponde a sintomatología de sequedad ocular moderada. La

mayoría de los sujetos mantienen la misma sintomatología una semana después a la primera revisión del estudio.

### **TRLNI, BUT, AML PRE**

Tabla 5.2.7. En la siguiente tabla se muestran los valores medios y el intervalo de confianza de las pruebas clínicas realizadas (TRLNI, BUT, AML) al inicio del estudio:

		N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDARD	IC del 95%
TRLNI PRE	<b>TRLNI PRE TOTAL</b>	16	8,46	4,14	(6,25; 10,67)
	<b>TRLNI PRE BAJO <math>\leq 10s</math></b>	10	5,89	2,48	(4,12; 7,66)
	<b>TRLNI PRE NORMAL <math>&gt; 10s</math></b>	6	12,74	2,30	(10,32; 15,16)
BUT PRE	<b>BUT PRE TOTAL</b>	16	5,67	3,70	(3,70; 7,64)
	<b>BUT PRE BAJO <math>\leq 5s</math></b>	10	3,51	1,35	(2,57; 4,45)
	<b>BUT PRE NORMAL <math>&gt; 5s</math></b>	6	9,28	3,60	(5,50; 13,06)
AML PRE	<b>AML PRE TOTAL</b>	16	0,11	0,04	(0,08; 0,13)
	<b>AML PRE BAJO <math>\leq 0.18</math></b>	15	0,10	0,04	(0,08; 0,12)
	<b>AML PRE NORMAL <math>&gt; 0,18</math></b>	1	0,20		

Se puede observar que para el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI) se obtiene una media de  $8,46 \pm 4.14$ , siendo este valor inferior a 10 segundos e indicativo de sequedad ocular. Gran parte del grupo control presentan un TRLNI deficiente.

Para el tiempo de ruptura lagrimal invasivo (BUT) se obtiene una media de  $5,67 \pm 3,70$ , siendo superior a 5 segundos. La mayoría de los sujetos presentan un BUT bajo.

Se obtiene una media de  $0,11 \pm 0.04$  para la altura del menisco lagrimal, siendo este valor inferior a 0,15 e indicativo de sequedad ocular. La mayoría del grupo control, 15 sujetos, presentan un AML deficiente, mientras que 1 participante presenta un AML normal.

**TRLNI, BUT, AML POST:**

Tabla 5.2.8. En la siguiente tabla se muestran los valores medios y el intervalo de confianza de las pruebas clínicas realizadas (TRLNI, BUT, AML) a la semana siguiente del inicio del estudio:

		N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDARD	IC del 95%
TRLNI PRE	<b>TRLNI PRE TOTAL</b>	16	8,43	3,95	(6,33; 10,53)
	<b>TRLNI PRE BAJO ≤ 10s</b>	10	6,04	2,61	(4,18; 7,91)
	<b>TRLNI PRE NORMAL &gt; 10s</b>	6	12,42	2,00	(10,32; 14,52)
BUT PRE	<b>BUT PRE TOTAL16</b>	16	5,38	2,99	(3,79; 6,98)
	<b>BUT PRE BAJO ≤ 5s</b>	9	3,23	1,09	(2,39; 4,07)
	<b>BUT PRE NORMAL &gt; 5s</b>	7	8,15	2,22	(6,10; 10,20)
AML PRE	<b>AML PRE TOTAL</b>	16	0,12	0,04	(0,09; 0,14)
	<b>AML PRE BAJO ≤ 0.18</b>	14	0,10	0,03	(0,09; 0,12)
	<b>AML PRE NORMAL &gt; 0,18</b>	2	0.20		

Se puede observar que para el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI) se obtiene una media de  $8,43 \pm 3,95$ , siendo este valor inferior a 10 segundos e indicativo de sequedad ocular. En la segunda revisión, gran parte del grupo control presentan un TRLNI deficiente,

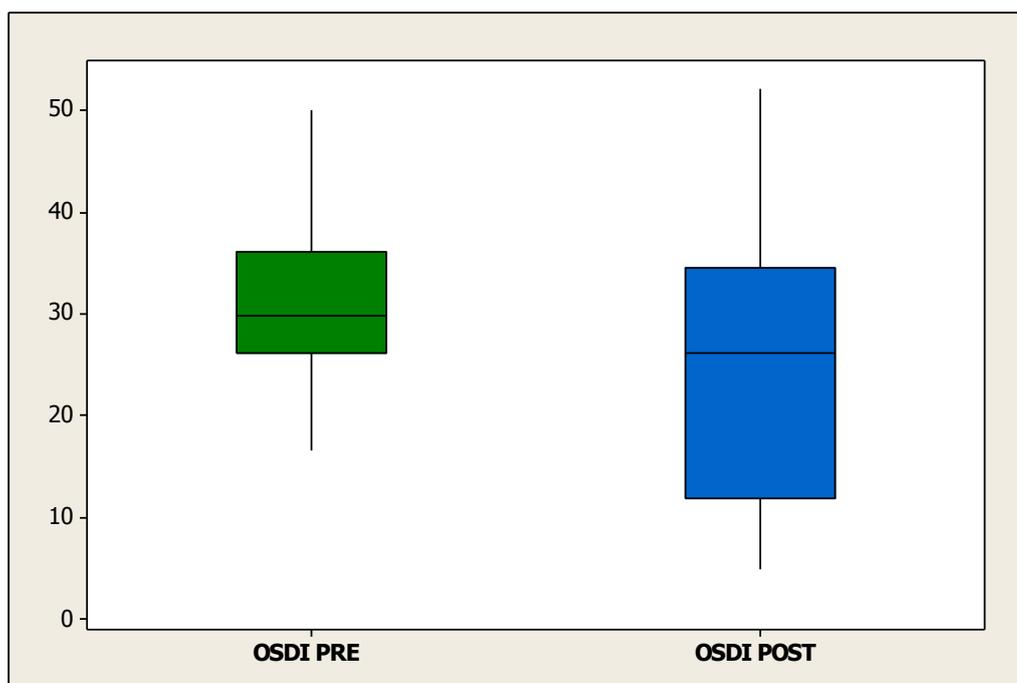
Para el tiempo de ruptura lagrimal invasivo (BUT) se obtiene una media de  $5,38 \pm 2,99$ , siendo inferior a 5 segundos. La mayoría de los sujetos presentan un BUT bajo.

Se obtiene una media de  $0,12 \pm 0,04$  para la altura del menisco lagrimal, siendo este valor inferior a 0,15 e indicativo de sequedad ocular. La mayoría de la muestra, 14 sujetos, presentan un AML deficiente, mientras que 2 participantes presentan un AML normal.

## **CONTRASTES DE HIPÓTESIS: CONTROL**

### **ANÁLISIS DE OSDI PRE Y OSDI POST:**

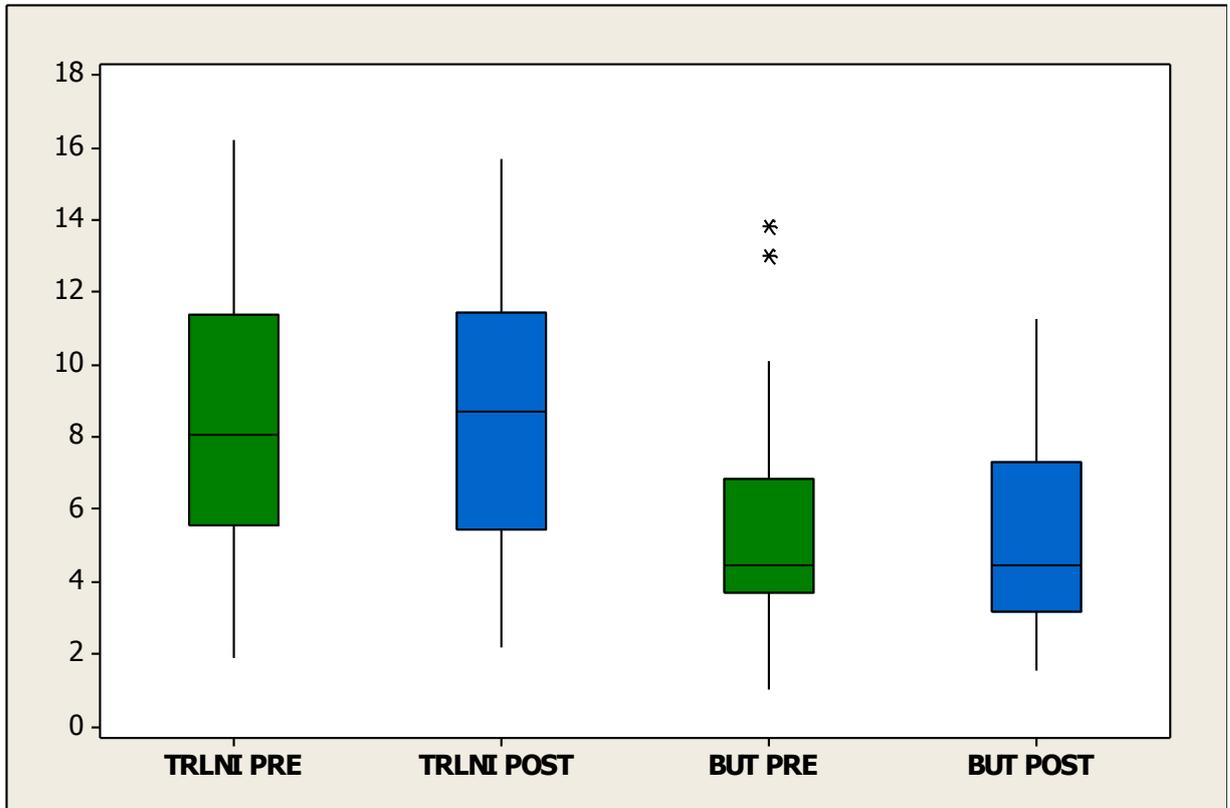
Gráfica 5.2.4. En la siguiente gráfica de cajas se representan las variables OSDI PRE y OSDI POST para el grupo de sujetos control:



Se puede observar que la mayoría de los resultados obtenidos en OSDI POST son superiores a 21 por lo que no se observa una disminución de los síntomas a la semana siguiente de la primera revisión, manteniéndose en puntuaciones de OSDI similares a OSDI PRE, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,133$ ). Solo se puede apreciar una débil mejoría de algunos sujetos que en OSDI PRE presentaban puntuaciones más altas, presentando más sintomatología en la primera visita.

### ANÁLISIS DE TRLNI PRE Y TRNLI POST

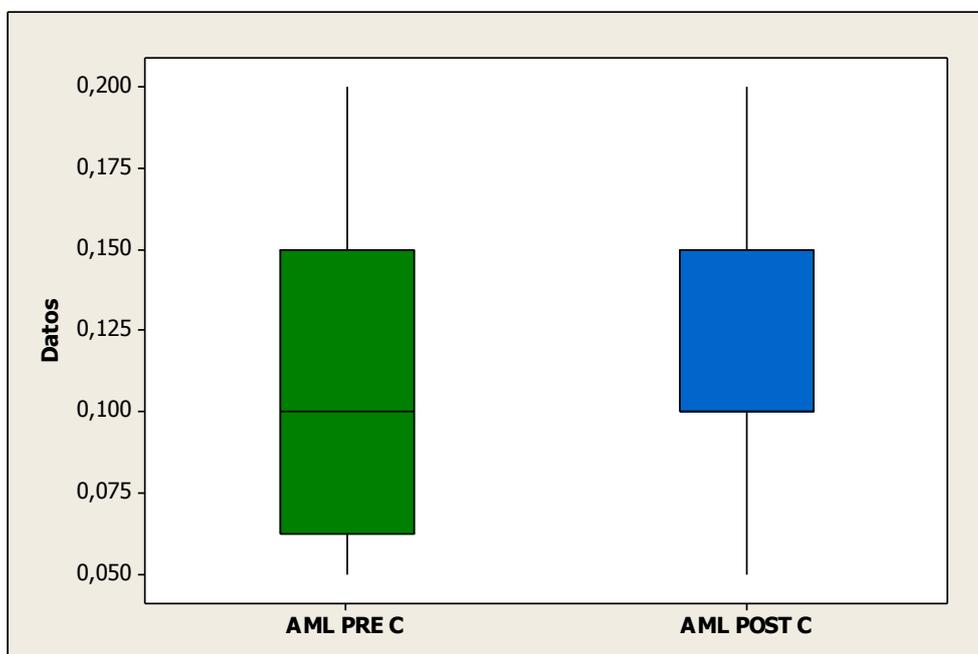
Gráfica 5.2.5. En la siguiente gráfica de cajas se representan las variables TRLNI PRE, TRLNI POST, BUT PRE Y BUT POST para el grupo control estudiado:



Se puede observar que los valores de las pruebas que evalúan la calidad de la lágrima son muy similares, tanto en la primera como en la segunda visita (PRE Y POST), no habiendo diferencias estadísticamente significativas (TRLNI,  $p=0,968$ ; BUT,  $p=0,543$ ), en el grupo control.

## ANÁLISIS DE AML PRE Y AML POST

Gráfica 5.2.6. En la siguiente gráfica de cajas se representan las variables AML PRE y AML POST para el grupo control estudiado:



Se puede observar que la mayoría de los valores de AML, tanto en PRE como en POST son inferiores a 0,18 y corresponderían a un AML deficiente, siendo estas diferencias estadísticamente no significativas ( $p=0,188$ ).

## 6. DISCUSIÓN

Al inicio del estudio, los sujetos presentaban una puntuación media de OSDI de 25,64, resultado que se considera sintomatología de sequedad ocular moderada en el test OSDI. El resultado encontrado en nuestro trabajo fue superior a la puntuación total registrada por Schiffman et al, (2000) (puntuación OSDI de 21) e inferior a la obtenida por Vitale et al, (2004) (puntuación OSDI de 30) y Garcia-Catalán et al, (2009) (puntuación OSDI de 40,1). Probablemente las diferencias en la puntuación media de OSDI se deban a que nuestra muestra fue escogida al azar y no dispusimos de un grupo específico con sintomatología de sequedad ocular

Una semana más tarde y habiéndose aplicado el spray lipídico tres veces al día durante una semana, los sujetos que formaban la muestra volvieron a realizar el test de registro de síntomas (OSDI) y la puntuación de OSDI disminuyó significativamente ( $p<0,001$ ), obteniéndose una puntuación media de 10,74, resultado que se considera sintomatología de sequedad ocular normal o leve. El 87,5% de la muestra mostró una mejoría de la sintomatología de sequedad ocular, tras la aplicación del spray lipídico. No se encontraron

diferencias estadísticamente significativas entre los dos registros (PRE y POST) del test OSDI ( $p=0,133$ ) en los sujetos no tratados. Nuestro resultado concuerda con los resultados de Lee et al (2004) donde el 72% de la muestra mostró una disminución de los síntomas después de la aplicación de un spray lipídico. Otro estudio realizado por Dausch et al (2006) manifestó que el 74,6% de los sujetos mostraron una mejoría de los síntomas después de la aplicación de un spray que contenía fosfolípidos (Tears Again), respecto el grupo control que utilizó un gel oftálmico que contenía triglicéridos y que no presentó diferencias en la sintomatología de ojo seco. Otros estudios, como el realizado por Craig et al (2009) mostraron una tendencia hacia la mejora de los síntomas.

El valor medio para el TRLNI PRE, fue de 9,57 segundos, siendo indicativo de una calidad de la lágrima deficiente, el 65,25 % de la muestra presentaba un TRLNI PRE por debajo del valor normal (10 segundos). Tras la aplicación del spray Zero, el valor medio del TRLNI POST fue de 11,11 segundos, aumentando así la calidad de la película lagrimal de muchos participantes, siendo este incremento estadísticamente significativo ( $p=0,005$ ). No se observó ningún incremento significativo entre el TRLNI PRE y el TRLNI POST ( $p=0,968$ ) en los ojos no tratados. Craig et al (2009) y Wang et al (2016), también encontraron un incremento significativo ( $p<0,05$ ) en la calidad de la lagrima (TRLNI), tras la aplicación de un spray lipídico comercializado. Craig et al (2009) valoraron la calidad de la lagrima 30, 60 y 90 minutos tras la aplicación del spray, mientras que en nuestro estudio se valoró una semana después de la aplicación y en el estudio de Wang et al (2016) se realizó en una muestra de usuarios de lentes de contacto, mientras que en nuestro estudio los participantes no podían utilizarlas. Otro estudio realizado por Julien (2016) difirió con nuestro estudio encontrando que no existía un incremento significativo tras la aplicación de las lágrimas lipídicas Optrex ( $p=0,106$ ) y Opticalm ( $p=0,108$ ).

La aplicación del spray Zero no mostró un incremento significativo en el BUT de los sujetos tratados ( $p=0,052$ ) al nivel de significación escogido del 95%, pero ya que el valor de  $p$  se acerca mucho al 0,05 se podría pensar que el spray lipídico si incrementó de algún modo la calidad de la lágrima, tal y como hemos visto para el TRLNI. Para el grupo control no se observó diferencias significativas ( $p=0,543$ ). Lee et al (2004) difirió con nuestro estudio encontrando un incremento significativo ( $p<0,05$ ) en el BUT de los sujetos tratados con spray lipídico, mientras que el grupo control, donde se utilizó una solución salina, no se encontró ningún incremento en la calidad de la lágrima. Julien (2016) encontró un incremento significativo del BUT tras la aplicación del spray Opticalm ( $p=0,002$ ), mientras que para el spray Optrex no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el PRE y el POST aplicación del spray ( $p=0,166$ ), siendo el valor de  $p$  allí encontrado más alto que el obtenido en nuestro estudio ( $p=0,052$ ).

