



**Tesis Doctoral**

LAURA MARTÍNEZ PÉREZ

EVALUACIÓN DEL OJO SECO Y  
CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON  
QUERATOCONO

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES  
MÉDICO-QUIRÚRGICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2017





UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas

Certificado / autorización

D.<sup>a</sup> MARÍA TERESA RODRÍGUEZ ARES. Profesora Titular de Oftalmología, del Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la USC

D.<sup>a</sup> ROSARIO TOURIÑO PERALBA. Profesora Asociada de Ciencias de la Salud, del Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la USC

Como directoras de la Tesis de Doctoral titulada:

“EVALUACIÓN DEL OJO SECO Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON QUERATOCONO”

Presentada por D.<sup>a</sup> Laura Martínez Pérez

Alumna del Programa de Doctorado: Ciencias de la Visión.

Autorizan a la presentación de la tesis indicada, considerando que reúne los requisitos exigidos en el artículo 34 de la regulación de Estudios de Doctorado, y que como directores de la misma no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

Santiago de Compostela, a 20 de febrero de 2017

María Teresa Rodríguez Ares

Rosario Touriño Peralba



A Pablo,



"El hombre nunca sabe  
de lo que es capaz  
hasta que lo intenta"

Charles Dickens



## AGRADECIMIENTOS

Hace ya 10 años, durante mi formación en la Facultad de Medicina, que comencé mi camino en el mundo de la Oftalmología gracias a María Teresa Rodríguez Ares y Rosario Touriño Peralba, y desde entonces supe que quería investigar y ser oftalmóloga. Vosotras me acogísteis en la Unidad de Córnea y Superficie Ocular transmitiéndome todos vuestros conocimientos clínicos y dándome la oportunidad de ser una más en el equipo. Nunca me cansaré de agradecer la oportunidad que me disteis de formar parte de este proyecto, gracias por vuestra paciencia, vuestro cariño y vuestra amistad. La realización de esta Tesis no sería posible sin vosotras.

Agradecer a Eloy Viso y a Francisco Gude su inestimable ayuda, su paciencia para aclararme todas las dudas y formar parte de todo este trabajo.

Gracias a mis compañeros del Servicio de Oftalmología de Santiago de Compostela, por compartir esos buenos momentos aunque siempre haya muchísimo trabajo. Agradecer en especial a Manu Bande, Chus Valladares y a María Rodríguez por su ayuda y sus consejos.

A mis madre Marina y a mi hermano Rubén por estar siempre a mi lado en todas y cada una de mis aventuras, por creer siempre en mí y estar ahí cuando los necesito.

A mi padre, Jose Manuel, porque sé la ilusión que le haría estar conmigo en este momento, por convertirme en quien soy y ser un referente para mí de trabajo y dedicación.

A mis amigos, por todos esos momentos que hacen que todo valga la pena y tenga sentido.

Y por último gracias a la persona más importante en mi vida. Gracias por estar ahí siempre que te he necesitado, por tus consejos, por soportar mi mal humor, mis preocupaciones y mis inseguridades, por tener una solución para todo, por transmitirme esa tranquilidad de la que a veces me olvido, por ayudarme a cumplir mis sueños. Gracias Pablo, gracias por hacerme feliz.



## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	7
<b>ÍNDICE</b> .....	9
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	13
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	15
<b>ABREVIATURAS</b> .....	17
<b>RESUMEN</b> .....	19
<b>RESUMO</b> .....	21
<b>ABSTRACT</b> .....	23
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	27
1.1. QUERATOCONO .....	27
1.1.1. Definición .....	27
1.1.2. Antecedentes históricos .....	27
1.1.3. Epidemiología.....	28
1.1.4. Etiopatogenia. Factores de riesgo y enfermedades asociadas a queratocono.....	31
1.1.5. Histopatología del queratocono .....	37
1.1.6. Biomarcadores de enfermedad inflamatoria en queratocono .....	39
1.1.7. Estrés oxidativo y queratocono .....	40
1.1.8. Manifestaciones clínicas del queratocono .....	41
1.1.9. Diagnóstico: Técnicas de imagen en queratocono .....	43
1.1.10. Tratamiento del queratocono .....	53
1.2. OJO SECO .....	59
1.2.1. Definición .....	59
1.2.2. Prevalencia y factores de riesgo de ojo seco .....	61
1.2.3. Fisiopatología del ojo seco. ....	62
1.2.4. Clasificación .....	65
1.2.5. Aspectos diagnósticos .....	75
1.2.6. Tratamiento del ojo seco .....	86
1.2.7. Impacto económico del ojo seco .....	91

<b>2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>95</b>
2.1. JUSTIFICACIÓN .....	95
2.2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	97
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>101</b>
3.1. DISEÑO DE ESTUDIO.....	101
3.2. METODOLOGÍA .....	101
3.3. SELECCIÓN Y TAMAÑO MUESTRAL .....	102
3.4. VARIABLES ANALIZADAS .....	104
3.4.1. Factores sociodemográficos .....	104
3.4.2. Porte de lentes de contacto .....	105
3.4.3. Frotamiento ocular.....	105
3.4.4. Enfermedades sistémicas y oculares asociadas .....	105
3.4.5. Topografía corneal.....	107
3.4.6. Agudeza visual .....	107
3.4.7. Cuestionarios de calidad de vida .....	108
3.4.8. Cuestionarios de evaluación de síntomas .....	111
3.4.9. Exploración biomicroscópica .....	113
3.4.10. Evaluación de la conjuntivocalasia.....	114
3.4.11. Estudio del borde libre palpebral y glándulas de Meibomio.....	115
3.4.12. Tiempo de ruptura de la película lagrimal.....	117
3.4.13. Estudio de las tinciones vitales.....	117
3.4.14. Determinación de la epitelopatía en limpiaparabrisas.....	119
3.4.15. Estudio de la producción lagrimal .....	119
3.4.16. Estesimetría ocular .....	119
3.5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS .....	120
3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	121
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	122
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>125</b>
4.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	125
4.2. CARACTERÍSTICAS TOPOGRÁFICAS Y SEVERIDAD DEL QC.....	127
4.3. USO DE LENTES DE CONTACTO .....	128
4.4. FROTAMIENTO OCULAR.....	129

4.5. ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y OCULARES ASOCIADAS .....	129
4.6. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	131
4.7. CALIDAD DE VIDA.....	132
4.7.1. Cuestionario NEI-VFQ-25 .....	132
4.7.2 Cuestionario EQ-5D .....	133
4.8. ESTUDIO DE LOS SÍNTOMAS DE OJO SECO .....	137
4.8.1. Cuestionario OSDI .....	137
4.8.2. Cuestionario VAS.....	139
4.9. AGUDEZA VISUAL.....	140
4.10. EXPLORACIÓN BIOMICROSCÓPICA.....	141
4.10.1. Conjuntivocalasia .....	143
4.10.2. Exploración de las glándulas de Meibomio y del borde libre palpebral ...	144
4.11. TIEMPO DE RUPTURA DE LA PELÍCULA LAGRIMAL.....	147
4.14. TINCIONES VITALES.....	148
4.14.1. Tinción de Fluoresceína .....	148
4.14.2. Tinción con Verde Lisamina .....	150
4.15. TEST DE SCHIRMER.....	151
4.16. ESTESIOMETRÍA .....	151
4.16.1. Relación entre sensibilidad corneal y síntomas de ojo seco.....	152
4.16.2. Sensibilidad corneal y producción lagrimal .....	153
4.16.3. Sensibilidad corneal y tinción con Fluoresceína .....	153
4.16.4. Sensibilidad corneal tinción con Verde Lisamina .....	153
4.17 OJO SECO Y QUERATOCONO .....	154
4.18. DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS DE MEIBOMIO .....	155
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>161</b>
5.1. FROTAMIENTO OCULAR .....	164
5.2. ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y OCULARES ASOCIADAS.....	165
5.3. QUERATOCONO Y CALIDAD DE VIDA .....	171
5.4. QUERATOCONO Y SENSIBILIDAD CORNEAL .....	175
5.5. QUERATOCONO Y SÍNTOMAS DE OJO SECO .....	176
5.6. QUERATOCONO Y SIGNOS DE OJO SECO .....	178
5.7. QUERATOCONO Y DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS DE MEIBOMIO .....	180
5.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	181

5.9. PERSPECTIVAS FUTURAS .....	182
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>185</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>189</b>
<b>ACTIVIDAD CIENTÍFICA.....</b>	<b>225</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>231</b>
<b>ANEXO 2.....</b>	<b>241</b>
<b>ANEXO 3.....</b>	<b>253</b>
<b>ANEXO 4.....</b>	<b>257</b>
<b>ANEXO 5.....</b>	<b>261</b>
<b>ANEXO 6.....</b>	<b>265</b>
<b>ANEXO 7.....</b>	<b>269</b>
<b>ANEXO 8.....</b>	<b>279</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios de prevalencia de queratocono.....	29
Tabla 2. Estudios genéticos en pacientes con queratocono .....	34
Tabla 3. Índices cuantitativos para la detección de Queratocono.....	45
Tabla 4. Clasificación de Amsler-Krumeich .....	49
Tabla 5. Clasificación de Ferrara - Amsler.....	50
Tabla 6. Clasificación de Amsler-Krumeich modificada según aberrometría.....	51
Tabla 7. Esquema puntuación del Índice Severidad Queratocono .....	52
Tabla 8. Enfermedades asociadas con el ojo seco. ....	68
Tabla 9. Estudios de prevalencia de la de la DGM. ....	72
Tabla 10. Signos clínicos de disfunción de glándulas de Meibomio.....	73
Tabla 11. Clasificación del ojo seco en base a la severidad.....	75
Tabla 12. Clasificación puntuación OSDI.....	79
Tabla 13. Claves de puntuación: registro de las preguntas NEI-VFQ-25 .....	109
Tabla 14. Cálculo de medias para generar las escalas de la NEI-VFQ-25.....	110
Tabla 15. Tabla de puntuación OSDI.....	112
Tabla 16. Puntuación escala LIPCOF.....	115
Tabla 17. Características sociodemográficas.....	126
Tabla 18. Parámetros topográficos analizados.....	127
Tabla 19. Tipo de lente de contacto adaptada.....	129
Tabla 20. Patologías sistémicas y su relación con el Queratocono. ....	130
Tabla 21. Tiempo de evolución de la enfermedad en relación a la severidad del queratocono. ....	132
Tabla 22. Edad de diagnóstico de la enfermedad en relación a la severidad del queratocono. ....	132
Tabla 23. Resultados obtenidos en las subescalas del cuestionario NEI-VFQ-25 en función del grupo .....	133
Tabla 24. Signos biomicroscópicos en ambos grupos.....	141
Tabla 25. Resultados obtenidos en la exploración de glándulas de Meibomio y del borde libre palpebral.....	144
Tabla 26. Sensibilidad corneal media en relación a la severidad del QC.....	152
Tabla 27. Síntomas y signos de ojo seco. ....	154

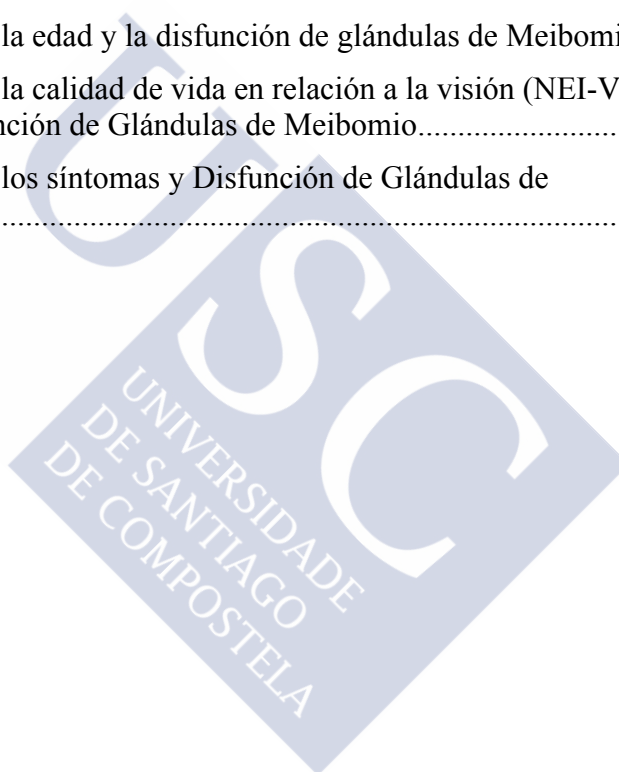
Tabla 28. Concordancia entre pruebas diagnósticas de ojo seco.....	154
Tabla 29. Disfunción de glándulas de Meibomio y queratocono .....	155
Tabla 30. Comparación de los resultados obtenidos en las subescalas del cuestionario NEI-VFQ-25 en sujetos con QC en los diferentes trabajos.....	173
Tabla 31. Comparación de los resultados obtenidos en los distintos trabajos en relación a los síntomas de ojo seco. ....	177
Tabla 32. Comparación de los resultados obtenidos en las distintas pruebas diagnósticas de ojo seco .....	178



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Signos biomicroscópicos del queratocono.....	42
Figura 2. Mecanismos implicados en la patogenia del ojo seco.....	65
Figura 3. Clasificación de ojo seco.....	66
Figura 4. Ruptura de la película lagrimal durante la realización del TBUT.....	82
Figura 5. Área Sanitaria de Gestión Integrada Santiago-Barbanza.....	102
Figura 6. Exploración de la conjuntivocalasia.....	114
Figura 7. Diagnóstico diferencial de la conjuntivocalasia.....	115
Figura 8. Esquema Oxford.....	118
Figura 9. Escala Van Bijsterveld.....	119
Figura 10. Mapa tangencial de topografía corneal realizada con Oculus Pentacam.....	128
Figura 11. Valor obtenido en el cuestionario EQ-5D referente a la movilidad.....	134
Figura 12. Valor obtenido en el cuestionario EQ-5D referente al cuidado personal.....	134
Figura 13. Valor obtenido en el cuestionario EQ-5D referente a la realización de actividades cotidianas.....	134
Figura 14. Valor obtenido en el cuestionario EQ-5D referente a la presencia de dolor o malestar.....	135
Figura 15. Valor obtenido en el cuestionario EQ-5D referente a la presencia de síntomas de ansiedad o depresión.....	135
Figura 16. Puntuación obtenida en la escala analógica visual del cuestionario EQ-5D en cada grupo.....	136
Figura 17. Análisis de correlación entre los cuestionarios NEI-VFQ-25 y el EQ-5D.....	136
Figura 18. Puntuación media obtenida obtenida en el cuestionario OSDI.....	137
Figura 19. Análisis de correlación entre los valores medios obtenidos en el cuestionario NEI-VFQ-25 y el OSDI.....	138
Figura 20. Puntuación media obtenida en el cuestionario VAS en ambos grupos.....	139
Figura 21. Análisis de correlación entre la puntuación media obtenida en el cuestionario VAS.....	140
Figura 22. Valores obtenidos en la agudeza visual en ambos grupos.....	140
Figura 23. Análisis de correlación entre la AV del mejor ojo y la calidad de vida.....	141

Figura 24. Exploración biomicroscópica.....	142
Figura 25. Conjuntivocalasia.....	143
Figura 26. Telangiectasias en borde libre palpebral.....	146
Figura 27. Exploración borde libre palpebral.....	146
Figura 28. Valores medios del TFBUT.....	147
Figura 29. Análisis de correlación entre el TFBUT y la puntuación total OSDI.....	148
Figura 30. Tinción corneal con fluoresceína.....	149
Figura 31. Tinción con FS en función del grado de QC.....	149
Figura 32. Tinción de VL en relación a la severidad del QC.....	150
Figura 33. Valores medios del test de Schirmer.....	151
Figura 34. Relación entre la edad y la disfunción de glándulas de Meibomio.....	156
Figura 35. Relación entre la calidad de vida en relación a la visión (NEI-VFQ-25) y la Disfunción de Glándulas de Meibomio.....	156
Figura 36. Relación entre los síntomas y Disfunción de Glándulas de Meibomio.....	157



## ABREVIATURAS

ACA	Astigmatismo cara anterior
AV	Agudeza visual
BAD-D	Índice de desviación de Belin-Ambrosio
CVRS	Calidad de vida en relación con la salud
CXL	Crosslinking
DALK	Queratoplastia Lamelar Anterior Profunda
DGM	Disfunción de glándulas de Meibomio
DM	Diabetes Mellitus
ECC	Espesor corneal central
EPS	Epiteliopatía punteada superficial
EVA	Escala Analógica Visual
FS	Fluoresceína sódica
GM	Glándulas de Meibomio
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular 1
ICRS	Segmentos intracorneales
IMC	Índice de masa corporal
K1	Valor queratomético en eje más plano
K2	Valor queratomético en eje más curvo
Km	Valor queratométrico medio
KM	Valor queratomético máximo
LC	Lente de contacto
LH	Lámpara de Hendidura
LIPCOF	Pliegues Conjuntivales paralelos
LWE	Epiteliopatía en limpiaparabrisas
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
N/A	No aplicable
NEI-VFQ-25	Cuestionario calidad de vida del National Eye Institute-25
ORA	Analizador de respuesta ocular
OS	Ojo Seco
OSDI	Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular

PL	Película lagrimal
PME	Paquimetría en punto menor espesor
PMMA	Polimetilmetacrilato
PV	Pantallas de visualización
QC	Queratocono
QCV	Queratoconjuntivitis vernal
QP	Queratoplastia
RPG	Rígida permeable a los gases
SAOS	Síndrome de la apnea obstructiva del sueño
SO	Superficie Ocular
SPF	Síndrome del párpado flácido
UFL	Unidad Funcional Lagrimal
UVA	Radiación ultravioleta
UVA	Ultravioleta
VAS	Escala Analógica Visual
VCAM-1	Molécula de adhesión vascular 1



## RESUMEN

En este estudio epidemiológico se pretende analizar la calidad de vida en relación a la visión y los síntomas y signos de ojo seco en pacientes con queratocono comparándolos con un grupo control.

Para ello se diseñó un estudio de casos y controles en el que se incluyeron 207 sujetos (120 con queratocono y 87 sujetos control) con edades comprendidas entre los 12 y 65 años. Se evaluaron los factores de riesgo y enfermedades asociadas, la calidad de vida en relación a la visión, los síntomas y signos de ojo seco (tiempo de ruptura de la película lagrimal, test de Schirmer y tinciones vitales de la superficie ocular), la topografía y la sensibilidad corneal en ambos grupos.

Tras analizar los resultados, hemos encontrado que los pacientes con queratocono obtuvieron una menor puntuación media en los cuestionarios de calidad de vida (NEI-VFQ-25 y el EQ-5D) y un valor medio del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI) mayor que los sujetos del grupo control. Así mismo, los resultados de nuestro trabajo muestran que los pacientes con queratocono presentaron menor tiempo de ruptura de la película lagrimal y mayor tinción de la superficie ocular que los sujetos control. La sensibilidad corneal fue menor en el grupo con queratocono comparado con el valor obtenido en el grupo control. Hemos encontrado una mayor frecuencia de aparición de disfunción de glándulas de Meibomio en sujetos con queratocono predominando el subtipo hipersecretor.

Por lo tanto, a partir de los parámetros evaluados en este estudio, se concluye que los pacientes con queratocono presentan peor calidad de vida en relación a la visión que los sujetos del grupo control, además sufren mayores síntomas de ojo seco, inestabilidad de la película lagrimal y daño en la superficie ocular.

Palabras clave: calidad de vida, disfunción de glándulas de Meibomio, queratocono, ojo seco, sensibilidad corneal.

Como citar: Martínez Pérez, L (2017). Evaluación de ojo seco y calidad de vida en pacientes con queratocono. Tesis de doctorado, Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Universidad de Santiago de Compostela.



## RESUMO

O obxectivo de este estudo epidemiolóxico é analizar a calidade de vida e os síntomas e signos de ollo seco en doentes con queratocono comparándoos cun grupo control.

Por este motivo, levouse a cabo un estudo de casos e controis no que se incluíron 207 suxeitos (120 con queratocono e 87 control) con idades comprendidas entre os 12 e 65 anos. Avaliáronse os factores de risco e enfermidades asociadas, a calidade de vida en relación a visión, os síntomas e signos de ollo seco (tempo de ruptura da película lacrimal, o test de Schirmer e as tincións vitais da superficie ocular), a topografía e a sensibilidade corneal en ambos grupos.

Os resultados mostraron que os doentes con queratocono obtiveron unha puntuación media máis baixa nos cuestionarios de calidade de vida (NEI-VFQ-25 e EQ-5D) e un valor medio do Índice de Enfermidade da Superficie Ocular (OSDI) maior que os individuos do grupo control. Ademais, os resultados do noso estudo mostran que os doentes con queratocono tiñan menor tempo de ruptura da película lacrimal e un aumento na tinción da superficie ocular que os individuos control. A sensibilidade corneal foi menor no grupo con queratocono en comparación co valor obtido no grupo control. Atopamos unha maior frecuencia de disfunción das glándulas meibomianas en pacientes con queratocono predominando os subtipo hipersecretor.

Polo tanto, a partir dos parámetros avaliados neste estudo pódese concluír que os doentes con queratocono teñen peor calidade de vida en relación á visión que os individuos do grupo control, tamén sofren máis síntomas e signos de ollo seco, inestabilidade da película lacrimal e danos na superficie ocular.

Palabras chave: calidade de vida, disfunción de glándulas Meibomianas, queratocono, ollo seco, sensibilidade corneal.



## **ABSTRACT**

In this epidemiological study we try to analyze the related-vision quality of life, and the symptoms and signs of dry eye in patients with keratoconus compared with a control group.

A case-control study was designed. A total of 207 subjects (120 with keratoconus and 87 controls) aged between 12 and 65 years were included. Risk factors and associated diseases, related vision quality of life, symptoms and signs of dry eye (tear breakup time, Schirmer test and ocular surface staining), topography and corneal sensitivity were evaluated in both groups.

We found that patients with keratoconus had a lower average score in quality of life questionnaires (NEI-VFQ-25 and EQ-5D) and a mean value of the Ocular Surface Disease Index (OSDI) greater than the control group. The results of our study also show that patients with keratoconus presented shorter tear breakup time and greater staining of the ocular surface than control subjects. Corneal sensitivity was lower in the keratoconus group compared to the control group. A higher frequency of Meibomian gland dysfunction was observed in subjects with keratoconus with hypersecretory cases being the most common.

Therefore, from the parameters evaluated in this study we demonstrate that patients with keratoconus present worse vision related quality of life than control subjects, in addition, they report more symptoms of dry eye and show more damage to the ocular surface.

Key words: corneal sensitivity, dry eye, keratoconus, Meibomian gland dysfunction, quality of life.



# INTRODUCCIÓN

---





## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. QUERATOCONO

#### 1.1.1. Definición

El término queratocono (QC) deriva de las palabras griegas *kerato* (cornea) y *konos* (cono) y es la ectasia primaria más frecuente<sup>1</sup>. Se caracteriza por ser una enfermedad crónica frecuentemente bilateral de progresión asimétrica que cursa con un adelgazamiento progresivo dando lugar a una protrusión de la córnea<sup>2-6</sup>. El adelgazamiento corneal, tiene lugar frecuentemente en la región ínfero-temporal y en el área central aunque también se han descrito localizaciones superiores<sup>7, 8</sup>.

El QC suele debutar en la pubertad progresando durante las primeras décadas de la vida y tiende a estabilizarse a partir de la tercera o cuarta década. Estudios recientes han reportado casos de inicio en la infancia o a edades más tardías. La progresión se manifiesta en un descenso de la agudeza visual (AV) que no mejora con corrección óptica<sup>9-11</sup>.

#### 1.1.2. Antecedentes históricos

El QC fue descrito por primera vez por Benedict Duddle en 1736 en su tratado sobre "Enfermedades de las capas corneales, cataratas oculares y sus apéndices". En 1817, Adams realiza el primer intento de tratamiento quirúrgico de esta patología mediante la extracción del cristalino. Burchard Mauchart, en 1748, describe un caso de QC, al que denominó *staphyloma diaphanum*<sup>12, 13</sup>.

Sin embargo, no fue hasta 1854 cuando el británico John Nottingham describió de forma más precisa este trastorno y lo diferenció de otras ectasias corneales. Posteriormente, Nottingham describe los casos de "córnea cónica" que él había observado mencionando las características clínicas de la enfermedad: poliopia,

debilidad de la córnea y dificultad para encontrar lentes correctoras apropiadas para el paciente.

El británico William Bowman en 1859 empleó el oftalmoscopio para diagnosticar el QC y describe como graduar el ángulo en el espejo del instrumento para la forma de la cornea.

Fue en 1888 cuando Adolph Eugen Fick, médico de Zurich, obtuvo a partir de moldes de yeso de ojos de ratón un dispositivo para la corrección óptica del astigmatismo irregular que hasta entonces resultaba difícil mediante los mecanismos habituales. Se describieron así las primeras adaptaciones de “lentes” que permitían mejorar la visión en los pacientes con QC, denominadas “gafas de contacto”, estableciéndose desde entonces una importante relación entre el QC y las LC<sup>14</sup>.

### **1.1.3. Epidemiología**

La prevalencia del QC es muy variable en función de la región geográfica, los criterios diagnósticos empleados, el diseño del estudio y la cohorte de pacientes seleccionada<sup>15</sup>. Puede variar según la población entre 0,3 a 2300 casos por cada 100.000 habitantes, presentando la mayoría de las publicaciones de Europa y Estados Unidos cifras en torno a los 50 casos por 100.000 habitantes. La incidencia de QC varía entre 1,5 y 25 casos por 100.000 habitantes, según las series<sup>3, 16-20</sup>. Los valores de incidencia y prevalencia podrían ser mayores al no estar incluidas formas subclínicas o aquellos pacientes no diagnosticados.

Tabla 1. Estudios de prevalencia de queratocono.

Autor	Localización	Edad (años)	Diseño	Método diagnóstico	Tamaño muestral	Prevalencia (100.000 habitantes)
Hofstetter et al. <sup>21</sup> (1959)	E.E.U.U	1-99	Poblacional	Plácido	13345	120
Tanabe et al. <sup>22</sup> (1985)	Japón	10-60	Clínico/ Hospitalario	Queratometría	2601	9
Kennedy et al. <sup>3</sup> (1986)	EE.UU.	12-77	Clínico/ Hospitalario	Queratometría + Retinoscopia	64	54,5
Ihalainen et al. <sup>23</sup> (1986)	Finlandia	15-70	Clínico/ Hospitalario	Queratometría + Retinoscopia	294	30
Gorskova et al. <sup>24</sup> (1998)	Rusia		Clínico/ Hospitalario	Queratometría		0,2-0,4
Pearson et al. <sup>25</sup> (2000)	Reino Unido	10-44	Clínico/ Hospitalario	Queratometría + Retinoscopia	382	57
Nielsen et al. <sup>26</sup> (2007)	Dinamarca		Clínico/ Hospitalario	Índices clínicos + topografía		86
Ljubic et al. <sup>27</sup> (2012)	Macedonia		Clínico/ Hospitalario	Queratometría	2254	6,8
Jonas et al. <sup>17</sup> (2009)	India	>30 (49,4±13,4)	Poblacional	Queratometría	4667	2300
Millodot et al. <sup>19</sup> (2011)	Israel	18-54	Poblacional	Topografía	981	2340
Waked et al. <sup>18</sup> (2012)	Líbano	22-26	Poblacional	Topografía	92	3300
Xu et al. <sup>28</sup> (2012)	China	50-93 (64,2±9,8)	Poblacional	Reflectometría de baja coherencia óptica	3166	900
Hashemi et al. <sup>16</sup> (2013)	Irán	50,83±0,12	Poblacional	Topografía	4592	760
Shneor et al. <sup>29</sup> (2014)	Israel	18-60	Poblacional	Topografía	314	3180
Hashemi et al. <sup>30</sup> (2014)	Irán	20-34 (26,1±2,3)	Poblacional	Topografía	1073	2500

El primer trabajo publicado fue realizado por Hofstetter<sup>21</sup> en 1950, donde encontró valores de prevalencia de QC de 120 casos por 100.000 habitantes.

Uno de los estudios de prevalencia más citado fue el realizado por Kennedy et al.<sup>3</sup> (Minnesota, USA) que menciona cifras de prevalencia de 0,054% utilizando para el diagnóstico la existencia de sombras en tijera con el movimiento del retinoscopio y valores queratométricos.

El único trabajo en el que se encontraron elevadas tasas de prevalencia fue el llevado a cabo por Millodot et al.<sup>19</sup> en una población universitaria, donde encuentran cifras del 2,34% tras la realización de un estudio empleando para el diagnóstico criterios topográficos.

No hay evidencia de que la prevalencia del QC haya aumentado en las últimas décadas, pero el empleo de la topografía corneal de forma rutinaria ha supuesto un aumento en la frecuencia de diagnóstico de la enfermedad<sup>6</sup>.

Las diferentes prevalencias obtenidas por los distintos autores tienen relación con factores medioambientales, raza, grado de consanguinidad y prevalencia de enfermedades concomitantes tales como eczema, atopia y asma<sup>20</sup>.

Los factores ambientales pueden contribuir de forma considerable a la gran variabilidad existente en las cifras de prevalencia. El QC es más frecuente en las regiones geográficas con mayor exposición solar y climas cálidos, tales como India o países de Oriente Medio, mientras que en regiones con climas fríos y menor exposición solar, como Finlandia, Dinamarca, Minnesota, Japón o Rusia, la incidencia es menor. La exposición solar produce un incremento del estrés oxidativo, que en córneas con QC puede tener un papel en el desarrollo de la patología<sup>11, 17, 19, 22-24, 26</sup>.

Esta enfermedad afecta a ambos sexos, no existiendo diferencias significativas entre ambos según la mayoría de estudios, aunque algunos autores defienden una mayor prevalencia en el sexo masculino y otros en el sexo femenino<sup>3, 25, 31-36</sup>.

En base a factores raciales, se sabe que el QC afecta a todas las razas<sup>9, 32, 34, 36, 37</sup>. En un estudio realizado en Reino Unido se observó una prevalencia 4:1 y una incidencia

4,4:1 en pacientes asiáticos comparado con pacientes caucásicos<sup>25</sup>. Posteriormente en otro trabajo, obtuvieron que la incidencia de QC en asiáticos era 7,5 veces mayor que en caucásicos. Se cree que esta mayor incidencia en poblaciones asiáticas podría tener que ver con un mayor grado de consanguinidad que es más frecuente en estas poblaciones<sup>38</sup>.

El QC suele debutar en las primeras décadas de la vida, suponiendo un importante impacto socioeconómico, laboral y educacional para estos pacientes<sup>39</sup>. El estudio llevado a cabo por Owens y Gamble<sup>32</sup> en Nueva Zelanda revela que la mayor parte de los pacientes con QC debutan en las primeras décadas, siendo en varones el diagnóstico a edades más tempranas y la evolución más rápida que en mujeres. La progresión del QC suele tener lugar en la segunda o tercera década de la vida, aunque puede progresar a cualquier edad.

#### **1.1.4. Etiopatogenia. Factores de riesgo y enfermedades asociadas a queratocono.**

A pesar de los esfuerzos y avances en investigación más recientes el conocimiento sobre la etiología y patogenia del QC es insuficiente. Se ha defendido un origen multifactorial en el que se relacionan factores genéticos, biomecánicos, inflamatorios de la superficie ocular (SO) y neurotróficos como principales pilares en la fisiopatología. En los últimos años se han llevado a cabo múltiples estudios para determinar la asociación existente entre el QC y otras enfermedades<sup>9, 40-62</sup>.

##### **1.1.4.1. Factores ambientales**

Se han descrito diversos factores ambientales como desencadenantes de la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos<sup>63, 64</sup>.

Entre los factores ambientales reconocidos se encuentran: el frotamiento ocular, la alergia, la atopia y la exposición solar, aunque la forma en la que dichos factores contribuyen aun es desconocida en la actualidad<sup>64</sup>.

##### **1.1.4.1.1. Frotamiento ocular.**

El frotamiento ocular es uno de los factores más importantes en la patogenia del QC. La mayor parte de los autores aceptan que el frotamiento está presente en más de la

mitad de los pacientes con QC, aunque el porcentaje varía según las series<sup>65</sup>. El frotamiento en estos pacientes tiene una serie de características típicas, es intenso, vigoroso y de larga duración (de 10 a 180 segundos) a diferencia del que presentan pacientes con otras patologías tales como la alergia u otras enfermedades oculares, que es de menor duración (15 segundos) o el llevado a cabo por sujetos sanos (menor de 5 segundos)<sup>37, 66-73</sup>.

El QC es una enfermedad bilateral pero frecuentemente asimétrica de forma que, se ha observado en diversos trabajos, que el ojo con estadio más avanzado es el que presenta mayor frotamiento ocular. Existen teorías que sugieren la presencia de un trauma mecánico implicado en la génesis y progresión del QC, el cual puede ser producido no solo por el frotamiento ocular crónico, sino también como resultado de una lente de contacto (LC) mal adaptada<sup>69, 74, 75</sup>. Este microtraumatismo produce niveles elevados de MMP-1, MMP-13 y otros mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ ) a nivel epitelial y estromal que juegan un papel clave en la fisiopatología del QC<sup>76, 77</sup>. Los niveles elevados de IL-1 dan lugar a la apoptosis de los queratocitos causando una pérdida de volumen en el estroma corneal<sup>51, 78, 79</sup>. Sin embargo esta asociación, no es necesariamente causal, ya que no todos los pacientes con QC presentan antecedentes de frotamiento ocular<sup>4, 19, 20, 37, 67, 80-82</sup>.

#### *1.1.4.1.2. Alergia*

La hipersensibilidad a factores ambientales tales como ácaros, pólenes o pelo de animales se ha relacionado frecuentemente con QC si lo comparamos con la población general. Diversos estudios muestran que hasta una tercera parte de los pacientes con QC pueden estar afectados.

Aunque la alergia se relaciona con el frotamiento ocular, esta no es el único factor desencadenante, ya que el porcentaje de pacientes con frotamiento ocular es mayor que el de alergia<sup>23, 32, 37, 67, 81, 83-87</sup>.

#### *1.1.4.1.3. Atopia*

Se define la atopia como la reacción de hipersensibilidad que comprende alergia, asma y eczema. Existen estudios con resultados contradictorios entre QC y atopia.

Algunos autores defienden la existencia de esta asociación mientras que otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas cuando comparan los resultados con el grupo control. Probablemente estas diferencias encontradas estén relacionadas con la propia definición de atopia, si se considera solo hipersensibilidad, síntomas de alergia sin presencia de asma o eczema o bien alergia y asma sin incluir eczema. También puede influir si el diagnóstico se basa en la realización de pruebas clínicas o en los síntomas referidos por el paciente<sup>19, 65-67, 70, 84, 88-91</sup>.

Bawazeer et al.<sup>66</sup> observaron tras realizar el análisis univariante la existencia de asociación entre frotamiento ocular, atopia e historia familiar con el diagnóstico de QC. Sin embargo, utilizando un análisis de regresión logística multivariable, concluyeron que la atopia no se encuentra relacionada de forma estadísticamente significativa al QC pero si al frotamiento ocular. Estos autores sugieren que la atopia se encuentra indirectamente relacionada con el QC ya que el picor provoca frotamiento ocular. Por otro lado, Kaya et al.<sup>89</sup> mostraron que los pacientes con QC y atopia presentaban córneas más curvas y delgadas que pacientes con QC sin atopia de la misma edad y sexo.

#### 1.1.4.2. Factores familiares o genéticos

La realización de estudios genéticos, en gemelos y familiares han permitido entender el papel que juega la genética en el desarrollo de esta patología.

##### 1.1.4.2.1. Factores familiares

La mayoría de los casos de QC son de presentación esporádica aunque se ha observado una mayor prevalencia de astigmatismos elevados en familiares con QC.

Hammerstein<sup>92</sup>, en 1974, a partir de criterios clínicos observa que el 6-8% de los sujetos con QC presenta algún familiar cercano afecto por la patología. Con el desarrollo de las técnicas topográficas que permiten un diagnóstico más precoz, se ha encontrado que hasta el 50% de los sujetos diagnosticados de QC tienen al menos un pariente cercano afecto por la enfermedad<sup>93</sup>. Del mismo modo, Wang et al.<sup>94</sup> estiman que los familiares de pacientes con QC presentan un riesgo de 15 a 67 veces mayor de desarrollar QC que los sujetos que no lo tienen.

Datos recientes han mostrado una fuerte asociación entre las relaciones de endogamia/consanguinidad con la aparición de QC lo que sugiere un importante componente genético en su desarrollo<sup>85, 95</sup>. Georgoiu et al.<sup>38</sup> observan una mayor prevalencia de QC en asiáticos, fundamentalmente de origen Pakistani, que en caucásicos como consecuencia de la existencia de matrimonios entre primos de primer grado, frecuentes en este grupo. En estos casos de consanguinidad se ha sugerido la posibilidad de un mecanismo de herencia autosómica recesiva, en la que se precisarían los dos alelos mutados para un mismo loci para el desarrollo de la ectasia<sup>20</sup>. Por el contrario, en estudios familiares llevados a cabo en países occidentales se ha sugerido la posibilidad de un modo de herencia autosómica dominante de expresión variable en la patogenia<sup>93, 96</sup>.

Tras la realización de estudios en gemelos monocigotos se ha observado que ambos gemelos se encontraban afectados, con diferente o igual grado de severidad, demostrando una fuerte carga genética en el desarrollo de la enfermedad combinada con factores ambientales<sup>96-98</sup>.

#### 1.1.4.2.2. Factores genéticos

Los estudios genéticos llevados a cabo en familias afectas de QC han identificado diversas regiones genéticas que se han relacionado con la susceptibilidad a padecer la enfermedad. La tabla 2 muestra diversos loci que se han relacionado con el desarrollo de QC en diferentes estudios.

Tabla 2. Estudios genéticos en pacientes con queratocono

Autor	Loci	Población	Modelo de herencia
Fullerton et al. <sup>40</sup> 2002	20q-12	Australia	HAD
Tynnisma et al. <sup>41</sup> 2002	16q22.3-q23.1	Finlandia	HAD
Hughes et al. <sup>42</sup> 2003	15q22.33-24.2	Irlanda del Norte	HAD
Brancati et al. <sup>43</sup> 2004	3p14-q13	Italia	HAD
Hutchings H et al. <sup>44</sup> 2005	2p24	Europea, árabe, caribeña de origen africano	-
Tang et al. <sup>45</sup> 2005	5q14.3-q21.1	Caucásica, Sur de Italia	HAD
Li et al. <sup>46</sup> 2006	9q34	Caucásica, hispana	-
Bisceglia et al. <sup>99</sup> 2009	5q14.3- 5q21.2	Caucásica, Sur de Italia	HAD
Burdon et al. <sup>100</sup> 2008	1p36.23-36.21	Australia	HAD
Liskova et al. <sup>101</sup> 2010	14q24.3	Multiétnico	-
Nowak et al. <sup>102</sup> 2013	2q13-q14.3	Ecuador	HAD

#### 1.1.4.3. Exposición solar

La exposición a la radiación ultravioleta (UVA) produce un aumento de especies reactivas al oxígeno capaces de producir daño celular por aumento del estrés oxidativo a nivel corneal. Esto es debido a la incapacidad de las córneas queratocónicas para procesar estas moléculas, como consecuencia de la falta de enzimas tales como la aldehído-deshidrogenasa de clase 3 (ALDH3), catalasa o superóxido dismutasa iniciando un proceso de degradación tisular que conduce al adelgazamiento corneal y pérdida de visión<sup>69, 72</sup>.

Se ha postulado un aumento en la frecuencia de aparición de QC en regiones geográficas expuestas a una mayor radiación solar (India u Oriente Medio). Sin embargo debemos tener en cuenta, que la radiación UVA presenta también un efecto beneficioso produciendo un entrecruzamiento de las fibras de colágeno a nivel corneal (crosslinking, CXL), evitando el desarrollo o progresión de la patología<sup>103</sup>. Además las diferencias encontradas por Georgiou et al.<sup>38</sup> en el estudio realizado en Reino Unido no pueden ser explicadas por la exposición solar. Es por ello probable que el daño oxidativo producido por la radiación ultravioleta, unido a factores genéticos y elevadas tasas de consanguinidad den lugar a la aparición de esta patología.

#### 1.1.4.4. Factores sociodemográficos

##### *1.1.4.4.1. Edad*

El momento de aparición del QC varía entre el inicio de la adolescencia y la etapa de adulto joven siendo infrecuente su aparición pasados los 35 años, sin embargo, este dato es difícil de determinar porque la mayoría de los trabajos ofrecen la fecha del diagnóstico que suele ser posterior en el tiempo<sup>35</sup>. Según los datos publicados la edad de diagnóstico más frecuente se encuentra entre los 15 y los 18 años<sup>23, 104</sup>. Diversos autores han mostrado que la edad de aparición podría ser más precoz en asiáticos que en caucásicos presentando diferencias de 4 a 5 años<sup>38, 105</sup>.

Estudios recientes de CXL corneal en pacientes pediátricos muestran el inicio de la enfermedad al final de la primera década de la vida o inicio de la segunda, lo que pone de manifiesto que la edad de diagnóstico es posterior a la edad de debut de la

enfermedad aproximándose en la actualidad gracias al diagnóstico más precoz de la entidad<sup>106-108</sup>.

Al considerarse una enfermedad crónica, debería esperarse una proporción similar entre pacientes jóvenes y de edades más avanzadas. Sin embargo, los trabajos publicados indican que existe un menor número de pacientes con QC a partir de los 50 años, lo que ha venido intrigando desde hace tiempo a muchos autores<sup>109-111</sup>. Entre las posibles causas descritas se encuentran el reciente desarrollo de las técnicas diagnósticas, el incremento de la alergia en la población general o que los pacientes con QC presenten una esperanza de vida menor<sup>112, 113</sup>. Diferentes trabajos han descrito una mayor asociación con el prolapso de la válvula mitral, obesidad o apnea obstructiva del sueño, aunque no hallan una mayor mortalidad en el grupo de QC<sup>114, 115</sup>. Sin embargo, sería necesario realizar estudios comparados con un grupo control pareado por edad y sexo para determinar que ocurre con los pacientes con QC pasados los 50 años de edad.

#### *1.1.4.4.2. Nivel educacional y socioeconómico*

Se ha sugerido la posible asociación de QC con el bajo nivel educacional y socioeconómico en la unidad familiar<sup>116</sup>.

Las personas de menor nivel socioeconómico se encuentra más expuestas a ambientes con contaminación, contaminación y falta de agua potable, lo que merma de forma notoria su salud y aumenta su riesgo de sufrir asma, cáncer y obesidad<sup>117</sup>.

Es por todo ello que la relación entre nivel educacional bajo de la familia y el QC parece ser más una consecuencia del menor nivel socioeconómico que del factor educacional de forma aislada aunque es difícil precisar la relación<sup>20</sup>.

#### *1.1.4.4.3. Raza*

Pearson et al.<sup>25</sup> observaron, en un estudio llevado a cabo en Reino Unido, que la incidencia de QC en individuos de origen asiático (India, Bangladesh o Pakistán) era 4,4 veces mayor que en los individuos de origen caucásico. Los resultados de esta investigación fueron corroborados en otros estudios que tuvieron lugar también en Reino Unido y que mostraron tasas de incidencia de 7,5/1 y 9,2/1<sup>38, 105</sup>. Estos trabajos muestran, por tanto, una relación entre la raza y el QC.

#### 1.1.4.5. Tóxicos ambientales

No se ha encontrado asociación entre el tabaco y el QC, de hecho hay estudios que muestran una correlación negativa entre fumar y la aparición de QC, probablemente debida a los productos contenidos en los cigarrillos que puedan producir un entrecruzamiento de las fibras de colágeno corneal<sup>17, 118</sup>. Por otro lado, se ha publicado un trabajo en el que encuentran que el QC es más frecuente en áreas urbanas como consecuencia de la polución<sup>24</sup>.

#### 1.1.4.5. Síndromes y enfermedades sistémicas asociadas.

Aunque la mayor parte de los pacientes presentan la enfermedad de forma aislada, el QC se ha relacionado con la presencia de diferentes síndromes y enfermedades sistémicas<sup>119-124</sup>:

1. Enfermedades del tejido conectivo: enfermedad de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta, síndrome de Rieger, síndrome de Apert, síndrome de Crouzon y síndrome de Marfan.
2. Prolapso de la válvula mitral.
3. Síndrome de Down.
4. Otras patologías oculares: la amaurosis congénita de Leber, la retinitis pigmentosa, la retinopatía de la prematuridad, la distrofia de Fuchs, síndrome del párpado flácido y la conjuntivitis vernal.

#### 1.1.5. Histopatología del queratocono

Diversos trabajos han investigado los hallazgos histológicos que tienen lugar en el QC. Sherwin et al.<sup>125</sup> han encontrado cambios estructurales que afectan a todas las capas de la córnea. Scroggs et al.<sup>126, 127</sup> describen la existencia de un importante adelgazamiento en la zona central del epitelio que se acompaña de roturas en la membrana de Bowman e importantes cambios en la superficie de las células epiteliales.

En el QC, existe una disminución del colágeno en las lamelas estromales y además, este presenta una orientación específica comparado con sujetos sanos. Se ha encontrado una relación directa entre el espesor estromal y la cantidad de fibrillas de colágeno<sup>128</sup>.

El empleo de técnicas de microscopía confocal ha mostrado una reducción en la densidad de fibras nerviosas del plexo sub-basal que se relaciona con una disminución de la sensibilidad corneal y de la densidad del epitelio basal<sup>129</sup>.

También se producen cambios en la morfología y densidad de queratocitos en el estroma anterior<sup>130</sup>. Poulique et al.<sup>131</sup> encontraron que los queratocitos de las córneas con QC presentan 4 veces más receptores de IL-1 comparados con córneas sanas. Esta molécula es responsable de la activación de las colagenasas, metaloproteinasas, sobreexpresión del factor de crecimiento de los queratinocitos y de la IL-6. La IL-1 estimula los fibroblastos de las córneas con QC, desencadena una producción masiva de prostaglandina E2 y disminuye la tasa de producción de colágeno.

Wilson et al.<sup>51</sup> observaron in vitro que la IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  inducen muerte celular por apoptosis a nivel estromal lo que da lugar a una organización tisular alterada en córneas con QC. El factor de crecimiento transformante beta 1 (conocido por sus siglas en inglés, TGF1- $\beta$ ) presenta la capacidad de diferenciar los queratocitos corneales en miofibroblastos con la finalidad de estabilizar el tejido y participa en la regulación positiva de citoquinas inflamatorias resultantes de la apoptosis celular. Una alteración en esta vía puede dar lugar a la aparición de fibrosis corneal por lo que el TGF1- $\beta$  juega un papel fundamental en la formación de cicatrices corneales en sujetos con QC<sup>132</sup>.

Clasicamente se ha descrito que no existían alteraciones en la membrana de Descemet y el endotelio corneal salvo en casos de hidrops corneal. Sin embargo, en estudios recientes se han encontrado polimegatismo y pleomorfismo celular en un pequeño porcentaje de casos de QC<sup>9</sup>.

### 1.1.6. Biomarcadores de enfermedad inflamatoria en queratocono

Tradicionalmente se ha considerado el QC como una ectasia no inflamatoria, pero son muchos los estudios actuales que contradicen esta teoría demostrando el papel de la inflamación en el desarrollo de esta patología. En 2009, Lema et al.<sup>54</sup> analizaron el papel de la inflamación en la patogenia del QC, mostrando un aumento en los niveles de IL-6, IL-1 $\beta$  e interferón gamma (IFN $\alpha$ ), así como descenso en los niveles de la IL-10 que presenta efectos antiinflamatorios.

Existen estudios que muestran la correlación entre los mediadores inflamatorios de la lágrima y la severidad del QC. Kolozsvari et al.<sup>133</sup> estudiaron la relación entre las citoquinas inflamatorias presentes en la lágrima y la severidad del QC, encontrando una asociación positiva entre el ligando de la quimiocina 5 (CCL5) y el índice centro/periferia así como la relación entre la IL-6 y el valor de la queratometría máxima (KM). Estos investigadores también encontraron una asociación negativa entre los niveles de IL-13 y la severidad de la enfermedad y un incremento de los niveles del factor de crecimiento nervioso (NGF) en córneas con QC. Pastztor et al.<sup>134</sup> observaron una asociación entre los diferentes valores de citoquinas y parámetros del Pentacam encontrando una fuerte correlación positiva entre la quimioquina CXCL8 y el índice de desviación de Belin- Ambrosio (BAD-D). Los niveles de metaloproteinasa 9 (MMP-9) se encontraban significativamente incrementados en relación con BAD-D y los valores queratométricos en el eje más curvo (K2).

Balasubramanian et al.<sup>135</sup> estudiaron la importancia de la proteólisis en el desarrollo y progresión del QC, encontrando niveles incrementados de colagenasas y gelatinasas (1,9 veces mayores que en el grupo control) así como metaloproteinasas (MMP-1, MMP-3, MMP-13), citoquinas (IL-6) y TNF $\alpha$  y TNF $\beta$  comparado con el grupo control. Posteriormente completó el estudio evaluando el efecto del frotamiento ocular en la modificación de los niveles de proteinasas y citoquinas de la lágrima, encontrando un aumento significativo de la MMP-13 (que tiene un importante papel apoptótico) tras un frotamiento ocular de 60 segundos de duración<sup>76</sup>.

Se ha propuesto que el uso de LC, sobre todo las rígidas permeables a los gases (RPG), podrían tener un papel en la progresión del QC como consecuencia de la regulación positiva de la IL-6, el TNF $\alpha$ , la molécula de adhesión celular 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión endotelial (VCAM-1) que se producen a nivel de la lágrima en

los sujetos con QC<sup>53</sup>. En individuos sanos, la lactoferrina produce una regulación negativa en la expresión de citoquinas y proteinasas. Lema et al.<sup>136</sup>, demostraron que los pacientes con QC presentan una menor expresión de lactoferrina, lo que sugiere una ruptura en la barrera protectora de la lágrima.

Los estudios más recientes han encontrado una correlación entre la progresión del QC y presencia de inflamación a nivel sistémico, determinada a partir de índice neutrófilo/linfocito (Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) que es mayor en pacientes que presentan progresión en relación con sujetos sanos<sup>137</sup>. Podría existir un círculo vicioso entre las citoquinas proinflamatorias, los enzimas proteolíticos y los inhibidores que son responsables de los cambios en el microambiente corneal en pacientes con QC. Este desequilibrio desencadena la activación de la cascada inflamatoria a nivel corneal produciendo cambios estructurales que condicionan la progresión de la enfermedad<sup>138</sup>.

#### **1.1.7. Estrés oxidativo y queratocono**

Cada vez existe un mayor interés por conocer el papel del estrés oxidativo en patologías como el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía de la prematuridad o el QC.

Los principales factores que protegen los tejidos oculares del daño inducido por el estrés oxidativo son la dismutasa superóxido (que protege frente a los radicales superóxido), antioxidantes de bajo peso molecular como el ácido ascórbico, el glutatión y antioxidantes de elevado peso molecular (catalasa y glutatión peroxidasa)<sup>55,58</sup>.

Un elemento clave en la fisiología corneal es neutralizar los radicales libres de oxígeno y agentes oxidantes que se producen de forma continuada a partir de la radiación UVA y moléculas procedentes del metabolismo celular.

Toprak et al.<sup>139</sup> fueron los primeros en evaluar el estrés oxidativo como factor predisponente de QC. El desequilibrio entre la formación de radicales libres y su eliminación se encuentra alterado en estas córneas, lo que puede producir un aumento de la apoptosis de los queratocitos en estos sujetos<sup>140</sup>. Otros autores encontraron que la regulación a la alza de la IL-1 $\alpha$  reduce la síntesis de dismutasa superóxido y daña la barrera antioxidante natural<sup>141</sup>.

Es fundamental resaltar la importancia de la alteración en las vías de señalización de mediadores proinflamatorios, así como la existencia de radicales libres y agentes oxidantes en la patogenia y progresión de la enfermedad. La determinación de biomarcadores como interleuquinas y metaloproteinasas (aunque no son específicas de QC) resulta interesante y puede jugar un papel importante en el diagnóstico y manejo terapéutico de la enfermedad en un futuro.

### **1.1.8. Manifestaciones clínicas del queratocono**

#### 1.1.8.1. Síntomas del queratocono

La sintomatología del QC varía en función de la severidad de la patología, pudiendo ser asintomático en estadios iniciales lo que hace necesario el diagnóstico topográfico. Los sujetos suelen referir cambios frecuentes en la graduación en cortos periodos de tiempo, sobre todo del astigmatismo<sup>142</sup>. A medida que la enfermedad avanza se caracteriza por una pérdida de AV progresiva que no mejora con la corrección óptica en gafa. Debe mantenerse una elevada sospecha en pacientes que no alcanzan buena AV y con astigmatismos en contra de la regla que sufren variaciones<sup>9</sup>. De forma progresiva, puede presentar disminución de la sensibilidad al contraste, fotofobia, deslumbramiento, visión de halos, disminución y distorsión de la visión, problemas de visión nocturna e incluso diplopía monocular<sup>119</sup>.

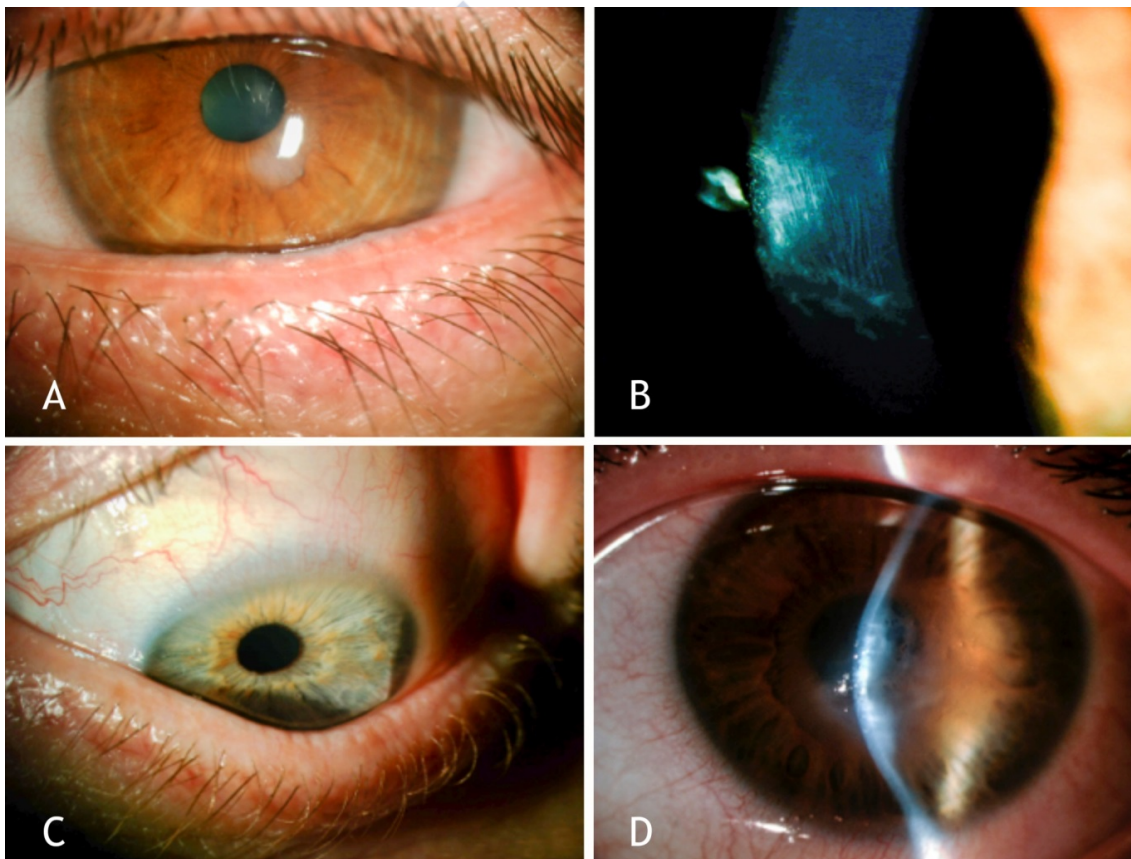
#### 1.1.8.2. Signos clínicos de queratocono

Los signos clínicos del QC varían en función del estadio de la enfermedad. Inicialmente se producen cambios en la topografía corneal, prueba fundamental para el estudio y confirmación del diagnóstico<sup>96</sup>. Los hallazgos biomicroscópicos generalmente son de aparición mas tardía en esta entidad.

La retinoscopía muestra habitualmente un astigmatismo irregular miópico. La presencia de sombras en tijera o el reflejo de gota de aceite (signo de Charleaux) son altamente sugestivos de QC.

En la exploración biomicroscópica la aparición de nervios corneales prominentes debe elevar la sospecha en busca de otros signos de QC. La ectasia corneal se acompaña

de adelgazamiento, que generalmente es mayor en el ápex corneal y suele estar situada a nivel central o paracentral con predominio temporal-inferior. Pueden aparecer cicatrices a nivel subepitelial o en el estroma anterior (Figura 1A) como consecuencia de rupturas en la membrana de Bowman. Las estrías de Vogt (Figura 1B) son finas líneas paralelas que se observan en el estroma posterior, y que desaparecen al realizar presión sobre el globo ocular. El anillo de Fleischer<sup>143</sup> se forma como consecuencia del depósito de hemosiderina rodeando la base del cono y se visualiza mejor empleando la luz azul cobalto.



**Figura 1. Signos biomicroscópicos del queratocono.**

**(A) Leucoma subepitelial paracentral secundario a rupturas en la membrana de Bowman. (B) Estrías de Vogt. (C) Signo de Munson. (D) Hidrops corneal agudo.**

En la exploración externa podemos observar el signo de Munson (Figura 1C) que aparece en QC avanzados y se caracteriza por una distorsión en de V a nivel del párpado inferior cuando el paciente mira hacia abajo como consecuencia de la

protrusión excesiva de la córnea cónica. Otro signo característico es el de Rizzuti que consiste en la aparición de un rayo de luz evidente que se aprecia cerca del limbo nasal, cuando iluminamos la córnea de forma lateral.

El hidrops agudo (Figura 1D) es una forma de presentación específica del QC como consecuencia de una ruptura repentina en la membrana de Descemet que se caracteriza por una pérdida de visión repentina acompañada de visión borrosa. En la exploración en LH se puede observar la presencia de edema corneal acompañado o no de pliegues intraestromales o bullas localizados a nivel de la rotura. El hidrops se produce en estadios avanzados y deja como secuela la cicatrización corneal a nivel del ápex. El edema puede persistir varias semanas, durante las cuales va disminuyendo progresivamente.

#### **1.1.9. Diagnóstico: Técnicas de imagen en queratocono**

El estudio queratométrico mediante el empleo de un queratómetro manual (Javal-Schiotz) puede mostrar la presencia de una córnea curva, con elevado astigmatismo y/o distorsión de las miras en pacientes con QC.

El empleo de técnicas videoqueratoscópicas para el diagnóstico de QC fue introducido en la década de los 80. Los primeros dispositivos permitían el estudio de la curvatura anterior corneal mediante la proyección de imágenes del disco de Plácido. Entre los hallazgos más característicos de QC en los mapas obtenidos se encontraban la presencia de zonas de aumento de la curvatura corneal rodeada de zonas de menor curvatura y la presencia de una asimetría inferior/superior en el poder refractivo corneal<sup>144</sup>.

Con el desarrollo de la cirugía refractiva corneal en la década de los 90 y el riesgo de ectasias corneales iatrogénicas o secundarias a QC no diagnosticados dieron lugar al desarrollo de nuevos dispositivos que permitiesen un diagnóstico precoz del QC. El Orbscan (Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA) emplea un análisis de hendidura óptica que proporciona mapas paquimétricos, de elevación anterior y posterior además de los mapas queratométricos. Posteriormente el Orbscan II combina la tecnología óptica con el disco de plácido para el análisis topográfico.

El principio de Scheimpflug ha sido empleado en tomógrafos como el Pentacam, Sirius o Galilei y proporciona un mapa tridimensional de la cornea, permitiendo la medición de forma directa de las superficies anterior y posterior.

Recientemente han cobrado un mayor interés los dispositivos que permiten analizar los perfiles aberrométricos o el estudio de la biomecánica corneal mediante el empleo de instrumentos como el Analizador de Respuesta Ocular (ORA), mediante el que se observó que los ojos con QC presentan un mayor porcentaje de aberraciones de alto orden y menores valores en la histéresis corneal.

Una de las técnicas más prometedoras en la actualidad es la tomografía de coherencia óptica (OCT) del segmento anterior. Este dispositivo permite la medición del espesor corneal, no solo en un punto como la ecografía, sino que permite obtener mapas paquimétricos de alta resolución. Recientemente se ha descrito la utilidad del mapa epitelial proporcionado por la OCT para detectar cambios sutiles a nivel epitelial descritos como un signo precoz de QC<sup>145</sup>. La OCT también es de gran utilidad en el estudio de las características de la córnea tras intervenciones quirúrgicas como en el CXL permitiéndonos evaluar la línea de demarcación en el estroma anterior. Otras aplicaciones de la OCT serían el estudio de la membrana de Descemet en pacientes que hayan tenido hidrops corneal o para el seguimiento postoperatorio de los segmentos intracorneales (ICRS) o la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK)<sup>146</sup>.

#### 1.1.9.1. Índices diagnósticos en queratocono

En la tabla 3 se exponen los índices cuantitativos descritos en la literatura para el diagnóstico de QC. Ninguno de ellos es diagnóstico en si mismo y debe considerarse dentro del contexto clínico de cada paciente. Se trata de valores numéricos que expresan de forma cuantitativa la información aportada por la topografía corneal y su finalidad es permitirnos diferenciar las córneas sanas de las sospechosas o patológicas siendo útiles en el screening de las ectasias.

Tabla 3. Índices cuantitativos para la detección de QC

Autor	Índice	Punto de corte	Descripción
Rabinowitz/ McDonnel <sup>147</sup>	- K central (K value) -Asimetría inferior- superior (I-S) -diferencia en el poder central entre ambos ojos	> 47,2 > 1,4	El diagnóstico se basa en tres índices: la queratometría central, la asimetría inferior-superior y la diferencia en el poder central entre ambos ojos. El test Rabinowitz-McDonnel modificado emplea solo los dos primeros índices.
Maeda/ Klyce <sup>148</sup>	KPI KCI%	0,23 0%	El valor KPI se calcula a partir de 8 valores videoqueratoscópicos. El KCI % se calcula a partir de KPI y otros 4 índices
Smolek/ Klyce k <sup>149</sup>	KSI (Índice de severidad de QC)	0,25	Red neuronal de Klyce y Smolek: emplea un sistema de inteligencia artificial para la detección de QC.
Schwiegerlin g/Greivenka mp <sup>150</sup>	Z3	0,00233	El diagnóstico se basa en 8 datos topográficos que se descomponen en los polinomios de Zernicke
Rabinowitz /Rasheed <sup>151</sup>	Índice KISA%	0%	Su cálculo se obtiene a partir de los valores k central, valor asimetría S-I, AST y desviación de hemimeridianos del eje más curvo (SRAX)
Mc Mahon et al. <sup>152</sup>	KSS	0,5	Diagnóstico basado en hallazgos biomicroscópicos, topografía corneal, poder refractivo corneal y aberraciones corneales de 1 orden (RMS)
Mahmoud et al. <sup>153</sup>	CLMI	>0,45	Presencia o ausencia de patrones de QC y determinación de la localización y magnitud del cono.

### 1.1.9.2. Clasificación del queratocono

Existen múltiples clasificaciones del QC que se basan fundamentalmente en la morfología y en la evolución de la enfermedad aunque ninguna ha sido aceptada de forma generalizada.

#### 1.1.9.2.1. Clasificaciones basadas en la morfología del QC:

##### 1) Clasificación morfológica clásica:

Clasifica el QC en <sup>83, 154</sup>:

- Nipple o pezón: cono  $\leq 5$  mm, de localización central o paracentral, frecuentemente en el cuadrante infero-nasal.
- Oval: Cono  $> 5$  mm de diámetro, de localización paracentral o periférica, frecuentemente en cuadrante infero-temporal.
- Queratoglobo: afecta a  $> 75\%$  de la superficie corneal.
- Astigmático: astigmatismo con imagen en pajarita y asimetría superior-inferior (más curvo frecuentemente superior).

## 2) Clasificación topográfica de Rasheed.

Realiza una clasificación del QC en 10 patrones topográficos a partir de los datos obtenidos de los mapas de curvatura<sup>155</sup>:

1. Redondo
2. Oval
3. Incurvamiento superior
4. Incurvamiento inferior
5. Irregular
6. Pajarita simétrica con ejes sin diferente angulación de los ejes radiales
7. Pajarita simétrica con diferente angulación de los ejes radiales
8. Pajarita asimétrica con ejes sin diferente angulación de los ejes radiales
9. Pajarita asimétrica con diferente angulación de los ejes radiales
10. Forma mixta

## 3) Clasificación de Ferrara

Emplea datos refractivos, topográficos y aberrométricos para clasificar el QC en 4 tipos en función de la localización del cono. Esta clasificación resulta útil en la planificación quirúrgica de los ICRS.

## 4) Clasificación en base a fenotipos corneales.

Recientemente se ha publicado en la tesis doctoral del Dr. Fernández Vega-Cueto<sup>156</sup> una clasificación quirúrgica del QC en base a la relación entre los parámetros clínico-morfológicos obteniéndose 5 fenotipos:

- Fenotipo 1 (croissant), el más frecuente
- Fenotipo 2 (duck o pato)
- Fenotipo 3 (snowman o muñeco de nieve)
- Fenotipo 4 (nipple o pezón)
- Fenotipo 5 (bow tie o pajarita)

Esta clasificación resulta útil en la planificación quirúrgica del implante de ICRS.

#### *1.1.9.2.2. Clasificaciones basadas en la evolución de la enfermedad*

Las clasificaciones basadas en la evolución de la enfermedad son muy utilizadas emplean diferentes datos objetivos tales como la AV, la refracción, signos biomicroscópicos, paquimétricos y aberrométricos para definir los diferentes estadios.

##### 1) Clasificación de Amsler:

Clasifica el QC en 4 grados de severidad en base a la AV, hallazgos biomicroscópicos y topográficos.

- Estadio 1: Frustre o subclínico. Diagnóstico topográfico, sin hallazgos biomicroscópicos y AV 6/6 alcanzable con corrección óptica en gafa.
- Estadio 2: Forma precoz; adelgazamiento corneal leve, ausencia de cicatrices corneales.
- Estadio 3: Forma moderada: estrías de Vogt; anillo de Fleischer, AV 6/6 alcanzable con corrección en LC, astigmatismo irregular entre 2 y 8 D. Adelgazamiento corneal significativo.
- Estadio 4: Forma severa. Curvatura corneal  $>55$  D, cicatrices corneales, AV  $<6/7.5$  con LC, Adelgazamiento corneal severo. Signo de Munson.

##### 2) Clasificación queratométrica de Buxton<sup>81</sup>

Emplea datos queratométricos y clasifica en QC en función del valor de lectura queratométrica más curva (K2):

- Leve: K2 menor o igual a 45 D
- Moderado: K2 entre 46 y 52 D

- Avanzado: K2 entre 53 y 59 D
- Grave: K2 igual o mayor a 60 D.

### 3) Clasificación paquimétrica

Avitabile et al.<sup>157</sup> definieron un índice diagnóstico de QC que evalúa la relación entre el grosor corneal periférico y el central medidos mediante biomicroscopía ultrasónica. No obstante, pese a ser un índice muy sensible su uso no se ha generalizado debido a que la biomicroscopía ultrasónica no presenta gran difusión y resulta una exploración lenta, difícil de realizar y que requiere de gran experiencia por el explorador<sup>157</sup>.

### 4) Clasificación de Hom

En 2006, Hom et al.<sup>158</sup> definen una nueva clasificación basada en la clínica y el método necesario para conseguir la mejor AV:

- Preclínico: Sospecha de QC
- Incipiente: buena AV corregida en gafa, adelgazamiento estromal incipiente, ausencia de cicatrices y presencia de sombras en tijera en la retinoscopia.
- Moderado: buena visión con LC, adelgazamiento estromal importante y ausencia de cicatrices corneales.
- Severo: mala AV corregida independientemente del método de corrección, adelgazamientos estromal severo y presencia de cicatrices corneales.

### 5) Clasificación de Amsler- Krumeich:

Es la clasificación evolutiva más empleada en la actualidad. Clasifica en QC en 4 estadios en base a signos clínicos, refracción, queratometría y paquimetría<sup>159</sup>.

Tabla 4. Clasificación de Amsler-Krumeich

Clasificación de Amsler-Krumeich	
Estadio I	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Abombamiento excéntrico de la córnea</li> <li>-Miopía y/o astigmatismo inducido &lt; 5 D</li> <li>-Lecturas queratométricas centrales medias <math>\leq 48</math> D</li> <li>- PME &gt; 400 micras</li> </ul>
Estadio II	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Miopía y/o astigmatismo inducido entre 5 - 8 D</li> <li>-Lecturas queratométricas centrales medias <math>\leq 53</math> D</li> <li>-Ausencia de cicatrices centrales</li> <li>-PME entre 200-400 micras</li> </ul>
Estadio III	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Miopía y/o astigmatismo inducido entre 8 - 10 D</li> <li>-Lecturas queratométricas centrales medias &gt; de 53 D</li> <li>-Ausencia cicatrices centrales</li> <li>-PME entre 200-400 micras</li> </ul>
Estadio IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>-No se puede refraccionar</li> <li>-Lecturas queratométricas centrales medias &gt; de 55 D</li> <li>-Presencia de cicatrices corneales centrales</li> <li>-PME &lt; de 200 micras</li> </ul>

#### 6) Clasificación de Ferrara – Amsler

Se trata de una modificación de la clasificación Amsler-Krumeich en la que incluyen la MAVC en vez de considerar el defecto refractivo . Esto evita errores de clasificación del QC por no considerar la longitud axial a la hora de cuantificar la miopía.

Tabla 5. Clasificación de Ferrara - Amsler

Clasificación de Ferrara - Amsler	
	-Disconfort visual -MAVC >20/30
Estadio I	-Ausencia de signos biomicroscópicos -Ligera distorsión de las distorsión de miras del topógrafo -Lecturas queratométricas centrales medias < 48 D
	-Disconfort visual intenso -MAVC <20/60
Estadio II	-Distorsión de las miras del topógrafo -Lecturas queratométricas centrales medias entre 48- 52 D -Anillo de Fleischer
	-MAVC <20/100
Estadio III	-Estrías de Vogt y adelgazamiento del ápex corneal -Lecturas queratométricas centrales medias 52 - 58 D
	-MAVC <20/400
Estadio IV	-Opacidad estromal, cicatrices, ruptura de membrana de Bowman -Lecturas queratométricas centrales de K > 59 D -Intolerancia a las lentes de contacto

#### 7) Clasificación de Amsler-Krumeich – Alió (modificada por aberrometría)

Alió y Shabayek<sup>160</sup> realizaron una modificación de la clasificación de Amsler-Krumeich empleando la aberrometría corneal para cuantificar y clasificar la gravedad del QC.

Observaron que la media del valor cuadrático medio (RMS) de la aberración comática de la superficie anterior de la córnea se incrementa progresivamente según la gravedad del QC, encontrando que los valores de RMS se correlacionan con los grados de QC descritos por Amsler – Krumeich.

Tabla 6. Clasificación de Amsler-Krumeich modificada según aberrometría

Clasificación de Amsler - Krumeich modificada según Aberrometría	
Estadio I	-Lectura queratométrica central menor o igual a 48 D -RMS aberración comática entre 1.5 y 2 micras -Ausencia de cicatrices
Estadio II	-Lectura queratométrica central $> 48$ y $\leq 53$ D -RMS aberración comática entre 2.5 y 3.5 micras -Ausencia de cicatrices -Espesor central mínimo $> 400$ micras
Estadio III	-Lectura queratométrica central $> 53$ y $\leq 55$ D -RMS aberración comática entre 3.5 y 4.5 micras -Ausencia de cicatrices -Espesor central mínimo $> 300 \leq 400$ micras
Estadio IV	-Lectura queratométrica central $> 55$ D -RMS aberración comática $> 4.5$ micras -Cicatrices corneales centrales -Espesor central mínimo 200 micras

Una de las limitaciones de la aberrometría para clasificar el QC se encuentra en la imposibilidad de evaluar la totalidad de la superficie corneal.

#### 8) Clasificación del Collaborative Longitudinal Evaluation of keratoconus (CLEK)

El Grupo de estudio CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus)<sup>152</sup> ha desarrollado un nuevo método para la gradación de la severidad del QC a partir de un índice denominado KSS (Keratoconus Severity Score en inglés) basado en los hallazgos biomicroscópicos, las características topográficas y dos índices topográficos: el poder corneal central medio (ACP, average corneal power) y el valor de RMS de las aberraciones de alto orden del frente de ondas de la superficie corneal (HORMSE, High Order Root Mean Square).

Esta clasificación incorpora el valor de las aberraciones de alto orden de la superficie anterior de la córnea y define 5 grados.

Tabla 7. Esquema puntuación del Índice Severidad Queratocono

Esquema de puntuación del Índice Severidad Queratocono (KSS, Keratoconus Severity Score)	
KSS 0 (No afecto)	<p>Topografía normal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de cicatrices</li> <li>- Ausencia de hallazgos biomicroscópicos</li> <li>- Patrón axial típico en la topografía</li> <li>- ACP <math>\leq 47.75</math> D</li> <li>- HORMS <math>\leq 0.65</math> micras</li> </ul>
KSS 1 (Casos atípicos)	<p>Topografía atípica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de cicatrices corneales</li> <li>- Ausencia de hallazgos biomicroscópicos</li> <li>- Patrón axial atípico: irregular, pajarita asimétrica superior o inferior, incurvamiento superior o inferior no mayor 3D en relación a la ACP</li> <li>- ACP <math>\leq 48.00</math> D</li> <li>- HORMS <math>\leq 1</math> micras</li> </ul>
KSS 2 (Sospechosa de QC)	<p>Topografía Sospechosa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de cicatrices corneales</li> <li>- Ausencia de hallazgos biomicroscópicos</li> <li>- Patrón axial con área aislada de incurvamiento (inferior, superior o central)</li> <li>- ACP <math>\leq 49.00</math> D</li> <li>- HORMS <math>&gt; 1</math> y <math>\leq 1,5</math> micras</li> </ul>
KSS 3 (QC leve)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patrón axial compatible con QC</li> <li>- Signos biomicroscópicos positivos</li> <li>- Ausencia de cicatrices corneales</li> <li>- ACP <math>\leq 52,00</math> D</li> <li>- HORMS <math>&gt; 1,5</math> y <math>\leq 3,5</math> micras</li> </ul>
KSS 4 (QC moderado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patrón axial compatible con QC</li> <li>- Signos biomicroscópicos positivos</li> <li>- ACP <math>&gt; 52,00</math> D y <math>\leq 56,00</math>D</li> <li>- RMS alto orden <math>&gt; 3,5</math>, <math>\leq 5,75</math></li> <li>- Cicatrices corneales</li> </ul>
KSS 5 (QC severo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patrón axial compatible con queratocono</li> <li>- Signos biomicroscópicos positivos</li> <li>- ACP <math>&gt; 56,00</math>D</li> <li>- RMS alto orden <math>&gt; 5,75</math></li> <li>- Cicatrices corneales</li> </ul>

Entre las limitaciones de esta clasificación se encuentran, que no considera la paquimetría corneal y que requiere un gran conocimiento de los patrones de mapas corneales.

#### **1.1.10. Tratamiento del queratocono**

El tratamiento del QC viene determinado por la severidad de la enfermedad. Tradicionalmente se ha aceptado que en los casos más iniciales de QC es posible la prescripción de corrección óptica en gafa, en los casos leve-moderados la adaptación de LC y en los casos más severos suele ser necesario en empleo de técnicas quirúrgicas como el implante de ICRS o queratoplastia.

##### 1.1.10.1. Tratamiento de factores de riesgo y enfermedades concomitantes

Es preciso llevar a cabo una historia clínica detallada enfocada a diagnosticar los factores de riesgo y enfermedades concomitantes con el fin de adoptar diferentes medidas preventivas y/o terapéuticas. Es importante conocer los antecedentes familiares del paciente para proceder a la identificación de los casos sospechosos e instaurar un tratamiento precoz. Debe explicarse al paciente la importancia de evitar el frotamiento ocular. En los pacientes con alergia ambiental concomitante debe procederse al tratamiento de la misma mediante el empleo de lágrimas artificiales sin conservantes y antihistamínicos tópicos. En casos graves el empleo de fármacos con acción antiinflamatoria tales como la ciclosporina o el tacrólimus pueden presentar beneficios en el tratamiento de estos pacientes.

##### 1.1.10.2. Corrección óptica:

###### *1.1.10.2.1. Gafas*

En los estadios más iniciales de QC suele ser posible la prescripción de gafas. A medida que la enfermedad progresa, se produce un aumento del astigmatismo irregular y de las aberraciones de alto orden, por lo que resulta difícil conseguir una buena AV corregida con este dispositivo, precisando LC<sup>9</sup>.

#### 1.1.10.2.2. Lentes de contacto

El uso de LC se encuentra directamente relacionado con el QC. Desde que se usaron por primera vez en 1888 por Fick, las LC han supuesto la opción con mayor éxito para alcanzar una buena AV en pacientes con QC leve-moderado<sup>31</sup>. Las formas frustres y los estadios más iniciales de QC pueden adaptarse LC blandas (esféricas o tóricas), existiendo en la actualidad diseños especiales para QC en estos materiales. El empleo de lentes de silicona hidrogel, que presentan una mayor permeabilidad al oxígeno y módulo de rigidez, han desbancado a las LC de hidrogel convencionales. Las ventajas de estas lentes son la buena tolerancia y el bajo coste<sup>81</sup>.

A medida que la irregularidad progresa son necesarias LC rígidas permeables a los gases (RGP), lentes híbridas o lentes esclerales. Existen múltiples diseños de LC RGP en el mercado para corregir el astigmatismo irregular del QC que incluyen diseños multicurva y esféricos. En casos avanzados de QC, la adaptación de LC RGP es compleja, debido a que la LC realiza una presión excesiva sobre el ápex del cono precisando de otro tipo de adaptaciones como el sistema piggy back, las LC híbridas o LC esclerales<sup>161</sup>. Las LC híbridas, se han empleado con éxito en el QC. La principal desventaja de estas LC comparada con las LC blandas es su coste y menor disponibilidad. Existe la posibilidad de emplear LCs en sistema de piggyback, que consiste en adaptar una LC RGP que proporciona una mejor calidad óptica sobre una LC blanda que mejorar el confort<sup>6</sup>.

#### 1.1.10.3. Crosslinking corneal (CXL)

El conocimiento en la patogenia del QC, ha permitido destinar mayores esfuerzos en modificar la biología de la córnea. El CXL consiste en aplicar una radiación ultravioleta (UVA) con una longitud de onda de 370 nm sobre la cornea, tras la impregnación de la misma con una solución de riboflavina al 0,1%, que actúa como fotosensibilizador, formando una barrera protectora al tiempo que provoca la liberación de radicales libres que permiten incrementar el efecto de la radiación.

La radiación UVA excita la riboflavina generando especies reactivas de oxígeno que reaccionan con otras moléculas formando enlaces covalentes y uniendo grupos

amino de las fibras de colágeno. Estos enlaces proporcionan una mayor rigidez y estabilidad a la córnea. Seiler et al.<sup>162</sup> fue el primero en probar los efectos de la combinación de la riboflavina empleada como fotosensibilizante y la luz ultravioleta para favorecer el CXL corneal en experimentos ex vivo.

El CXL es el único tratamiento que actúa sobre la historia natural de la enfermedad. Los resultados obtenidos en el CXL corneal muestran un cierto grado de aplanamiento corneal o estabilización de la superficie corneal medido mediante topografía corneal en la mayoría de los ojos. Los cambios en el error refractivo son menos evidentes, y no se relacionan con los valores queratométricos obtenidos<sup>163</sup>. Los efectos adversos secundarios a CXL descritos en la literatura incluyen: infecciones por bacterias, hongos y amebas y queratitis estériles<sup>164-167</sup>.