El AML fue la prueba clínica en la que se observaron menos cambios tras la aplicación del spray, coincidiendo con el grupo control. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, tanto para la muestra ( $p=0,282$ ) como para el grupo control ( $p=0,188$ ). Como se ha observado en otros estudios (Craig et al, 2009), la aplicación de un spray lipídico no aumenta la cantidad de lágrima, parece ser que los lípidos que contienen el spray restauran la capa lipídica ofreciendo una película lagrimal más estable y de mejor calidad, pero no influyen en el volumen de la lagrima. Sin embargo, un estudio realizado por Julien (2016) encontró un

incremento en la AML, tras la aplicación del spray Optrex ( $p=0,02$ ) y Opticalm ( $p=0,042$ ), siendo esta última significación muy débil.

Por último, se estudió por separado (OD/OI) si existía correlación entre los síntomas (puntuación obtenida en el test OSDI) y signos clínicos (valores para el TRLNI, BUT Y AML), (ver ANEXO I) antes de la aplicación del spray lipídico (PRE), estableciéndose que la correlación más fuerte fue para el tiempo de ruptura lagrimal invasivo (BUT) (OD:  $p=0,015$ ,  $r^2=0,35$  y OI:  $p=0,037$ ,  $r^2=0,27$ ), seguido del TRLNI (OD:  $0,017$ ,  $r^2=0,34$ ) y por último el AML (OD:  $p=0,020$ ,  $r^2=0,33$ ). Las regresiones lineales obtenidas de las asociaciones mencionadas anteriormente mostraron una correlación lineal negativa (ver Anexo I), es decir a medida que aumentaba la sintomatología de ojo seco, cuantificada por la puntuación de OSDI, disminuían los valores obtenidos para el BUT, TRLNI Y AML, siendo inversamente proporcionales. Esto indica que los sujetos que mostraban más síntomas de sequedad, también presentaban valores deficientes en el TRLNI, BUT y AML. No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas para el TRLNI del OI ( $p=0,090$ ,  $r^2=0,19$ ) y para el AML del OI ( $p=0,055$ ,  $r^2=0,24$ ). La correlación que hemos encontrado entre los síntomas de ojo seco con el BUT coincide con lo publicado por Begley et al (2003). Estos autores encontraron una correlación leve entre los síntomas de sequedad ocular y el tiempo de ruptura lagrimal. Otro estudio realizado por Nichols et al (2004) difirió con nuestro estudio, ya que no encontraron correlación entre el BUT y los síntomas de sequedad ocular.

Después de la aplicación del spray lipídico (POST), el BUT para el OD fue la única prueba clínica que presentó una correlación significativa con los síntomas de ojo seco (OSDI), mientras que el TRLNI y el AML no mostraron correlación estadísticamente significativa.

Estas diferencias entre el PRE y el POST pueden ser debidas a que la gran mayoría de sujetos de la muestra presentaban síntomas de sequedad ocular moderados y TRLNI, BUT Y AML deficientes, antes de aplicarse el spray lipídico. Tras la aplicación del spray durante una semana, los sujetos experimentaron una gran mejoría subjetiva de los síntomas (sensación de arenilla, visión borrosa, molestias con determinados ambientes, etc), pero su calidad de lágrima no se vio tan incrementada. Para estudios futuros se podría observar si pasado más tiempo tras la aplicación del spray (dos semanas, un mes, etc) estos parámetros que evalúan la calidad y la cantidad de lágrima se ven tan mejorados como los síntomas que experimenta el paciente.

Un hecho a destacar de nuestro estudio, utilizando la lágrima Zero, respecto al realizado por Julien, utilizando la lágrima Optrex, es que a pesar que el estudio físico-químico de las lágrimas Zero y Optrex es muy similar, en concordancia con su composición cualitativa, los resultados clínicos no son concordantes. Estas diferencias en los resultados clínicos pueden ser debidas a que en el trabajo realizado por Julien (2016) se utilizó una metodología para medir la altura del menisco lagrimal y el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo diferente a la utilizada en el presente trabajo. La muestra del estudio de Julien (2016) también era más reducida.

## **7. CONCLUSIONES**

La lágrima lipídica Zero mejora significativamente la sintomatología de sequedad ocular manifestada por el grupo muestra mediante la puntuación obtenida en el cuestionario OSDI.

Los componentes lipídicos, de la lágrima artificial Zero, incrementan significativamente el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI) y de una forma más ligera aumentan el tiempo de ruptura lagrimal invasivo (BUT). Como consecuencia se produce un aumento de la calidad y de la estabilidad de la película lagrimal.

El comportamiento físico-químico de la lágrima lipídica Zero es muy similar al comportamiento de componentes fosfolipídicos.

Las lágrimas artificiales lipídicas en spray no modifican el volumen de la película lagrimal, por lo que no provocan efecto en la cantidad de la lágrima.

El tiempo de ruptura lagrimal invasivo es la prueba clínica que mejor se relaciona con el test OSDI, que cuantifica la sintomatología de sequedad ocular.

Para estudios futuros, se podrían estudiar los efectos de la lágrima lipídica Zero en la película lagrimal en una muestra poblacional más grande y a largo plazo.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506, Part B: 1121-1125.

Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea.* 2003;22: 97-101.

Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffrey B, Snyder C, Edrington T, Nelson D, Simpson T. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2003; 44: 4753-4761.

Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45: 199-202.

Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003; 22(7): 640-650.

Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2003; 31: 229-232.

Cho P, Yap M. Schirmer test I. A review. *Optom Vis Sci.* 1993; 70: 152-156.

Craig, J.P., Purslow, C., Murphy, P.J., and Wolffsohn, J.S. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Contact Lens Anterior Eye.* 2010; 33: 83-87.

Dausch, D., Lee, S., Dausch, S., Kim, J., Schwert, G., and Michelson, W. Comparative study of treatment of the dry eye syndrome due to disturbances of the tear film lipid layer with lipid-containing tear substitutes. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006; 223: 974-983.

De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 438-45.

Donate J, Benítez-del-Castillo JM, Fernández C, García J. Validación cuestionario para diagnóstico de ojo seco. *Archivos de la sociedad Española de Oftalmología.* 2002; 77(9): 493-500.

Doughman DJ. Pathophysiology and diagnosis of tear film abnormalities. *Clinical tests. Int Ophthalmol Clin.* 1973; 13: 199-217.

Efron N. Efron Grading Scales for Contact Lens Complications, 2000.

Farrell J, Patel S, Grierson DG, Sturrock RD. A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis. *Ophthalm Physiol Opt.* 2003; 23: 1-8.

Gálvez Tello J, Lou Royo M, Andreu Yela E. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.* 1998; 22(5): 117-122.

Garg A, Sheppard JD, Donnenfeld ED, Meyer D, Mehta CK. Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. Diagnóstico y tratamiento en Xerodocriología Madrid: Editorial medica Panamericana; 2008.

International Conference on the Tear Film & Ocular Surface (TFOS), 2016.

Julien A. Lágrima lipídica en spray. Estudio Clínico y Físicoquímico. Trabajo final de máster. 2016. 16-17.

Kaercher T, Honig D, Barth W. How the most common preservative affects the Meibomian lipid layer. *Orbit* 1999; 18: 89-97.

Lee AJ, Lee J, Saw SM et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86: 1347-1351.

Lemp M, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, Laibson P, McCulley J, Murube J, Pfugfelder SC, Rolando M, Toda I. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*. 2007; 5: 75-92.

Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J*. 1995; 21(4): 272-285.

Lin PY, Cheng CY, Hsu WM, Tsai SY, Lin MW, Liu JH, Chou P. Association between symptoms and signs of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2005; 46(5): 1593-1598.

Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1096-1101.

Mathers W. Evaporation from the ocular surface. *Exp Eye Res*. 2004; 78: 389-394.

McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology*. 1998; 105: 1114-1119.

McMonnies CW. Key questions in a dry eye history. *J Am Optom Assoc*. 1986; 57: 512-517.

Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res*. 1985; 4:1-7.

Mengher LS, Pandher KS et al. Non-invasive tear film break-up: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmol*. 1986; 64(4): 441-4.

Merayo Lloves, J. Conceptos actuales en ojo seco. Del síndrome a la enfermedad. Sociedad científica "Grupo Español de Superficie Ocular y Cornea". URL disponible en: <http://www.oculab.com/ficheros/ojoseco.pdf>.