Se han realizado modificaciones en el protocolo Dresden original entre las que se incluyen: empleo de riboflavina hipoosmolar en córneas finas para aumentar el espesor corneal, CXL transepitelial empleando diferentes compuestos que aumentan la penetración de la riboflavina a través del epitelio corneal o mediante iontoforesis, y diferentes protocolos encaminados a reducir el tiempo de radiación ultravioleta. La seguridad y eficacia de estas modificaciones están todavía en estudio<sup>168-171</sup>.

#### 1.1.10.4. Segmentos intracorneales

Los segmentos intracorneales son una técnica quirúrgica desarrollada inicialmente para el tratamiento de la miopía, y posteriormente adaptada para el tratamiento del QC. La técnica consiste en el implante de uno o varios segmentos de PMMA en el interior del espesor corneal con la finalidad de moldear la forma de la córnea<sup>172</sup>.

Los ICRS pueden ser de sección triangular (empleados fundamentalmente en la corrección del astigmatismo), de sección hexagonal y elíptica (útiles en la corrección de la miopía) o en forma de anillo (empleados para la corrección de miopías y astigmatismo). En función del modelo presentan diferentes zonas ópticas (entre 5 y 7mm), diferentes longitudes de arco que varían entre 60 y 360° y diferentes espesores (150 – 320 micras). Existen nomogramas que permiten el cálculo del segmento a

implantar variando las diferentes características técnicas para cada paciente. El mecanismo de acción de los ICRS se basa en la tensión que se produce en los dos extremos del segmento que hace que se aplane el eje de la córnea que se encuentra delante de los mismos y se incurve el perpendicular por lo que el segmento debe implantarse en el eje más plano, para que produzca un aplanamiento del eje perpendicular que sería el que presenta mayor curvatura.

La finalidad del implante de ICRS es conseguir así una mejoría en la AV sin corrección y corregida, mejorar la tolerancia a LC, disminuir el defecto refractivo (sobre todo el astigmatismo), mejorar la asfericidad y aberraciones de alto orden (fundamentalmente el coma mejorando la calidad visual) y prevenir, o al menos retrasar, la necesidad de una QP. Se emplean en el tratamiento de casos de QC leve moderado (grados II-III), con transparencia corneal y un espesor mínimo en la zona del implante de 450 micras. En ocasiones este tratamiento puede asociarse con una mejoría de la AV no corregida, y un descenso de las aberraciones de alto orden, fundamentalmente del coma<sup>173-176</sup>.

#### 1.1.10.5. Queratoplastia

Es el tratamiento de elección en los casos avanzados de QC. El porcentaje de pacientes con QC que precisan QP presenta grandes diferencias según el estudio publicado. En el estudio CLEK han encontrado una tasa de QP del 12% en un seguimiento de 8 años<sup>177</sup>.

Los factores de riesgo que se asocian a la necesidad de QP incluyen: comienzo en edades precoces, queratometría corneal máxima, baja AV, cicatrices corneales, intolerancia a LC y baja calidad de vida en relación a la visión.

Durante muchos años la técnica de elección fue la queratoplastia penetrante presentando elevadas tasas de éxito y de supervivencia del injerto, superiores a las de otras indicaciones. Hoy en día, siempre que las características clínicas de la córnea lo permitan, la técnica de elección es la queratoplastia lamelar anterior profunda (conocida por sus siglas en inglés, DALK). Consiste en trasplantar las capas anteriores de la córnea (manteniendo la integridad de la membrana de Descemet y del endotelio) y

recambiarlo por tejido sano de donante cadáver<sup>178</sup>. Esta técnica se puede realizar de forma manual o mediante la creación de la gran burbuja.

Entre las ventajas de la DALK se encuentran que es una técnica quirúrgica extraocular que mantiene la integridad del endotelio, lo que disminuye las cifras de rechazo del injerto probablemente aumentando la supervivencia del mismo. Entre las desventajas se encuentran la mayor dificultad quirúrgica y curva de aprendizaje comparada con la QP penetrante. Entre las complicaciones de la DALK se encuentran la perforación de la membrana de Descemet, que en ocasiones obliga a reconvertir a QP penetrante, el desprendimiento postoperatorio de la membrana de Descemet cuando un espacio entre ambas capas y la presencia de haze en la interfase. Así mismo la DALK puede no ser posible realizarse en casos de cicatrices estromales profundas o presencia de hidrops previo, dando lugar a malos resultados visuales como consecuencia de la presencia de estroma. La realización de DALK a nivel predescemético puede ser una buena opción en estos casos<sup>119</sup>.

La evaluación de la técnica realizada por la Academia Americana de Oftalmología concluye que la DALK es equivalente a la QP en términos de error refractivo, y es superior con respecto a la pérdida endotelial<sup>179</sup>.

#### 1.1.10.6. Otros tratamientos empleados en el queratocono

##### 1.1.10.6.1. *Queratectomía fotorrefractiva (PRK)*

Algunos estudios han mostrado resultados satisfactorios en casos iniciales y seleccionados de QC con una reducción en la progresión del cono, un aumento de la AV y un descenso de las aberraciones de alto orden, sin embargo el procedimiento se ha relacionado con el desarrollo de ectasias tras el tratamiento por lo que el uso del procedimiento no se ha generalizado y los resultados deben interpretarse con precaución ya que se trata de casos seleccionados que no son representativos de la patología<sup>180-182</sup>.

##### 1.1.10.6.2. *Lentes de colámero implantables (implantable collamer lens, ICL)*

Se han empleado ICL esféricas o tóricas en casos de QC no progresivo para disminuir el defecto refractivo esférico o el cilindro, permitiendo mejorar la AV sin

corrección. Los pacientes con astigmatismo irregular elevado o aberraciones de alto orden, no son buenos candidatos a este tipo de lentes. El cálculo de la lente puede resultar complicado y los resultados quirúrgicos en pacientes con astigmatismo irregular puede ser impredecible. En casos bien seleccionados puede ser una técnica segura y efectiva capaz de mejorar la AV sin corrección<sup>183, 184</sup>.

#### 1.1.10.6.3. Trasplante de la membrana de Bowman

Técnica aplicada recientemente para el tratamiento del QC avanzado. Consiste en colocar el injerto en el interior de un bolsillo estromal a una profundidad del 50% del 20 espesor corneal. Tiene por objeto restaurar parcialmente la anatomía corneal, estabilizar la estructura corneal, aplanar la superficie cónica y detener la progresión de la enfermedad<sup>185</sup>.

#### 1.1.10.6.4. Procedimientos combinados

En la actualidad, es habitual el empleo de una combinación de diferentes procedimientos tales como CXL, ICRS, PRK y otras técnicas, escogiendo la mejor técnica en cada caso. Uno de los problemas de emplear las técnicas de forma combinada es la dificultad para determinar el efecto de cada una de ellas sobre los resultados obtenidos, sobre todo cuando entre ellas existe un corto periodo de tiempo<sup>119</sup>.

## 1.2. OJO SECO

El ojo seco (OS) es un trastorno muy prevalente que afecta a millones de personas en todo el mundo, siendo uno de los principales motivos de consulta oftalmológica<sup>186</sup>.

### 1.2.1. Definición

El OS fue descrito por Hipócrates (siglo V a.C) el cual emplea el término xeroftalmia para describir cuadros de diversa etiología tales como el pénfigo ocular, el tracoma o casos de OS secundarios a deficiencias nutricionales.

El concepto de deficiencia lagrimal fue propuesto por primera vez en 1903 por Schirmer, cuyo test todavía es empleado en la práctica clínica habitual<sup>187</sup>. En 1933 Sjögren emplea el término keratoconjuntivitis sicca para describir el cuadro ocular asociado al síndrome que lleva su propio nombre<sup>188</sup>. Durante muchos años el OS fue considerado equivalente a la queratoconjuntivitis sicca<sup>189</sup>.

A mediados del siglo XX, Roeth comienza a utilizar “OS”, para referirse a los distintos cuadros independientemente de su etiología y presentación clínica. Históricamente, la enfermedad de OS se consideraba secundaria a la insuficiente producción o alteración de la estabilidad de la película lagrimal. Actualmente se conoce que cualquier anomalía en la superficie ocular puede dar lugar a un desequilibrio de los distintos componentes que forman parte de la dinámica lagrimal pudiendo ser causa de ojo OS.

En la segunda mitad del siglo XX, Wolf describe la estructura trilaminar de la película lagrimal formada por tres capas bien diferenciadas: mucínosa, acuosa y lipídica que presentan funciones específicas<sup>190, 191</sup>.

En 1995, el National Eye Institute/Industry Workshop dirigido por Lemp definió el OS como “un desorden de la película lagrimal debido a una deficiencia en la producción lagrimal o su excesiva evaporación, que cursa con daño de la superficie ocular interpalpebral y se asocia a síntomas de disconfort ocular”<sup>192</sup>. Este hecho supuso

la base para establecer un consenso entre los investigadores dedicados al estudio del OS.

En 2006, el panel de expertos Delphi<sup>193</sup>, propone un nuevo término “síndrome de disfunción lagrimal (SDL)” y concluyen que las diferentes estrategias en el tratamiento deben basarse en los signos y síntomas que presenta el sujeto. Este panel también considera que los signos clínicos son útiles para determinar la severidad y proponen un algoritmo terapéutico en base a ello.

En la actualidad, la clasificación más aceptada es la publicada en el informe del Dry Eye Workshop (DEWS)<sup>192</sup> en 2007, resultado de una actualización de la clasificación del National Eye Institute / Industry Workshop de 1995. En ella se define el síndrome de OS como “una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y de la superficie ocular que causa síntomas de incomodidad, perturbación visual e inestabilidad lagrimal con un daño potencial a la superficie ocular. Se acompaña de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular”<sup>194</sup>. La definición del DEWS resalta el papel fundamental de la inflamación y la osmolaridad en el desarrollo de OS. En este informe se realiza también un análisis de los distintas pruebas diagnósticas que son fundamentales a la hora de evaluar de la severidad y cuyos resultados son clave en la elección del tratamiento.

En 2012 un grupo de oftalmólogos de varias nacionalidades que componen el grupo ODISSEY realizan una reunión donde revisan los retos clínicos y científicos en el diagnóstico y manejo del OS severo, e intentan lograr un acuerdo de consenso sobre la evaluación del mismo<sup>195</sup>. Se incluyeron 14 criterios para evaluar la severidad del OS basados en: la tinción corneal, aumento de la osmolaridad, test de Schirmer, citología de impresión, presencia de queratitis filamentosa, tinción conjuntival, deterioro de la función visual, disfunción de GM o inflamación de los párpados, blefaroespasma, TBUT, aberrometría, microscopía confocal, biomarcadores inflamatorios y tratamientos para en OS refractario. Así mismo, realizaron un análisis para evaluar la especificidad y la sensibilidad de estas herramientas en el diagnóstico de síndrome de OS grave.

Recientemente la Sociedad Asiática de Ojo Seco (Asia Dry Eye Society) definió el OS como “una enfermedad multifactorial caracterizada por la inestabilidad de la

película lagrimal que causa una gran variedad de síntomas y/o deterioro visual, acompañado de un potencial daño de la superficie ocular”. La definición hace hincapié en la inestabilidad de la película lagrimal, así como la importancia deterioro visual, destacando el papel del tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) en el diagnóstico<sup>196</sup>.

Las definiciones actuales de OS combinan la presencia de síntomas y de signos, entre los cuales la hiperosmolaridad y la inflamación juegan un papel clave.

### **1.2.2. Prevalencia del ojo seco y factores de riesgo.**

La gran variabilidad mostrada en los datos de los distintos estudios de prevalencia de OS puede atribuirse no solo a diferencias geográficas y poblacionales sino también, a diferencias metodológicas entre las que destacan las referentes al diseño (estudios poblacionales u hospitalarios) y a los criterios diagnósticos empleados. La heterogeneidad de criterios se observa tanto en los estudios que utilizan síntomas para el diagnóstico ya que muchos de ellos emplean cuestionarios diferentes, como en los estudios que utilizan pruebas clínicas. En estos últimos las diferencias obedecen a que todavía no se han establecido los puntos de corte a partir de los cuales las pruebas se consideran positivas.

Los estudios de base poblacional que utilizan síntomas para diagnosticar el síndrome muestran índices de prevalencia que oscilan entre el 4,3% y el 52,4% cuando la mayor parte se mueven en torno al 20%<sup>197-206</sup>. Más variables incluso son los que utilizan signos. Por ejemplo, la prevalencia de un  $TBUT \leq 10$  varía del 15,6% al 85,6% y la tinción positiva con fluoresceína sódica (FS) del 5,8% al 77,0%<sup>200, 202, 203, 207-209</sup>. Una proporción menor de estudios utiliza distintas combinaciones de síntomas y signos. En ellos la prevalencia encontrada es habitualmente menor que en los anteriores y va del 8,7% al 30,1%<sup>202, 203, 205, 210, 211</sup>

Independientemente de los criterios utilizados para diagnosticar este trastorno, se observan índices de prevalencia mayores en poblaciones asiáticas que en occidentales. En nuestro medio, se realizó un estudio de prevalencia de base poblacional donde se evaluaron 654 sujetos con edades comprendidas entre 40 y 96 años del área sanitaria de

O Salnés, encontrando unas cifras de prevalencia del OS, definido como la presencia simultánea de síntomas y al menos un signo, del 11,0%, siendo más frecuente en mujeres (11,9%, IC 95% 8,8-15,1) que en varones (9,0%, IC 95% 5,3-12,6%)<sup>202</sup>.

En casi todos los estudios la prevalencia aumenta con la edad tanto en varones como en mujeres. En el Womens's Health Study (WHS) encontraron una prevalencia del 7,8% en mujeres mayores de 50 años, observando que estas cifras aumentaban con la edad<sup>212</sup>. Los mismos autores en el Physicians's Health Study (PHS) encontraron que la edad también influye en los varones observando cifras de prevalencia de 3,9% entre los 50 y 54 años que aumentan al 7,7% en los sujetos mayores de 80 años<sup>197</sup>.

Los factores que más se asocian al OS en estos estudios son, además de la edad, el sexo femenino, enfermedades como la rosácea o la alergia, patologías reumáticas y endocrinas, trastornos oculares como la DGM y el glaucoma, y medicamentos como los antihistamínicos, diversos antidepresivos y muchos colirios, en especial los antiglaucomatosos. También destacan el uso de LC y la cirugía refractiva en la que el OS es una complicación frecuente que aconseja una valoración cuidadosa previa de los pacientes para disminuir el riesgo asociado al desarrollo de este trastorno. La contaminación por la industria y los medios de transporte o por partículas nocivas que se acumulan en ambientes cerrados como las oficinas u otros recintos y la disminución de la humedad del aire también juegan un papel relevante en la génesis y progresión del OS en muchos de estos estudios por lo que distintos investigadores y clínicos han llegado a considerarlo una enfermedad ambiental<sup>202, 203, 205, 206, 208, 213-223</sup>.

La gran cantidad de factores capaces de influir en el OS se debe en parte a que la Unidad de Función Lagrimal (UFL), responsable de la homeostasis lagrimal, es una estructura altamente integrada<sup>194</sup>. Asimismo, esta etiología multifactorial obliga a una investigación amplia en la clínica ya que factores en principio insospechados pueden resultar en un caso determinado definitivos en el desarrollo del síndrome.

### **1.2.3. Fisiopatología del ojo seco.**

En el OS se produce un trastorno de la unidad funcional lagrimal (UFL), formada por las glándulas lagrimales, la superficie ocular (córnea, conjuntiva y

glándulas de Meibomio) y los párpados, así como los nervios sensoriales y motores que los conectan<sup>224</sup>.

La estabilidad de la PL puede verse afectada cuando las interacciones entre los elementos que la estabilizan se encuentran afectados ya sea por una disminución de la secreción lagrimal, un aumento de la evaporación o una alteración en la composición lagrimal.

La enfermedad o daño en cualquiera de los componentes de la UFL puede desestabilizar la PL y llevar a una enfermedad que se expresa como OS. Los mecanismos clave en la aparición del OS son la hiperosmolaridad y la inestabilidad de la PL<sup>225</sup>. La figura 2 muestra las interacciones de los diversos factores asociados al OS con estos mecanismos clave.

#### 1.2.3.1 Hiperosmolaridad lagrimal

La hiperosmolaridad se considera el mecanismo central causante de inflamación, daño y síntomas de la superficie ocular marcando el inicio de los eventos compensadores en el OS.

La hiperosmolaridad produce daño epitelial mediante la activación de las MAPquinasas, el NF $\kappa$ B y la generación de citoquinas inflamatorias IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y MMP-9 que activan la cascada inflamatoria en la superficie ocular<sup>194</sup>.

El daño epitelial produce muerte celular por apoptosis, pérdida de células caliciformes conjuntivales y cambios en la expresión de mucinas, produciendo inestabilidad de la PL. La pérdida de células caliciformes y la consecuente disminución mucínica lleva a la inestabilidad de la película lagrimal cerrando el círculo vicioso, ya que al producirse una mayor evaporación de la lágrima agrava la hiperosmolaridad por la disminución del componente acuoso de la película lagrimal<sup>194</sup>. La pérdida de mucinas normales en la superficie ocular contribuye a la aparición de síntomas por el aumento del roce entre los párpados y el globo ocular. Este hecho da lugar a un incremento de la estimulación refleja que supone la base de la inflamación neurogénica dentro de la glándula<sup>194</sup>.

### 1.2.3.2. Inestabilidad de la película lagrimal

La inestabilidad de la PL puede ser el mecanismo desencadenante en algunos subtipos de OS. Esta se puede iniciar por distintas etiologías entre las que incluyen: xeroftalmia, alergia ocular, empleo de conservantes tópicos o uso de LC.



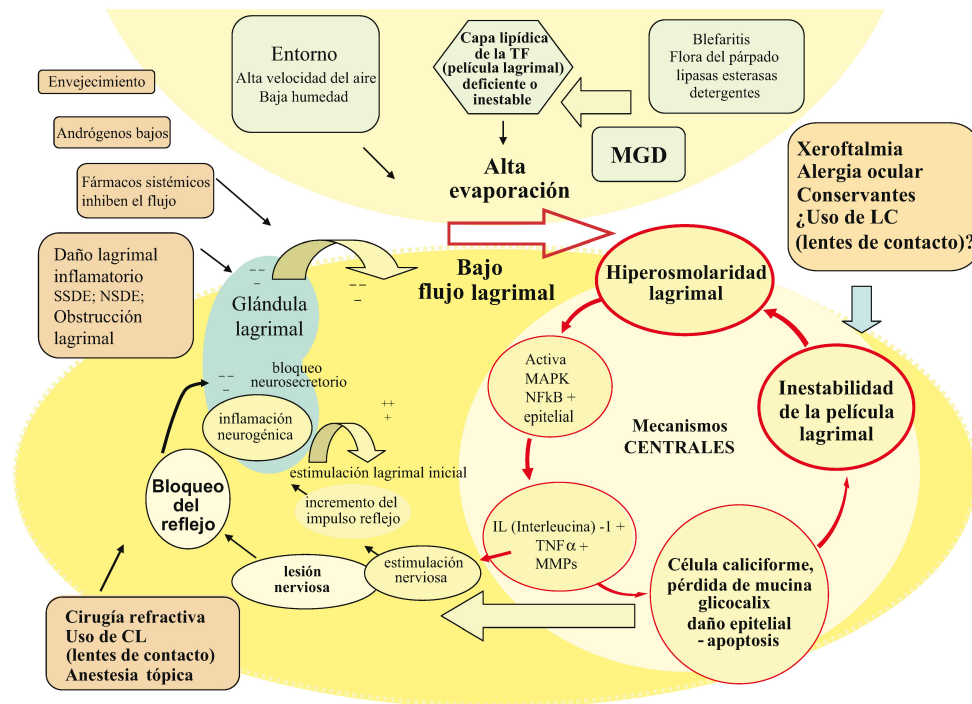


Figura 2. Mecanismos implicados en la patología del ojo seco. Imagen tomada del Informe del Subcomité de definición y clasificación del Taller internacional sobre el ojo seco (2007)<sup>194</sup>

El daño superficial que se produce en la superficie ocular por los eventos inflamatorios, provoca inicialmente una estimulación de las terminaciones nerviosas corneales aumentando los síntomas de OS. Asimismo, la estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas aumenta la secreción lagrimal refleja. En estados más avanzados de OS, la acción prolongada de mediadores inflamatorios sobre las terminaciones nerviosas reduce la sensibilidad corneal y el impulso sensorial reflejo, haciendo que la secreción lagrimal disminuya y aumente la osmolaridad de la película lagrimal<sup>226</sup>.

## 1.2.4. Clasificación

### 1.2.4.1. Clasificación etiopatogénica

La clasificación más aceptada es la propuesta por el DEWS en 2007 que divide al OS en hiposecretor y evaporativo<sup>194</sup>.

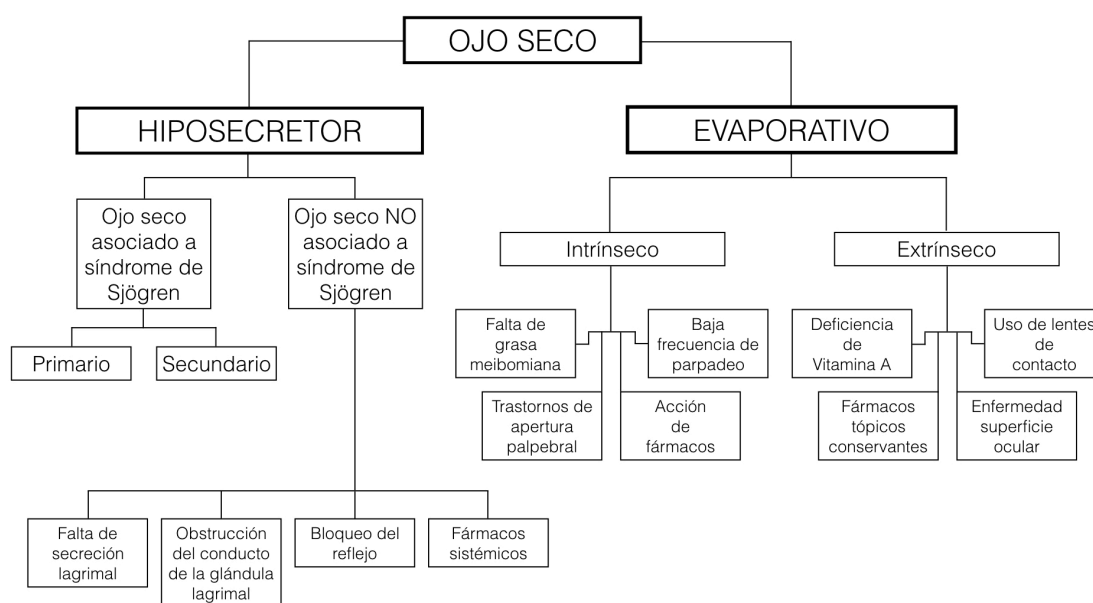


Figura 3. Clasificación de ojo seco. Esquema modificado del Informe del Subcomité de Definición y Clasificación del Taller Internacional sobre Ojo Seco (2007)<sup>194</sup>

El OS hiposecretor se produce como consecuencia de una disminución del componente acuoso de la lágrima que causa hiperosmolaridad<sup>227, 228</sup>. El OS acuodeficiente se clasifica a su vez en dos subcategorías: asociado a síndrome de Sjögren (SS) (primario o secundario) y no asociado a SS (Tabla 8).

#### 1.2.4.1.1. Ojo seco acuodeficiente no asociado a síndrome de Sjögren

##### 1. Deficiencias primarias de la glándula lagrimal

El subtipo de OS acuodeficiente no asociado a SS más frecuente es el OS relacionado con la edad<sup>227, 229</sup>. En la población general, con la edad, se producen alteraciones en los conductos lagrimales tales como inflamación periductal, fibrosis interacinar, la pérdida de vasos paraductales, y finalmente atrofia de los acinos<sup>229, 230</sup>.

El mecanismo a través del cual la edad afecta a la aparición del OS no es del todo conocido. Mathers et al.<sup>227</sup> proponen la existencia de una correlación entre la edad y la evaporación, el volumen, el flujo y la osmolaridad de la lágrima pero existen otros autores que no encuentran tal correlación<sup>231</sup>. Además del propio envejecimiento celular

y correspondiente reducción del metabolismo, diversos autores explican esta asociación por los cambios hormonales ocasionados por la edad, especialmente los relacionados con las hormonas sexuales<sup>232, 233</sup>.

Otras causas de deficiencia primaria de la glándula lagrimal son la alacrimia congénita, que es una causa rara de OS en individuos jóvenes<sup>234</sup>, o la disautonomía familiar<sup>235, 236</sup>.

2. Deficiencias secundarias de la glándula lagrimal: Infiltración de la glándula lagrimal por células inflamatorias (sarcoidosis, linfoma, SIDA o enfermedad injerto contra huésped), ablación o denervación de la glándula lagrimal<sup>237, 238</sup>.

3. Obstrucción de los conductos lagrimales: tiene lugar en los casos de tracoma, penfigoide ocular cicatricial, eritema multiforme y en quemaduras químicas o térmicas<sup>239-243</sup>.

4. Hiposecreción refleja: Puede estar afectado el componente sensitivo o el componente motor.

- Dentro de las causas que producen bloqueo sensorial reflejo se encuentran las infecciones (VHS y VVZ), la cirugía corneal, la queratitis neurotrófica por afectación del nervio trigémino, el empleo de medicaciones anestésicas tópicas, el uso de fármacos sistémicos (betabloqueantes, atropina, etc.), las LC y la diabetes mellitus<sup>244-246</sup>.
- El bloqueo motor reflejo se produce como consecuencia de un daño en el VII par craneal como ocurre en las parálisis y paresias del nervio facial pero puede ser también producido la neurofibromatosis múltiple o determinados fármacos: antihistamínicos, betabloqueantes, antiespasmódicos, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros antipsicóticos<sup>247, 248</sup>.

**Tabla 8. Enfermedades asociadas con el ojo seco no asociadas a síndrome de Sjögren.**

Deficiencias primarias de la glándula lagrimal primaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ojo seco asociado a la edad</li> <li>- Alacrimia congénita</li> <li>- Disautonomía familiar</li> </ul>
Deficiencias secundarias de la glándula lagrimal secundaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltración de la glándula lagrimal                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Sarcoidosis</li> <li>Linfoma</li> <li>SIDA</li> </ul> </li> <li>- Enfermedad injerto contra huésped</li> <li>- Ablación de la glándula lagrimal</li> <li>- Denervación de la glándula lagrimal</li> </ul>
Obstrucción de los conductos lagrimales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tracoma</li> <li>- Penfigoide ocular cicatricial y penfigoide de las membranas mucosas</li> <li>- Eritema multiforme</li> <li>- Causticación ocular química o térmica</li> </ul>
Hiposecreción refleja	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bloqueo reflejo sensorial                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de LC</li> <li>Diabetes</li> <li>Queratitis neurotrófica</li> </ul> </li> <li>- Bloqueo del reflejo motor                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Daño del VII PC</li> <li>Neurofibromatosis múltiple</li> <li>Exposición a fármacos sistémicos</li> </ul> </li> </ul>

#### 1.2.4.2. Ojo seco evaporativo

El OS evaporativo se debe a una pérdida excesiva de lágrima de la superficie ocular, cuando la función secretora es normal y se clasifica en dos subtipos: de origen intrínseco (producido por un trastorno de los párpados o de la superficie ocular) y extrínseco (originado por factores externos). Estos subtipos no son independientes y el límite entre ambas categorías es en ocasiones difuso.

#### 1.2.4.2.1. *Causas extrínsecas*

##### 1. Enfermedades crónicas de la SO:

Pueden dar lugar a una alteración en la hidratación ocular, disminución en el TBUT, incremento de la osmolaridad y OS. Un ejemplo característico sería la conjuntivitis alérgica en la que además el empleo de fármacos antihistamínicos puede agravar los síntomas de OS<sup>194</sup>.

##### 2. Uso de lentes de contacto:

El empleo de LC es frecuente en los países desarrollados. Las causas de síntomas e intolerancia asociados a las LC suponen un gran impacto económico. La principal razón de intolerancia a las LC es el discomfort y la sequedad ocular de forma que el 50% de los usuarios de LC refieren síntomas de OS, presentando un riesgo 12 veces más que los emétopes y 5 veces mayor que los usuarios de gafa de padecer síntomas de OS<sup>249, 250</sup>. El grosor de la capa lipídica presente por delante de la LC se encuentra disminuido en los sujetos con OS y se relaciona con el tiempo de adelgazamiento de la película lagrimal prelental. Este hecho, junto con una baja humectabilidad de la lente, puede ser la causa del aumento de evaporación durante su porte. Los usuarios de lentes de hidrogel con alto contenido en agua son más propensos a padecer síntomas de OS.

##### 3. Hipovitaminosis A<sup>194</sup>

##### 4. Empleo de colirios tópicos con conservantes y de anestésicos tópicos<sup>251, 252</sup>.

#### 1.2.4.2.2. *Causas intrínsecas*

##### 1. Patologías que afectan a la dinámica o estática palpebral:

El aumento de la exposición de la SO puede aparecer en patologías tales como las craneoestenosis, las proptosis de causa endocrina y de otros tipos y la alta miopía. El aumento de la hendidura palpebral se relaciona con el incremento en la evaporación lagrimal. También existe un incremento de la evaporación lagrimal en ciertas posiciones de la mirada, como ocurre al mirar hacia arriba. Otras causas serían la

incongruencia en el cierre palpebral como puede ocurrir después de cirugía palpebral<sup>194</sup>.

## 2. Disminución de la tasa de parpadeo:

Este fenómeno se produce de forma fisiológica durante la realización de tareas que requieren concentración, tales como el empleo de pantallas de visualización (PV) o microscopios, pero puede ser también consecuencia de enfermedades como el Parkinson<sup>194, 253, 254</sup>.

## 3. Disfunción de glándulas de Meibomio (DGM):

Las GM son glándulas sebáceas con una morfología tubular que se encuentran en el interior del párpado superior e inferior de ambos ojos. Son las encargadas de excretar lípidos a la superficie ocular que forman la capa más externa de la película lagrimal, lubricando la superficie ocular y protegiéndola de la evaporación.

Se define la DGM como una anomalía crónica y difusa de las glándulas meibomianas, comúnmente caracterizada por la obstrucción del conducto terminal y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular. Esto puede tener como resultado una alteración de la película lagrimal, síntomas de irritación ocular, inflamación clínicamente aparente y enfermedades de la superficie ocular. La DGM es la causa más frecuente de OS evaporativo<sup>255</sup>.

La DGM se clasifica en función de la cantidad de secreción liberada en dos grandes grupos: de secreción baja y de secreción elevada, siendo la primera la más frecuente. A su vez la DGM de secreción baja se subdivide en dos categorías: hiposecretora (que puede ser primaria o secundaria) y obstructiva (cicatricial o no cicatricial). La DGM hipersecretora (seborrea meibomiana) puede ser primaria o secundaria a patologías tales como la dermatitis seborreica, la atopia o la rosácea.

En la DGM existen diferentes factores (envejecimiento, factores ambientales y hormonales, cambios en la composición lipídica, etc.) que producen una hiperqueratinización del epitelio del orificio glandular que da lugar a su obstrucción, estasis de la secreción meibomiana, la dilatación de los conductos y finalmente atrofia

acinar. Se produce también un aumento de la viscosidad de la secreción, apareciendo alteraciones derivadas de la acción de las lipasas procedentes de distintos gérmenes que producen mediadores inflamatorios (citoquinas, ácidos grasos libres, etc.) que son responsables del daño en la superficie ocular. La disminución de los lípidos polares lleva a una mayor evaporación de la lágrima, y es responsable del aumento de densidad de las secreciones<sup>256</sup>.

La prevalencia de DGM varía en función de la región geográfica, la edad de la población estudiada y de los criterios diagnósticos empleados variando entre un 3% y un 67%<sup>257</sup>.

Los estudios de prevalencia de la DGM no utilizan síntomas para el diagnóstico a diferencia de lo que ocurre con el OS, pero los criterios son igualmente variables. Por ejemplo, algunos de estos estudios utilizan signos como la presencia de telangiectasias en el borde palpebral. Sin embargo, aunque las telangiectasias suelen observarse en la DGM de larga evolución, también pueden aparecer en otras patologías y diversos investigadores han puesto en duda la idoneidad de estas anomalías vasculares para el diagnóstico de la disfunción meibomiana. Otros estudios utilizan indicadores indirectos como la disminución del TBUT, pero esto tampoco parece lo más adecuado puesto que diferentes trastornos de la superficie ocular también pueden alterarlo<sup>202, 208</sup>. Los estudios que emplean criterios cualitativos referidos a la secreción meibomiana tienen la ventaja de valorar directamente el sustrato patológico de esta disfunción glandular y serían aparentemente los más adecuados pero tienen la desventaja de que no precisan el diagnóstico en términos cuantitativos por lo que variaciones que no llegan a ser patológicas podrían ser consideradas como tales.

Los índices de prevalencia encontrados en estos estudios oscilan entre el 29 y el 65%<sup>201, 208-210, 219, 220, 258-260</sup>. Las poblaciones asiáticas son una vez más las más afectadas aunque la escasez de estudios en otras poblaciones impide afirmarlo con rotundidad. Tampoco tenemos datos suficientes de la asociación con la edad y el sexo porque la mayoría de estos estudios presentan índices de prevalencia globales. Los únicos estudios disponibles de base poblacional con frecuencias fragmentadas por edad y sexo son el Singapore Malay Study y el Salnés Eye Study<sup>220, 259</sup>. Ambos muestran mayores porcentajes en varones pero esta diferencia sólo se observa en individuos

asintomáticos en el Salnés Eye Study. En este mismo estudio la DGM aumenta con la edad aunque no en el estudio asiático.

En la tabla 9 se muestran datos sobre prevalencia en diferentes estudios publicados en la literatura.

Tabla 9. Diferentes estudios de disfunción de glándulas de Meibomio: Definición y prevalencias.

Autor Año	Región geográfica	Diseño	Edad (años) Sexo (% varones)	Criterios diagnósticos*	N	Prevalencia (%)
Hom et al. 1990	EE.UU.	Clínico/Hospitalario	>10 a 50%	Alteración calidad secreción glandular	398	39
McCarty et al. 1997	Australia	Poblacional	>40 a 47%	Alteración calidad secreción glandular	926	29
Schein et al. 1997	EE.UU.	Poblacional	≥ 65 a 43%	Plugging GM, collarettes	2482	4
Akpek et al. 1997	EE.UU.	Clínico/Hospitalario	23-85 a 57%	Plugging, alteración calidad secreción glandular	181	78
Schimizaki et al. 1998	Japón	Clínico/Hospitalario	45-75 a	Secreción glandular	94	32
Lin et al. 2006	Taiwan	Poblacional	≥65 a 60%	Plugging, teleangiectasias	1361	61
Viso et al. 2011	Galicia (España)	Poblacional	40-96 a 37%	Plugging, teleangiectasias, alteración secreción glandular	654	31
Siak et al. 2012	Singapur	Poblacional	40-80 a 48%	Plugging, teleangiectasias	3271	56
Basak et al. 2012	India	Clínico/Hospitalario	>30 a	Alteración calidad secreción glandular	3023	32
Garlor et al. 2013	EE.UU.	Clínico /Hospitalario	50-95 a	Plugging, teleangiectasias, alteración secreción glandular	263	65

\* En al menos un ojo.

La tabla 10 recoge las manifestaciones clínicas más características de la disfunción de glándulas de Meibomio<sup>255</sup>.

**Tabla 10. Signos clínicos de disfunción de glándulas de Meibomio**

Estructura	Signos clínicos
Borde libre palpebral	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Teleangiectasias</li> <li>- Orificios glandulares obstruidos o dilatados</li> <li>- Aumento de la densidad de las secreciones meibomianas</li> <li>- Cambios en la unión cutáneo-mucosa (línea de Marx)</li> <li>- Irregularidad del contorno palpebral</li> </ul>
Párpado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cicatrización palpebral</li> <li>- Chalaziones</li> </ul>
Conjuntiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperemia conjuntival / Inyección ciliar (sobre todo inferior)</li> <li>- Concreciones calcáreas en conjuntiva tarsal</li> </ul>
Córnea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epiteliopatía punteada superficial (EPS) de predominio inferior</li> <li>- Infiltrados marginales</li> <li>- Neovascularización corneal</li> <li>- Pannus</li> <li>- Leucomas corneales</li> <li>- Flictenulas</li> </ul>
Enfermedades asociadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ojo seco</li> <li>- Rosácea</li> </ul>

En el diagnóstico de la DGM es fundamental el examen biomicroscópico de la SO (exploración general, exploración exhaustiva del borde libre y sus características, evaluación de los orificios glandulares y la expresión glandular), el tiempo de ruptura de la película lagrimal, la evaluación de las tinciones vitales y el test de Schirmer.

Existen pruebas más sofisticadas como la osmolaridad lagrimal, el test de dinámica lagrimal, etc. pero su uso es menos extendido en la práctica clínica habitual.

Dentro de las complicaciones asociadas a DGM se encuentran<sup>256, 261, 262</sup>:

- Inestabilidad de la PL (más frecuente): La DGM es la causa más frecuente de OS evaporativo, el cual a su vez, es el tipo de OS más frecuente.
- Intolerancia a LC: La DGM es una entidad mucho más frecuente en usuarios de LC de uso prolongado y por otro lado el desarrollo de DGM condiciona una intolerancia creciente al uso de LC, existiendo una relación bidireccional.
- Complicaciones palpebrales: irregularidades del borde libre, trayectos glandulares incompletos o irregulares, concreciones calcáreas, presencia de orzuelos o chalaziones recurrentes.
- Complicaciones en las pestañas: distiquiasis o madarosis.
- Complicaciones corneales: Conjuntivitis crónica, queratitis flictenular, infiltrados corneales marginales, leucomas corneales o queratitis infecciosas.
- Complicaciones quirúrgicas: dificultades quirúrgicas intraoperatorias debido a una mala visualización por la presencia de lágrima grasa, mayor riesgo de endoftalmitis postquirúrgica, retraso en la cicatrización de las incisiones, presencia de defectos epiteliales persistentes o aparición de neovascularización corneal con mayor riesgo de rechazo en queratoplastias.

#### 1.2.4.2. Clasificación según el grado de severidad de ojo seco

Se puede clasificar el OS en base a la severidad de los síntomas y signos presentes. La tabla siguiente publicada en el informe del DEWS en 2007 (Tabla 11) clasifica el OS en 4 estadios de severidad clasificados de menor a mayor gravedad.

Tabla 11. Clasificación del ojo seco en base a la severidad

Nivel de gravedad del ojo seco	1	2	3	4*
Incomodidad, gravedad y frecuencia	Leve y/o episódico; ocurre bajo estrés ambiental.	Episódico o crónico moderado, con o sin estrés	Frecuente o constante grave sin estrés	Severo y/o incapacitante y constante
Síntomas visuales	Ninguno o fatiga episódica leve	Episódico molesto y/o limitante	Molesto, crónico y/o constante, limitante	Constante y/o posiblemente incapacitante
Inyección conjuntival	Ninguno a leve	Ninguno a leve	+/-	+ / ++
Tinción Conjuntival	Ninguno a leve	Variable	Moderado a marcado	Marcado
Tinción corneal (severidad/ubicación)	Ninguno a leve	Variable	Central marcado	Erosiones punteadas severas
Signos corneales/lagrimal	Ninguno a leve	Desechos leves, ↓ menisco	Queratitis filamentosa, agregación de moco, ↑ desechos en las lágrimas	Queratitis filamentosa, agregación de moco, ↑ desechos en las lágrimas, ulceración
Párpado/Glándulas de Meibomio	DGM variablemente presente	DGM variablemente presente	Frecuente	Triquiasis, queratinización, simblefaron
TFBUT (seg)	Variable	≤10	≤5	Inmediato
Puntuación de Schirmer (mm/5min)	Variable	≤10	≤5	≤2

\*Debe presentar signos y síntomas. TFBUT: tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína. DGM: disfunción de glándulas de Meibomio.

Tabla del Informe del Subcomité de Definición y Clasificación del Taller Internacional sobre Ojo Seco (2007)<sup>194</sup>

### 1.2.5. Aspectos diagnósticos

El OS es una patología crónica y progresiva de SO. La dificultad en el diagnóstico del OS radica en la presencia de una gran variedad de síntomas y signos, existiendo una pobre correlación entre ambos<sup>263</sup>.

A diferencia de otras enfermedades no existe una prueba "gold standard" ni criterios diagnósticos establecidos, por lo que en el informe elaborado por el DEWS<sup>194</sup> se recomienda la realización de una combinación de las diferentes pruebas disponibles en la práctica clínica.

#### 1.2.5.1. Cuestionarios que evalúan la calidad de vida

Estos cuestionarios validados analizan el impacto de la enfermedad en la realización de las actividades de la vida diaria, sociales y laborales del paciente.

##### *1.2.5.1.1. Cuestionario de función visual del National Eye Institute (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI-VFQ-25).*

Es el cuestionario que evalúa la calidad de vida en pacientes con patología ocular, más empleado en la actualidad. Este cuestionario es una forma abreviada del NEI-VFQ Field Test Version (que consta de 51 preguntas) compuesto por 25 preguntas relacionadas con la calidad de vida en relación con la visión y presenta una validez y reproducibilidad comparables con la versión de 51 ítems. Este cuestionario analiza los efectos de la frecuencia y severidad de síntomas de OS sobre la realización de actividades de la vida cotidiana<sup>264</sup>.

Las preguntas que forman parte de este cuestionario se encuentran divididas en 12 subescalas que evalúan diferentes aspectos funcionales como son: la visión general, la visión lejana, la visión próxima, la visión de los colores, la visión periférica, la dependencia en relación a la visión, los síntomas de salud mental, la presencia de dolor ocular, limitaciones en el funcionamiento social, la dificultad para realizar actividades cotidianas o la conducción. Cada respuesta obtenida se puntúa de 0 – 100, donde las puntuaciones más altas indican mejor calidad de vida en relación a la visión<sup>264</sup>.

##### *1.2.5.1.2. EuroQol-5D (EQ-5)*

Otro cuestionario empleado para evaluar la calidad de vida en pacientes con OS es el EQ-5. En su origen se diseñó como un cuestionario robusto, fiable y válido para poder ser administrado al paciente. En la literatura se han descrito pocas diferencias en las puntuaciones obtenidas en función de las distintas formas de administración al paciente<sup>265</sup>.

El EQ-5D puede utilizarse en individuos sanos (población general) y en grupos de pacientes con diversas patologías. El propio individuo valora su estado de salud,

primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) y luego en una escala analógica visual (EVA) de evaluación más general<sup>265</sup>.

El sistema descriptivo contiene 5 dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves). El paciente debe marcar el nivel de gravedad para cada pregunta que corresponda con su estado de salud referente al mismo día que completa el cuestionario. La combinación de los valores de todas las dimensiones genera un número de 5 dígitos que se emplea como perfil descriptivo.

La segunda parte del EQ-5 es una EVA milimetrada que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella el individuo debe marcar en la línea vertical el punto que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en el día de realización del cuestionario. El uso de la EVA proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo de evaluación.

Dentro de las ventajas del EQ-5D encontramos que es un cuestionario muy corto y sencillo de rellenar. Esta sencillez, probablemente repercuta positivamente en la cantidad y calidad de los datos recogidos, con menor número de respuestas perdidas o equivocadas, lo que permite que funcione relativamente bien en niños a partir de los seis años de edad<sup>266</sup>.

#### *1.2.5.1.3. Cuestionario de impacto del OS en la vida diaria (Impact of Dry Eye on Everyday Life, IDEEL).*

El cuestionario IDEEL específico de OS, indaga el grado de satisfacción del paciente en función de sus requerimientos funcionales. Contiene 57 preguntas, referidas a las dos últimas semanas, divididas en tres módulos independientes (actividades cotidianas, grado de satisfacción con el tratamiento prescrito y cuantía de los síntomas)<sup>256</sup>.

#### 1.2.5.2. Cuestionarios de evaluación de síntomas:

Son test diseñados para evaluar la sintomatología referida por el paciente así como factores ambientales y datos procedentes de la historia médica personal que suponen un factor de riesgo. El estudio de la sintomatología del OS es difícil, por ser inespecífica, múltiple y repleta de matices que en ocasiones son complicados de expresar.

Estos cuestionarios se utilizan en la clínica como una herramienta útil para el diagnóstico de los síntomas de OS, aunque deben siempre acompañar otras pruebas diagnósticas. Son sencillos de realizar e incluyen un número reducido de preguntas que evalúa la severidad o frecuencia de aparición de los síntomas más comunes.

Existen varios tipos de cuestionarios validados para este fin como son el McMonnies, el cuestionario de OS (DEQ), el cuestionario del índice de la enfermedad de superficie ocular (OSDI), el cuestionario de escala visual analógica de síntomas (VAS), el cuestionario de Schein, el cuestionario CANDEES y el del estudio de salud de la mujer (WHS) entre los más utilizados<sup>212, 267-271</sup>

En España contamos con un cuestionario validado para el estudio de los síntomas de OS desarrollado por los doctores Donate y Benitez del Castillo<sup>272</sup>.

##### *1.2.5.2.1. Cuestionario del Índice de enfermedad de superficie ocular (Ocular Surface Disease Index, OSDI)*

El cuestionario OSDI consta de 12 preguntas que analizan la presencia de síntomas y el impacto de la enfermedad en la vida diaria<sup>269, 273</sup>.

Las doce respuestas obtenidas se puntúan en una escala de 0 a 4, correspondiendo “0” a “Nunca” y 4 a “Siempre”. Los valores de la puntuación total obtenida varían entre 0 (sin sintomatología) y 100 (discapacidad total). De esta forma, los valores más elevados en la puntuación del OSDI se correlacionan con una mayor discapacidad como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 12. Clasificación puntuación OSDI

Puntuación	0-12	13-22	3-32	33-100
Grado de severidad	Normal	Leve	Moderado	Severo

Este cuestionario cuando se utiliza para discriminar sujetos con algún grado de OS, presenta una buena sensibilidad y especificidad (79 y 83% respectivamente). Así mismo presenta una buena repetibilidad y validez<sup>194, 269</sup>.

#### 1.2.5.2.2. Escala analógica visual (*Visual Analogue Scale, VAS*)

La escala analógica visual se emplea para analizar síntomas globales de disconfort ocular que incluyen quemazón, picor, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, sequedad ocular, fotofobia, dolor, sensación de ojo pegado<sup>274</sup>.

Para ello se el paciente debe completar con una marca vertical un cuestionario que presenta una línea horizontal milimetrada para cada síntoma con valores comprendidos entre 0 y 100 donde el valor 0 correspondería a la ausencia de síntomas y 100 a la peor sintomatología imaginable.

Este cuestionario presenta la ventaja de analizar los síntomas de cada ojo por separado lo que podría resultar útil en pacientes que presenten cierto grado de asimetría en el OS (como por ejemplo el secundario a una parálisis facial).

#### 1.2.5.3. Exploración externa

Debe comenzarse la exploración del paciente desde el inicio de la visita médica. Es importante llevar a cabo una inspección externa evaluando la morfología y simetría facial y los párpados ya que es frecuente que trastornos tales como la rosácea, la parálisis facial, la presencia de cicatrices retractiles o alteraciones de la posición o dinámica palpebral sean difíciles de evaluar sin realizar un examen externo del paciente, y a menudo se acompañan de OS.

#### 1.2.5.4. Signos biomicroscópicos

Para el estudio de los signos biomicroscópicos de OS es preciso un examen completo de la superficie ocular. Se debe evaluar los párpados y el borde libre (BL), la altura del menisco lagrimal, la valoración de la película lagrimal, el estudio de la conjuntiva bulbar y tarsal y la evaluación de la córnea para identificar los posibles signos asociados a OS.

La conjuntivocalasia se define como la existencia de una conjuntiva bulbar redundante, poco tensa y no edematosa que se interpone entre el globo ocular y el margen palpebral. Es una patología frecuente, que suele ser inferior, bilateral y se relaciona con la edad<sup>275</sup>. No existe una causa definida sobre su etiología. Tanto la teoría degenerativa senil de las fibras elásticas como la colagenolítica por acumulación de enzimas, pueden jugar un papel en su desarrollo. La conjuntivocalasia se asocia a la edad, al uso de LC y a la existencia de patologías inflamatorias de la superficie ocular<sup>276, 277</sup>. Existen diferentes clasificaciones de la conjuntivocalasia, siendo las más empleadas: la LIPCOF (pliegues conjuntivales paralelos) y la de Meller y Tseng.

#### 1.2.5.5. Evaluación del volumen lagrimal.

##### 1.2.5.5.1. Test de Schirmer

La prueba más realizada en la práctica clínica para evaluar la producción lagrimal es el Test de Schirmer. Esta prueba fue descrita por Otto Schirmer en 1903 y mide la producción de lágrima, que se encuentra relacionada con el volumen lagrimal.

Para su realización se aplica una tira de papel estandarizada Wathman nº1 (de 5mm de ancho y 30 mm de longitud) en la unión de del tercio externo y el tercio medio del párpado inferior, manteniéndola durante un periodo de tiempo de 5 minutos. El paciente puede mantener los ojos abiertos o cerrados, y habitualmente la prueba tiene lugar en condiciones de luz mesópicas. Tras los 5 minutos se procede a la extracción de la tira midiendo en mm la porción humectada a partir de pliegue. Estudios recientes plantean la posibilidad de modificar la prueba reduciendo el tiempo de duración y así la incomodidad para el paciente<sup>278, 279</sup>.

El test de Schirmer puede llevarse a cabo sin anestesia (Test de Schirmer tipo 1), tras la estimulación de la mucosa nasal (Test de Schirmer tipo 2) o bien tras el empleo de anestesia (prueba de Jones o test de Schirmer I modificado) que mediría solamente la secreción basal<sup>280</sup>.

Para el test de Schirmer sin anestesia se ha establecido el punto de corte entre 5 y 15 mm según las series<sup>281, 282</sup>. Este prueba presenta una sensibilidad del 25% y una especificidad del 90% estableciendo como punto de corte 5 mm<sup>283</sup>. Algunos autores recomiendan realizarlo con los ojos cerrados para evitar la interferencia de factores ambientales<sup>284</sup>.

#### *1.2.5.5.2. Meniscometría lagrimal*

La altura del menisco lagrimal puede medirse mediante la utilización de una lámpara de hendidura equipada con un ocular graduado, mediante meniscometría especular o bien mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), siendo esta última la que proporciona resultados más reproducibles (OCT)<sup>285-288</sup>.

La altura del menisco lagrimal se encuentra relacionada con el volumen de lagrimal existente en la SO y sus valores normales oscilan entre 0,1 y 0,3mm. Valores menores a 1mm se han relacionado con el diagnóstico de OS aunque estos valores pueden variar en función de la técnica empleada para realizar la medición. La sensibilidad diagnóstica de esta prueba es del 93% y la especificidad del 67% cuando el punto de corte se establece en  $\leq 0,35\text{mm}$  mm<sup>283, 289-291</sup>.

Existen otros test que permiten evaluar el volumen lagrimal como son el hilo rojo fenol, el test de aclaramiento lagrimal, el índice de producción lagrimal, la meniscografía capilar o la fluorofotometría lagrimal<sup>292-297</sup>.

#### 1.2.5.6. Evaluación de la estabilidad lagrimal

##### 1.2.5.6.1. Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT)

El tiempo de ruptura lagrimal, más conocido por sus siglas en inglés TBUT (Tear Breakup Time) es el test más empleado para el estudio de la estabilidad de la película lagrimal. Fue descrito en 1969 por Norn y permite evaluar la estabilidad y calidad de la lágrima. Se puede determinar de forma invasiva mediante el empleo de FS (TFBUT) o bien de forma no invasiva (NiBUT).

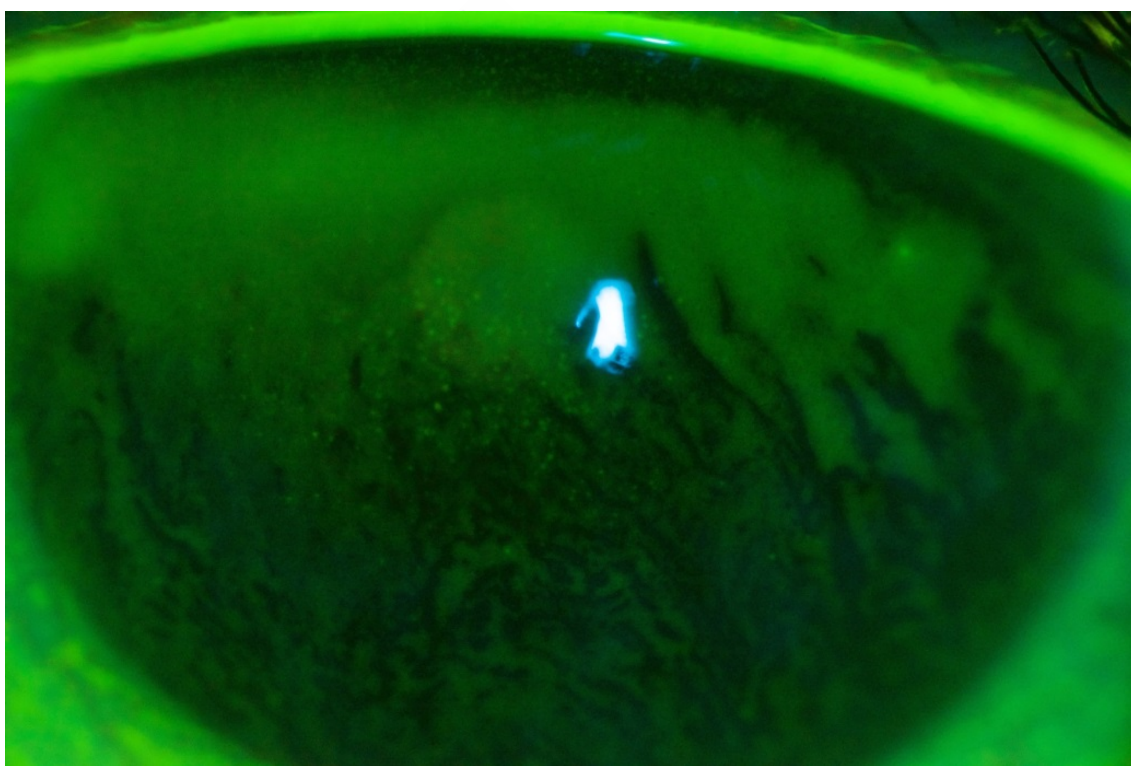


Figura 4. Ruptura de la película lagrimal durante la realización del TBUT

Jonhson et al.<sup>298</sup> observaron un incremento del TBUT al aumentar el volumen de FS aplicado de 1 a 2,7 microlitros. Es por ello que es fundamental para su estandarización el uso de un volumen conocido. Para solucionar estos problemas algunos autores recomiendan la instilación de una cantidad de FS determinada para obtener valores más repetibles siendo recomendable la instilación de 2 $\mu$ l de FS al 2% en el fondo de saco inferior mediante una micropipeta o bien el empleo de tiras impregnadas de FS<sup>283</sup>.

Tras la aplicación del colorante se le debe pedir al paciente que parpadee, sin hacer fuerza, varias veces para que la FS se distribuya en la película lagrimal y a continuación se determina el tiempo que discurre entre el parpadeo y la aparición de la primera isla de desecación en la película lagrimal bajo examen biomicroscópico.

Se han descrito otras técnicas para el estudio del tiempo de ruptura lagrimal que evitan los inconvenientes de la FS<sup>299</sup> como es el tiempo de ruptura no invasivo (más conocido por sus siglas en inglés, NiBUT)<sup>299</sup>.

La medición del NiBUT puede llevarse a cabo mediante diferentes dispositivos como el TearScope (Keeker Ltd, Windsor, UK), topógrafos con medición del NiBUT de forma automatizada o más experimentalmente mediante la realización de aberrometría en tiempo real. El mecanismo de estos dispositivos consiste en proyectar una imagen en la superficie de la córnea y determinar el tiempo que tarda en deformarse tras el parpadeo, utilizando diferentes instrumentos o miras proyectadas.

#### *1.2.5.6.2. Espesor de la capa lipídica lagrimal*

Existen diferentes mecanismos que nos permiten medir el espesor de la capa lipídica de la PL como la observación del patrón interferencial por reflexión especular, la interferometría, la microscopía especular o la reflectometría<sup>300</sup>. Se ha relacionado el espesor de la capa lipídica con el grado de evaporación de la PL. Existen 5 patrones de colores interferenciales en base al espesor denominados red abierta (10-20mm), red cerrada (20-40 mm), fluido (40-80 mm), amorfo (80-90 mm) y coloreado (>de 100mm)<sup>301</sup>.

#### *1.2.5.7. Osmolarimetría lagrimal*

La medición de la osmolaridad de la película PL es un indicador indirecto de la dinámica de la lágrima. Si se produce una baja secreción o una elevada evaporación de la misma se producirá un incremento de la osmolaridad puesto que al haber menor cantidad de disolvente la concentración de solutos aumenta. La osmolaridad de la PL varía en función de la secreción, drenaje, absorción y evaporación de la lágrima<sup>302</sup>.

Existen diferentes mecanismos para el estudio de la osmolaridad lagrimal: osmometría por presión de vapor, determinación del punto de congelación y medida de la conductividad de la lágrima. Este último es el sistema utilizado por el osmómetro más utilizado en la práctica clínica (Tearlab Osmolarity System, TearLab Corporation, San Diego, California, EE.UU.) que necesita una cantidad mínima de lágrima a partir del menisco inferior por microcapilaridad y mediante un chip analiza directamente la osmolaridad a partir de la medida de la impedancia de la muestra.

El valor normal de osmolaridad lagrimal se encuentra comprendido entre 300 y 310 mOsm/L. Valores superiores a 312 mOsm/L son compatibles con el diagnóstico de SOS<sup>283</sup>. En 2008 se realizó un metaanálisis estableciéndose como punto de corte entre sujetos con SOS y sanos en 315,6 mOsm/L<sup>302</sup>. Los valores de sensibilidad y especificidad para esta prueba tienen una gran variación en los distintos estudios<sup>302, 303</sup>.

#### 1.2.5.8. Estudio de las tinciones vitales de la SO

Los colorantes utilizados de forma habitual en la práctica clínica para evaluar la presencia de defectos o daño en la superficie ocular son: la tinción con FS, con verde de lisamina (VL) o rosa de bengala (RB).

La FS es una molécula hidrosoluble que tiñe los espacios intercelulares y permite detectar defectos epiteliales. La tinción se realiza instilando 2 o 3  $\mu$ L de colorante en el fondo de saco conjuntival o con tiras impregnadas de colorante que se aplican en la conjuntiva bulbar. La exploración debe realizarse dos minutos después de la instilación y tras la realización del TBUT. Para ello se empleará una iluminación con luz azul cobalto y un filtro barrera amarillo. El análisis subjetivo permite la evaluación simultánea de córnea y conjuntiva<sup>304</sup>.

La FS se fija a las membranas basales y sirve para observar defectos epiteliales y áreas en las que las estructuras de unión intercelulares están dañadas. La ausencia de tinción indica integridad del epitelio corneal.

El VL es una molécula que no presenta fluorescencia, introduciéndose por Norn su uso como colorante vital en 1973. Se utiliza al 1% y tiñe la mucina y las células epiteliales degeneradas. El patrón de tinción es similar al del RB pero tiene como

ventajas que no produce molestias ni irritación tras la instilación y por otro lado que permite un mayor contraste para la observación de vasos sanguíneos y hemorragias. Para su mejor visualización se recomienda la iluminación con un filtro barrera rojo.

Existen en la práctica habitual varias clasificaciones para cuantificar la tinción en la superficie ocular. Las más empleadas son las del sistema de Van Bijsterveld<sup>305</sup>, el sistema Oxford<sup>306</sup> y la versión estandarizada del NEI/Industry Workshop (sistema CLEK)<sup>192</sup>. El sistema Oxford y CLEK emplean un rango mayor de puntuaciones, permitiendo detectar más estadios diferentes, lo que resulta útil en ensayos clínicos y estudios de investigación. Es conveniente emplear una única escala de graduación para el seguimiento clínico del paciente, pues estas escalas no son intercambiables.

#### 1.2.5.9. Estudio de la sensibilidad corneal (estesiometría)

La sensibilidad corneal se puede valorar al pasar una hebra de algodón sobre la córnea. Para mediciones más exactas se utilizan los estesiómetros, entre los que destaca, por su mayor difusión, el de Cochet Bonet, cuyo mecanismo de actuación consiste en la aplicación de un hilo de nylon monofilamento de 6 cm, a distintas presiones, perpendicularmente sobre diferentes zonas de la superficie ocular. Otros aparatos evitan el contacto directo con la córnea al utilizar aire o gas para realizar estas mediciones (Estesiómetro de Belmonte)<sup>307</sup>.

#### 1.2.5.10. Meibomiometría / Meibomiografía

Esta técnica permite evaluar in vivo la estructura de las glándulas de Meibomio (GM). Para su realización se evierte el párpado, y con ayuda de un transiluminador, se puede ver la estructura de las glándulas a través de la piel. Posteriormente puede realizarse una captura de imagen con un sistema de fotografía o video. Para la clasificación se procede a la evaluación de las glándulas siendo grado 0 (glándulas intactas), grado 1 (destrucción de las GM en menos de la mitad del tarso inferior) o grado 2 (destrucción en más de la mitad de las glándulas del tarso inferior)<sup>194</sup>.

#### 1.2.5.11. Otras pruebas diagnósticas

Existen otras pruebas de gran utilidad en el diagnóstico y control evolutivo del OS como:

- Estudio de la concentración de proteínas lagrimales
- Determinación de mediadores inflamatorios en la PL
- Microscopía confocal
- Citología de impresión
- Biopsia

#### 1.2.6. Tratamiento del ojo seco

El tratamiento del OS es difícil y, en ocasiones, frustrante debido a la cronicidad de la patología. Es fundamentalmente conservador aunque en algunos casos puede ser preciso el empleo de técnicas quirúrgicas.

Es importante identificar los factores ambientales, enfermedades concomitantes o medicaciones asociadas para adoptar medidas generales destinadas a disminuir las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

##### 1.2.6.1. Medidas generales ambientales y educativas

La Higiene palpebral, supresión de medicamentos inhibidores de la secreción lagrimal, si ello es posible, evitar lugares con corrientes de aire y baja humedad, aumentar la tasa de parpadeo, etc.

##### 1.2.6.2. Lubricantes oculares

El primer escalón terapéutico en el tratamiento del OS leve o moderado es el empleo de lubricantes oculares (lágrimas artificiales) que simulan la composición de la lágrima humana. Son soluciones isotónicas o hipotónicas, con electrolitos, surfactantes, tampones y diversos tipos de agentes viscosos y lubricantes. Entre sus propiedades más importantes se encuentran una baja tensión superficial, un pH neutro o ligeramente alcalino y una osmolaridad similar a la lágrima humana<sup>308</sup>. Para aumentar el tiempo de

permanencia en la superficie ocular se han añadido a estas soluciones agentes viscosizantes entre los que encuentran una gran variedad de compuestos naturales, sintéticos y semisintéticos. Los ésteres de celulosa o los carbómeros, con un mayor peso molecular, presentan un tiempo de permanencia en la superficie ocular más prolongado y pueden emplearse como vehículo de diversas medicaciones con el objeto de aumentar la absorción del principio activo. Como principal desventaja, estas sustancias provocan visión borrosa y sensación de pegajosidad en las pestañas.

El ácido hialurónico es el más empleado debido a su buena compatibilidad y propiedades viscoelásticas. El empleo de lágrimas artificiales con ácido hialurónico ha demostrado ser efectivo, mejorando la estabilidad lagrimal, integridad de la superficie ocular y la sintomatología del paciente en múltiples estudios<sup>309</sup>. El empleo de lágrimas artificiales sin conservantes en el tratamiento del OS moderado o severo, ha supuesto un importante avance al evitar el efecto citotóxico de los mismos que agravan la patología. De este modo se ha visto que es más importante la ausencia de los conservantes que el propio agente activo. De elección deben emplearse sin conservantes ya sea en presentación monodosis o bien en dispositivos físicos multidosis con filtros de membrana (ABAK), carentes de aditivos, que garantizan la esterilidad de la presentación<sup>310</sup>.

Existen compuestos que presentan un papel osmoprotector sobre el epitelio de la superficie ocular. Los osmoprotectores son pequeñas moléculas que restauran el volumen celular, estabilizan las funciones proteicas y protegen a las células del estrés producido por la hiperosmolaridad<sup>311</sup>. Moléculas como la L-carnitina, el eritrol o la betaina han mostrado propiedades osmoprotectoras protegiendo frente a la hiperosmolaridad y la inflamación. La carboximetilcelulosa y el hidroxipropil-guar se fijan a esta estructura con una clara predilección por las porciones hidrofóbicas, desprovistas de mucina, en el caso del hidroxipropil-guar<sup>312, 313 314</sup>. La Trehalosa es un disacárido no reducido que ha mostrado ser efectivo, encontrando resultados significativos en las propiedades de este agente formando parte de lágrimas de base salina, de hidroximetilcelulosa y de ácido hialurónico en distintos ensayos clínicos. La combinación de ácido hialurónico y trehalosa aumenta el tiempo de permanencia en la película lagrimal de forma significativa comparado con el AH en separado<sup>315</sup>.

La mayoría de las lágrimas artificiales presentan una base acuosa. El empleo de lubricantes oculares de base lipídica resulta beneficioso en aquellos tipos de OS que cursan con disminución de la capa lipídica lagrimal, aportando los lípidos necesarios para regenerar la capa, lo que produce una mejoría del tiempo de permanencia de la PL sobre la SO, reduciendo la tasa de evaporación y finalmente mejorando los signos y síntomas de OD<sup>316</sup>.

#### 1.2.6.3. Fármacos antiinflamatorios

Basándose en la naturaleza inflamatoria de la enfermedad, se han desarrollado fármacos antiinflamatorios para el tratamiento del OS. Los más utilizados en la práctica clínica habitual son los corticoides y ciclosporina A tópicos y los antibióticos del grupo de las tetraciclinas.

##### 1.2.6.3.1. Corticoides tópicos

Existen múltiples estudios que han mostrado los beneficios clínicos del empleo de corticoides como el loteprednol, la metilprednisolona, fluorometolona y dexametasona en el tratamiento de la inflamación asociada al OS<sup>317</sup>. Los corticoides disminuyen la actividad enzimática de la MMP-9 y de distintas colagenasas, preservando las uniones estrechas del epitelio y disminuyendo la descamación celular. Esto los convierte en potentes antiinflamatorios que han demostrado en diversos estudios reducir tanto los signos como los síntomas de la enfermedad en un corto periodo de tiempo. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios como hipertensión ocular (5%) y catarata subcapsular posterior (10%) cuando se administran de forma prolongada (>3 meses), su uso debe estar limitado a periodos de exacerbación de la enfermedad<sup>318</sup>.

##### 1.2.6.3.2. Ciclosporina A

La Ciclosporina A tópica (CsA) participa en la regulación inmune interfiriendo con la actividad y crecimiento de las células T y previene la pérdida de células epiteliales bloqueando la permeabilidad mitocondrial, presentando un efecto antiinflamatorio que mejora los síntomas y signos del OS.

Byun et al. analizan los beneficios de emplear de forma combinada corticoides y ciclosporina A tópica frente a pacientes tratados solo con ciclosporina al 0,05% observando que se reduce el tiempo entre el inicio del tratamiento y la mejoría de los síntomas, lo que favorece el cumplimiento terapéutico sin añadir efectos secundarios relevantes<sup>319</sup>.

#### *1.2.6.3.3. Tacrólimus*

Existen estudios aislados que han reportado el empleo del tacrólimus con éxito en el tratamiento del OS. El empleo del tacrólimus, debido a su alto coste y mala tolerancia, suele emplearse como medicación de rescate en pacientes con OS severo que no responden al tratamiento con ciclosporina A o que presentan intolerancia a la misma<sup>309</sup>.

#### *1.2.6.3.4. Tetraciclinas y análogos*

Las tetraciclinas y sus análogos (minociclina y doxiciclina) son utilizadas en el tratamiento de patologías que causan OS como son la rosácea, la blefaritis o la meibomitis. Estos fármacos mejoran los signos clínicos del OS gracias a su capacidad antibacteriana, antiinflamatoria y antiangiogénica<sup>320-322</sup>.

#### *1.2.6.4. Derivados hemáticos*

##### *1.2.6.4.1. Suero autólogo*

El suero autólogo contiene diversos factores de crecimiento, fibronectina y vitaminas que ayudan a mantener la integridad de la superficie ocular. Se ha empleado con éxito en el tratamiento de queratitis neurotrófica, defecto epitelial persistente, erosiones corneales recurrentes, queratoconjuntivitis límbica y OS.

Se ha observado en diversos estudios que el empleo de suero autólogo mejora parámetros relacionados con el OS, tales como la citología, TBUT, test de Schirmer, AV y las tinciones corneales. Los pacientes refractarios al tratamiento convencional con lágrimas artificiales pueden beneficiarse de este tratamiento.

#### 1.2.6.4.2. Plasma rico en factores de crecimiento

El plasma rico en factores de crecimiento (Plasma rich in growth factors, PRGF) presenta unas propiedades muy parecidas a las de la lágrima con lo que estimula, de manera segura y eficaz, la regeneración de los tejidos de la superficie ocular, reduciendo la inflamación gracias a su contenido en factores de crecimiento y creando una matriz de fibrina que regula la liberación de moléculas y sirve de soporte para la regeneración del tejido<sup>323</sup>.

#### 1.2.6.5. Ácidos grasos omega-3

El empleo de ácidos grasos omega-3 y sus derivados ha mostrado una disminución en la inflamación y un incremento en la producción lagrimal en pacientes con OS. Así mismo podrían tener algún efecto en la neuroregeneración de la superficie ocular<sup>324</sup>.

Hay estudios que concluyen que en los pacientes usuarios de LC, los omega-3 mejoran la sintomatología de OS y la tolerancia a las LC<sup>325</sup>.

#### 1.2.6.6. Otros tratamientos

Otras alternativas para tratar el OS son:

- Membrana amniótica
- Oclusión puntal inferior y superior
- Tarsorrafia lateral y medial
- LC esclerales
- Terapia con luz pulsada
- Terapia termodinámica palpebral
- Neuroestimulación de la glándula lagrimal
- Secretagogos como la pilocarpina o diquafosol
- Autotrasplante de glándula salivar

### 1.2.7 Impacto económico del ojo seco

El OS cursa con irritación, sequedad, picor, fatiga ocular y distorsión visual fluctuante. Estos síntomas pueden producir un importante impacto sobre la calidad de vida en pacientes que presentan disconfort o problemas visuales durante tiempo prolongado. El OS se ha asociado a una carga económica para los pacientes, para los sistemas de salud, y para la sociedad como resultado de los costes médicos directos relacionados con las consultas médicas, los tratamientos farmacológicos, los tratamientos quirúrgicos y los costes indirectos asociados a la pérdida de días de trabajo y productividad<sup>326</sup>.

Clegg et al.<sup>327</sup> evaluó en un estudio de revisión y a partir de una selección randomizada de oftalmólogos, el coste anual de la atención oftalmológica obteniendo un resultado de entre 0,27 millones de dólares en Francia y 1,10 millones de dólares en Reino Unido. Esta estimación incluye el coste de las visitas al especialista, las pruebas diagnósticas, las intervenciones farmacológicas y quirúrgicas, presentando diferencias según el país. Así el mayor coste en Alemania y Reino Unido deriva de la prescripción farmacológica, en Italia de las pruebas diagnósticas y, en Francia y España, de las visitas al especialista.

A pesar de la gran prevalencia de esta enfermedad los estudios sobre coste y calidad de vida son escasos y limitados. La información publicada revela un importante impacto negativo en la calidad de vida a nivel psicológico, funcional y físico en estos pacientes. Además en OS supone un importante carga económica de la cual la mayor parte de la misma los suponen los costes indirectos, sin embargo se precisan un mayor número de estudios ya que la mayoría de los resultados publicados proceden de Estados Unidos, donde el sistema sanitario difiere bastante de los modelos europeos



# JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

UNIVERSIDADE  
DE SANTIAGO  
DE COMPOSTELA



## 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. Justificación

Como se ha comentado con anterioridad, el QC y el OS son enfermedades de origen multifactorial. En ambos casos se conoce que factores genéticos, patologías sistémicas y factores ambientales, juegan un papel importante en la fisiopatología, si bien es cierto, que su mecanismo etiopatogénico no es del todo conocido.

Los estudios realizados sobre QC muestran que a nivel histológico se producen alteraciones en todas las capas corneales sin conocer en la actualidad como estos cambios influyen en la lágrima y la superficie ocular. Trabajos recientes ponen de manifiesto la importancia de la sensibilidad corneal en su patogenia, considerándola una patología con un importante componente neurotrófico. El mecanismo reflejo de producción lagrimal requiere de la integridad de las estructuras que lo forman: superficie ocular, inervación corneal y glándulas lagrimales. La alteración de cualquiera de estas estructuras puede dar lugar a la aparición de OS. Zabala et al.<sup>328</sup> realizan un estudio para evaluar la sensibilidad corneal en pacientes con QC encontrando una disminución de la sensibilidad (35%) con respecto al grupo control, esta disminución es mayor en sujetos usuarios de LC. Estos resultados coinciden con los publicados por Dogru et al.<sup>329</sup> en 2003 y por Mandathara et al.<sup>330</sup> en 2016 donde encuentran, además de una disminución de la sensibilidad corneal en los pacientes con QC, una relación con su severidad. Dienes et al.<sup>307</sup> realizan un estudio donde emplean el estesiómetro de Belmonte (no contacto) para evaluar la sensibilidad corneal, encontrando diferencias estadísticamente significativas al aplicar estímulos mecánicos, químicos y térmicos en pacientes con QC con respecto al grupo control.

Realizando una búsqueda bibliográfica hemos encontrado ocho trabajos en los que se estudian síntomas o signos compatibles con OS en pacientes con QC. Se trata de estudios pequeños con menos de 40 pacientes, y en algunos casos carecen de grupo control, donde han observado que los pacientes con QC presentan reducción en los

valores del test de Schirmer, alteraciones en el TBUT y presencia de tinción en la superficie ocular<sup>329-332</sup>. La mayoría de estos trabajos analizan la sensibilidad corneal y su relación con la presencia de síntomas y signos de OS. De ellos, solamente tres mencionan de forma específica la posible relación entre el QC y el OS.

La asociación de OS al QC puede aumentar la distorsión visual y las aberraciones ópticas en estos pacientes. El conocimiento del OS asociado al QC es fundamental y puede ayudar a explicar la patogénesis de este trastorno.

Los estudios más recientes y la experiencia clínica acumulada en los últimos años, muestran la importancia de la inflamación<sup>54, 333</sup> y la sensibilidad corneal<sup>307, 330, 331</sup> en la patogenia y progresión del QC. La etiología del QC permanece incierta, aunque se ha visto la relación de factores genéticos, bioquímicos y biomecánicos implicados en el desarrollo de esta patología.

Recientemente se cuestiona la naturaleza no inflamatoria del QC, al detectarse una cuantía, no despreciable, de mediadores inflamatorios en la superficie ocular de estos pacientes. Ciertos estudios han mostrado también que la sensibilidad corneal puede jugar, igualmente, un papel fundamental en el desarrollo y progresión del QC<sup>307, 330, 331</sup>.

En la práctica clínica nos encontramos a menudo con pacientes con QC que refieren, además de las alteraciones visuales típicas de esta patología, síntomas inespecíficos. También detectamos con frecuencia trastornos comunes al OS y una superficie ocular alterada, sin relación aparente con esta ectasia corneal, que se traduce en una mayor positividad en las pruebas utilizadas para valorar la función lagrimal y el epitelio de la superficie ocular.

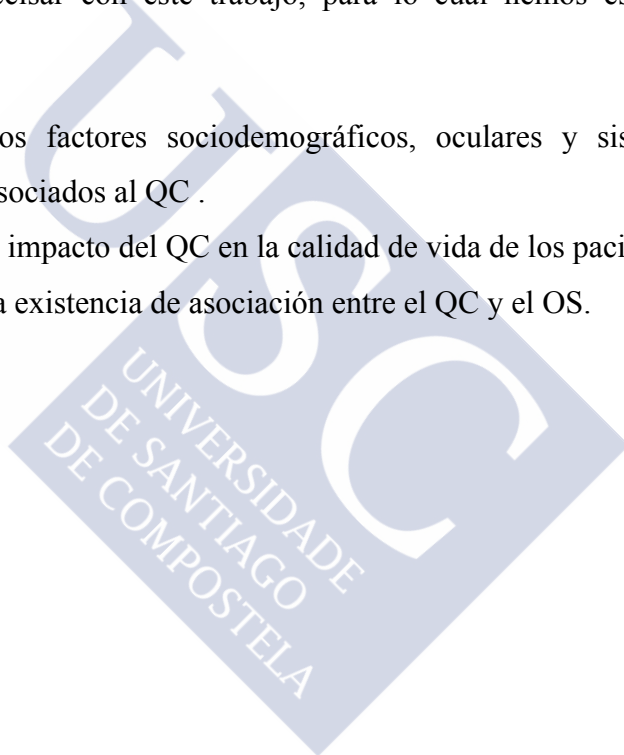
La presencia de enfermedades concomitantes, que frecuentemente se asocian al QC, como la alergia ambiental y la atopia, asociadas a un incremento en el frotamiento ocular y al uso de LC, favorecen la inflamación en la superficie ocular de estos pacientes.

## 2.2. Hipótesis y objetivos

No sabemos cómo los factores de riesgo del QC, insuficientemente estudiados hasta el momento, podrían estar relacionados con los asociados al desarrollo del OS, pero parece posible que exista una relación entre ambas alteraciones oculares. Asimismo, aunque tampoco se conoce cómo afectaría esta supuesta asociación a la vida cotidiana de los pacientes, creemos que el impacto del QC en la calidad de vida va más allá del impacto de la falta de visión que se asocia a esta enfermedad.

Son precisamente estos supuestos, que constituyen la base de nuestra hipótesis, los que pretendemos precisar con este trabajo, para lo cual hemos establecido los siguientes objetivos:

1. Analizar los factores sociodemográficos, oculares y sistémicos más comunes asociados al QC .
2. Calcular el impacto del QC en la calidad de vida de los pacientes afectos.
3. Verificar la existencia de asociación entre el QC y el OS.





# MATERIAL Y MÉTODOS

---





### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio epidemiológico de casos y controles.

#### 3.2. METODOLOGÍA

Para la obtención de los datos del estudio, se realizó, a cada sujeto, un examen oftalmológico completo. Para el diagnóstico de QC se aplicaron los criterios de Rabinowitz a partir de los hallazgos biomicroscópicos y topográficos. La subclasificación de los sujetos del grupo de QC se realizó en base a su severidad, empleando para ello, la clasificación de Amsler-Krumeich.

Toda la información registrada fue recogida por un único investigador experimentado, perteneciente a la Unidad de Córnea y Superficie Ocular del Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Se le explicaron al paciente las características del estudio y, una vez firmado el consentimiento informado, se le realizó la exploración oftalmológica en 2 visitas.

Los datos recogidos y pruebas realizadas fueron los siguientes (anexo 1):

1. Registro de datos demográficos, enfermedades sistémicas y oculares y consumo de fármacos
2. Cumplimentación de cuestionarios de calidad de vida y de sintomatología de OS
3. AV, biomicroscopía, exploración de GM, TFBUT, Tinciones vitales y exploración del FO
4. Estesiometría corneal y test de Schirmer.

### 3.3. SELECCIÓN Y TAMAÑO MUESTRAL

La inclusión en el grupo de pacientes con QC se realizó de forma consecutiva a partir de individuos con diagnóstico compatible tanto biomicroscópico como topográfico que asistieron a las consultas de la Unidad de Córnea y Superficie Ocular del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Los sujetos del grupo control se reclutaron de forma consecutiva a partir de individuos que realizaron visitas ambulatorias de oftalmología procedentes de las consultas generales del Servicio de Oftalmología del Complejo.

La población analizada pertenece a la Comunidad Autónoma de Galicia y mayoritariamente del área de influencia de la Gestión integrada de Santiago de Compostela- Barbanza, así como participantes procedentes de otras áreas sanitarias de la Comunidad derivados para el diagnóstico o tratamiento en la Unidad de Córnea y Superficie Ocular, como centro de referencia asignado.