Miljanovic B, Dana MR, Sullivan DA, Schaumberg DA. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older men in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007.

Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* October. 2005; 82(4): 887-893.

Mishima S, Gasset A, Klyce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Investigative Ophthalmology*. 1966; 5: 264-276.

Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 1264-1268.

Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 819-825.

Murube J, Paterson A, Murube E, *Adv. Exp. Med. Biol.* 438 (1998) 693–701.

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: 1319-1328.

Özcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular Surface Disease Index for the Diagnosis of Dry Eye Syndrome. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2007; 15(5): 389-393.

Peters K, Millar TJ, *Curr Eye Res.* 25 (2002) 55–60.

Pritchard N, Fonn D, Brazeau D. Discontinuation of contact lens wear: a survey. *Int Contact Lens Clin*. 1999; 26: 157-162.

Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul Surf*. 2007;5(2): 65-204.

Richdale K, Sinnott LT, Skadahl E, Nichols JJ. Frequency of and factors associated with contact lens dissatisfaction and discontinuation. *Cornea*. 2007; 26:168-174.

Robles, L. Parpadeo contra el síndrome de ojo seco. *EFE: Salud*. 2013; 12.

Scaffidi R, Korb D, *Eye Contact Lens* 33 (2007) 38–44.

Scaffidi RC, Korb DR. Comparison of the efficacy of two lipid emulsion eyedrops in increasing tear film lipid layer thickness. *Eye Contact Lens*. 2007; 33: 38-44.

Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136: 318-326.

Schiffman R, Hett M, Murray Dale C, Gordon J, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(5): 615-621.

Tomlinson A, Blades KJ, Pearce EI. What does the phenol red thread test actually measure? *Optom Vis Sci*. 2001; 78: 142-146.

Torrent J. Langmuir films study on lipid-containing artificial tears. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016; 140: 185-188.

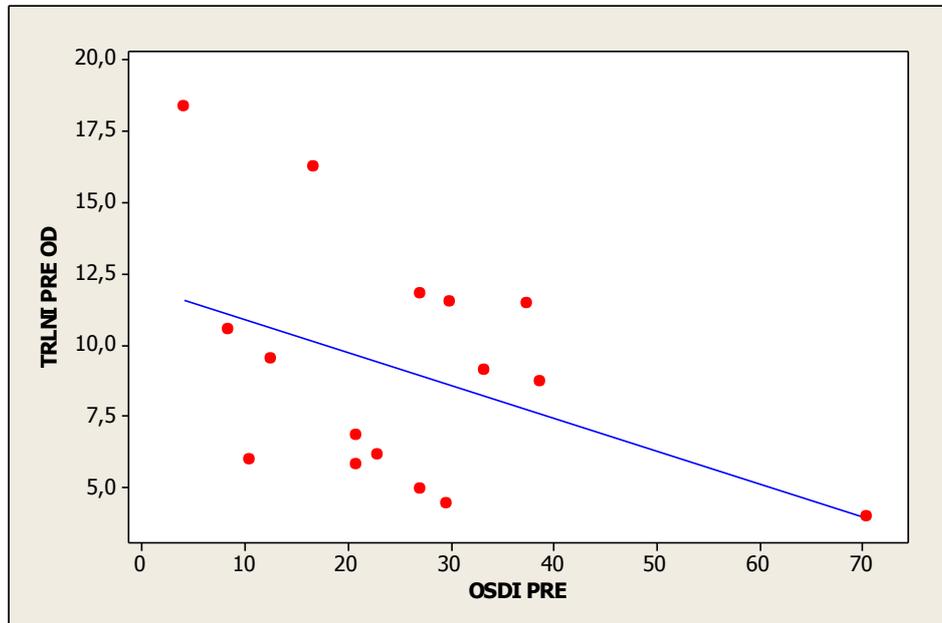
Tsubota K, Kaido M, Yagi Y, Fujihara T, Shimmura S. Diseases associated with ocular surface abnormalities: the importance of reflex tearing. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83: 89-9.

Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca síndrome. *Arch Ophthalmol.* 1969; 82: 10-14.

## 9. ANEXOS

### ANEXO I. CORRELACIONES ENTRE SÍNTOMAS Y SIGNOS.

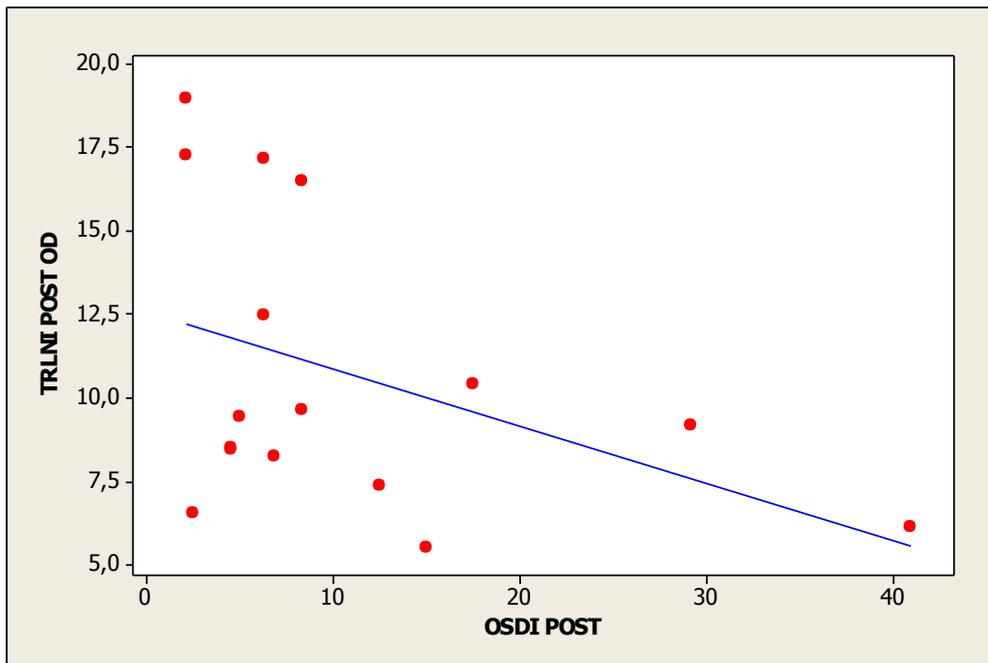
#### OSDI PRE VS TRLNI PRE OD



En la recta de regresión lineal se puede observar que la mayoría de sujetos que presentan una puntuación de OSDI PRE superior a 21 (moderada) tienen un TRLNI para el OD inferior a 10 (deficiente).

A partir del análisis de la varianza se puede establecer que no existe relación significativa entre las dos variables  $r^2 = 0,19$ ,  $p=0,090$ .

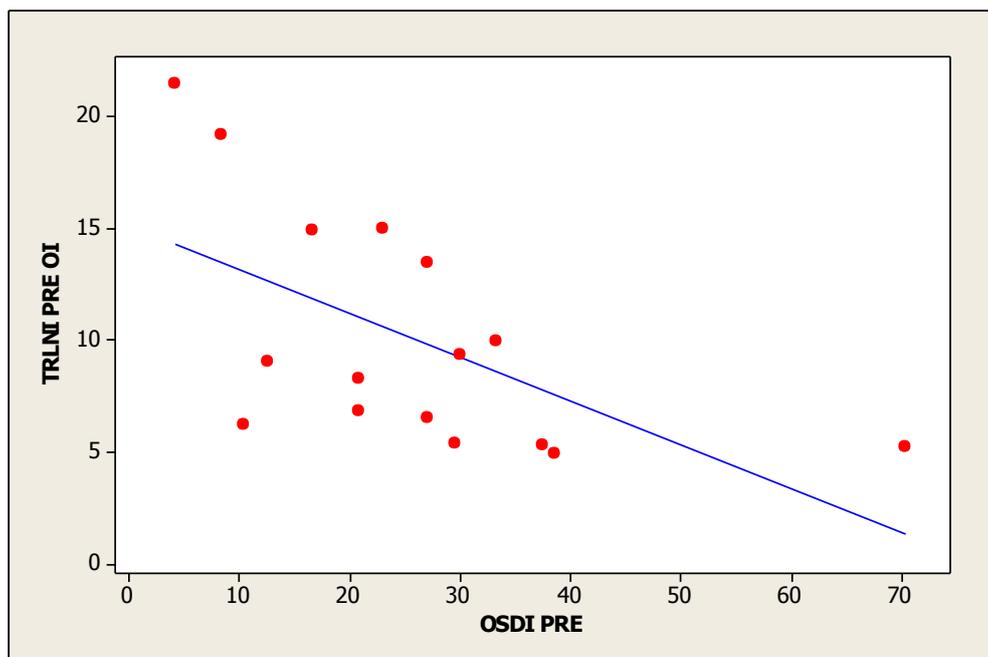
### OSDI POST VS TRLNI POST OD



Se puede observar que la mayoría de sujetos presentan una puntuación inferior a 21 en el test OSDI POST, y que tenemos una proporción similar de sujetos que presentan un TRLNI en OD inferior a 10 (deficiente), respecto a los que presentan un TRLNI normal

A partir del análisis de la varianza se puede establecer que no existe relación significativa entre las dos variables  $r^2 = 0,17$ ,  $p=0,106$ .