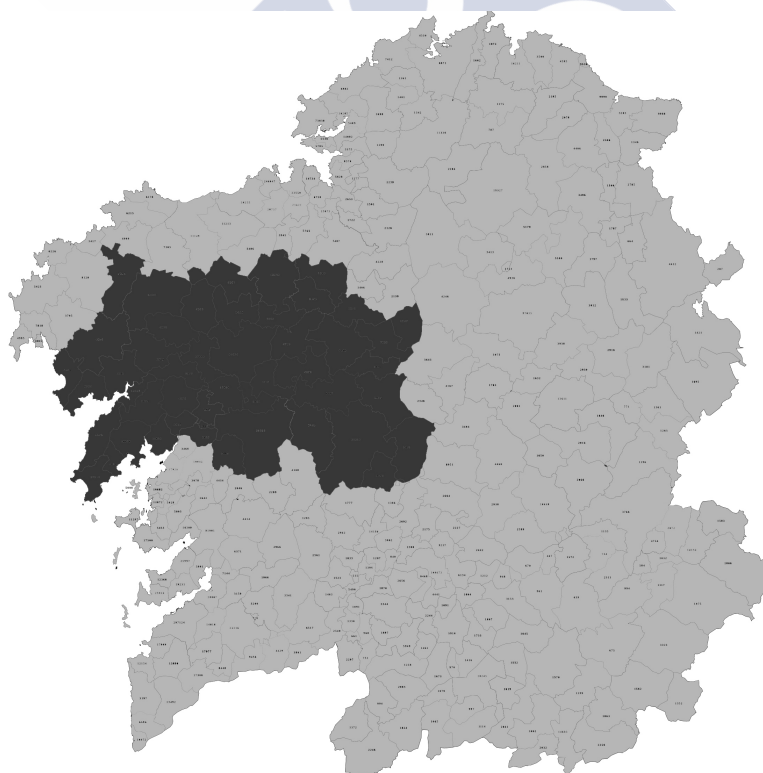


Figura 5. Área Sanitaria de Gestión Integrada Santiago-Barbanza

En este estudio de casos y controles se reclutaron 207 sujetos (120 diagnosticados de QC y 87 con estudio topográfico sin hallazgos de QC) . Este tamaño muestral tiene una potencia del 80% para detectar asociaciones significativas ( $p < 0.05$ ) en ORs superiores a 2, en aquellos casos en los que la prevalencia del factor de riesgo es superior al 15%.

Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron los siguientes:

1. Disponibilidad para participar en el estudio
2. Firma del documento de consentimiento informado
3. Edad comprendida entre 12 y 65 años.

Los criterios de exclusión del estudio fueron:

1. El empleo tratamientos tópicos que contengan cloruro de benzalconio (BAK) u otros productos con toxicidad corneal conocida.
2. El uso de lubricantes oculares en las 4 horas previas a la visita.
3. Estar diagnosticado de alguna de las siguientes afecciones:
  - Patologías corneales: úlceras corneales, erosión corneal recidivante u otras distrofías corneales distintas de QC.
  - Historia de queratitis herpética u otras infecciones corneales.
  - Cuadros de inflamación ocular aguda.
4. Antecedentes de cirugía ocular previa.
5. Haber usado LC en los 7 días previos a la visita.

Para la participación en el estudio los sujetos deben cumplir todos los criterios de inclusión en al menos un ojo. Se excluyeron del análisis estadístico aquellos ojos que cumplan uno o más criterios de exclusión.

### 3.4. VARIABLES ANALIZADAS

#### 3.4.1. Factores sociodemográficos

Para cada una de las variables sociodemográficas se codificaron los valores numéricamente para su posterior tratamiento informático:

- **Edad** (años)
- **Sexo** (Masculino/Femenino)
- **Nivel de estudios:** Se registró el nivel máximo de estudios completado por el sujeto codificándose en 4 categorías:
  1. Sin estudios
  2. Estudios primarios (E.G.B. o E.S.O.)
  3. Estudios secundarios (Bachillerato, B.U.P., F.P. o similar)
  4. Estudios Universitarios
- **Situación laboral:** dedicación laboral de los sujetos pertenecientes al estudio, distinguiendo aquellos que realizaban actividades al aire libre y si los sujetos se encontraban activos o inactivos.
- **Exposición solar:** se evaluó el número de horas al aire libre con exposición solar de cada individuo, registrando el número de horas promedio que el sujeto pasaba al aire libre por motivos laborales o de ocio. La variable se codificó numéricamente en 3 categorías: menor o igual a 4 horas, entre 4 y 8 horas, mayor o igual a 8 horas.
- **Hábitos tóxicos:** preguntamos sobre el consumo de tabaco y la ingesta de bebidas alcohólicas.
  - Consumo de Tabaco. Se emplearon 3 categorías: No fumador, exfumador y fumador. Para ser considerado fumador el individuo tenía que haber consumido 1 o más unidades tabáquicas (cigarrillo, pipa, puros, etc.) al día durante el último mes. Se consideró exfumadores a los sujetos que, habiendo fumado previamente, no habían consumido al menos una unidad tabáquica al día en el último mes.
  - Hábito enólico: Se consideraron 3 categorías: No bebedores, bebedores ocasionales y bebedores habituales. Se clasificaron como bebedores

habituales aquellos sujetos que consumían al menos una bebida alcohólica al día (vaso de vino, cerveza, copa de licor o cóctel) y bebedores ocasionales aquellos que consumían más de una bebida alcohólica a la semana y menos de una al día.

- **Menopausia:** Se registró si la paciente presentaba menopausia y la edad de aparición (años).
- **Uso de PV:** Se evaluó el número de horas al día que el sujeto emplea estos dispositivos clasificándolos en usuarios de corta duración ( $\leq 6$  horas/día) y de larga duración ( $>6$  horas / día).

### 3.4.2. Porte de lentes de contacto

Se registro el tipo lente, el número de horas al día de porte, los años de uso y los días transcurridos desde su última utilización hasta el momento de la exploración.

### 3.4.3. Frotamiento ocular

Se registró si el paciente había presentado frotamiento ocular en los últimos 6 meses codificándose en "frotador" y no "frotador".

### 3.4.4. Enfermedades sistémicas y oculares asociadas

#### 3.4.4.1. Obesidad e índice de masa corporal (IMC)

Se registraron los datos de peso (kg) y talla (cm) a partir de la información procedente de la historia clínica electrónica de atención primaria.

El IMC se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}$$

Se codificó la variable "obesidad" en dos categorías: "No obesos" ( $\text{IMC} < 30$ ) y "obesos" ( $\text{IMC} \geq 30$ ).

#### 3.4.4.2. Antecedentes médicos personales

##### 3.4.4.2.1. *Enfermedades sistémicas*

Se registraron las enfermedades sistémicas que padecía el sujeto con la fecha de diagnóstico inicial de la misma, prestando especial atención a las enfermedades recogidas en el siguiente listado:

- Rosácea
- Alergia ambiental y atopia
- Asma
- Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño (SAOS)
- Diabetes
- Patología tiroidea
- Depresión
- Cardiopatías
- Enfermedades autoinmunes

##### 3.4.4.2.2. *Antecedentes oftalmológicos*

Se realizó una anamnesis completa de los antecedentes oculares del paciente, registrando la fecha de diagnóstico, el ojo/s afectado/s, corrección óptica y los tratamientos oculares, prestando especial atención a patologías tales como la conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica, glaucoma, causticación ocular, conjuntivitis cicatriciales, herpes ocular, o la existencia de cirugías oculares o de los párpados.

Para los pacientes diagnosticados de QC se registró, además, el momento de inicio de los síntomas, la fecha de diagnóstico de la enfermedad y sus tratamientos asociados.

##### 3.4.4.2.3. *Consumo de fármacos*

Se registraron los tratamientos farmacológicos oculares o sistémicos que el paciente estaba tomando en el momento del estudio o en los últimos seis meses previos

al estudio, codificando el nombre farmacológico, el principio activo de la composición, la dosis, la posología y la fecha de inicio del tratamiento y de fin (si fuese aplicable).

### 3.4.5. Topografía corneal

Para la exploración de la topografía corneal se empleó un tomógrafo de Scheimpflug (Pentacam FP1760 de Oculus, Florida, USA), analizando posteriormente los datos procedentes de los mapas de curvatura y elevación anterior y posterior, tales como las lecturas queratométricas en el meridiano más plano (K1) y el más curvo (K2), la queratometría media (Km), la queratometría en el punto más curvo (Kmax), el astigmatismo de la cara anterior corneal (ACA) y el astigmatismo de la cara posterior (ACP) así como la paquimetría en el punto de menor espesor corneal (PME) y el espesor corneal central (CCT).

Para el diagnóstico de QC se emplearon los criterios biomicroscópicos y topográficos de Rabinowitz, determinando la severidad del QC mediante la escala de clasificación de Amsler Krumeich.

### 3.4.6. Agudeza visual

Previamente a toda exploración que precisase el uso de colirios o contacto ocular, se determinó la MAVC para cada ojo, usando una tabla ETDRS (dimensiones 62X65cm) retroiluminada a una distancia de 4 metros, en condiciones mesópicas y mediante la escala logMAR.

Para el cálculo de la AV se empleó la siguiente fórmula:

MAVC logMAR: Valor última línea leída + (N\*x0,02)

- Última línea leída: Línea más baja del ETDRS en la que el paciente es capaz de leer al menos una letra.

- N\*: Número total de letras perdidas (letras leídas incorrectamente o letras no leídas por encima de la línea basal)

### 3.4.7. Cuestionarios de calidad de vida

#### 3.4.7.1. Cuestionario de función visual del National Eye Institute (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI-VFQ-25)

Este cuestionario es una forma abreviada del NEI-VFQ Field Test Version compuesto por 25 preguntas sobre la calidad de vida en relación a la visión (anexo 2).

Este cuestionario se encuentra dividido en 12 subescalas: salud general (1 ítem), visión general (1 ítem), dolor ocular (2 ítems), dificultad para realizar tareas en visión próxima (3 ítems), dificultad para realizar tareas en visión lejana (3 ítems), limitaciones en actividades sociales a causa de la visión (2 ítems), síntomas de salud mental en relación con la visión (4 ítems), dependencia asociada a discapacidad visual (1 ítem), actividades limitadas por la visión (2 ítems), dependencia asociada a limitación visual (3 ítem), limitaciones en la visión de los colores (1 ítem) y limitaciones en la visión periférica (1 ítem). Cada subescala se genera si al menos el paciente ha contestado 1 ítem de la misma. Los ítems perdidos no son evaluados.

Para el cálculo de la puntuación del cuestionario NEI-VFQ-25 se ha realizado un proceso en dos pasos:

1. Recodificación de los valores originales del cuestionario siguiendo las reglas de puntuación mostradas en la tabla 13. Todas las respuestas se puntúan en base a una escala entre 0 y 100, donde 0 correspondería a la menor puntuación y 100 a la puntuación más elevada posible. Así las respuestas suponen un porcentaje, donde la puntuación 50 corresponde al 50% de la máxima puntuación.

Tabla 13. Claves de puntuación: registro de las preguntas NEI-VFQ-25

Numero de pregunta del cuestionario NEI-VFQ-25	Opciones de respuesta del cuestionario	Valor codificado correspondiente
1,3,4,15c	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
2	1	100
	2	80
	3	60
	4	40
	5	20
	6	0
5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,16,16a	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
	6	*
17,18,19,20,21,22,23,24,25	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100

\* La pregunta 15c tiene cuatro respuestas que pueden ampliarse a cinco niveles utilizando la pregunta 15b.

Nota: Si 15b=1, entonces 15 c se debería registrar como "0"

Si 15b=2, entonces 15 c se debería registrar como valor perdido.

Si 15b=3, entonces 15c se debería registrar como valor perdido.

\*\* La respuesta "6" indica que la persona no realiza dicha actividad por diversos problemas de causa no relacionada con la visión. Si el sujeto marca esta opción la pregunta debe codificarse como "valor perdido".

- En un segundo paso, las preguntas pertenecientes a una misma subescala se agrupan para calcular las puntuaciones de cada una de las 12 subescalas, En

la tabla 14 se muestra como cada pregunta forma parte de su determinada subescala. Las preguntas contestadas en blanco (datos perdidos) no se han tenido en cuenta para calcular las puntuaciones en cada escala. Por lo tanto, las puntuaciones representan el promedio de todos los ítems en la subescala que el encuestado respondió.

**Tabla 14. Cálculo de medias para generar las escalas de la NEI-VFQ-25**

Escala	Número de preguntas	Preguntas para promediar (tras ser codificadas por la Tabla 13)
Salud general	1	1
Visión general	1	2
Dolor ocular	2	4,19
Actividades que requieren visión próxima	3	5,6,7
Actividades que requieren visión de lejos	3	8,9,14
Visión específica en relación con:		
Funcionamiento social	2	11,13
Salud mental	4	3,21,22,25
Actividades limitadas por la visión	2	17,18
Dependencia	3	20,23,24
Conducción	3	15c, 16, 16a
Visión de colores	1	12
Visión periférica	1	10

Para calcular la puntuación total compuesta para el VFQ-25, simplemente se promediaron las puntuaciones de las diferentes subescalas orientadas a la visión, excluyendo la pregunta de salud general. Al promediar las puntuaciones de la subescala en lugar de los ítems individuales, se asignó un peso igual a cada una de las subescalas, mientras que el promedio de los ítems daría más peso a las escalas con más preguntas.

#### 3.4.7.2. EuroQol-5D (EQ-5)

Se le entregó al sujeto una versión en castellano del cuestionario EQ-5 para su lectura, interpretación y cumplimentación (Anexo 3).

El propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) y luego en una escala analógica visual (EVA) de evaluación más general. El sistema descriptivo contiene 5 dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión).

En esta parte del cuestionario el individuo debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud en cada una de las preguntas, refiriéndose al mismo día en el que el paciente completa el cuestionario. Cada uno de los valores se codifica en 1 si la opción de respuesta es "sin problemas"; con 2 si la opción es "algunos o problemas moderados"; y con un 3 si la opción de respuesta es "problemas graves".

La combinación de los valores de todas las dimensiones genera un número de 5 dígitos que se emplea como perfil.

La segunda parte del EQ-5 es una EVA milimetrada que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella el individuo debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en el día de hoy.

#### **3.4.8. Cuestionarios de evaluación de síntomas**

A todos los pacientes participantes en el estudio se les administraron dos cuestionarios, que debían ser completados por el paciente, para evaluar los síntomas de OS.

### 3.4.8.1. Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (Ocular Surface Disease Index, OSDI)

Se entregó al paciente la versión en castellano del cuestionario OSDI (anexo 4) para evaluar los síntomas de OS. El cuestionario fue cubierto por el paciente a partir de unas instrucciones básicas que le dio el investigador.

El cuestionario OSDI consta de 12 preguntas que evalúan la presencia de síntomas en la semana previa a la realización del test y están graduadas en una escala de 0 a 4, correspondiendo “0” a “Nunca” y 4 a “Siempre”. El valor “no aplicable (N/A)” se registró en aquellos pacientes que no realizasen la actividad o no estuviesen expuestos la semana anterior.

A partir de cada respuesta individual se determinó el valor total del cuestionario OSDI que se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$OSDI = \frac{(Suma\ de\ los\ valores\ de\ cada\ pregunta\ respondidas) \times 25}{(Total\ de\ preguntas\ respondidas)}$$

Los valores varían entre 0 (sin sintomatología ) y 100 (sintomatología máxima). De esta forma, los valores más elevados en la puntuación del OSDI se relacionan con una mayor discapacidad como se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 15. Tabla de puntuación OSDI**

Puntuación OSDI	0-12	13-22	23-32	33-100
Grado de severidad	Normal	Leve	Moderado	Severo

### 3.4.8.2. Escala visual analógica (Visual Analogue Scale, VAS)

Se entregó al paciente la versión en castellano del cuestionario para ser completado durante la visita (anexo 5). Este cuestionario evalúa los síntomas de OS (quemazón/hormigueo, picor, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, sequedad ocular, fotofobia, dolor y sensación de ojo pegado) de forma independiente en cada ojo. El paciente evaluó de 0 a 100 cada uno de los síntomas realizando una marca vertical

sobre la barra horizontal indicando el nivel de severidad de cada síntoma. Posteriormente se procedió al cálculo de cada valor (en mm) empleando una regla milimetrada.

El valor 0 mm, que equivale al 0%, se corresponde con la ausencia de síntomas y el valor 100 mm, que equivale al 100%, correspondería a la máxima severidad. Posteriormente se calculó un valor global de VAS para cada ojo a partir de la media aritmética de cada una de las puntuaciones procedentes de los síntomas de cada ojo.

#### **3.4.9. Exploración biomicroscópica**

Se llevó a cabo un completo examen oftalmológico mediante la exploración en lámpara de hendidura a 16x (Topcon DC3, Japan), buscando signos relacionados con QC y OS.

Se evaluó y registro la presencia de los siguientes signos según la estructura anatómica:

- Exploración palpebral: Evaluación del estado de los puntos lagrimales (normales, epitelizados o evertidos) y la existencia de malposiciones palpebrales (ectropión/entropión), hiperlaxitud palpebral, proptosis, dermatocalasia, lagofthalmos, presencia de fenómeno de Bell o existencia de lesiones palpebrales como chalaziones.
- Exploración de la PL: Presencia de detritus, lípidos anormales o espuma en la película lagrimal.
- Exploración conjuntival: Borrado de surcos lacunares, presencia de cicatrices subtarsales, simblefaron, hiperemia, quémosis, papilas, folículos o concreciones calcáreas. También se registró la presencia pterigium o pinguécula.
- Exploración corneal: Presencia de nervios corneales prominentes, estrías de Vogt, anillo de Fleischer, hidrops corneal, nódulos subepiteliales, neovascularización corneal, leucomas o queratopatía en banda.
- Exploración de iris, cámara anterior y cristalino: Presencia de inflamación en cámara anterior, anomalías del iris y opacidad de cristalino.

### 3.4.10. Evaluación de la conjuntivocalasia

Se evaluó la conjuntivocalasia mediante el estudio de la existencia de pliegues conjuntivales paralelos (conocido por sus siglas en inglés, LIPCOF). Los LIPCOF se evalúan en el área perpendicular al limbo nasal y temporal de la conjuntiva bulbar en la zona de unión con párpado inferior (LIPCOF nasal y temporal respectivamente).

El examen en LH se realizó con una magnificación 16x, proyectando el haz luminoso de la lámpara sobre el limbo (Figura 6a), desplazándola posteriormente hacia abajo hasta alcanzar el borde palpebral (Figura 6b) y aumentando la magnificación a 27x (Figura 6c) para proceder a la clasificación. A continuación se gira el haz de la lámpara de hendidura paralela al borde libre para obtener una mejor visualización (Figura 6d).

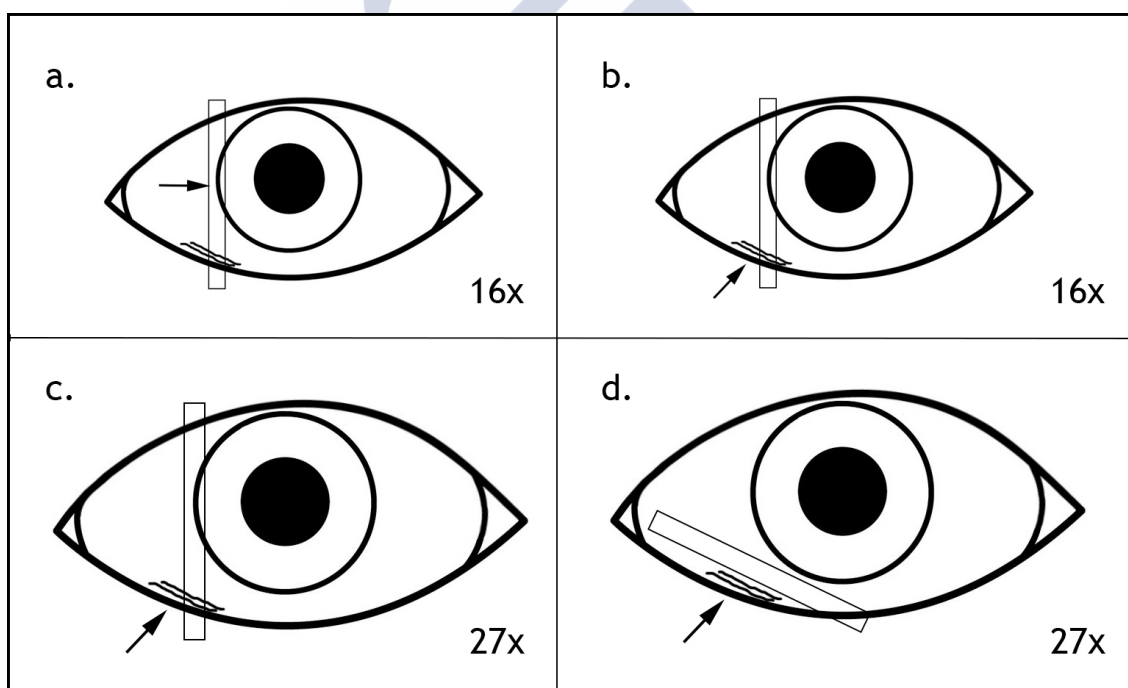


Figura 6. Exploración de la conjuntivocalasia.

Es importante distinguir entre los micropliegues (Figura 7a), con espesores menores a 0,01mm, y los LIPCOF (Figura 7b), que son paralelos al borde libre y su espesor es de al menos 0,08 mm (la mitad del espesor de un menisco lagrimal normal).

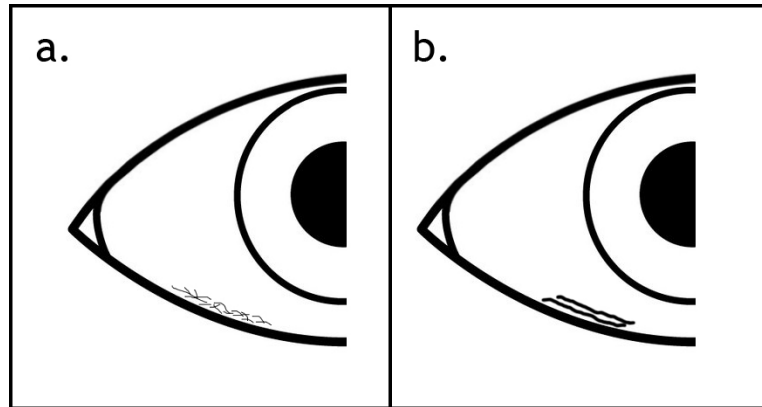


Figura 7. Diagnóstico diferencial conjuntivocalasia.

A continuación se presenta en la siguiente tabla la escala optimizada empleada para la clasificación de la LIPCOF:

Tabla 16. Puntuación escala LIPCOF

Puntuación escala LIPCOF	
Sin pliegues conjuntivales	0
Un pliegue paralelo claro y permanente	1
Dos pliegues claros y permanentes (normalmente de altura <0,2mm)	2
Más de dos pliegues claros y permanentes (normalmente de altura >0,2mm)	3

Se calculó de la puntuación de LIPCOF como la suma de los valores obtenidos a nivel nasal y temporal.

#### 3.4.11. Estudio del borde libre palpebral y glándulas de Meibomio

Se exploró el borde libre palpebral, evaluando los siguientes signos:

- Pestañas: presencia de madarosis, triquiasis, collarettes o costras y la aglutinación de las pestañas.
- Borde libre palpebral:
  - Contorno: Redondeado o irregular

- Superficie: Presencia de eccema, hiperemia, edema, teleangiectasias o atrofia.
- Unión cutáneo-mucosa: Desplazamiento anterior o posterior de la línea de Marx y presencia de puentes interglandulares.
- Orificios glandulares: taponados (capping), elevados (plugging), estenosados, dilatados o exposición del conducto distal.
- Estudio de los acinos glandulares incompletos: morfología y cantidad de acinos glandulares presentes a nivel palpebral mediante estudio fotográfico por retroiluminación.
  - 0 Ninguno acino glandular
  - 1 <25% de acinos glandulares
  - 2 <50% de acinos glandulares
  - 3 <75% de acinos glandulares
  - 4 <100% de acinos glandulares
- Expresión glandular: esta exploración se realizó tras las tinciones vitales ejerciendo presión sobre el BLP contra el globo durante 5-10 segundos. Para ello se empleó un bastoncillo de algodón con el fin de comprobar la expresibilidad y calidad de la secreción glandular. Se evaluaron un total de 16 glándulas ubicadas en la zona central del BLP superior (8 centrales superiores) e inferior (8 centrales inferiores) mediante biomicroscopía con una magnificación 16x.
- Expresibilidad: número de glándulas secretoras tras ejercer la presión.
  - 0 > 75% de las glándulas son permeables
  - 1 25-75% de las glándulas son permeables
  - 2 < 25% de las glándulas son permeables
  - 3 Ninguna glándula es permeable
- Calidad del sebo: coloración y consistencia de la secreción.
  - 0 Clara
  - 1 Turbia
  - 2 Turbia y granular
  - 3 Cerosa

### **3.4.12. Tiempo de ruptura de la película lagrimal**

El TBUT se calcula determinado el tiempo que tarda la lágrima en romper sobre la superficie de la córnea. Para el cálculo del TFBUT se instilaron en el fondo de saco inferior y con una micropipeta (Acura 825, SOCOREX, Lausanne, Switzerland), 5 $\mu$ l de una solución de FS al 0,5%, sin conservantes y en monodosis (SERB, Excelvision, France). Para la correcta distribución de la FS sobre la superficie corneal se le pidió al paciente que realizase varios parpadeos suavemente sin apretar los ojos. Se realizó la lectura a los 30 segundos de instilar la FS para conseguir la máxima fluorescencia,.

Se realizó una evaluación en LH con magnificación 10x bajo una iluminación con la luz azul cobalto y el empleo de un filtro amarillo Kodak Wratten #12 para una mejor visualización.

El examinador evaluó la integridad de la PL y registró el tiempo que tarda en aparecer la primera laguna de desecación (espacios claros en la película lagrimal) desde el momento en el que se produce la apertura ocular tras el último parpadeo. Se realizaron tres medidas del TFBUT para cada ojo, mediante su registro con un cronómetro manual, y se calculó la media aritmética de las tres mediciones (tiempo de ruptura lagrimal medio, TFBUTm para cada ojo.

### **3.4.13. Estudio de las tinciones vitales**

#### **3.4.13.1. Tinción con fluoresceína:**

La tinción corneal con FS se evaluó tras la medición del TFBUT, tres minutos después de la instilación de FS, para asegurarse que la tinción no difunda al estroma y dificulte la visualización de pequeños defectos epiteliales.

Se realizó un examen biomicroscópico (16x) de la tinción con FS bajo una iluminación con la luz azul cobalto y usando un filtro de barrera amarillo Kodak Wratten#12 para mejorar la visualización de la tinción.

Para el análisis, se empleó la escala de Oxford (escala ordinal de 6 puntos) con puntuaciones entre 0 y 5, donde la puntuación 0 correspondería a la ausencia de tinción.

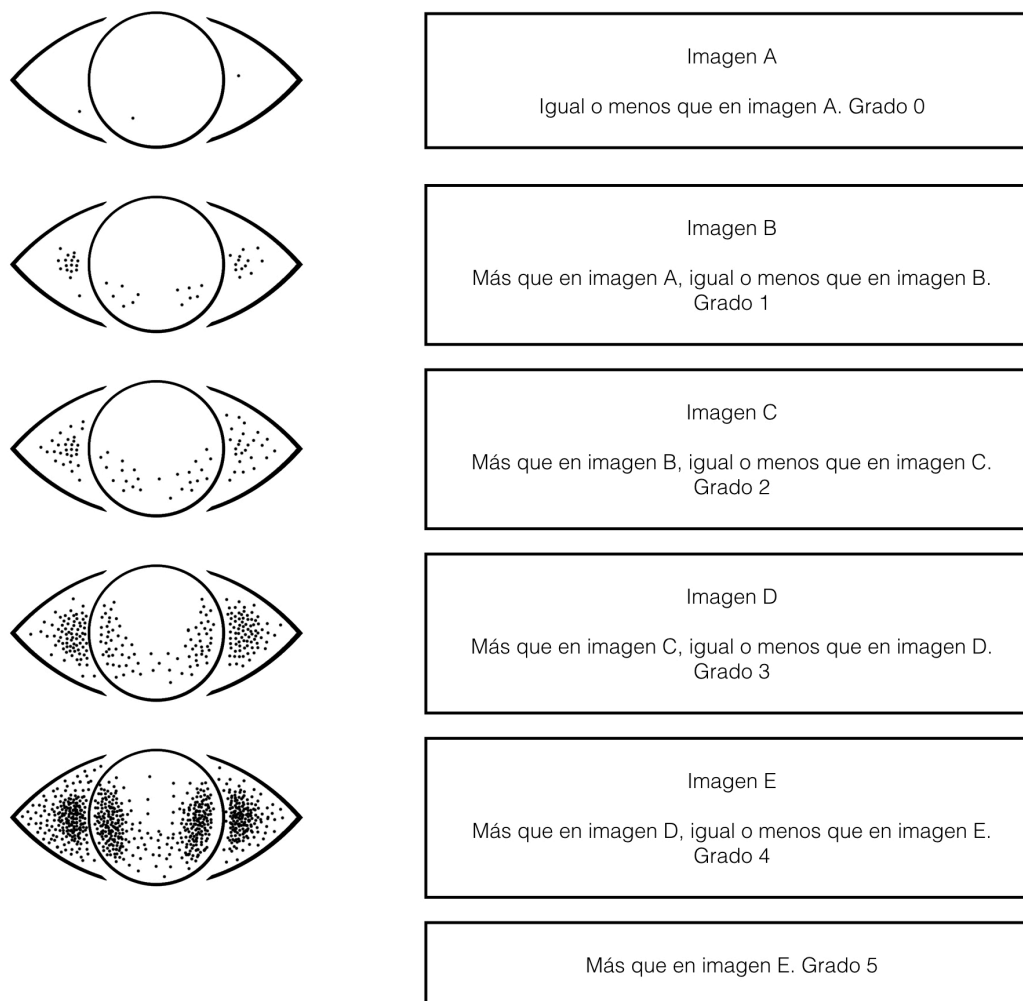


Figura 8. Esquema Oxford.

#### 3.4.13.2. Tinción con verde de lisamina (VL)

Para evaluar la tinción con VL empleamos las tiras Green Glo® (HUB Pharmaceuticals, USA) que presentan una longitud de 60 mm y 7 mm de ancho. Las tiras se componen de un papel absorbente (Whatman #1) impregnadas en 1,5mg de colorante.

La instilación de VL se realizó 5 minutos después de la instilación de FS. Se analizó la TVL bajo exploración biomicroscópica (16x) 2-3 minutos después de instilar el colorante.

Se determinó el grado de tinción conjuntival utilizando la escala de Van Bijsterveld, que divide la superficie ocular en tres áreas las cuales cada una de las cuales puede presentar una graduación de 0 a 3.

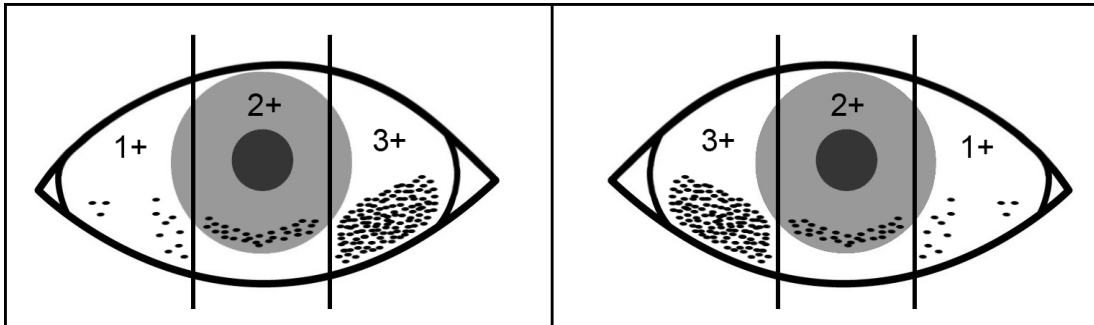


Figura 9. Escala Van Bijsterveld.

#### 3.4.14. Determinación de la epiteliopatía en limpiaparabrisas

Para la exploración biomicroscópica (16x) de la epiteliopatía en limpiaparabrisas (Lid wiper epitheliopathy, LWE) se empleó luz blanca con iluminación difusa. Se evaluó la tinción a nivel de la línea cutáneo-mucosa que delimita la unión entre la piel y la conjuntiva tarsal (Línea de Marx) en el párpado superior.

#### 3.4.15. Estudio de la producción lagrimal

El test de Schirmer sin anestesia se realizó en una segunda visita en una habitación con iluminación tenue

Para el test se insertó una tira (Tear Flo® , HIB pharmaceuticals, USA) de 5 mm de ancho por 35 mm de longitud fabricada en papel Whatman n 41 en el tercio externo de la conjuntiva bulbar inferior, dejando que se impregnase de lágrima durante 5 minutos. Transcurrido ese tiempo se retiró del ojo y se midió la longitud (en mm) de tira humedecida por la lágrima.

#### 3.4.16. Estesiometría ocular

La sensibilidad de la córnea central se evaluó mediante el estesiómetro de Cochet-Bonnet que presenta un filamento de nylon de 0,08 mm de diámetro. Se

instruyó al sujeto para que mirase a un objeto lejano mientras se le aproximaba lentamente el extremo del filamento hasta que contactase con el centro de la córnea de forma perpendicular a la superficie y se observase un ligero incurvamiento del mismo. Inicialmente, se ajustó la longitud del filamento a 6mm y posteriormente se fue reduciendo la longitud a intervalos de 2,5mm.

Para cada longitud, se repitió el procedimiento 3 veces hasta que el sujeto indicase que había notado el filamento. El valor de la sensibilidad corneal se determinó como aquel con mayor longitud (en mm) que el paciente había notado.

### 3.5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se consideraron sintomáticos de OS aquellos sujetos cuya puntuación en el cuestionario OSDI fue mayor de 12 puntos.

Se consideraron signo de la enfermedad de OS al obtenerse en las pruebas y en al menos un ojo, los siguientes valores:

- Test de Schirmer menor o igual a 10mm.
- TFBUT menor o igual a 10 segundos
- Tinción con FS mayor a un punto (escala de Oxford)
- Tinción con VL mayor o igual a 3 puntos (escala van Bijsterveld)

Se diagnosticó de DGM a aquellos individuos que presentasen en al menos un ojo uno o más de los siguientes criterios<sup>259</sup>:

- Ausencia de secreción o presencia de secreción viscosa o cerosa tras la expresión en 2 o más orificios.
- Presencia de dos o más teleangiectasias en el BLP
- Orificios glandulares elevados (plugging) en 2 o más orificios glandulares.

Los pacientes con diagnóstico de DGM se clasificaron en:

- DGM hipersecretora: Criterios de DGM y > 25 % de GM exprimibles
- DGM obstructiva o hiposecretora: Criterios de DGM y <25% de GM exprimibles

### 3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio, cuyo protocolo se elaboró conforme a las directrices de la Unión Europea y la legislación española vigente, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (CEIC Galicia, España) (anexo 6).

Todos los investigadores cumplieron los principios éticos en investigación en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki (WMA, 2008).

Para la participación en el estudio todos los individuos firmaron el consentimiento informado (anexo 7) en castellano o en gallego, en el cual se les explicaba la naturaleza y el procedimiento de esta investigación, así como los posibles riesgos de su participación.

Los individuos menores de edad ( $\geq 12$  años y  $<$  de 18 años) fueron incluidos en el estudio tras proveer el consentimiento informado del menor maduro adaptado para la edad del paciente. Así mismo se obtuvo también el consentimiento de los padres y/o tutores legales (anexo 8).

Ambos consentimientos informados fueron confeccionados según las pautas marcadas en el artículo 10 de la Ley General de Sanidad de 1986.

Se le dio al paciente la oportunidad de plantear preguntas al investigador y se le indicó el carácter voluntario de la participación en el estudio, proporcionándosele información de contacto de las personas pertinentes en caso que surgiesen preguntas o inquietudes durante el estudio. También se informó al sujeto que su no participación no repercutiría de ninguna forma en su atención médica.

Se conservó una copia original firmada del consentimiento por el investigador y se le entregó la otra copia al paciente.

### 3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se creó una base de datos con el software Microsoft Excel 15.13.3 para Mac (Microsoft 2015). Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS v20 (SPSS, Inc, Chicago,IL, IBM Corp) para Mac.

Se utilizaron diferentes técnicas estadísticas para el análisis en función de la variable analizada.

En un primer análisis se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad de la distribución. Se utilizaron técnicas paramétricas para analizar aquellos valores que cumplían criterios de normalidad en su distribución. En las variables cualitativas u ordinales se empleó la prueba estadística de la Chi-cuadrado y en las variables cuantitativas la prueba estadística de la t-student para muestras independientes.

Para el análisis de aquellas variables que no cumplían criterios de normalidad en su distribución se emplearon pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney).

Para valorar la correlación entre variables continuas se empleó el coeficiente de correlación de Spearman y para evaluar la concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas se utilizó el coeficiente Kappa. Landis y Koch<sup>334</sup> propusieron unos márgenes para valorar el grado de concordancia en función de este índice: insignificante (0-0,2), bajo (0,2-0,4), moderado (0,4-0,6), bueno (0,6-0,8) y excelente (0,8-1) .

Se empleó la regresión logística en el análisis multivariante para analizar la asociación entre la presencia de QC y las diferentes variables estudiadas (alergia, atopia, frotamiento ocular, etc.).

Los resultados cualitativos fueron expresados en valores absolutos y porcentajes, y los cuantitativos se expresaron en media  $\pm$  desviación estándar, o en mediana y rango intercuartílico (P25-P75) .

Se aceptó como nivel de significación estadística  $p < 0,05$ .

# RESULTADOS

---





## 4. RESULTADOS

### 4.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

En el análisis se incluyeron 207 sujetos: 120 pacientes con diagnóstico de QC y 87 sujetos en el grupo control. En el grupo de QC se incluyeron 65 varones (54,2%) y 55 mujeres (45,8%) mientras que en el grupo control 31 varones (35,6%) y 56 mujeres (64,4%).

Ambos grupos presentaron edades medias similares,  $35,2 \pm 11,3$  en el grupo de QC frente a  $36,9 \pm 14,2$  en el grupo control, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.372$ ).

Si clasificamos a los individuos que componen cada grupo en 2 cohortes de edad (<40 años y  $\geq 40$  años) obtenemos que el número de sujetos con edad  $\geq 40$  años en el grupo de QC fue de 38 (31,4%) y en el grupo control 38 sujetos (43,7%).

En la tabla 17 se muestran los datos sociodemográficos más representativos estudiados en ambos grupos:

Tabla 17. Características sociodemográficas.

	Queratocono N (%)	Control N(%)	P
<b>Nivel de estudios</b>			
Estudios primarios	48 (40,0)	22 (25,3)	0,025
Estudios secundarios	45 (58,4)	32 (36,8)	
Estudios universitarios	27 (22,5)	33 (37,9)	
<b>Exposición solar</b>			
< 4 horas	35 (29,2)	40 (46,0)	0,059
4-8 horas	56 (46,7)	28 (32,2)	
> 8 horas	29 (24,2)	19 (21,8)	
<b>Consumo de alcohol</b>			
No bebedor	79 (65,8)	51 (58,6)	0,557
Bebedor ocasional	37 (30,8)	33 (37,9)	
Bebedor habitual	4 (3,3)	3 (3,4)	
<b>Consumo de Tabaco</b>			
No fumador	87 (72,5)	70 (80,5)	0,286
Exfumador	6 (5)	5 (5,7)	
Fumador	27 (22,5)	12 (13,8)	
Menopausia <sup>+</sup>	8 (14,5)	14 (25)	0,126
<b>Uso de PV</b>			
No usuario	29 (24,2)	18 (20,7)	0,413
Usuario < 6 horas al día	47 (39,2)	35 (40,2)	
Usuario > 6 horas al día	44 (21,3)	34 (39,1)	

<sup>+</sup>Datos referidos al total de mujeres en cada grupo.

Al analizar el nivel de estudios ajustado por edad y sexo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,238$ ).

## 4.2. CARACTERÍSTICAS TOPOGRÁFICAS Y SEVERIDAD DEL QC

Con respecto a la severidad, según la clasificación de Amsler Krumeich, presentamos 174 ojos sin QC (42,2%) que forman el grupo control, 126 ojos grado 1 (30,4%), 40 ojos grado 2 (9,7%), 19 ojos grado 3 (4,6%) y 20 ojos grado 4 (4,8%). Se excluyeron los siguientes casos en el análisis por estar intervenidos quirúrgicamente: 18 ojos intervenidos de segmentos intracorneales (4,3%), 11 ojos intervenidos de queratoplastia (2,7%), 3 ojos intervenidos de CXL (0,7%), 2 ojo intervenido de ICRS+ CXL (0,4%) y un ojo intervenido de epikeratoplastia (0,2%) (tabla 18).

Tabla 18. Parámetros topográficos analizados.

	Queratocono media±SD (rango)	Control media±SD (rango)	p
K1	46,2±5,3 (36,90-78,0)	42,9±1,4 (39,30-46,60)	0,000
K2	49,4±6,0 (37,9-80,8)	43,9±1,6 (39,8-53,0)	0,000
Km	47,8±5,5 (40,5-79,4)	43,4±1,4 (39,5- 47,1)	0,000
ACA	3,3±2,1 (0,0-9,4)	0,9±0,7 (0,0-4,0)	0,000
ACP	0,8±0,8 (0,0-7,3)	0,4±0,3 (0-1,9)	0,000
KM	55,1±9,0 (41,5-96,4)	44,5±1,5 (40,2-48,5)	0,000
ECC	485±52 (176-618)	551±38 (424-634)	0,000
PME	463±64 (127-649)	545±38 (413-664)	0,000

K1: valor queratométrico en meridiano más plano. K2: valor queratométrico en meridiano más curvo. Km: valor queratométrico medio. ACA: astigmatismo de la cara anterior. ACP: astigmatismo de la cara posterior. PME: Paquimetría en punto de menor espesor corneal. CCT: espesor corneal central.

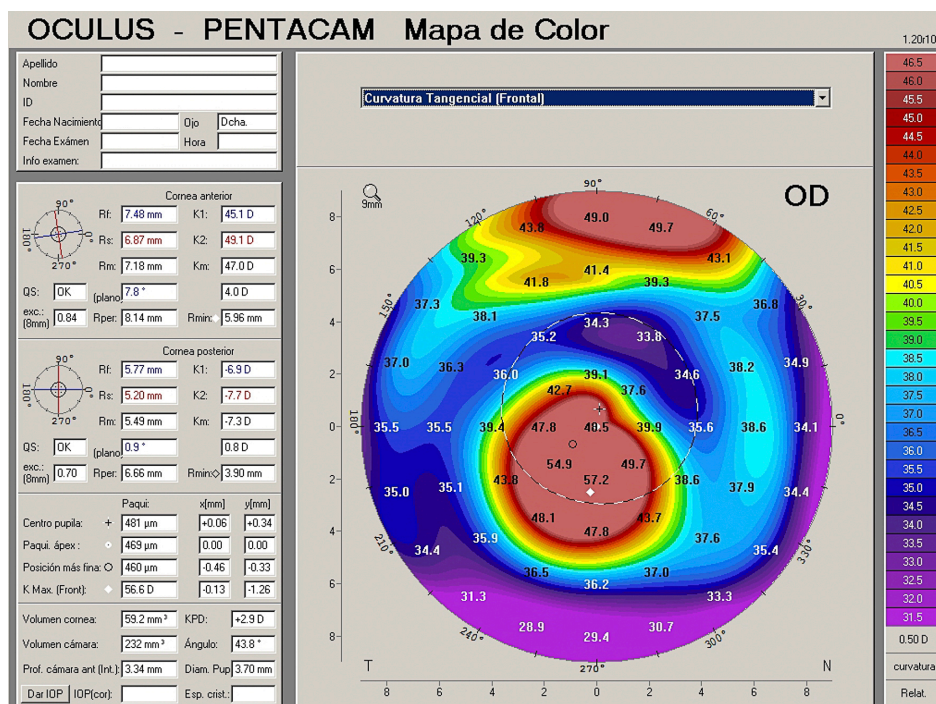


Figura 10. Mapa tangencial de topografía corneal realizada con Oculus Pentacam

### 4.3. USO DE LENTES DE CONTACTO

En el grupo de pacientes con QC, 50 sujetos eran usuarios de LC (41,7%) frente a 23 sujetos del grupo control (26,4%), encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,027$ ). El 100% de los sujetos del grupo control eran usuarios de LC en ambos ojos, mientras que en el grupo de pacientes con QC, 39 sujetos presentaban una adaptación bilateral (78%) y 11 sujetos (22%) unilateral. ( $p=0,010$ ).

En la tabla 19 se muestra el tipo de lentes adaptadas en cada grupo (datos mostrados por cada ojo analizado).

Tabla 19. Tipo de LC adaptada.

	Queratocono N (%)	Control N (%)
Silicona-hidrogel	27 (30,3)	46 (100)
Rígidas permeables a los gases	33 (37,2)	0 (0,0)
Híbridas	25 (28,1)	0 (0,0)
Esclerales	2 (2,2)	0 (0,0)
Piggy-back	2 (2,2)	0 (0,0)

No existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,119$ ) en el número de horas de uso de las LC entre ambos grupos, utilizándolas menos de 6 horas al día la mayoría de los sujetos (41,5% en el grupo con QC frente al 63,6% del grupo control), siendo pocos los individuos en ambos grupos los que realizan un porte mayor de 6 horas al día de las mismas (22,0% en el grupo con QC frente al 4,5% en el grupo control).

La antigüedad de uso de las LC en el grupo de QC fue de  $7,9 \pm 8,2$  años frente a  $8,6 \pm 5,9$  años en el grupo control, no hallándose diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0,756$ ).

#### 4.4. FROTAMIENTO OCULAR

En el grupo de QC presentaban frotamiento ocular 78 sujetos (65%) y en el grupo control 34 sujetos (39,1%), encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,000$ ).

#### 4.5. ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y OCULARES ASOCIADAS

En la tabla 20 se muestra la frecuencia de aparición para cada grupo de las enfermedades sistémicas estudiadas, valorando su asociación con la presencia de QC.

Tabla 20. Patologías sistémicas y su relación con el QC.

	Queratocono N (%)	Control N (%)	OR (IC 95%)	p
Obesidad (IMC $\geq$ 30)	23 (19,2)	10 (11,5)	1,9 (0,8-4,2)	0,178
SAOS	2 (1,7)	1 (1,1)	1,5 (0,1-16,8)	0,742
Enfermedades cutáneas	26 (21,7)	12 (14,0)	1,7 (0,8-3,6)	0,203
Rosácea	8 (6,7)	1 (1,1)	6,1 (0,8-50,0)	0,082
Atopia	15 (12,5)	4 (4,6)	2,96(0,9-9,3)	0,056
Alergia ambiental	51 (42,5)	12 (13,8)	4,6 (2,3-9,4)	0,000*
Diabetes	6 (5)	9 (10,3)	0,4 (0,2-1,3)	0,177
Hipertensión arterial	5 (4,2)	5 (5,7)	0,7 (0,2-2,5)	0,745
Hiperreactividad bronquial y asma	23 (19,2)	1 (1,1)	20,4 (2,7-154,2)	0,000*
Cardiopatía	1 (0,8)	3 (3,4)	0,2 (0,1-2,3)	0,313
Depresión	8 (6,7)	7 (8)	0,8 (0,3-2,3)	0,789
Enfermedad autoinmune	3 (2,5)	2 (2,3)	1,1 (0,2-6,7)	0,648

\*Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )

IMC= Índice de masa corporal, SAOS= Síndrome de apnea obstructiva del sueño

La media del IMC en el grupo de pacientes con QC fue de  $27,1 \pm 6,4 \text{ kg/m}^2$  y en el grupo control fue de  $28,4 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$  sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,347$ ).

Hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el QC y la alergia ambiental ( $p=0,000$ ) con una odds ratio de 4,6 (IC 95%=2,3-9,4). Tras realizar un análisis de regresión ajustado por edad y sexo, observamos que la alergia a factores ambientales (ácaros, polen o pelo de animales) de forma aislada es más frecuente en los pacientes con QC que en los individuos control.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre el QC y la presencia de hiperreactividad bronquial y asma ( $p=0,000$ ), de forma que los sujetos con QC

tienen un riesgo 20 veces mayor de padecer hiperreactividad bronquial o asma que los sujetos control (IC 95% 2,7-154,2) .

Analizando otras enfermedades oculares asociadas, hemos encontrado que 37 (30,8%) pacientes con QC frente a 4 (4,6%) sujetos del grupo control estaban diagnosticados de conjuntivitis alérgica existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,000$ ) entre ambos grupos.

La QCA afectaba a 9 pacientes (7,6%) diagnosticados de QC, no existiendo ningún sujeto en el grupo control ( $p=0,011$ ). De los 15 pacientes con QC con afectación cutánea por la atopia, 9 presentaban signos/síntomas de QCA, por el contrario de los 4 sujetos del grupo control ninguno presentaba afectación ocular.

Para evaluar la asociación entre QC y la presencia de frotamiento ocular, alergia, atopia y conjuntivitis alérgica ajustado por edad y sexo, hemos realizado un análisis multivariante encontrando que solo el frotamiento ocular y la conjuntivitis alérgica lo hacen de forma estadísticamente significativa ( $p=0,008$  y  $p=0,016$  respectivamente). No se pudo incluir en el análisis la QCA por no existir sujetos en el grupo control.

#### **4.6. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD**

El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de QC y la participación en el estudio fue de  $7,6 \pm 7,7$  años.

Si estudiamos la relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad (desde el diagnóstico) y el grado de QC, se observa una tendencia a que las formas más severas presenten mayor tiempo de evolución.

La tabla 21 muestra los datos relativos al tiempo de evolución para los diferentes grados de QC.

Tabla 21. Tiempo de evolución de la enfermedad en relación a la severidad del queratocono.

Severidad del queratocono	Tiempo de evolución (años) Mediana (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )
Grado 1	4,0 (1-9)
Grado 2	4,0 (1-15)
Grado 3	4,0 (2-15)
Grado 4	6,50 (3-17)

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de QC en nuestra muestra fue de 27,7 años  $\pm$  10,2 (rango: 12 -54 años). Realizando un subanálisis según el grado, obtenemos los siguientes resultados que se muestran en la tabla 22.

Tabla 22. Edad de diagnóstico de la enfermedad en relación a la severidad del queratocono.

Severidad del queratocono	Edad al diagnóstico (años)
Grado 1	29,4 $\pm$ 11,0
Grado 2	24,7 $\pm$ 8,5
Grado 3	26,0 $\pm$ -8,5
Grado 4	20,4 $\pm$ 11,1

A partir de estos resultados podemos deducir que son los casos más severos los que probablemente debuten en edades más tempranas.

## 4.7. CALIDAD DE VIDA

### 4.7.1. Cuestionario NEI-VFQ-25

Valorando las respuestas obtenidas en el cuestionario NEI-VFQ-25 de calidad de vida en relación a la visión, la puntuación total media en pacientes diagnosticados de QC fue 69,7 $\pm$ 19,5 mientras que en el grupo control fue 89,1 $\pm$ 8,3 ( $p=0.000$ ).

La tabla 23 muestra una comparación de las medias obtenidas en el grupo con QC y en el grupo control para cada una de las subescalas que componen el cuestionario NEI-VFQ-25.

**Tabla 23. Resultados obtenidos en las subescalas del cuestionario NEI-VFQ-25 en función del grupo**

Subescala	Queratocono Media±SD	Control Media±SD	p
Salud general	49,2±25,9	63,5±25,2	0,000
Visión general	60,2±21,0	77,2±22,5	0,000
Dolor ocular	59,27±27,3	80,5±23,2	0,000
Dificultad para realizar tareas en visión próxima	66,6±28,2	84,3±24,5	0,000
Dificultad para realizar tareas que requieran visión lejana	73,4±24,6	91,2±19,1	0,000
Limitaciones en las actividades sociales	81,3±26,0	93,5±19,3	0,000
Síntomas de salud mental	58,0±26,9	87,6±21,4	0,000
Actividades limitadas por la visión	66,4±29,4	87,6±21,4	0,000
Dependencia asociada a discapacidad visual	79,2±28,7	94,4±19,4	0,000
Conducción	50,3±35,6	69,1±36,0	0,000
Visión de los colores	87,7±24,2	94,8±19,5	0,000
Visión periférica	66,42±29,8	92,2±20,3	0,000

En todas las subescalas, excepto en la visión cromática, hemos encontrado un valor particularmente bajo en los pacientes con QC (menor a 10 puntos con respecto al grupo control).

#### 4.7.2 Cuestionario EQ-5D

Los valores obtenidos para cada uno de los ítems que componen el sistema descriptivo del cuestionario EQ-5 aparecen recogidos en las siguientes figuras:

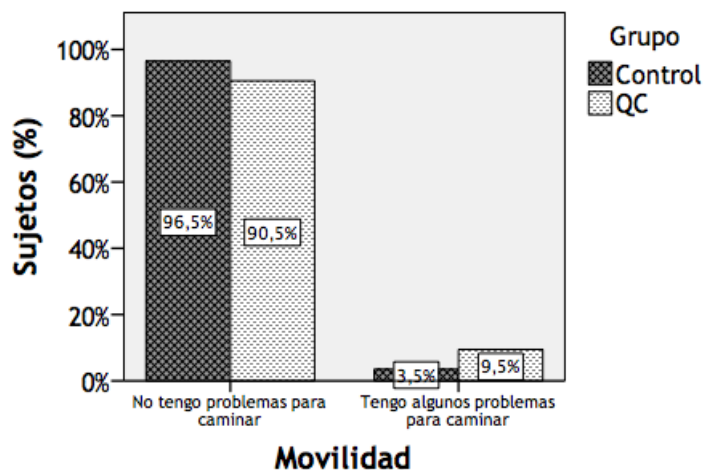


Figura 11. Valor obtenido en el cuestionario EQ-5D referente a la movilidad.

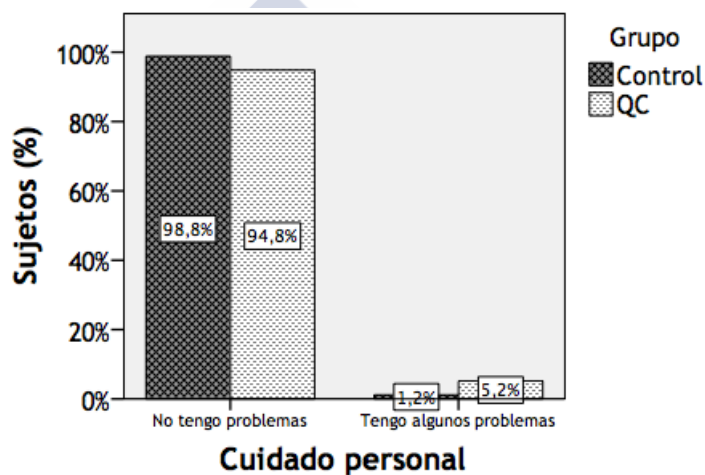


Figura 12. Valor obtenido en el cuestionario EQ-5D referente al cuidado personal

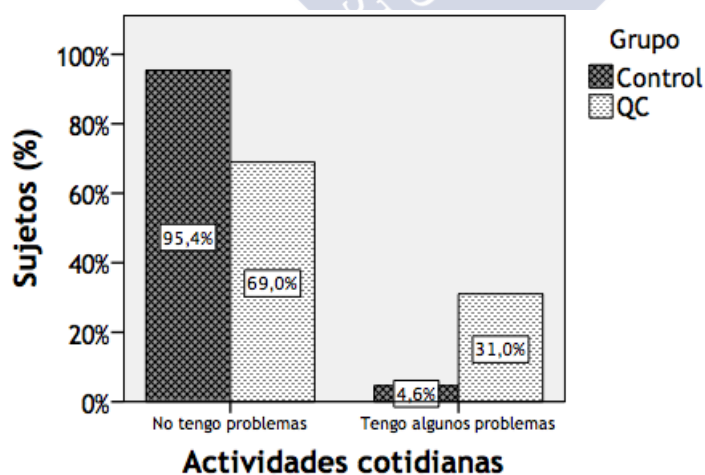


Figura 13. Valor obtenido en el cuestionario EQ-5D referente a la realización de actividades cotidianas

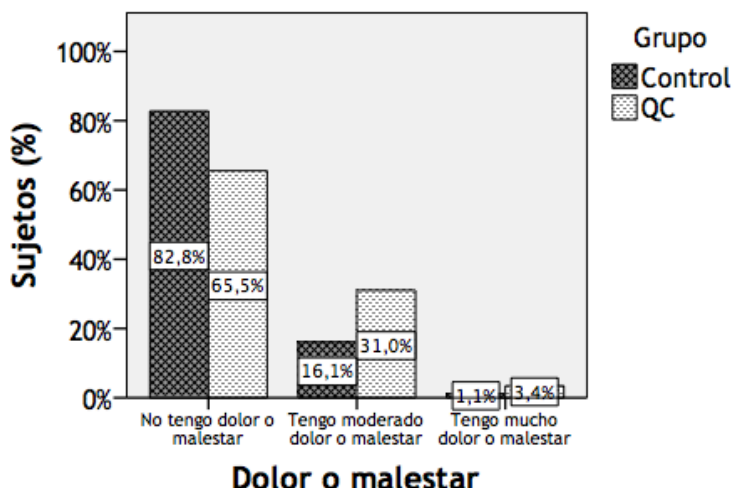


Figura 14. Valor obtenido en el cuestionario EQ-5D referente a la presencia de dolor o malestar

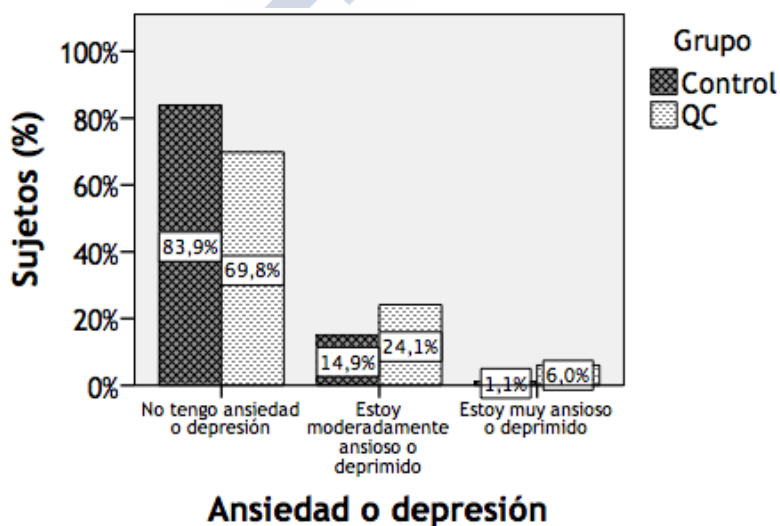


Figura 15. Valor obtenido en el cuestionario EQ-5D referente a la presencia de síntomas de ansiedad o depresión

A partir de los datos obtenidos hemos encontrado que los pacientes con QC refieren un mayor grado de dificultad para realizar actividades cotidianas ( $p=0,000$ )(Figura 13), dolor o malestar ( $p=0,022$ )(Figura 14) y ansiedad o depresión ( $p=0,041$ ) (Figura 20). No hemos encontrado diferencias entre ambos grupos referentes a la movilidad ( $p=0,159$ ) (Figura 11) y al cuidado personal ( $p=0,242$ ) (Figura 12).

El valor medio obtenido para cada grupo en la EVA del cuestionario EQ-5 (Figura 16) que evalúa el estado de salud correspondiente al día de realización del cuestionario muestra un valor de  $77,0 \pm 19,4$  en los sujetos con QC y de  $85,0 \pm 15,5$  en el grupo control ( $p=0,002$ ).

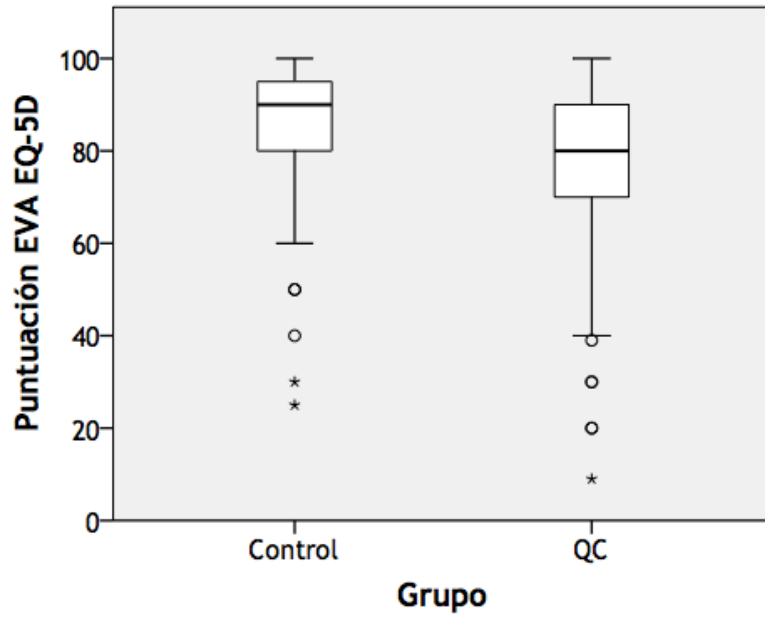


Figura 16. Puntuación obtenida en la escala analógica visual del cuestionario EQ-5D en cada grupo

A partir de los resultados obtenidos de los cuestionarios de calidad de vida se observa que existe una correlación positiva ( $R=0.537$  Spearman) entre la puntuación global del cuestionario NEI-VFQ-25 y el valor en la escala EVA del cuestionario EQ-5 (Figura 17).

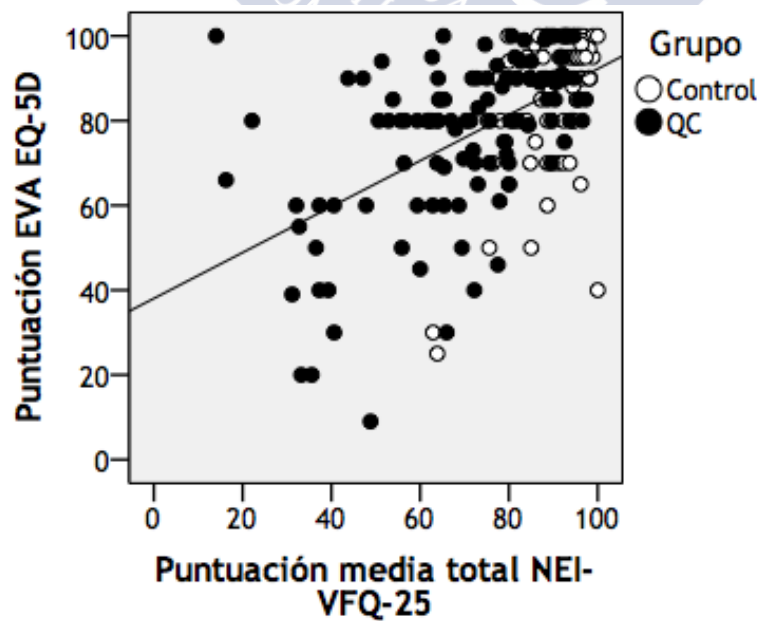


Figura 17. Análisis de correlación entre los cuestionarios NEI-VFQ-25 y el EQ-5D

## 4.8. ESTUDIO DE LOS SÍNTOMAS DE OJO SECO

### 4.8.1. Cuestionario OSDI

La puntuación media obtenida en cuestionario OSDI fue de  $33,4 \pm 25,1$  en el grupo con QC y de  $14,4 \pm 17,0$  puntos en grupo control, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,000$ ) (Figura 18).

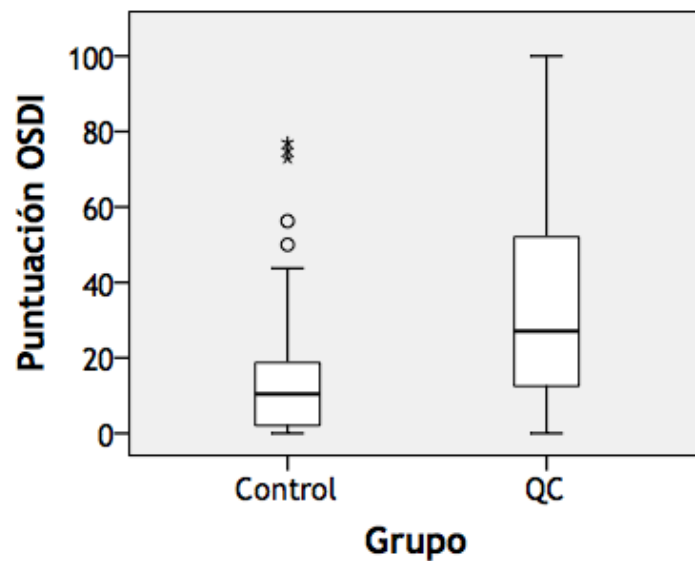


Figura 18. Puntuación media obtenida en el cuestionario OSDI en ambos grupos

El valor medio de la puntuación obtenida en el cuestionario NEI-VFQ-25 se correlaciona de forma estadísticamente significativa con el valor obtenido en el cuestionario OSDI ( $R = -0,775$ ,  $p < 0,000$ ) (Figura 19).

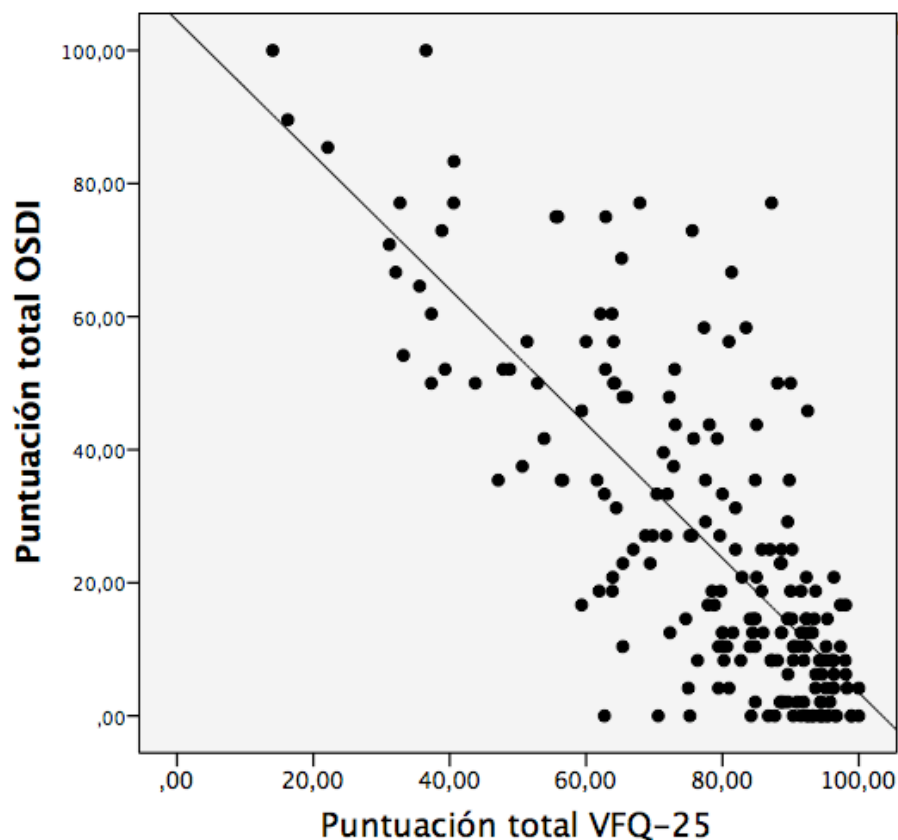


Figura 19. Análisis de correlación entre los valores medios obtenidos en el cuestionario NEI-VFQ-25 y el OSDI

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al estudiar los síntomas de OS realizando un subanálisis por edad (<40 y ≥40 años) en ambos grupos. (Valores grupo QC: 33,4±23,1 Vs. 33,4±29,1; p=0,995 y valores grupo control: 12,1±14,0 Vs. 17,3±20,0; p=0,157)

Al analizar la severidad de los síntomas de OS, en el grupo control 49 sujetos (56,3%) se encontraban asintomáticos, 21 sujetos (24,1%) presentaban síntomas leves, 3 sujetos (3,4%) síntomas moderados y 14 (16,1%) sujetos síntomas severos. Por el contrario en el grupo de pacientes con QC 29 sujetos (24,2%) se encontraban asintomáticos, 21 sujetos (17,5%) presentaban síntomas leves, 15 sujetos (12,5%) síntomas moderados y 55 sujetos (45,8%) síntomas severos encontrándose pues diferencias estadísticamente significativas (p=0,000).

#### 4.8.2. Cuestionario VAS

A partir de los datos obtenidos en el cuestionario VAS, que evalúa los distintos síntomas de OS en cada ojo de forma aislada, hemos obtenido una puntuación media en el valor total de síntomas en el grupo con QC de  $25,4 \pm 20,7$  y de  $7,7 \pm 11,3$  en el grupo control, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,000$ ) (Figura 20).

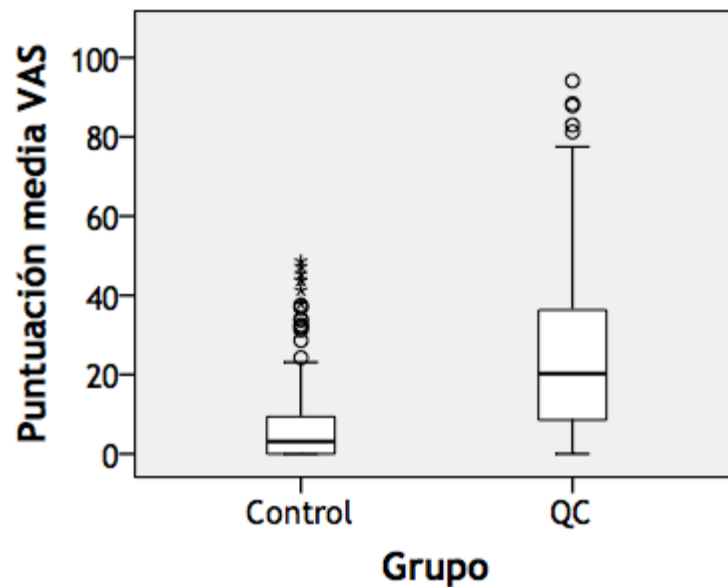


Figura 20. Puntuación media obtenida en el cuestionario VAS en ambos grupos

Si evaluamos el valor medio obtenido en relación a la severidad del QC los resultados obtenidos fueron: grado 1 ( $23,9 \pm 20,4$  puntos), grado 2 ( $24,7 \pm 22,9$  puntos), grado 3 ( $28,7 \pm 18,0$  puntos) y grado 4 ( $31,2 \pm 22,3$  puntos).

Este cuestionario permite analizar la correlación existente entre las respuestas obtenidas para cada síntoma en cada ojo, observándose que en el grupo con QC existe una buena correlación entre las respuestas referidas en ambos ojos ( $R= 0,702$ ,  $p=0,000$ ) (Figura 21).

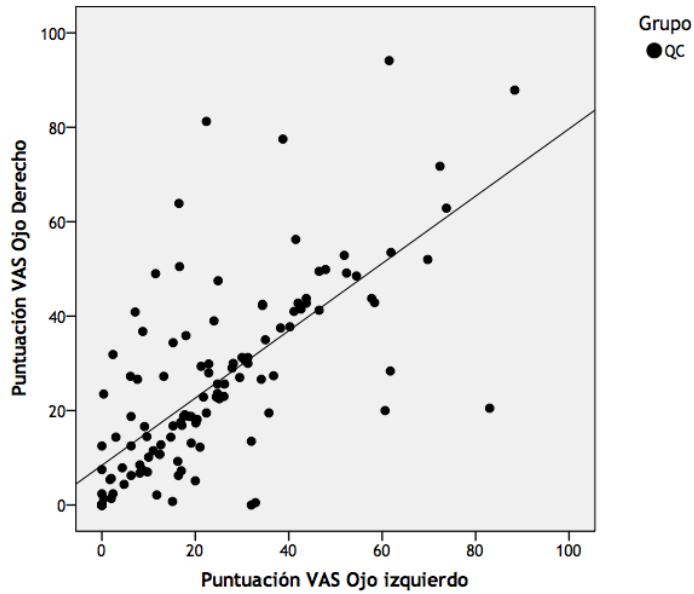


Figura 21. Análisis de correlación entre la puntuación media obtenida en el cuestionario VAS entre ambos ojos.

#### 4.9. AGUDEZA VISUAL

La AV media en el grupo con QC fue de  $0,28 \pm 0,31$  LogMAR, frente a la AV media del grupo de sujetos control que fue de  $0,04 \pm 0,16$  LogMAR (Figura 22).

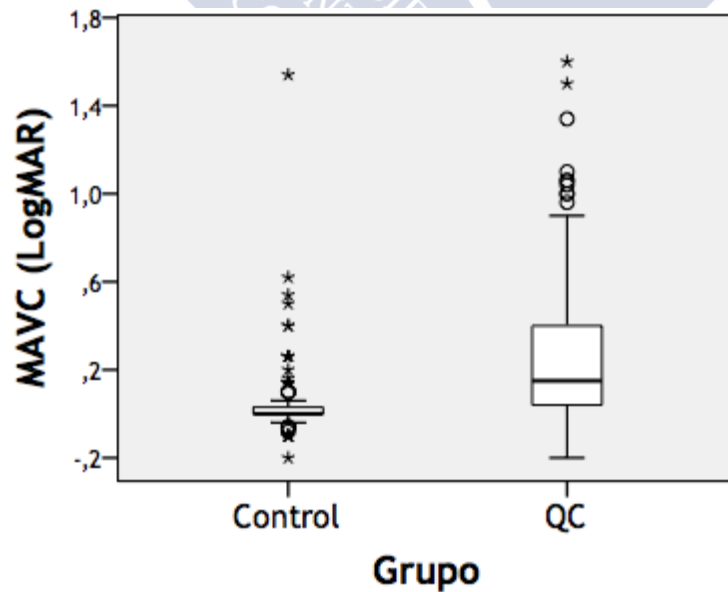


Figura 22. Valores obtenidos en la agudeza visual en ambos grupos

En la figura 23. se muestran los resultados obtenidos entre la AV del mejor ojo y el nivel de calidad de vida, determinado mediante el cuestionario NEI-VFQ-25, observándose que no existe correlación entre estos valores en ambos grupos ( $R=0,129$ ;  $p=0,071$ ).

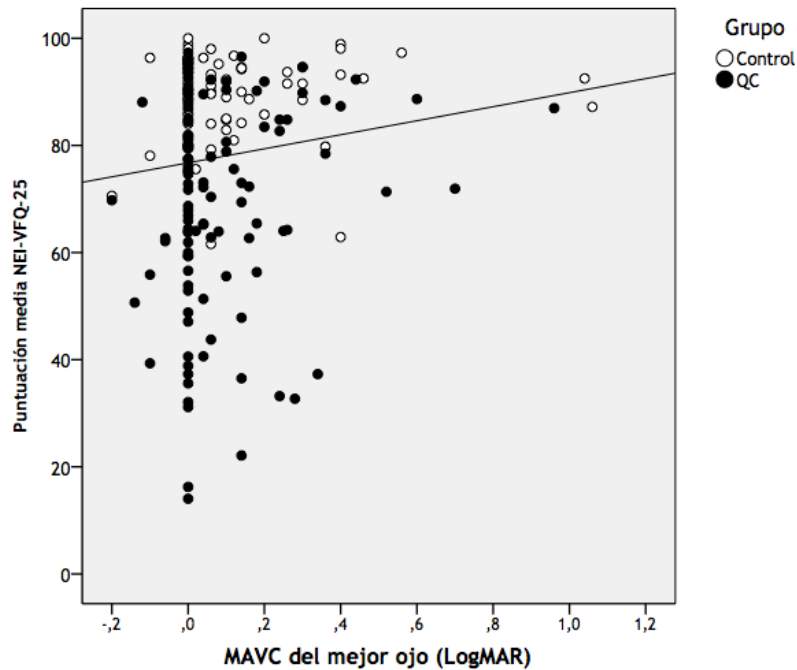


Figura 23. Análisis de correlación entre la AV del mejor ojo y la calidad de vida

#### 4.10. EXPLORACIÓN BIOMICROSCÓPICA

La tabla 24 muestra los datos más relevantes encontrados en la exploración biomicroscópica del segmento anterior (Figura 24).

Tabla 24 Signos biomicroscópicos en ambos grupos

	QC N (%)	Control N (%)	p
<b>Película lagrimal</b>			
Lipídica	21 (17,5)	11(12,6)	0,437
Detritus	20 (16,7)	5 (5,8)	0,029
Espumosa	8 (3,9)	6 (6,9)	1,000

	QC N (%)	Control N (%)	P
<b>Párpado</b>			
Hiperlaxitud	32 (26,7)	1 (1,2)	0,000*
Dermatocalasia	22 (18,3)	7 (8,1)	0,043*
Lagoftalmos	2 (1,7)	0 (0,0)	0,511
<b>Conjuntiva</b>			
Cicatrices conjuntivales	7 (5,8)	0 (0,0)	0,043*
Papilas	91 (75,8)	56 (65,1)	0,118
Folículos	64 (53,3)	22 (25,8)	0,000*
Hiperemia	30 (25,0)	6 (7,0)	0,001*
Edema	3 (2,5)	1(1,1)	0,241
Concreciones cálcicas	8 (6,7)	4 (4,7)	0,764*
Pinguécula	22 (18,5)	19 (22,4)	0,595
<b>Córnea</b>			
Nervios corneales prominentes	76 (63,3)	3 (1,5)	0,000*
Estrías de Vogt	18 (15,0)	0 (0,0)	0,000*
Anillo de Fleischer	52 (44,1)	0 (0,0)	0,000*
Leucoma post hidrops	2 (1,7)	0 (0,0)	0,511
Neovascularización	6 (5,0)	1 (1,2)	0,243
Leucoma de etiología diferente al hidrops	17 (8,3)	1 (0,5)	0,001*
<b>Cristalino</b>			
Catarata	3 (2,5)	3 (3,5)	0,694

\*Valores estadísticamente significativos,  $p < 0,05$



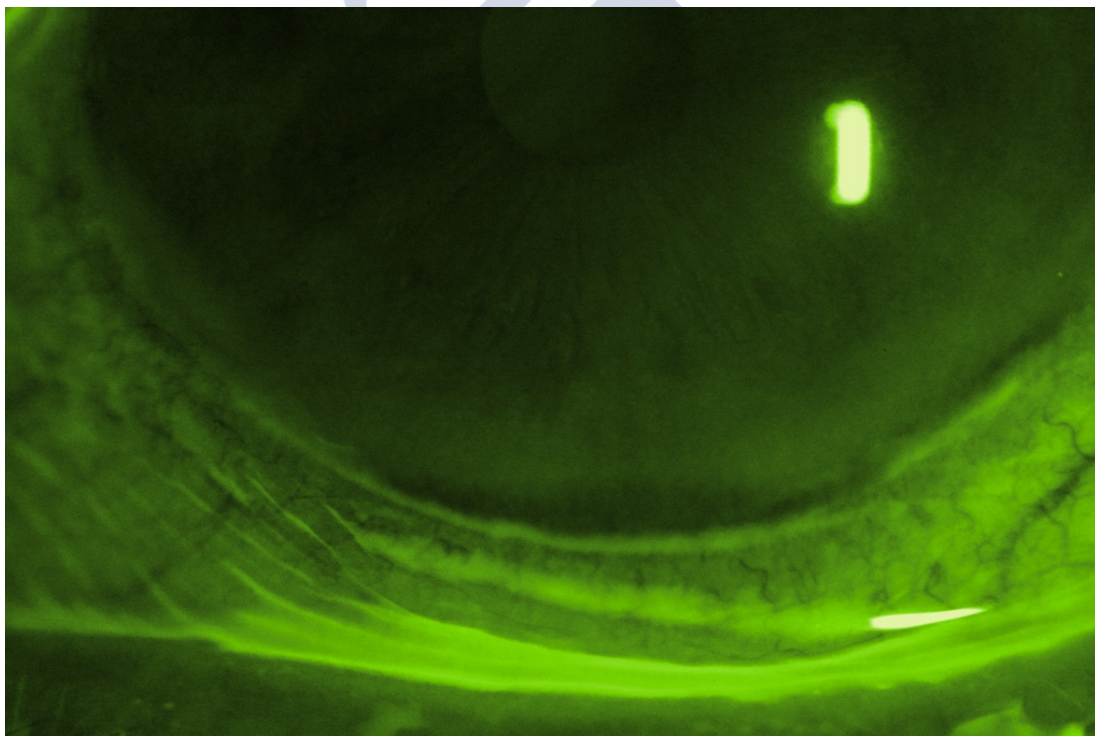
Figura 24. Exploración biomicroscópica. (A) hiperlaxitud palpebral. (B) concreciones cálcicas. (C) papilas en conjuntiva tarsal superior.