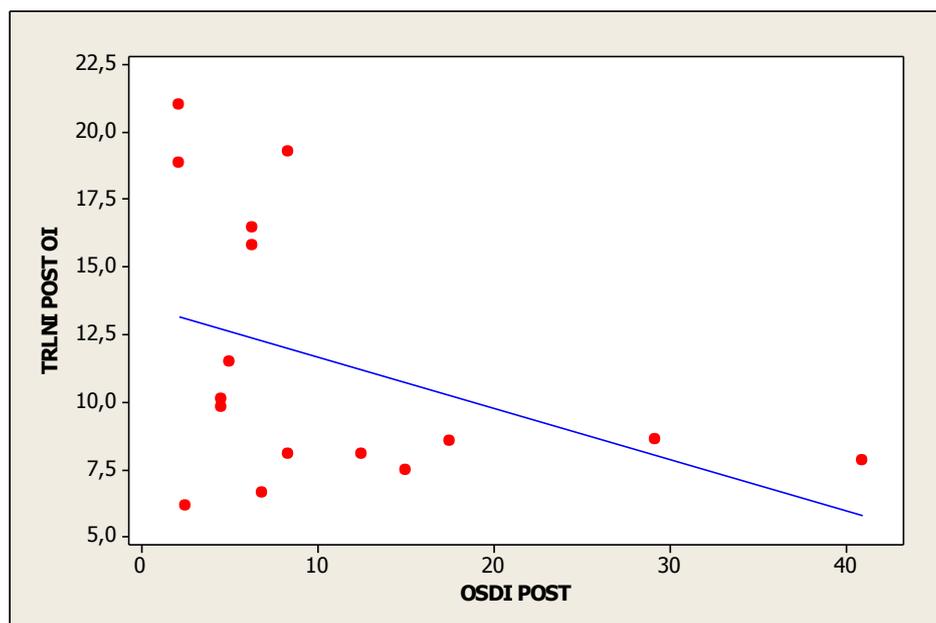
### OSDI PRE VS TRLNI PRE OI



Se puede observar una correlación lineal negativa entre las dos variables, es decir a medida que aumenta la sintomatología (OSDI PRE) disminuye el TRLNI del OI, siendo inversamente proporcionales.

Mediante el análisis de la varianza se observa que dicha relación es significativa ( $p=0,017$ ) lo que indica que las dos variables son dependientes y los resultados son aplicables a toda la población. No obstante la linealidad de la recta es baja  $r^2 = 0,34$  por lo que nos informa que la asociación entre las dos variables es débil.

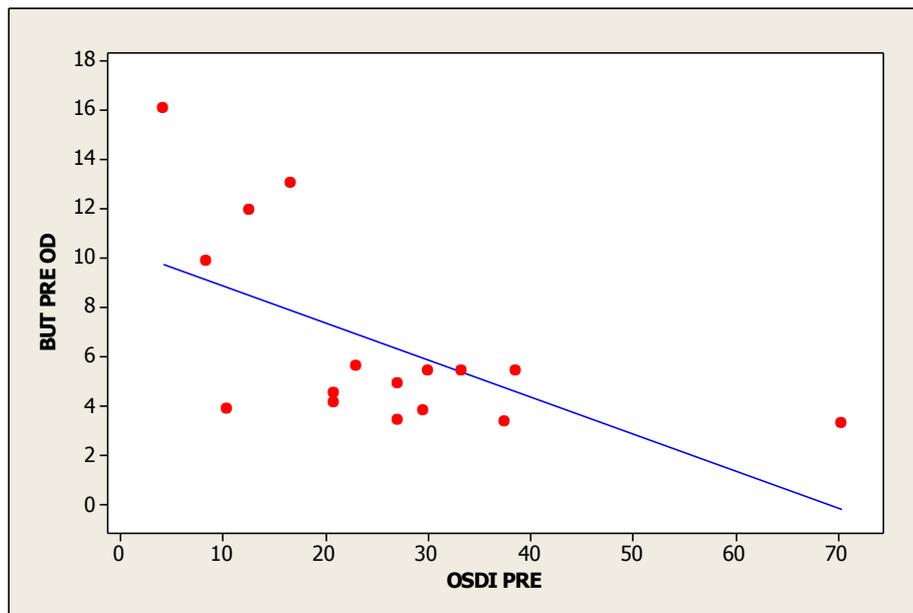
### OSDI POST VS TRLNI POST OI



En la recta de regresión lineal se puede observar que la mayoría de sujetos que presentan una puntuación de OSDI PRE inferior a 20 (sintomatología leve) tienen un TRLNI superior a 10 segundos, aunque también se observan sujetos con puntuaciones de OSDI bajos y TRLNI deficientes, por lo que estas dos variables no presentan una correlación lineal.

A partir del análisis de la varianza se puede establecer que no existe relación significativa entre las dos variables  $r^2 = 0,16$ ,  $p=0,121$ .

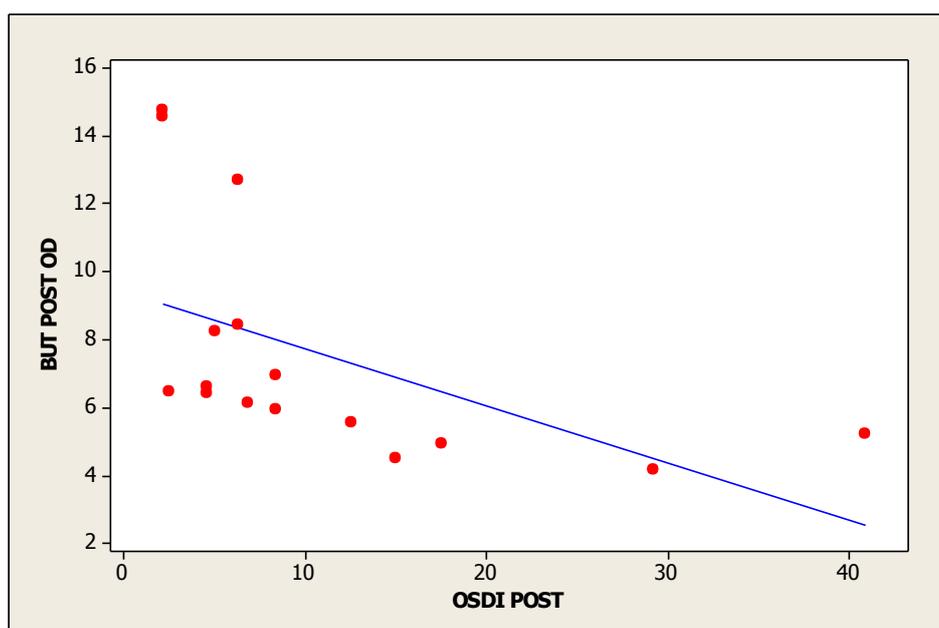
### OSDI PRE VS BUT PRE OD



Se puede observar una correlación lineal negativa entre las dos variables, es decir a medida que aumenta la sintomatología (OSDI PRE) disminuye el BUT PRE, siendo inversamente proporcionales.

Mediante el análisis de la varianza se observa que dicha relación es significativa ( $p=0,015$ ) lo que indica que las dos variables son dependientes y los resultados son aplicables a toda la población. No obstante la linealidad de la recta es baja  $r^2 = 0,35$  por lo que nos informa que la asociación entre las dos variables es débil.