### Relación entre hiperlaxitud palpebral y frotamiento

En el grupo con QC hemos encontrado que 78 (65%) pacientes referían frotamiento ocular, de estos 54 (45%) presentaban hiperlaxitud palpebral. En el grupo control, de 34 (39,1%) sujetos con frotamiento solo en 1 (1,2%) se encontró hiperlaxitud palpebral. En ambos casos no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas (Grupo QC;  $p=0,198$  y Grupo control;  $p=0,388$ ).

#### **4.10.1. Conjuntivocalasia**

Hemos encontrado que 74 sujetos (61,7%) del grupo con QC presentan algún grado de conjuntivocalasia frente a 26 sujetos (29,9%) del grupo control, presentando diferencias entre ambos grupos ( $p=0,000$ ) (Figura 25).



**Figura 25. Conjuntivocalasia.**

Si analizamos el ojo con mayor grado de conjuntivocalasia, podemos observar que en el grupo con QC: en 46 pacientes fue grado 0 (38,3%), en 57 pacientes fue grado 1 (47,5%), en 15 pacientes fue grado 2 (12,5%) y en 2 pacientes grado 3 (1,7%)

mientras que en el grupo control, 61 sujetos presentaban grado 0 (70,1%), 23 sujetos grado 1 (26,5%) y 3 sujetos grado 2 (3,4%) obteniéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,000$ ).

#### 4.10.2. Exploración de las glándulas de Meibomio y del borde libre palpebral

La tabla 25 recoge los resultados correspondientes a la exploración de las GM en cada grupo (Figuras 26-27).

Tabla 25 Resultados obtenidos en la exploración de glándulas de Meibomio y del borde libre palpebral

	QC N (%)	Control N (%)	p
<b>Pestañas</b>			
Madarosis	1 (0,8)	0 (0,0)	1,000
Triquiasis	1 (0,8)	0 (0,0)	1,000
Collarettes	9 (7,5)	2 (2,3)	0,126
Costras	9 (7,5)	2 (2,4)	0,127
Aglutinación pestañas	2 (1,7)	3 (1,5)	0,652
Contorno palpebral irregular	5 (4,2)	1 (1,2)	0,404
<b>Superficie BL</b>			
Eczema	10 (8,3)	3 (3,5)	0,245
Hiperemia	15 (12,5)	3 (3,5%)	0,025*
Edema	26 (21,7)	6 (7,0)	0,006*
Teleangiectasias	43 (35,8 )	22 (25,3)	0,130
Atrofia	14 (11,7)	1 (1,2)	0,005*
<b>Unión cutaneomucosa</b>			
Desplazamiento posterior	6 (5,0)	0 (0,0)	0,042*
Puentes interglandulares	3 (2,5)	0 (0,0)	0,267
LWE	56 (62,2 )	19 (22,4)	0,000*

	QC N (%)	Control N (%)	p
<b>Orificios glandulares</b>			
Taponados (capping)	28 (23,3)	13 (14,9)	0,159
Elevados (plugging)	35 (29,2)	26 (17,0)	0,878
Estenosados			
Dilatados	46 (38,3)	5 (5,8)	0,000*
Exposición conducto distal	4 (3,3)	0 (0,0)	0,142
	2 (1,7)	0 (0,0)	0,512
<b>Expresión glandular</b>			
Clara	104 (86,7)	82 (94,2)	
Turbia	12 (10,0)	5 (5,8)	0,236
Turbia y granular	3 (2,5)	0 (0,0)	
Cerosa	1 (0,8)	0 (0,0)	
<b>Glándulas exprimibles</b>			
> 75%	67 (55,8)	63 (73,3)	
25-75%	38 (31,7)	22 (25,6)	0,010*
<25 %	13 (10,8)	1 (1,2)	
Ninguna	2 (1,0)	0 (0,0)	
<b>Porcentaje de acinos glandulares incompletos</b>			
Ninguno	98 (86,0)	84 (98,8)	
< 25%	11 (9,6)	1 (1,2)	
<50%	2 (1,8)	0 (0,0)	0,034*
< 75%	1 (0,5)	0 (0,0)	
<100%	2 (1,8)	0 (0,0)	
*Valores estadísticamente significativos, p<0,05			



Figura 26. Telangiectasias en borde libre palpebral.



Figura 27. Exploración borde libre palpebral. (A) costras. (B) Dilatación de los orificios glandulares. (C) plugging. (D) capping

#### 4.11. TIEMPO DE RUPTURA DE LA PELÍCULA LAGRIMAL

Si comparamos las medias del TFBUT en el grupo con QC ( $8,8 \pm 5,3$ ) y el grupo control ( $11,2 \pm 7,4$ ) podemos observar que el valor medio en el grupo control se encuentra dentro de valores normales, mientras en el grupo con QC se encuentra disminuido, presentando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,007$ ) (Figura 28).

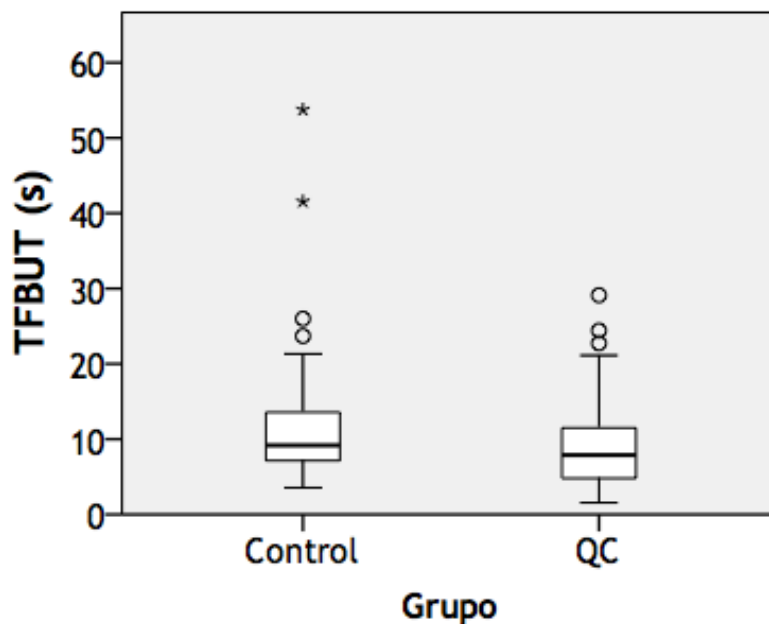


Figura 28. Valores medios del TFBUT en ambos grupos.

Si realizamos una clasificación de los sujetos en TFBUT normal y patológico, encontramos que 72 sujetos con QC (60%) presentan un tiempo de ruptura patológico frente a 38 sujetos del grupo control (43,7%) presentando diferencias significativas ( $p=0,024$ ).

Existe una débil correlación negativa entre el valor del TFBUT y la puntuación media obtenida en la evaluación de la sintomatología (OSDI). ( $R= -0,138$ ;  $p=0,048$ ) (Figura 29).

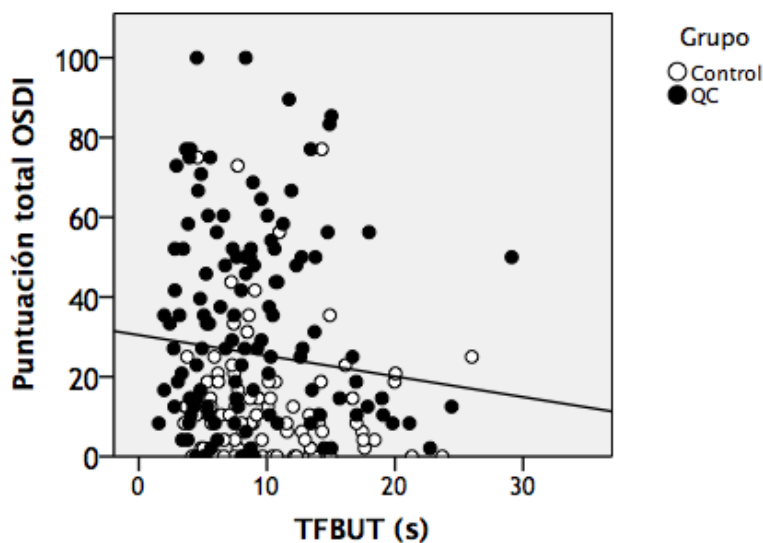


Figura 29. Análisis de correlación entre el TFBUT y la puntuación total OSDI.

El valor medio del TFBUT en los ojos con QC grado 1 fue de  $13,4 \pm 8,54$ , en grado 2 fue  $10,24 \pm 7,35$ , en grado 3 fue  $13,15 \pm 13,25$  y en grado 4 fue de  $8,25 \pm 5,04$  segundos.

#### 4.14. TINCIONES VITALES

##### 4.14.1. Tinción Fluoresceína

Clasificando a los sujetos en función de la ausencia o presencia de tinción con FS: presentaban tinción 38 sujetos (31,7%) con QC frente a 6 sujetos (6,9%) del grupo control, presentando diferencias significativas ( $p=0.000$ ).

Analizando los valores obtenidos en la tinción con FS, la mediana y el rango intercuartílico en el grupo con QC fue 0 (0-1) frente a 0 (0-0) en el grupo control, presentando diferencias significativas ( $p=0.000$ ).

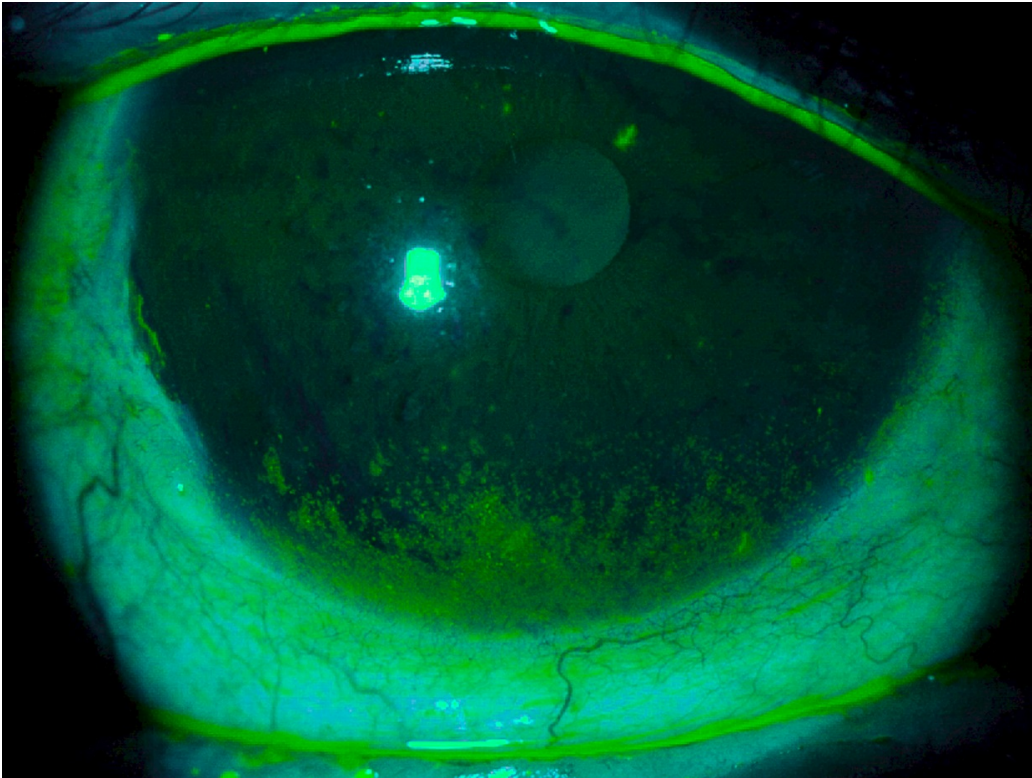


Figura 30. Tinción corneal con fluoresceína.

La figura 31 muestra los resultados obtenidos en la tinción con FS presente (Figura 30) en cada grado en sujetos con QC.

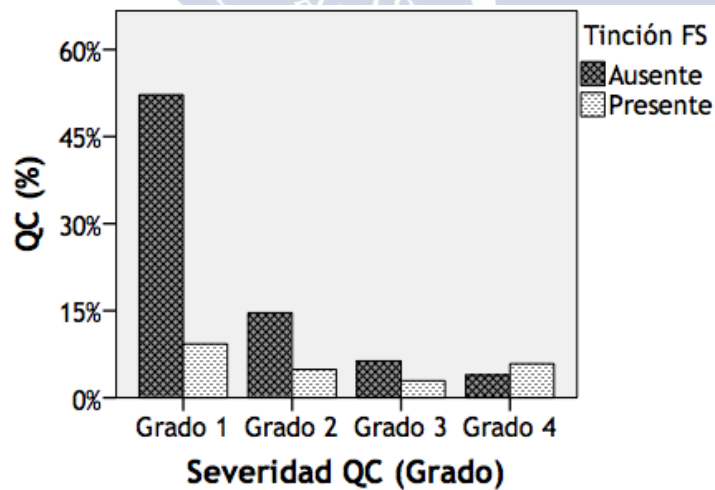


Figura 31. Tinción con FS en función del grado de QC.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de la puntuación total OSDI (síntomas) en ambos grupos en función de la

ausencia/presencia de tinción con FS ( $p=0,889$  en grupo con QC y  $p=0,815$  en grupo control).

#### 4.14.2. Tinción con Verde Lisamina

Tras clasificar a los sujetos en base a la presencia o ausencia de tinción con VL mayor o igual a 3 puntos, 76 sujetos (63,3%) con QC y 28 sujetos (32,2%) del grupo control presentaron tinción positiva ( $p=0,000$ ).

La media de tinción con VL empleando la escala van Bijstersveld en el grupo con QC fue  $1,13 \pm 1,18$  frente a  $0,45 \pm 0,77$  en el grupo de control ( $p=0,000$ ).

Tras evaluar la puntuación total OSDI (síntomas OS) en función de la ausencia o presencia de tinción con  $VL \geq 3$  puntos en cada grupo, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,473$  en QC y  $p=0,782$  en grupo control).

La figura 32 muestra la presencia de tinción  $VL \geq 3$ , en función de la severidad del QC.

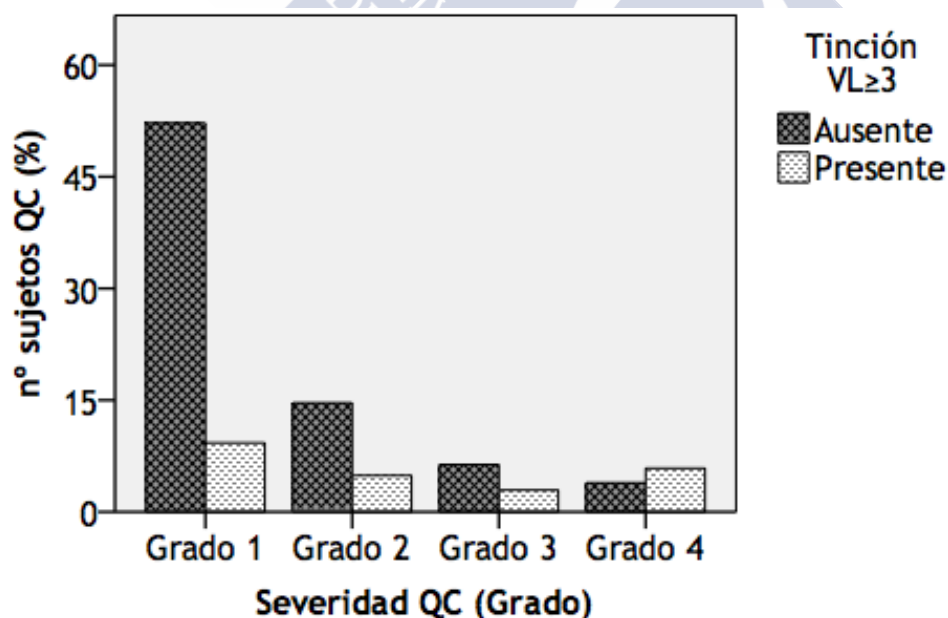


Figura 32. Tinción de VL en relación a la severidad del QC.

#### 4.15. TEST DE SCHIRMER

Si hacemos una categorización, dividiendo los resultados obtenidos en el test de Schirmer como normal ( $\geq 10$  mm/ 5 min) y patológico ( $<10$ mm / 5 min), 34 pacientes (28,6%) con QC presentan valores patológicos frente a 22 sujetos (25,3%) del grupo control. No existen diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,601$ ).

El valor medio obtenido en el test de Schirmer sin anestesia fue de  $16,9 \pm 10,4$  mm/5min en el grupo con QC y de  $18,9 \pm 9,9$  mm/5min en el grupo control, sin presentar diferencias significativas ( $p=0,143$ ). En ambos casos, estos valores medios se encontraron dentro de rangos normales (Figura 33).

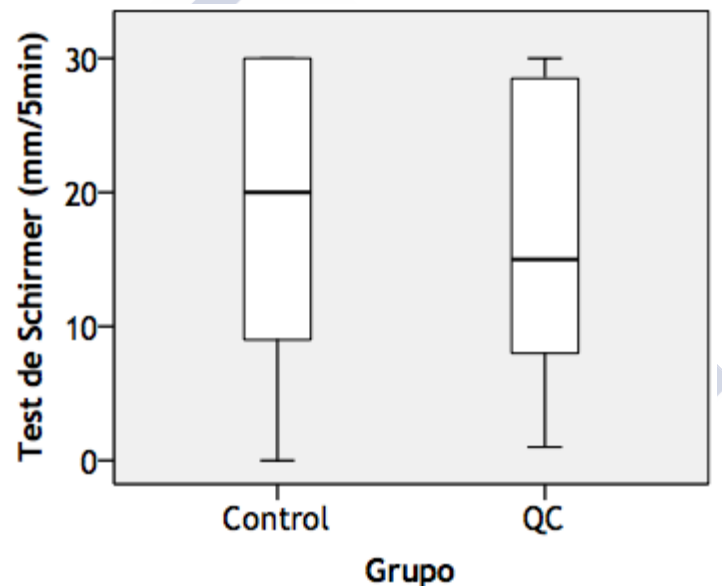


Figura 33. Valores medios del test de Schirmer en ambos grupos.

#### 4.16. ESTESIOMETRÍA

Se ha realizado un análisis de la sensibilidad corneal y su asociación con otras variables clínicas en relación con el diagnóstico de QC.

La sensibilidad corneal media en el grupo de pacientes con QC fue de  $53,4 \pm 0,7$ mm y de  $57,8 \pm 0,3$  en el grupo control ( $p=0,000$ ).

Realizando un subanálisis en pacientes usuarios de LC, observamos que en el grupo de pacientes con QC la sensibilidad corneal es menor en usuarios de LC con respecto a los que no las usan ( $51,1 \pm 0,9$  y  $55,5 \pm 0,5$ ,  $p=0.016$ ).

En el grupo control, los usuarios de LC presentaron una sensibilidad corneal de  $59,0 \pm 0,2$  frente a  $58,8 \pm 0,3$  en no usuarios, no encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,562$ ).

Aplicando un análisis multivariante en el que incluimos la estesiometría, el uso de LC, la edad y el sexo, observamos que los pacientes con QC presentaron una disminución de la sensibilidad estadísticamente significativa de forma independiente una vez ajustando estas variables de confusión.

La tabla 26 muestra la sensibilidad corneal media en función del grado de QC (Amsler-Krumeich).

**Tabla 26. Sensibilidad corneal media en relación a la severidad del QC**

	Media	SD
Grado 1	55,4	0,4
Grado 2	53,0	1,0
Grado 3	52,7	0,6
Grado 4	45,2	0,8

#### **4.16.1. Relación entre sensibilidad corneal y síntomas de ojo seco**

Se analizó la correlación existente entre la sensibilidad corneal y los síntomas de OS determinados por la puntuación media del cuestionario OSDI, encontrándose que existe una débil correlación negativa, estadísticamente significativa, entre el valor medio del OSDI y la sensibilidad corneal. ( $R=-0,245$ ;  $p=0,023$ ).

#### 4.16.2. Sensibilidad corneal y producción lagrimal

En nuestro estudio hemos observado en el grupo control que los pacientes con hiposecreción lagrimal presentan menor valor medio de sensibilidad corneal que aquellos en los que la producción lagrimal es normal ( $57,1 \pm 0,3$  mm y  $58,0 \pm 0,3$  mm respectivamente), pero no en pacientes con QC ( $53,0 \pm 0,6$  mm y  $52,6 \pm 0,8$  mm respectivamente), aunque en ambos grupos las diferencias no son estadísticamente significativas.

#### 4.16.3. Sensibilidad corneal y tinción con FS

En el grupo diagnosticado de QC, los pacientes con tinción corneal  $F \geq 1$  presentaron una sensibilidad corneal media de  $50,8 \text{ mm} \pm 0,8$  frente al valor medio de  $54,3 \text{ mm} \pm 0,7$  de los pacientes sin tinción corneal. ( $p=0,022$ )

En grupo control, los sujetos con tinción corneal presentaron  $58,5 \text{ mm} \pm 0,2$  frente a los  $57,8 \pm 0,3$  de los pacientes que no presentaban tinción corneal, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,633$ ).

#### 4.16.4. Sensibilidad corneal tinción con VL

En el grupo con QC los pacientes con tinción corneal  $VL \geq 3$  presentaron una sensibilidad corneal media de  $51,9 \text{ mm} \pm 0,8$  frente a los  $54,7 \text{ mm} \pm 0,6$  de los pacientes sin tinción corneal. ( $p=0,041$ )

En grupo control, los individuos con tinción corneal presentaron  $57,7 \pm 0,3$  frente a los  $57,8 \pm 0,3$  de los pacientes que no presentaban tinción corneal, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,807$ ).

#### 4.17 OJO SECO Y QUERATOCONO

En base a los resultados obtenidos encontramos que el 55,8% de los pacientes con QC presentan síntomas y al menos un signo de OS frente al 32,2% de los sujetos del grupo control ( $p=0,000$ )

La tabla 27 muestra los datos obtenidos para cada uno de los criterios que componen el diagnóstico de OS según nuestro estudio.

Tabla 27. Síntomas y signos de OS.

	Queratocono N (%)	Control N (%)	P
Sintomáticos $\geq 1$ signo*	67 (55,8)	28 (32,2)	0,001
OSDI $>=12$	91 (75,8)	38 (43,7)	0,000
T SCHIRMER $\leq 10$	34 (28,6)	22 (25,3)	0,637
TBUT $\leq 10$ S	78 (65)	47 (54)	0,116
TF $>=1$	38 (31,7)	6 (2,9)	0,000
VL $>=3$	12 (5,8)	2 (1)	0,046

\*pacientes que presentan síntomas y al menos un signo de OS

Se calculó en coeficiente kappa para evaluar la concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas. La tabla 28 muestra los resultados obtenidos.

Tabla 28. Concordancia entre pruebas diagnósticas de OS.

	Test de Schirmer $\leq 10$	TBUT $\leq 10$	F $>=1$	VL $>=3$
OSDI	-0,018(0,012)	0,003 (0,012)	0,012 (0,009)	0,003 (0,005)
Test de Schirmer $\leq 10$		0,041 (0,055)	-0,025 (0,067)	0,070 (0,059)
TBUT $\leq 10$			0,059 (0,048)	0,074 (0,025)
F $>=1$				0,270 (0,079)

Se muestran los valores del índice kappa y los errores estándar entre paréntesis.

#### 4.18. DISFUNCIÓN DE GLÁNDULAS DE MEIBOMIO

Analizando los datos de DGM según los criterios diagnósticos descritos con anterioridad, observamos que 59 sujetos del grupo diagnosticado de QC (49,16%) presentan DGM frente a 25 sujetos del grupo control (28,7%), presentando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.004$ ) (Tabla 29).

En el grupo de QC encontramos 61 sujetos sin DGM (50.8%), 12 con DGM hiposecretora (10%) y 47 con DGM hipersecretora (39,2%), por el contrario en el grupo control hemos observado 62 sujetos sin DGM (71,3%), 25 sujetos (28,7%) con DGM hipersecretora. No se han registrado casos de DGM hiposecretora en el grupo control. Ambos grupos presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ).

Tabla 29. Disfunción de glándulas de Meibomio y queratocono

	Queratocono N (%)	Control N (%)	p
DGM	59 (49,2)	25 (28,7)	0,004
DGM hipersecretora	47 (39,2)	25 (28,7)	0,000
DGM hiposecretora	12 (10,0)	0 (0,0)	0,000
Secreción ausente, viscosa o cérea a la expresión digital	16 (13,3)	4 (4,5)	0,138
Presencia de $\geq 2$ teleangiectasias en el BL	43 (35,8)	22 (25,3)	0,071
Taponamiento de $\geq 2$ orificios glandulares	28 (23,3)	13 (14,9)	0,159

En la figura 34 se muestra la edad media (años) en ambos grupos en función de la presencia o no de DGM. En el grupo con QC se observa que la edad media en los sujetos con DGM fue de  $38,7 \pm 11,3$  frente a  $31,9 \pm 10,4$  en los que no la presentaban ( $p=0,001$ ). En el grupo control la edad media de los sujetos con DGM fue  $42,2 \pm 15,9$  frente a  $34,71 \pm 12,89$  en los controles sin DGM ( $p=0,025$ )

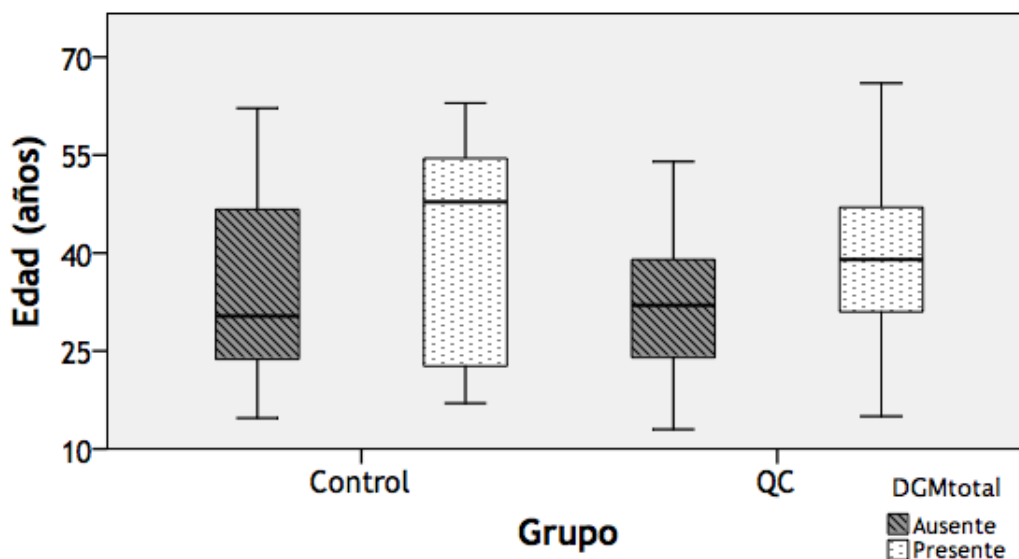


Figura 34. Relación entre la edad y la Disfunción de Glándulas de Meibomio en ambos grupos

A partir del análisis de los datos obtenidos en la calidad de vida en relación a la visión (NEI-VFQ-25) la puntuación media obtenida en el grupo con QC y DGM fue de  $70,7 \pm 19,1$  y sin DGM fue  $68,9 \pm 19,9$  ( $p=0,620$ ). En el grupo control, en los sujetos con DGM fue  $87,8 \pm 9,7$  y sin DGM fue  $89,6 \pm 7,6$  ( $p=0,353$ ) (Figura 35).

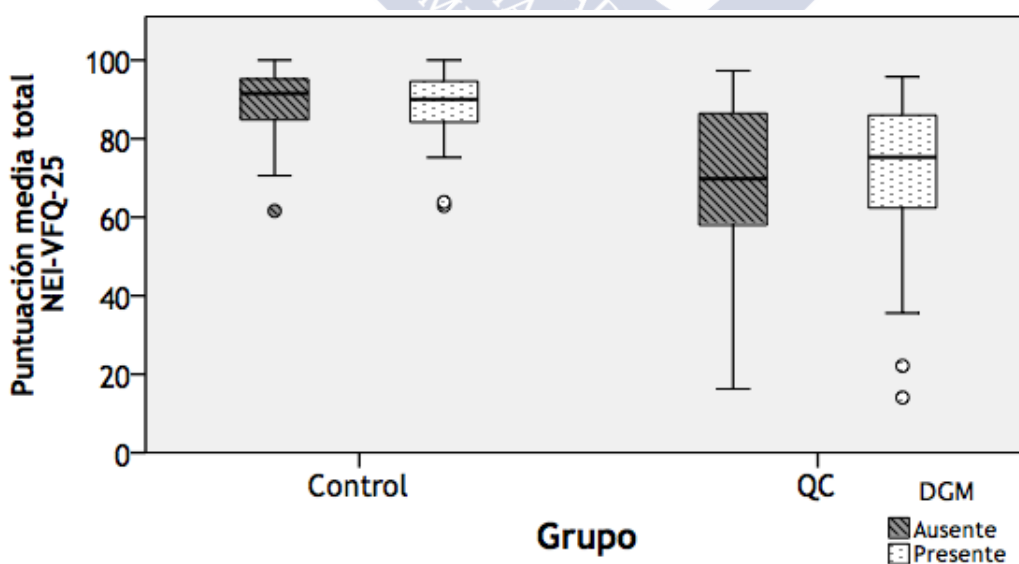


Figura 35. Relación entre la calidad de vida en relación a la visión (NEI-VFQ-25) y la Disfunción de Glándulas de Meibomio en ambos grupos

El valor medio de la puntuación obtenida en el cuestionario OSDI en el grupo con QC y DGM fue de  $31,1 \pm 24,0$  y sin DGM  $35,6 \pm 26,0$  ( $p=0,326$ ) y en el grupo control con DGM fue de  $17,2 \pm 22,7$  y sin DGM fue de  $13,3 \pm 14,1$  ( $p=0,366$ ) (Figura 36).

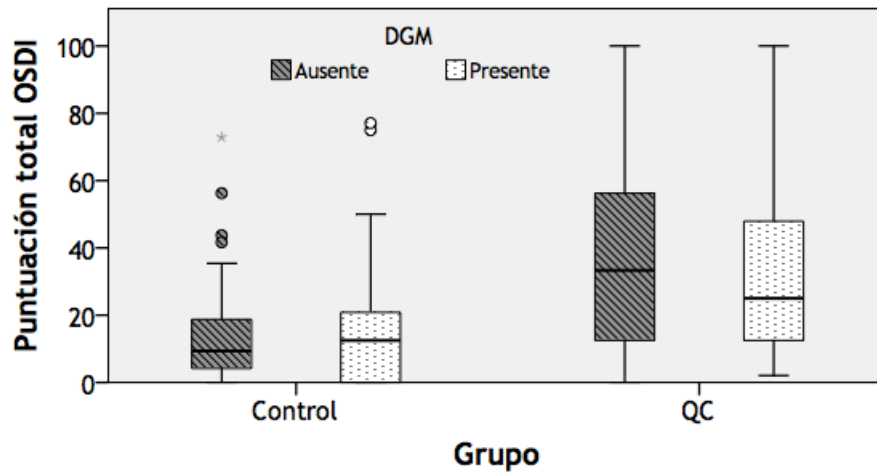


Figura 36. Relación entre los síntomas y Disfunción de Glándulas de Meibomio en ambos grupos.





# DISCUSIÓN

---





## 5. DISCUSIÓN

Los resultados expuestos en este estudio nos han permitido obtener un conocimiento más extenso acerca del QC, una patología relativamente infrecuente y grave.

En nuestro trabajo hemos reclutado un mayor número de varones que mujeres diagnosticados de QC. Existen diversos autores que han hallado una mayor incidencia de QC en varones que en mujeres<sup>3, 34, 35, 37, 335</sup>. En el estudio publicado por Woodward et al.<sup>62</sup> sobre la asociación entre factores sociodemográficos, enfermedades sistémicas frecuentes y QC a partir de datos procedentes del sistema nacional de EE.UU. han observado una proporción de varones del 58,9%, que es muy similar a la proporción de varones presentes en nuestra muestra (54,17%). Por otro lado, existen trabajos que no encuentran diferencias en cuanto a sexo, e incluso otros que han encontrado mayores cifras de prevalencia en mujeres<sup>35</sup> por lo que los datos referentes a sexo son poco concluyentes.

Todos los sujetos participantes en nuestro estudio presentaban, al menos, estudios primarios. Hemos encontrado asociación entre en nivel educativo y el QC, presentando estos menor nivel de estudios que los sujetos del grupo control. Existen trabajos que han publicado resultados similares como el llevado a cabo por Gordon-Shaag et al.<sup>336</sup> que muestran que el nivel educacional en la unidad familiar (materno y/o paterno) parece ser un factor protector de QC. Sin embargo, estos datos contrastan con los obtenidos por Woodward et al.<sup>62</sup> que no encuentran diferencias entre el nivel de estudios y el diagnóstico de QC.

Por este motivo, los resultados obtenidos deben interpretarse con cautela ya que al carecer de proceso de aleatorización, estas diferencias podrían verse influenciadas por un sesgo de selección, ya que los pacientes con mayor nivel educativo podrían participar con mayor facilidad al comprender las ventajas de la investigación científica.

Por otro lado, tras realizar un análisis multivariante de nivel de estudios ajustado por edad y sexo, estas diferencias no resultan significativas, por lo que podrían ser

debidas a las características de la muestra. Esto nos lleva a pensar que el empleo de LC de materiales y diseños de última generación, así como el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, permite a los pacientes con QC alcanzar una AV que no le interfiera en su desarrollo personal y educativo.

A la vista de la disparidad en los resultados publicados creemos que serían necesarios estudios aleatorizados y con mayor tamaño muestral para comprobar estos resultados.

No hemos encontrado asociación entre el número de horas de exposición solar y la presencia de QC, registrándose una exposición similar a la del grupo control. En el estudio realizado en una población de Israel<sup>336</sup> donde se valora la exposición solar y su posible asociación al QC, encuentran resultados variables y poco concluyentes como que llevar sombrero cuando se realizan actividades al aire libre se ha relacionado con QC, mientras que pasar tiempo a la sombra parece tener un papel protector. Así mismo también observaron que no existían diferencias significativas en el tiempo de exposición solar o el empleo de gafas de sol.

La relación existente entre la exposición a la radiación ultravioleta y el QC es, por tanto, controvertida, ya que esta juega un papel fundamental en la generación de radicales libres responsables del aumento del estrés oxidativo aunque por otro lado también produce un entrecruzamiento de las fibras de colágeno, mecanismo en el que se basa el CXL corneal.

Si realizamos una búsqueda bibliográfica existen datos contradictorios a cerca de la asociación QC y tabaco. Tras analizar los datos de nuestro trabajo no hemos encontrado asociación entre el consumo de tabaco y el QC. En el estudio epidemiológico realizado por Gordon-Shaag et al.<sup>336</sup> encontraron un porcentaje de fumadores en el grupo de QC del 23,3% frente al 24,1% en el grupo control tampoco encontrando diferencias significativas.

Spoerl et al.<sup>118</sup> investigan la relación entre fumar y QC realizando una encuesta de hábitos tóxicos en 180 pacientes con QC intervenidos de CXL. El 5% de los pacientes con QC eran fumadores, existiendo una asociación entre no fumar y QC. A

partir de estos datos especulan sobre la posibilidad de que los productos tóxicos contenidos en los cigarrillos puedan producir un CXL de las fibras de colágeno a nivel corneal. Esta hipótesis se encuentra apoyada por estudios que muestran que el humo del cigarrillo contiene compuestos que mejoran la biomecánica corneal tales como el formaldehído que retícula la córnea e incrementa la resistencia del tejido a la degradación de las colagenasas<sup>337, 338</sup>.

Hafezzi et al.<sup>339</sup> evalúan la biomecánica corneal con el Analizador de Respuesta Ocular (ORA) mediante la realización un estudio pareado de fumadores y no fumadores. A partir de los resultados obtenidos, concluyen que el hábito crónico de fumar presenta un efecto beneficioso sobre la biomecánica corneal.

Sin embargo estos hallazgos no siempre están presentes, en el estudio realizado por Wisse et al.<sup>340</sup> en el que evalúan diversos factores en los resultados postoperatorios de CXL, no encuentran diferencias entre pacientes fumadores y no fumadores.

Por tanto, a pesar de que el tabaco o sus componentes podrían tener algún efecto beneficioso sobre la biomecánica corneal, debido a sus propiedades perjudiciales para la salud, hace que no se pueda realizar una recomendación de su consumo. Sin embargo esta información puede ser valiosa para ayudar a entender el mecanismo de génesis y progresión del QC.

No hemos encontrado información publicada a cerca del consumo de alcohol y su relación con el QC. En el presente estudio hemos hallado que un 3,3% de los sujetos son bebedores habituales y un 30,8% bebedores ocasionales en el grupo de pacientes con QC frente al 3,4% y 37,9% respectivamente en el grupo control, no presentando diferencias significativas entre ambos grupos.

Son muchos los estudios que tratan de analizar el impacto que tienen las PV sobre salud ocular, especialmente, su relación con el OS. El 75,8% de los pacientes diagnosticados de QC eran usuarios de PV frente al 78,2% del grupo control, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos. Tampoco hemos encontrado diferencias entre las horas de uso en ambos grupos. Este es un resultado alentador porque podría sospecharse que los pacientes con QC tuviesen mayores dificultades en el empleo de PV como consecuencia de sus limitaciones visuales.

En un estudio reciente llevado a cabo por Porcar et al.<sup>341</sup> donde evalúan los efectos visuales y oculares del empleo de dispositivos electrónicos de pantalla plana en pacientes no presbítas, encuentran un aumento significativo de los síntomas asociados al OS y fatiga visual en relación al uso de PV. A pesar de que excluyeron del estudio a los pacientes con errores refractivos elevados, el 23% de los sujetos referían quejas relacionadas con la visión, lo que podría llevar a pensar que en pacientes con problemas refractivos este valor podría ser mayor.

El incremento en el uso de dispositivos electrónicos no deber ser infravalorado, ya que son múltiples los estudios que encuentran un aumento de los síntomas/signos de OS y de fatiga visual, por lo que es necesario prevenir o aliviar los efectos que estos dispositivos producen a nivel ocular.

Kotegawa et al.<sup>342</sup> realizan un estudio donde evalúan los efectos de la prescripción de una corrección óptica adecuada en pacientes jóvenes usuarios de PV y observan que los sujetos no corregidos o que no presentan la mejor corrección óptica refieren mayores síntomas (dolor de cabeza, OS, dolor ocular e irritación), que mejoran tras la prescripción de la mejor corrección óptica.

Por este motivo pensamos que es fundamental lograr la mejor corrección óptica ya sea en gafa o en LC en sujetos con QC para disminuir los síntomas de astenopia, irritación o incluso el frotamiento ocular.

### **5.1. Frotamiento ocular**

Hemos encontrado que el frotamiento ocular es más frecuente en el grupo con QC (65% grupo QC Vs 39,1% grupo control), presentando diferencias estadísticamente significativas. Son muchos autores los que han encontrado también una relación positiva entre QC y frotamiento ocular<sup>66-68, 70, 71, 343</sup>.

En el trabajo de investigación realizado por Gordon-Shaag et al.<sup>336</sup> sobre factores de riesgo de QC, presentan el frotamiento ocular como el segundo factor de riesgo con mayor importancia (OR ajustada =3,37 IC 95% 1,68-6,77) después de la presencia de antecedentes familiares de QC.

Shehadeh et al.<sup>10</sup> observan en su estudio de prevalencia de QC realizado en una población universitaria que el frotamiento ocular aparece en el 11,6% de la muestra, pero interrogando sobre la historia de frotamiento ocular previo los valores ascienden al 40,8%.

Es importante identificar a aquellos pacientes que presentan frotamiento ocular, para adoptar medidas educacionales y terapéuticas que eviten el mismo.