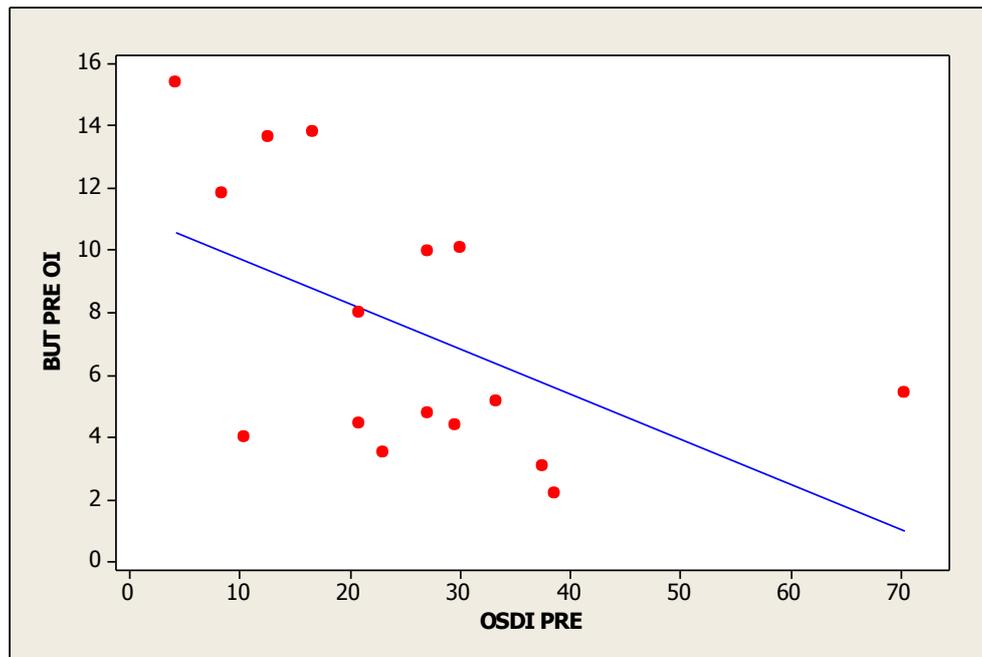
### OSDI POST VS BUT POST OD



Se puede observar una correlación lineal negativa entre las dos variables, es decir a medida que aumenta la sintomatología (OSDI POST) disminuye el BUT POST, siendo inversamente proporcionales.

Mediante el análisis de la varianza se observa que dicha relación es significativa ( $p=0,035$ ) lo que indica que las dos variables son dependientes. No obstante la linealidad de la recta es baja  $r^2 = 0,27$  por lo que nos informa que la asociación entre las dos variables es débil.

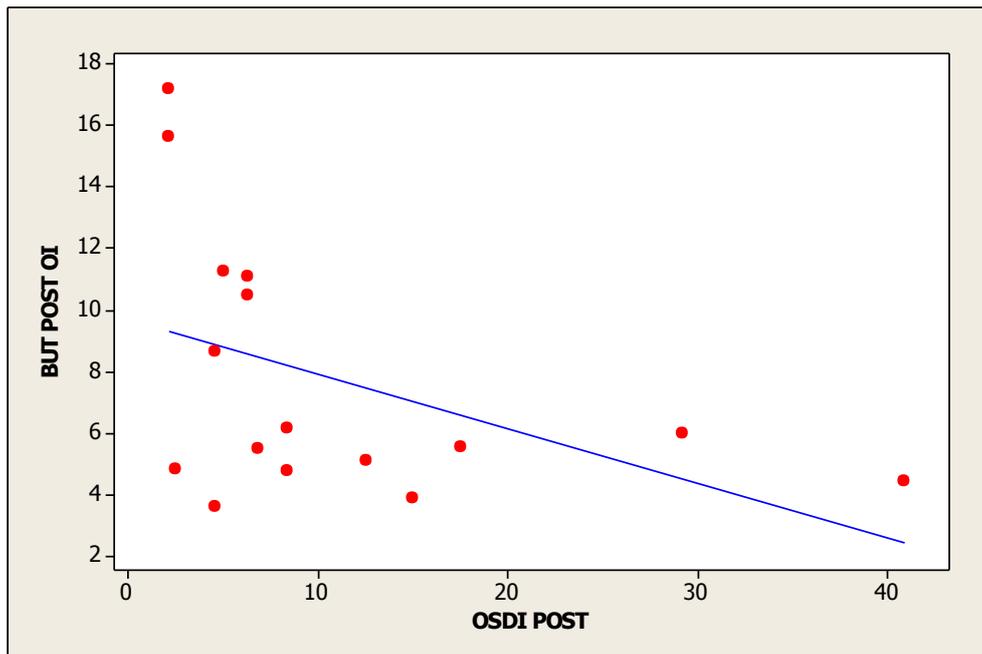
### **OSDI PRE VS BUT PRE OI**



Se puede observar una correlación lineal negativa entre las dos variables, es decir a medida que aumenta la sintomatología (OSDI PRE) disminuye el BUT PRE OI, siendo inversamente proporcionales.

Existe una débil asociación estadísticamente significativa entre las dos variables ( $p=0,037$ ,  $r^2=0,27$ ).

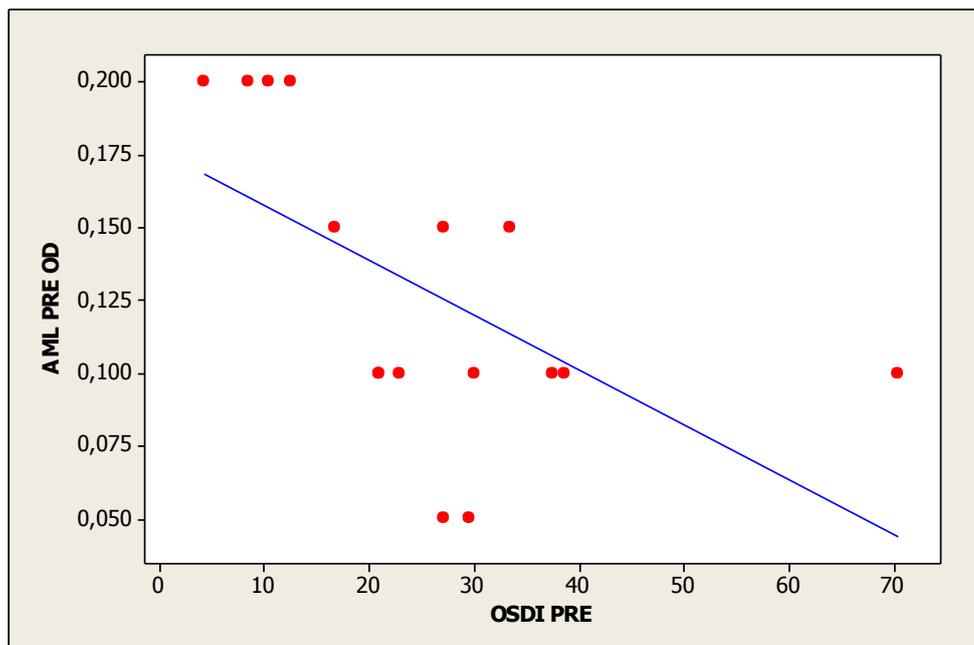
### OSDI POST VS BUT POST OI



Se puede observar que la mayoría de sujetos que presentan una puntuación de OSDI PRE inferior a 20 (síntomatología leve) tienen un BUT POST en OI superior a 5 segundos, aunque también se observan sujetos con puntuaciones de OSDI bajas y BUT en O y deficientes, por lo que estas dos variables no presentan una correlación lineal.

A partir del análisis de la varianza se puede establecer que no existe relación significativa entre las dos variables  $r^2 = 0,20$ ,  $p=0,083$ .

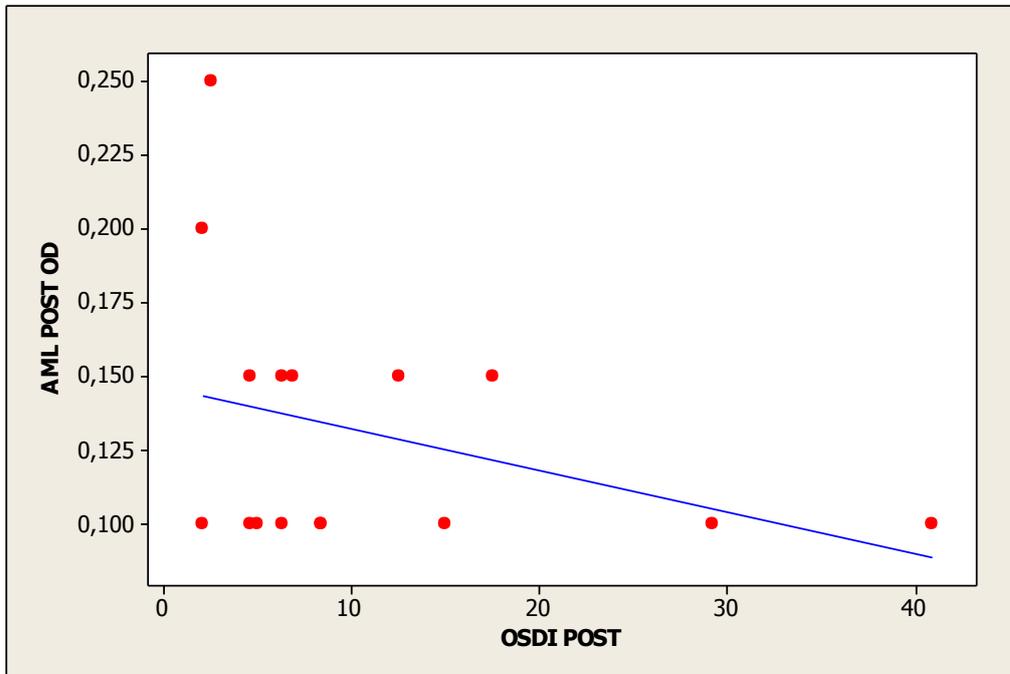
### OSDI PRE VS AML PRE OD



Se puede observar una correlación lineal negativa entre las dos variables, es decir a medida que aumenta la sintomatología (OSDI PRE) disminuye el AMLPRE en OD, siendo inversamente proporcionales.

Existe una débil asociación estadísticamente significativa entre las dos variables ( $p=0,020$ ,  $r^2=0,33$ ).

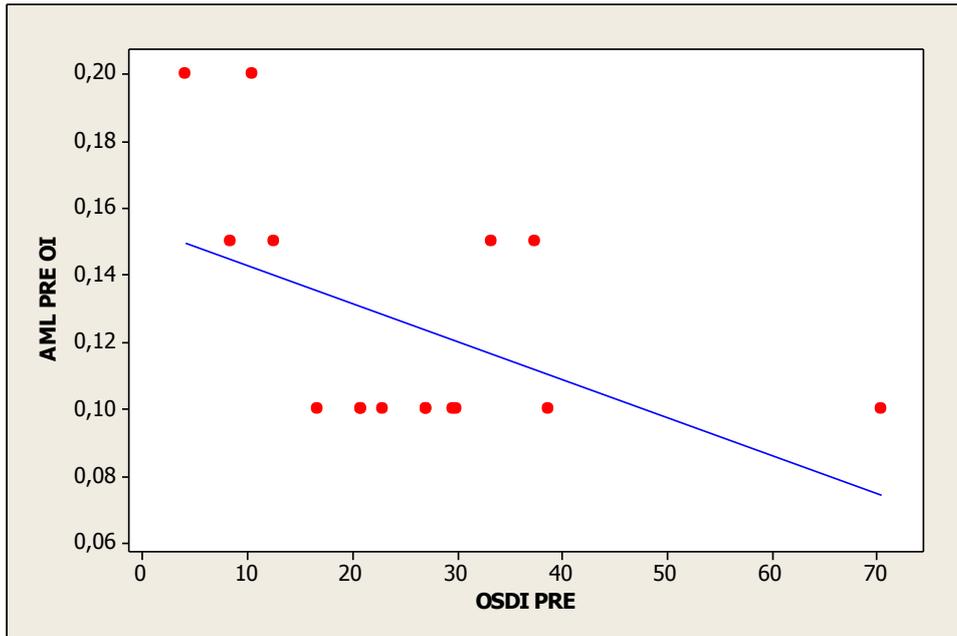
### OSDI POST VS AML POST OD



Se puede observar que la mayoría de sujetos que presentan una puntuación de OSDI POST inferior a 20 (sintomatología leve) tienen un AML POST en OD inferior 0,18, siendo este valor deficiente e indicativo de un volumen lagrimal deficiente, por lo que no existe correlación entre las dos variables.

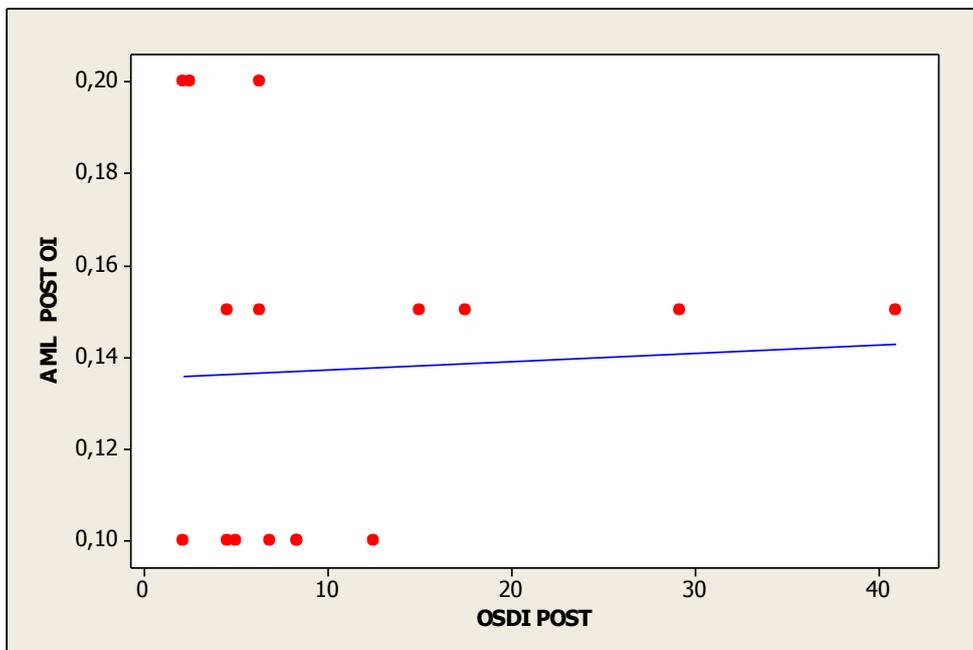
A partir del análisis de la varianza se puede establecer que no existe relación significativa entre las dos variables ( $r^2 = 0,11$ ,  $p=0,199$ ).

### OSDI PRE VS AML PRE OI



Se puede observar que la mayoría de sujetos que presentan una puntuación de OSDI PRE inferior a 20 (síntomatología leve) tienen un AML PRE en OI inferior 0,18, siendo este valor indicativo de un volumen lagrimal deficiente, por lo que no existe correlación entre las dos variables. A partir del análisis de la varianza se puede establecer que no existe relación significativa entre las dos variables ( $r^2 = 0,24$ ,  $p=0,055$ ).

### OSDI POST VS AML POST OI



No existe asociación significativa entre las dos variables OSDI POST y AML POST en OI ( $p=0,855$ ,  $r^2=0,02$ ).

**ANEXO II. CUESTIONARIO OSDI**

Lea las siguientes preguntas y marque con una cruz la opción correcta:

1) ¿Ha experimentado alguna de las siguientes situaciones durante la última semana?

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

Puntuación subtotal de las respuestas (A)	
---	--

2) ¿Ha tenido problemas en los ojos que le han limitado o impedido realizar alguna de las siguientes acciones durante la última semana?

	FRECUENCIA				
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50 % del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento
Leer					
Conducir de noche					
Trabajar con un ordenador o utilizar un cajero automático					
Ver la televisión					

Puntuación subtotal de las respuestas (B)	
---	--

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

	FRECUENCIA				
	En todo momento	Casi en todo momento	El 50 % del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento
Viento					
Lugares con baja humedad (muy secos)					
Zonas con aire acondicionado					

Puntuación subtotal de las respuestas ©	
---	--

Suma de las puntuaciones de los bloques A, B i C	
--	--

Número total de respuestas contestadas	
OSDI= Suma puntuada x 2.5/ N° de preguntas contestadas	

## **ANEXO III. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

**Nombre del óptico:** Antonio Beltrán Saiz

**Número de colegiado:** 23373

**Dirección de la óptica:** C/ Sant Pere, 15

**Teléfono:** 690128408

Estimado paciente,

Soy estudiante del máster en Optometría y Ciencias de la Visión de la facultad de Óptica y Optometría de Terrassa y trabajo como óptico y optometrista en Alain Afflelou Óptico y Audiólogo de Terrassa.

Estoy realizando mi Trabajo Final de Master (TFM) sobre "uso de lágrima artificial lipídica en spray: Estudio clínico y fisicoquímico".

#### **Invitación**

Le invito a participar en este estudio pero antes de emitir su autorización es importante que entienda perfectamente el porqué de esta investigación y sus implicaciones. Por favor, tómese el tiempo que sea necesario para leer cuidadosamente esta información y consultar con su profesional cualquier duda que le pueda surgir. Pregunte a su profesional si algo no le ha quedado lo suficientemente claro o si desea recibir más información. Tómese su tiempo para decidir si desea o no participar en este estudio.

#### **¿Cuál es el propósito de este estudio?**

El objetivo de este estudio es evaluar las propiedades fisicoquímicas de una lagrima artificial en spray comercializada y establecer si existe incremento significativo en los síntomas y en la calidad y estabilidad de la película lagrimal, mediante su aplicación a personas que tengan sintomatología de molestias en los ojos que podrían ser atribuidos a problemas de sequedad ocular debido a diversas etiologías, tales como la falta de estabilidad de la película lagrimal, ya sea dada por una hiposecreción de la capa acuosa o a una excesiva evaporación de la lágrima.

Si usted consiente en participar en el estudio se le informará previamente de las pruebas que se le realizarán y si está de acuerdo deberá firmar el consentimiento.

Una vez haya firmado el consentimiento se le realizarán las pruebas clínicas explicadas a continuación para evaluar la sintomatología de sequedad ocular, calidad y cantidad de lágrima y que no implican riesgo ninguno para su salud, al igual que el uso del spray lipídico. En la segunda visita se deberá aplicar un spray lipídico del que se le explicará cómo se utiliza, una vez aplicado se deberá esperar 30 minutos y se le realizaran las mismas pruebas clínicas. Después de esta segunda visita, el participante deberá aplicarse las lágrimas en spray durante una semana tres veces al día en los dos ojos, pasada una semana tendrá que volver a la óptica

para realizar las mismas pruebas clínicas. Si lo desea podrá formar parte del grupo control que no deberá aplicarse el spray, pero si realizar las pruebas explicadas anteriormente.

Pruebas que se realizarán durante el estudio:

1. **Cuestionario OSDI:** Preguntas relacionadas con la sintomatología de ojo seco.
2. **Test del Tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (TRLNI):** Consiste en proyectar una imagen (las miras de un queratómetro) en la película lagrimal del paciente y medir el tiempo que tarda en deformarse entre el último parpadeo completo y la primera aparición de un punto seco, o afectación de la película lagrimal
3. **Medida de la altura del menisco lagrimal:** Es una prueba no invasiva que consiste en la evaluación de la continuidad y regularidad del menisco lagrimal. Se realiza mediante la observación del radio y la altura de lágrima que está en contacto con el párpado inferior. La observación se realiza mediante un biomicroscopio con retículo milimetrado.
4. **Test de Tiempo de Ruptura lagrimal invasivo (BUT):** Esta prueba consiste en instilar fluoresceína en la superficie ocular que permitirá, mediante la tinción de la lágrima, su visualización y la medida del tiempo transcurrido entre el último parpadeo completo y la primera aparición de un punto seco, o afectación de la película lagrimal.

#### **¿Es confidencial mi participación en este estudio?**

Toda la información que se recoja en este estudio se mantendrá de forma estrictamente confidencial durante el transcurso del mismo, excepto cuando su divulgación sea requerida por ley. Si bien se hará todo lo posible por salvaguardar la privacidad de la información aunque la confidencialidad absoluta no puede ser garantizada.

#### **¿Qué pasará con los resultados de la investigación?**

Los resultados del estudio podrán ser publicados o enviados a las autoridades sanitarias competentes de aquellos países en los que el producto vaya a ser comercializado. En cualquier caso, la confidencialidad de los datos se mantendrá. Sólo se incluirán los datos de forma anónima y en las publicaciones del estudio no se le podrá identificar por su nombre.

#### **Contacto para más información**

Si tiene alguna pregunta sobre este estudio, por favor póngase en contacto con el profesional de la visión con el que vaya a realizar el estudio. Se le entregará una copia firmada de este Consentimiento Informado. Rogamos lo conserve.

## **FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Resumen de datos de un estudio realizado en la facultad de Óptica y Optometría de Terrassa sobre el uso de un spray lipídico en pacientes con sintomatología de sequedad ocular.**

**Número de Identificación del Participante para este ensayo:**

1. Confirmando que he leído y entendido este consentimiento informado y que he tenido la oportunidad de realizar todas las preguntas que me han surgido. Todas las cuestiones han sido respondidas satisfactoriamente.
2. Asumo que la participación es voluntaria y que tengo la libertad de abandonar el estudio en cualquier momento y sin ninguna justificación ni perjuicio y sin consecuencias legales.
3. Asumo que los datos clínicos puedan ser supervisados por los responsables de la empresa, por los directores del trabajo o por las autoridades sanitarias pertinentes. Doy mi permiso para que dichas personas o entidades accedan a los registros de este estudio.
4. Asumo que solamente se reportarán datos de forma anónima y que en las posibles publicaciones del estudio no se podrán identificar mis datos personales.

### **Declaraciones y firmas:**

Sr/Sra. \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_ años de edad, con domicilio en \_\_\_\_\_. Certifico que he leído y entendido la información precedente, y que todas mis dudas y preguntas han sido aclaradas. La decisión de participar en este estudio, es dada de forma voluntaria y los datos que se recogen en él, pueden ser difundidos en las áreas que se requieran, pero que mi identidad no será revelada.

Por todo ello, doy mi consentimiento para participar en el estudio.

Terrassa, a..... de..... del 2017

**Firma del paciente**

**Firma del responsable del TFM**

**Directora del TFM (1)**

**Directora del TFM (2)**

**ANEXO IV. TABLA DE VALORES DE LAS PRUEBAS CLÍNICAS (TRLNI, AML, BUT) Y SÍNTOMAS (PUNTUACIÓN OSDI) PRE Y POST APLICACIÓN DEL SPRAY LIPÍDICO.**

**MUESTRA:**

TRLNI PRE	TRLNI POST	AML PRE	AML POST	BUT PRE	BUT POST	OSDI PRE	OSDI POST
9,09	10,4	0,15	0,15	5,45	4,93	33,33	17,5
6,85	8,23	0,1	0,15	4,51	6,12	20,83	6,82
4,43	5,49	0,05	0,1	3,83	4,51	29,55	15
16,24	17,16	0,15	0,1	13,03	12,7	16,67	6,25
5,8	8,5	0,1	0,15	4,15	6,39	20,83	4,55
8,7	9,61	0,1	0,1	5,43	6,93	38,64	8,33
5,98	6,54	0,2	0,25	3,9	6,48	10,42	2,5
9,5	17,3	0,2	0,1	11,94	14,58	12,5	2,08
11,48	9,42	0,1	0,1	5,44	8,24	30	5
4,96	7,36	0,05	0,15	3,42	5,56	27,08	12,5
11,79	16,49	0,15	0,1	4,89	5,91	27,08	8,33
4	6,12	0,1	0,1	3,32	5,21	70,45	40,91
10,53	12,45	0,2	0,15	9,85	8,42	8,33	6,25
6,15	8,44	0,1	0,1	5,6	6,62	22,92	4,55
11,42	9,17	0,1	0,1	3,37	4,15	37,5	29,17
18,37	19	0,2	0,2	16,1	14,75	4,17	2,08
9,93	8,51	0,15	0,15	5,17	5,56		
6,85	6,61	0,1	0,1	4,45	5,49		
5,35	7,44	0,1	0,15	4,35	3,9		
14,92	15,81	0,1	0,15	13,84	11,1		
8,3	10,12	0,1	0,15	7,99	8,66		
4,95	8,06	0,1	0,1	2,17	6,14		
6,18	6,12	0,2	0,2	4	4,8		
9,04	18,85	0,15	0,1	13,66	17,19		
9,34	11,49	0,1	0,1	10,11	11,28		
6,54	8,04	0,1	0,1	4,78	5,08		
13,44	19,28	0,1	0,1	9,99	4,76		
5,24	7,8	0,1	0,15	5,43	4,42		
19,16	16,45	0,15	0,2	11,82	10,48		
14,93	9,77	0,1	0,1	3,49	3,59		
5,3	8,58	0,15	0,15	3,07	6		
21,44	21	0,2	0,2	15,41	15,65		

**CONTROL:**

TRLNI PRE	TRLNI POST	AML PRE	AML POST	BUT PRE	BUT POST	OSDI PRE	OSDI POST
7,82	6,84	0,2	0,2	4,44	3,67	29,55	27,27
11,01	14,1	0,1	0,1	7,08	6,54	25	22,92
5,42	5,11	0,05	0,1	4,53	4,04	50	52,08
6,08	8,71	0,15	0,1	3,86	2,63	29,55	31,82
1,88	2,2	0,1	0,1	1,01	1,54	37,5	35,42
16,24	11,51	0,05	0,05	13,03	7,48	16,67	8,33
11,48	9,42	0,1	0,1	5,44	8,24	30	5
10,64	10,55	0,15	0,2	4,42	4,94	31,82	25
6,69	6,9	0,15	0,15	4,6	5,71		
12,11	15,66	0,15	0,15	3,68	3,92		
2,71	2,86	0,05	0,05	2,74	3,34		
6,97	6,5	0,1	0,1	4,31	3,16		
3,61	3,18	0,1	0,1	1,5	1,8		
14,95	11,2	0,05	0,1	13,84	11,1		
9,34	11,49	0,1	0,1	10,11	11,28		
8,37	8,72	0,1	0,15	6,17	6,7		