## 5.2. Enfermedades sistémicas y oculares asociadas

El 19,2% de los pacientes con QC de nuestra muestra presentaban obesidad frente al 11,5% del grupo control sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. Resultados similares fueron hallados por Gencer et al.<sup>344</sup> en un estudio publicado en 2014 donde encontraron que el grupo con QC presentaba un porcentaje de obesidad del 8,2% frente al 4,1% del grupo control sin llegar a encontrar tampoco diferencias significativas entre ambos grupos.

En la actualidad, son múltiples las investigaciones que relacionan el SAOS y el síndrome de párpado flácido con la presencia de QC<sup>344-348</sup>. En nuestra serie, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de SAOS y QC. Estos resultados probablemente se deban a la baja prevalencia de estos fenómenos en nuestra muestra y a los criterios diagnósticos empleados.

En el presente trabajo, se diagnosticó de SAOS a los pacientes que presentaban un diagnóstico realizado por un especialista en neumología. Probablemente, con la realización de un interrogatorio dirigido acerca de los síntomas de SAOS, tales como somnolencia diurna, cefalea matutina, ronquido nocturno y apneas durante la noche, alteraciones de la memoria y concentración, obesidad y sobrepeso o bien tras la realización de pruebas de polisomnografía se obtuviesen cifras mayores de SAOS que nos permitiesen valorar la relación de SAOS en ambos grupos.

Gupta et al.<sup>345</sup>, realizan una encuesta a pacientes con QC donde observan que el 65% habían sido diagnosticados de SAOS o presentaban alto riesgo de padecer SAOS según el cuestionario Belin.

Woodward et al.<sup>62</sup> observaron que el 10,6% de los pacientes con QC presentaban SAOS frente al 8,7% del grupo control. Encontraron también que los pacientes con SAOS tenían un riesgo 13% mayor de presentar QC.

Gencer et al.<sup>344</sup> analizando los datos procedentes de 294 pacientes muestra resultados similares presentando un 7,5% de riesgo de padecer SAOS en pacientes con QC frente el 5,5% del grupo control.

El SAOS se ha relacionado también con la severidad de QC<sup>349</sup>. En el estudio llevado a cabo por Naderan et al.<sup>350</sup> observaron que estaba presente en el 2,9% pacientes con QC frente al 0,6% del grupo control. Incluyendo aquellos pacientes que presentasen elevado riesgo de SAOS sin diagnóstico definitivo estas cifras ascendían a 12,3% en el grupo con QC, frente al 6,5% del grupo control, presentando, en ambos casos, diferencias significativas. Atendiendo al grado de severidad observaron un mayor riesgo de SAOS en los QC grado 4 (22,4%) y grado 3 (15,4%) que en los grados más incipientes. También encontraron relación con los valores topográficos (K1, K2 y Km) y paquimétricos (PME). No encontraron relación con la KM y el ECC.

Debido al mayor riesgo de morbi-mortalidad que supone el padecer SAOS sería recomendable la realización del cuestionario Belin a los pacientes con QC para detectar aquellos que presentan un mayor riesgo.

La obesidad y la edad son variables de confusión en los estudios de SAOS. Podemos especular que los elevados valores de prevalencia de SAOS en los estudios realizados por Pihlblad et al.<sup>342</sup>, Gupta et al.<sup>345</sup> y Saidel et al.<sup>347</sup> en pacientes con QC, pueden ser debidos a la elevada prevalencia de obesidad y la media de edad de sus pacientes. La media de IMC en los pacientes con QC en sus estudios fue de 32,4; 31,2 y 29,9 y la media de edad fue de 47, 45 y 47 respectivamente. Por el contrario, en nuestro estudio la media de IMC en el grupo de QC fue de 28,62 y la media de edad 35,27 años, por lo tanto los niveles de obesidad y la edad media fueron menores en nuestra serie que en los encontrados en estudios realizados en poblaciones de origen americano y otras regiones europeas, que podría justificar la existencia de menores cifras de SAOS.

Con respecto a la hiperlaxitud palpebral, hemos encontrando diferencias significativas, presentando una mayor frecuencia de aparición en el grupo con QC

(29,2%). En el estudio realizado por Fowler et al.<sup>351</sup> en 2010 concluyen que la hiperlaxitud palpebral puede ser resultado de un número variable de factores involutivos, locales y enfermedades sistémicas pero es frecuentemente de etiología desconocida.

Este estudio no pretende establecer una posible relación causal entre obesidad, SAOS y síndrome del párpado flácido con el QC porque la conexión entre estas entidades permanece todavía poco esclarecida. Lo que se pretende es poner de manifiesto que estas entidades presentan factores de riesgo y, probablemente, un mecanismo etiopatogénico común. La aparición y desarrollo de QC, obesidad, SAOS y párpado flácido probablemente sean de origen multifactorial y es preciso la valoración de las mismas para establecer el tratamiento precoz adecuado.

Tras evaluar los datos procedentes del análisis estadístico, hemos observado que los pacientes con QC han presentado una mayor asociación con reacciones de hipersensibilidad frente a alérgenos ambientales que los sujetos del grupo control.

Son muchos los estudios que han encontrado una mayor prevalencia de QC en pacientes con alergia (conjuntivitis, rinitis, queratoconjuntivitis vernal o asma)<sup>32, 65, 67, 84, 97, 336</sup>.

En el estudio realizado en adolescentes israelíes, han encontrado un aumento de la odds de QC en pacientes con rinitis alérgica, aunque el diagnóstico se realizó a partir del interrogatorio clínico en lugar de test clínicos diagnósticos<sup>336</sup>. Por el contrario, Woodward et al.<sup>62</sup> no encuentran asociación entre QC y la presencia de rinoconjuntivitis alérgica. A partir de estos datos, creemos que el hecho de que no haya una homogeneidad en los criterios diagnósticos, hace de esta entidad un grupo heterogéneo de cuadros clínicos de gravedad variable, suponiendo un reto el análisis de datos tan dispares.

Aunque la alergia, en muchos casos se asocia a frotamiento ocular, esta no es el único factor desencadenante, ya que es mayor la prevalencia de frotamiento ocular que el diagnóstico de alergia<sup>11, 18, 38, 68, 352</sup>.

En nuestro estudio valorando los pacientes que presentaban conjuntivitis asociada al proceso alérgico podemos observar que es mayor en el grupo de QC que en el grupo control, presentando diferencias estadísticamente significativas.

A partir de esta información, puede resultar interesante la exploración oftalmológica de sujetos jóvenes con alergia y otros factores de riesgo, permitiendo realizar un diagnóstico precoz de QC y poder modificar el curso de la enfermedad mediante el empleo de tratamientos como el entrecruzamiento de las fibras de colágeno.

Los datos analizados muestran una asociación entre la presencia de asma y QC. Woodward et al.<sup>62</sup> llegan a resultados similares concluyendo que el asma presenta un incremento del 21% en el riesgo de QC severo.

En el estudio realizado por Merdler et al.<sup>335</sup> también observan un aumento de la odds de QC en pacientes diagnosticados de asma y proponen que puede ser interesante estudiar cual es el papel del asma en la patogenia del QC desde el punto de vista, de que el diagnóstico de asma suele preceder a la aparición del QC. Tras analizar los datos registrados observan que existe una relación entre la gravedad del cuadro asmático y la presencia de QC, siendo las formas más graves las que presentan una mayor asociación. Además encuentran una importante asociación entre conjuntivitis alérgica, blefaritis crónica, queratoconjuntivitis vernal y asma con la aparición de QC. Por otro lado, el mecanismo en el cual se ven implicados estos factores en la génesis del QC no está del todo claro.

A partir de estos resultados consideramos interesante realizar una anamnesis dirigida exhaustiva preguntando a los pacientes con QC por la presencia de síntomas como disnea o hiperreactividad bronquial que permita diagnosticar el asma de forma correcta y que estos pacientes puedan beneficiarse del tratamiento.

En nuestra serie podemos observar que la presencia de atopia es más frecuente en los pacientes con QC que en el grupo control, aunque no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas.

Con respecto a la atopia, son muchos los estudios que la asocian con QC<sup>65, 84, 88,</sup>  
<sup>89</sup>. Sin embargo, estos datos en ocasiones son contradictorios encontrando autores que

no encuentran tal asociación<sup>19, 66, 91, 353</sup>. Debe tenerse en cuenta que en los estudios con hallazgos no significativos<sup>90</sup> el grupo control provenía de la población general (poblacionales) en lugar de un grupo control emparejado por edad y sexo.

Si valoramos la presencia de queratoconjuntivitis atópica, hemos encontrado que es más frecuente en pacientes con QC. Una de las limitaciones de nuestro estudio, es que los datos sobre atopia procedían del interrogatorio y de la historia clínica por lo que el valor real puede estar infravalorado ya que el paciente no fue explorado por un experto en dermatología, mientras que la QCA fue evaluada por un oftalmólogo experimentado.

Por consiguiente, las diferencias presentes en los estudios publicados pueden ser debidas a las discrepancias en el diagnóstico de atopia o en el método de recogida la información<sup>20</sup>. Por otro lado, nuestros resultados también pueden llevar a pensar que son las formas más severas de atopia, que cursan con afectación ocular, las que se asocian a QC.

En el estudio publicado por Bawazeer et al.<sup>66</sup> encuentran que el factor de riesgo más importante asociado a QC es el frotamiento ocular, aunque en el análisis univariante encuentran también relación con la atopia y con la historia familiar de QC. Estos autores concluyen que aunque la atopia puede contribuir a la génesis y progresión del QC lo más probable es que se deba a la tendencia al frotamiento ocular que presentan estos pacientes.

Harrison et al.<sup>86</sup>, algunos años antes, habían encontrado que en pacientes atópicos con QC, la enfermedad ocurría de forma más frecuente en el ojo correspondiente a la mano dominante.

En el estudio CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus), el 52,9% de los pacientes con QC presentaban alergia, el 14,9% asma y el 8,4% dermatitis atópica.

La asociación entre QCV y QC se ha recogido en la literatura en múltiples estudios<sup>354-357</sup>, encontrando un incremento de citoquinas inflamatorias en estos

pacientes<sup>54, 358-360</sup> y una mayor tendencia al frotamiento ocular en relación a sujetos que no presentan alergias<sup>361</sup>.

Estos resultados deben interpretarse siempre con precaución pues estas entidades (alergia, atopia y frotamiento ocular) es frecuente que se presenten de forma combinada siendo difícil delimitar cual es el papel que desempeña cada una por separado.

Hemos encontrado una mayor frecuencia de aparición de enfermedades dermatológicas en los pacientes de grupo de QC (21,7%) frente al grupo control (14,0%), aunque estas diferencias no presentan significación estadística.

Analizando entre las enfermedades cutáneas más frecuentes, encontramos que el 6,7% de los sujetos con QC estaban afectados de rosácea frente al 1,1% del grupo control, sin presentar diferencias estadísticamente significativas.

Hemos encontrado que los pacientes con QC presentan una mayor frecuencia de aparición de conjuntivocalasia que los individuos del grupo control. Asimismo existe una relación entre la severidad del QC y el grado de conjuntivocalasia.

No existen hasta el momento estudios que evalúen la conjuntivocalasia en pacientes con QC. Mimura et al.<sup>277</sup> realizaron en 2011 un estudio donde evalúan los factores que se asocian al desarrollo de conjuntivocalasia encontrando que es la edad la que juega un papel fundamental. Otros factores de riesgo observados fueron el sexo femenino, la exposición solar, la presencia de una película lagrimal inestable y la inflamación de la superficie ocular. Posteriormente, en un segundo trabajo que analizaba la relación entre la conjuntivocalasia y el error refractivo encontraron que es más frecuente en sujetos hipermétropes que miopes<sup>362</sup>.

Uno de los factores de riesgo más documentados en la literatura es el empleo de LC<sup>276, 363</sup>. Recientemente, Acar et al.<sup>364</sup> evalúan la presencia de conjuntivocalasia en pacientes diagnosticados de SAOS encontrando que el 87,8% de los sujetos con SAOS presentan conjuntivocalasia.

Existen factores de riesgo comunes entre conjuntivocalasia y QC, lo que lleva a pensar que ambas entidades puedan presentar alguna asociación. Sin embargo, serían

necesarios estudios específicos de conjuntivocalasia y QC, aleatorizados y con mayor número de sujetos, que permitan estudiar tal asociación.

Otras enfermedades sistémicas analizadas en nuestro trabajo en las que no hemos encontrado una mayor asociación con QC fueron: diabetes, hipertensión arterial, patología tiroidea, cardiopatías, depresión o enfermedades autoinmunes.

En el estudio realizado por Woodward et al.<sup>62</sup> encuentran asociación entre QC y diabetes, aunque por el contrario no encuentran relación estadísticamente significativa entre QC y prolapso de la válvula mitral, enfermedades del colágeno, aneurisma de la aorta, síndrome de Down o depresión.

Algunos autores<sup>350</sup> discuten sobre la asociación de la diabetes y el QC sugiriendo que la diabetes puede presentar un efecto protector sobre el desarrollo de QC disminuyendo tanto la incidencia como la progresión del QC. Otros estudios como el realizado por Kuo et al.<sup>365</sup> aunque no encuentran diferencias entre la incidencia de QC en pacientes diabéticos y no diabéticos, si que observan, diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la severidad. En el estudio de Gordon-Shaag et al.<sup>336</sup> por el contrario no encuentran asociación entre QC y diabetes.

No se conoce el mecanismo etiológico que desempeña la diabetes en la fisiopatología del QC, siendo probablemente multicausal. Es posible que la existencia de diferentes perfiles de elasticidad y propiedades biomecánicas entre pacientes con QC y sujetos sanos sean, en parte, resultado de los efectos de esta enfermedad en el tejido corneal.

### **5.3. Queratocono y calidad de vida**

En el presente trabajo hemos encontrado que los pacientes con QC presentan una menor calidad de vida en relación a la visión con respecto al grupo control, observándose diferencias estadísticamente significativas. Cuando realizamos un subanálisis de las distintas subescalas en el cuestionario NEI-VFQ-25 encontramos que en el grupo de QC existe una menor puntuación en cada una de ellas.

Realizando una búsqueda bibliográfica, encontramos sólo dos estudios que ofrecen información sobre como influye la presencia de QC en la calidad de vida relacionada con la visión mediante este cuestionario.

El primer estudio que ofrece este resultado es el publicado por Mandathara et al.<sup>330</sup> en 2016 realizado sobre 24 sujetos con QC leve-severo que presentan una mediana (rango intercuartílico) en la puntuación total del NEI-VFQ-25 de 88,4 (78,6-89,2), valores superiores a los encontrados en nuestro estudio (Mediana=72,8, RQ= 59,3-72,8).

Posteriormente, en el estudio realizado por Yildiz et al.<sup>366</sup> publicado en 2017 sobre la calidad de vida en pacientes sometidos a queratoplastia anterior lamelar profunda (DALK), muestran 35 casos de pacientes con patología corneal (15 casos con QC) que presentan una puntuación preoperatoria en el cuestionario NEI-VFQ-25 de  $57,3 \pm 19,8$  puntos, similar al obtenido en pacientes con QC en nuestro estudio ( $69,7 \pm 19,5$ ) y menor que la hallada en el grupo control ( $89,1 \pm 8,9$ ). Probablemente, estos autores obtengan valores más bajos como consecuencia de la inclusión de QC avanzados y otras patologías corneales, mientras que en nuestro estudio la mayoría de los QC presentaban grados I y II.

La tabla 30 muestra una comparación de los resultados obtenidos en las diferentes escalas de ambos estudios.

**Tabla 30 Comparación de los resultados obtenidos en las subescalas del cuestionario NEI-VFQ-25 en sujetos con QC en los diferentes trabajos.**

Autor Año	Yildiz et al. <sup>366</sup> 2017	Nuestro estudio	
Subescala	Valores preoperatorios Media±SD	QC Media±SD	CONTROL Media±SD
Salud general	57,3±19,8	49,2±25,9	63,5±25,2
Visión general	43,4±18,1	60,2±21,0	77,2±22,5
Dolor ocular	57,0±22,8	59,27±27,3	80,5±23,2
Dificultad para realizar tareas en visión próxima	54,1±21,2	66,6±28,2	84,3±24,5
Dificultad para realizar tareas que requieran visión lejana	48,2±23,5	73,4±24,6	91,2±19,1
Limitaciones en las actividades sociales	64,8±22,1	81,3±26,0	93,5±19,3
Síntomas de salud mental	50,4±22,7	58,0±26,9	87,6±21,4
Actividades limitadas por la visión	50,5±23,8	66,4±29,4	87,6±21,4
Dependencia asociada a discapacidad visual	64,1±29,2	79,2±28,7	94,4±19,4
Conducción	39,2±37,4	50,3±35,6	69,1±36,0
Visión de los colores	81,5±28,4	87,7±24,2	94,8±19,5
Visión periférica	63,0±24,8	66,42±29,8	92,2±20,3

Ambos resultados muestran valores similares en cada una de las escalas. En el trabajo de Yildiz et al. la conducción es la actividad que presenta una mayor limitación, mientras que en nuestro estudio ocuparía la segunda posición por detrás de la salud general.

La subescala que presenta menor limitación en ambos estudios sería la visión cromática.

Cabe destacar que una de las mayores diferencias entre ambos estudios la encontramos en limitación de las actividades que requieren visión lejana. Es probable que este hecho sea consecuencia de que nuestro estudio presente grados más incipientes de QC por lo que este valor se encuentre menos afectado. Por el contrario los resultados obtenidos en la limitación de las actividades que requieren visión próxima se mantiene similar, hallazgo que es frecuente en pacientes con QC, en los que a medida que progresa la enfermedad presentan una discrepancia entre las visiones de lejos y de cerca, manteniendo esta última conservada hasta estadios avanzados.

No hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la AV observada en el mejor ojo y la calidad de vida determinada mediante el cuestionario NEI-VFQ-25. Creemos, a la luz de estos resultados, que la AV no debería ser el único parámetro a la hora de evaluar la visión en estos pacientes ya que este test no considera otros factores implicados en la calidad visual como la sensibilidad al contraste, presencia de aberraciones, etc. de forma que es frecuente en la práctica clínica que sujetos que presenten una buena AV presenten quejas acerca de la visión.

A partir de los datos obtenidos de la EVA del cuestionario EQ-5 que valora de forma global de calidad de vida hemos observado el valor medio en la puntuación en pacientes con QC es menor que el grupo control ( $77,2 \pm 19,4$  Vs  $85,0 \pm 15,5$ ), presentando diferencias estadísticamente significativas. No existen, hasta la fecha, otros estudios que evalúen este cuestionario en pacientes con QC. Si comparamos estos valores con otras patologías oftalmológicas podemos observar que los pacientes con QC refieren peor calidad de vida que los que padecen OS asociado a síndrome de Sjögren ( $77,3 \pm 9,5$ )<sup>367</sup> y similar a los que presentan catarata ( $72,8 \pm 18,7$ )<sup>368</sup>.

La información proporcionada por el sistema descriptivo del cuestionario nos muestra que los ítems con mayor afectación en pacientes con QC son la limitación para realizar actividades cotidianas y la presencia de ansiedad o depresión.

#### 5.4. Queratocono y sensibilidad corneal

La sensibilidad corneal en nuestro estudio fue significativamente menor en el grupo con QC comparada con el grupo control. También hemos encontrado que existe una relación entre la sensibilidad corneal y la severidad del QC así como con empleo de LC. Existen estudios previos que presentan resultados similares .

Zabala et al.<sup>328</sup> en 1988 observaron una disminución de la sensibilidad corneal del 35% en pacientes con QC medida mediante el estesiómetro de Cochet-Bonnet. Encontraron también que los sujetos con QC presentaban una distribución diferente de la sensibilidad corneal, siendo mayor en las zonas periféricas que a nivel central como ocurre en sujetos sanos, y que existía un descenso de la sensibilidad corneal asociada al porte de LC.

Posteriormente, resultados similares fueron obtenidos por Dogru et al.<sup>329</sup> en su estudio sobre función lagrimal y cambios en la superficie ocular en el QC donde compara 38 pacientes con QC frente a 40 sujetos control, observando una disminución de la sensibilidad corneal en el grupo de QC ( $47,0 \text{ mm} \pm 5,50$ ) con respecto al grupo control ( $59,5 \pm 0,5$ ), encontrando diferencias significativas entre ambos grupos.

Cho et al.<sup>331</sup> encuentran valores de sensibilidad corneal similares entre pacientes con QC ( $43,4 \pm 10,2 \text{ mm}$ ) y con QC subclínico ( $40,8 \pm 11,0 \text{ mm}$ ), siendo en ambos casos inferiores a los obtenidos en el grupo control ( $55,5 \pm 6,6 \text{ mm}$ ).

En el estudio realizado por Dienes et al.<sup>307</sup> en el que incluyeron 19 pacientes con QC (leve-moderado) y 20 sujetos control, mediante el empleo del estesiómetro de Belmonte, observan que los pacientes con QC presentan una disminución de la sensibilidad mecánica, térmica y química con respecto al grupo control.

Recientemente se ha publicado el estudio piloto realizado por Mandathara et al.<sup>330</sup> donde observan una reducción de la sensibilidad corneal en el grupo de pacientes con QC. Tras realizar un análisis bivariante, encuentran que esta reducción de la sensibilidad se asocia a la edad, la duración de la enfermedad, la severidad, la

disminución de la densidad de fibras nerviosas, el incremento de la tortuosidad de los nervios corneales, el uso de LC y su tolerancia.

En estudios previos realizados in vivo mediante microscopía confocal, se ha observado en los pacientes con QC presentan menor densidad de fibras en el plexo nervioso sub-basal y que estas aparecen de forma más tortuosa comparada con sujetos del grupo control, esta arquitectura patológica afecta fundamentalmente a la región del cono<sup>129, 369-373</sup>. También se ha relacionado el descenso en la densidad de nervios corneales con una disminución en la sensibilidad corneal frente a estímulos mecánicos, lo que parece ser mayor en pacientes usuarios de LC<sup>328, 374</sup>.

Los mecanismos por los cuales se produce cambios en la inervación corneal en los pacientes con QC permanecen todavía inciertos. La información proporcionada por estos estudios es muy valiosa para entender el efecto del tráfico de los nervios corneales sobre la superficie ocular. Probablemente exista una disminución del trofismo en pacientes con QC y entender el mecanismo patogénico resulta útil para comprender porque se desarrolla y progresa la enfermedad.

### **5.5. Queratocono y síntomas de ojo seco**

Tras analizar los datos de nuestro estudio observamos que en el grupo con QC presenta mayores puntuaciones en el cuestionario OSDI que los pacientes del grupo control, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas, lo que indica una mayor sintomatología de OS en estos pacientes.

Existen en la actualidad 5 trabajos publicados, con menor tamaño muestral, que analizan los resultados del cuestionario OSDI en sujetos con QC ofreciendo resultados similares a los obtenidos en nuestra serie.

La tabla 31 muestra los valores publicados en la literatura.

Tabla 31. Comparación de los resultados obtenidos en los distintos trabajos en relación a los síntomas de ojo seco.

Autor (Año)	N (QC, Control)	Edad Media (SD) QC Control	Grado	OSDI QC Media (SD)	OSDI Control Media (SD)	p
Carracedo et al. <sup>332</sup> 2014	31 (15,16)	39,30 (6,49) 26,56 (6,5)	II-III	44,96 (8,65)	17,78 (6,50)	<0,001
Dienes et al. <sup>307</sup> 2015	39 (19,20)	28,9 (6,3) 30,2 (5,3)	Leve- moderado	26,8 (15,8)	8,1 (2,3)	<0,001
Mandathara et al. <sup>330</sup> 2016	24 (24,-)	42,5 (13,0)	Leve-severo	27,81(17,86)	0-12 <sup>24</sup>	
Kalkan Akçay et al. <sup>375</sup> 2016	26	(24,4±6,8)	I-II	25,4 (17,3)	-	-
Recalde et al. <sup>376</sup> 2016	24,-	29,6(10,1)	Leve- severo	25,6 (24,6)	-	-
Nuestro estudio	207 (120,87)	35,2 (11,3) 39,6 (14,2)	I-IV	33,42(25,05)	14,39 (16,99)	

(-) dato no proporcionado por el estudio

En el estudio realizado por Carracedo et al.<sup>332</sup> observan que los pacientes con QC presentan mayor fotofobia, dolor en los ojos y visión borrosa. Además, los pacientes con QC refieren un empeoramiento de los síntomas en ambientes con viento. Las puntuaciones más altas en el grupo control las obtienen de dolor en los ojos y fotofobia.

En todos los estudios mencionados se observa que los pacientes con QC presentan mayores síntomas de OS (puntuación OSDI) que los sujetos del grupo control. Estas cifras varían en función del estudio entre 25,4 y 44,96 puntos, probablemente como consecuencia en la disparidad de criterios de selección (edad de los pacientes y grado de QC).

La información proporcionada por la escala analógica visual de OS (cuestionario VAS) nos muestra que a pesar que el QC es una enfermedad bilateral con una marcada

asimetría, los síntomas referidos por el paciente son similares en ambos ojos independientemente del grado de QC.

### 5.6. Queratocono y signos de OS

La tabla 32 se muestra la relación entre los distintos signos de OS en pacientes con QC publicados hasta la fecha:

Tabla 32. Comparación de los resultados obtenidos en las distintas pruebas diagnósticas de ojo seco

Autor Año	N (QC, Control)	Edad Media (SD) QC Control	Grados	T Schirmer	TBUT	Tinción FS	Tinción VL /RB
				QC Control	QC Control	QC Control	QC Control
Dogru et al. <sup>329</sup> 2003	78 (38,40)	24,8 (-) 24 (-)	Leve- moderado	14,6±5,4 ** 16,6±5,1**	6,80±3,36* 14,5±3,15*	3,15±2,19* 16,6±5,1*	3,72±2,35** 0,25±0,55**
Cho et al. <sup>331</sup> 2013	61 (31,30)	26,7 (-) 25,4 (-)	Subclínico - Queratocono	6,9±5,3** 11,8±7,0**	-	-	-
Carracedo et al. <sup>332</sup> 2014	31 (15,16)	39,30 (6,49) 26,56 (6,5)	II-III	5,70±3,74* 12,44±8,83*	8,70±4,22** 9,94±6,26**	3,30±1,70* 1,44±1,13*	-
Dienes et al. <sup>307</sup> 2015	39 (19,20)	28,9 (6,3) 30,2 (5,3)	Leve - moderado	5,3±2,2* 13,2±2,0*	9,8±4,8*** 10,7±3,8***	-	-
Kalkan Akçay et al. <sup>377</sup> 2016	26 (26,-)	(24,4±6,8) -	I-II	15,0 (8-20)* -	7,9±2,5* -	0(0-1)** -	0 (0-1)** -
Mandathara et al. <sup>330</sup> 2016	24 (24,-)	42,5 (13,0)	Leve - severo	-	- RF	29 casos	21 casos
Recalde et al. <sup>376</sup> 2016	24 (24,-)	29,6(10,1)	Leve- severo	16,5±8,5** -	12,0±4,1** -	0,3±0,5** -	1,2±1,4* -
Nuestro trabajo	207 (120,87)	207 (120,87)	I-IV	17,2±10,4* 18,9±16,5*	8,82±5,26** 11,21±7,42**	0,39±0,65** 0,07±0,25**	1,13±1,18* 0,45±0,77*

- Las casillas sombreadas en azul indican la presencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

- Test de Schirmer: sin anestesia\* /con anestesia\*\*

- TBUT: tiras de FS\*, micropipeta FS\*\*, NiBUT\*\*\*

- Tinción FS: Escala CLEK\*/ Escala Oxford\*\*

- Tinción con VL\* / Tinción con rosa de Bengala\*\*

- Los valores (-) no existen o no aparecen publicados

En nuestro estudio, la secreción lagrimal medida mediante el test de Schirmer 1 ha presentado valores dentro de la normalidad tanto en el grupo de pacientes con QC como en el grupo control, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. La mayoría de los autores encuentran valores de secreción lagrimal dentro del rango normal en pacientes con QC<sup>329, 376, 377</sup>, aunque estos valores se encuentran disminuidos con respecto al grupo control.

Por otro lado existen autores que defienden la existencia de hiposecreción lagrimal en pacientes con QC<sup>332</sup>, sugiriendo que pueda estar relacionada con una disminución de la sensibilidad corneal como consecuencia de la pérdida de densidad de fibras nerviosas del plexo sub-basal.

Hemos encontrado una reducción del TBUT en pacientes con QC con respecto al grupo control presentando diferencias estadísticamente significativas. Existe controversia sobre el TBUT en pacientes con QC, de forma que existen autores que han encontrado resultados similares a nuestro trabajo<sup>329</sup> mientras que otros no han encontrado tales diferencias<sup>377</sup>.

Una de las grandes dificultades para valorar la información ofrecida por los diferentes estudios radica en la gran heterogeneidad de los datos, tanto en la selección de pacientes (severidad de QC y criterios de exclusión) y variedad en la metodología empleada (test de Schirmer con y sin anestesia, BUT o NIBUT, Rosa de Bengala, Verde Lisamina, Hilo Rojo de Fenol,...), como en las distintas escalas de medición para evaluar los distintos parámetros.

Los datos obtenidos en la frecuencia de las tinciones de la superficie ocular (FS y VL) se encuentran dentro del rango reportado en otros estudios basados en la clínica y son menores que los encontrados en el grupo control, observándose diferencias estadísticamente significativas.

### 5.7. Queratocono y disfunción de glándulas de Meibomio

Actualmente no existe ningún trabajo publicado que evalúe la asociación entre QC y DGM. Aplicando los criterios diagnósticos de DGM descritos Viso et al.<sup>259</sup> y publicados en 2012, hemos encontrado que la DGM es un hallazgo frecuente en pacientes con QC comparado con los resultados obtenidos en el grupo control.

La mayoría de los pacientes con QC presentan DGM hipersecretora y solo un pequeño porcentaje hiposecretora. Es probable que este hallazgo guarde relación con la edad de los sujetos y el frotamiento ocular que presentan. En ambos grupos el criterio diagnóstico hallado con mayor frecuencia fue la presencia de 2 o más teleangiectasias en el borde libre, si bien no es un criterio específico de DGM. El criterio diagnóstico con menor frecuencia de aparición fue la presencia de alteraciones en la secreción glandular a la expresión digital.

No resulta extraño, que a partir del análisis estadístico hayamos encontrado que los pacientes mayores de 40 años presenten mayor afectación de DGM, lo que es un hallazgo bien documentado en la literatura<sup>220, 259, 378</sup>.

Los datos obtenidos en el presente trabajo reflejan que no existe relación entre la presencia de DGM y la calidad de vida en relación con la visión en ambos grupos. Igualmente observamos que tampoco existe relación entre la disfunción y la presencia de sintomatología referida por el paciente, evaluada mediante el cuestionario OSDI. Por este motivo, creemos que estos cuestionarios presentan limitaciones en la aplicabilidad para el estudio de la DGM, en primer lugar porque existe un porcentaje no despreciable de sujetos asintomáticos afectados por esta entidad, y por otro lado, porque el cuestionario OSDI fue diseñado inicialmente para el estudio de OS.

A partir de estos resultados consideramos que puede ser interesante la realización de estudios específicos de disfunción glandular en el QC, ya que, dadas las características de estos sujetos (frotamiento, empleo de LC y enfermedades sistémicas asociadas), creemos que el correcto diagnóstico y el establecimiento de un tratamiento adecuado es de gran importancia de cara al éxito en la realización de cualquier intervención quirúrgica.

### 5.8. Limitaciones del estudio

Existen varias limitaciones en la realización de este estudio ya que muchos de los datos son recogidos a partir de la entrevista clínica verbal como la exposición solar, hábitos tóxicos o el uso de PV, lo que depende de forma muy subjetiva de la valoración por parte del individuo. Sin embargo, ya que se hicieron las mismas preguntas a los pacientes con QC y a los sujetos control, este parámetro afecta por igual a ambos grupos de estudio.

Hemos realizado un estudio de casos y controles debido a la baja prevalencia del QC, esto lleva implícito la imposibilidad de estimar de forma directa la incidencia y prevalencia de la enfermedad, ya que la proporción de los participantes en cada grupo está determinada por el investigador y no por la proporción que existe en la comunidad. Estos estudios son vulnerables a la introducción de sesgos tanto en la selección de los grupos como en la información que se obtiene sobre los factores de riesgo. Sin embargo, en enfermedades poco frecuentes permiten estudiar un gran número de casos y varios factores de riesgo de forma simultánea así como las interacciones existentes entre ellos.

Nuestro estudio está limitado a pacientes entre 12 y 65 años por lo que no podemos saber como afecta el OS a los individuos con QC y edades avanzadas. A pesar de ser sujetos jóvenes y toda la muestra en ambos grupos presentaba estudios primarios, la realización de cuestionarios siempre está relacionada con una gran subjetividad personal y depende en gran medida del nivel educacional del paciente.

Dado el inicio insidioso de la patología, es difícil conocer la fecha de comienzo de la enfermedad, siendo más fácil de conocer la fecha de diagnóstico de la misma.

Se han realizado pruebas clínicas que en su gran mayoría son de uso cotidiano en Oftalmología con el fin de obtener información útil en la práctica clínica. El empleo de otras pruebas más específicas como son la medición del menisco lagrimal mediante OCT, la citología de la superficie ocular, el estudio de la osmolaridad lagrimal o de marcadores inflamatorios podrían ofrecer información adicional para el conocimiento de la patología.

### **5.9. Perspectivas futuras**

En este trabajo hemos realizado un primer estudio sobre la calidad de vida y síntomas y signos de OS en pacientes con QC.

La realización de un estudio poblacional aleatorizado, en la que se realizase estudio topográfico corneal de rutina, nos permitiría estimar las cifras de prevalencia de QC en nuestra Comunidad Autónoma, diagnosticando así los casos subclínicos o no diagnosticados de la patología y poder así estimar los valores reales de prevalencia a nivel poblacional.

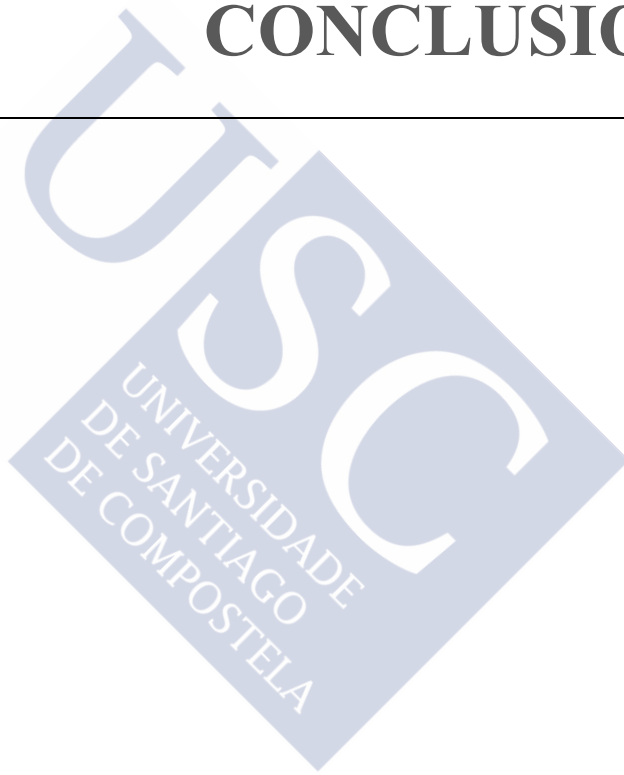
Los hallazgos revelados en nuestro trabajo nos permitirán realizar una anamnesis dirigida más exhaustiva, identificando aquellos factores de riesgo que se asocian a QC permitiendo así identificarlos de forma precoz y establecer el tratamiento más apropiado en cada caso. El diagnóstico precoz resulta de especial utilidad a la hora de indicar tratamientos como el CXL y poder así cambiar el curso natural de la enfermedad.

A partir de los valores obtenidos en los cuestionarios de calidad de vida consideramos útil esta información a la hora de realizar una planificación sanitaria y estimar los gastos directos e indirectos relacionados con esta enfermedad.

Ante los hallazgos encontrados en el análisis de la exploración de las GM y su relación con el QC, consideramos que podría resultar interesante el desarrollo de un nuevo estudio con mayor tamaño muestral encaminado a evaluar los factores de riesgo que se asocian a DGM en el subgrupo de QC y también evaluar los resultados obtenidos en cuanto a las pruebas diagnósticas.

# CONCLUSIONES

---





## 6. CONCLUSIONES

1. Existe una asociación estadísticamente significativa (OR 2,6 IC95% 1,5-4,7) entre el queratocono y los síntomas y signos de ojo seco.
2. Los factores que más fuertemente se asocian al queratocono son la hiperreactividad bronquial, el asma, el frotamiento ocular, la conjuntivitis alérgica y la conjuntivocalasia.
3. La calidad de vida en los pacientes con queratocono es peor que en el grupo control. Los parámetros más afectados son los relacionados con la realización de actividades cotidianas, la conducción y la ansiedad o depresión.
4. El ojo seco del queratocono es un ojo seco inespecífico en el que ni los síntomas se asocian a los signos ni los signos entre sí.
5. La severidad de los síntomas de ojo seco se relaciona con el grado de queratocono, existiendo una buena correlación entre los síntomas referidos en ambos ojos.
6. En los pacientes con queratocono el tiempo de ruptura de la película lagrimal es menor y el daño en la superficie ocular es mayor que en el grupo control.
7. La sensibilidad corneal está reducida en los pacientes con queratocono, sobre todo en los portadores de lentes de contacto.
8. La disfunción de las glándulas de Meibomio es frecuente en el queratocono, siendo el tipo hipersecretor el más habitual.



# REFERENCIAS

---





**REFERENCIAS**

1. Binder PS, Lindstrom RL, Stulting RD, et al. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(11):2035-8.
2. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea* 1996;15(2):139-46.
3. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986;101(3):267-73.
4. Zadnik K, Steger-May K, Fink BA, et al. Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea* 2002;21(7):671-9.
5. Chopra I, Jain AK. Between eye asymmetry in keratoconus in an Indian population. *Clin Exp Optom* 2005;88(3):146-52.
6. Romero-Jimenez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33(4):157-66; quiz 205.
7. Auffarth GU, Wang L, Volcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan Topography System. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(2):222-8.
8. Prisant O, Legeais JM, Renard G. Superior keratoconus. *Cornea* 1997;16(6):693-4.
9. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42(4):297-319.
10. Shehadeh MM, Diakonis VF, Jalil SA, et al. Prevalence of Keratoconus Among a Palestinian Tertiary Student Population. *Open Ophthalmol J* 2015;9:172-6.
11. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1403-6.

12. Grzybowski A, McGhee CN. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clin Exp Optom* 2013;96(2):140-5.
13. Grzybowski A. Mauchart did not give the first description of keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2014;92(1):e84-5.
14. Mannis MJ, Zadnik K. Contact lens fitting in keratoconus. *Eye & Contact Lens* 1989;15(4):282-9.
15. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(8):382-3.
16. Hashemi H, Beiranvand A, Khabazkhoob M, et al. Prevalence of keratoconus in a population-based study in Shahroud. *Cornea* 2013;32(11):1441-5.
17. Jonas JB, Nangia V, Matin A, et al. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol* 2009;148(5):760-5.
18. Waked N, Fayad AM, Fadlallah A, El Rami H. Keratoconus screening in a Lebanese students' population. *J Fr Ophtalmol* 2012;35(1):23-9.
19. Millodot M, Shneor E, Albou S, et al. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study. *Ophthalmic Epidemiol* 2011;18(2):91-7.
20. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int* 2015;2015:795738.
21. Hofstetter HW. A keratoscopic survey of 13,395 eyes. *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 1959;36(1):3-11.
22. Tanabe U, Fujiki K, Ogawa A, et al. Prevalence of keratoconus patients in Japan. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1985;89(3):407-11.
23. Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl* 1986;178:1-64.

24. Gorskova EN, Sevost'ianov EN. Epidemiology of keratoconus in the Urals. *Vestn Oftalmol* 1998;114(4):38-40.
25. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)* 2000;14 ( Pt 4):625-8.
26. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, Ehlers N. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(8):890-2.
27. Ljubic A. Keratoconus and its prevalence in Macedonia. *Macedonian Journal of Medical Sciences* 2009;2(1):58-62.
28. Xu L, Wang YX, Guo Y, et al. Prevalence and associations of steep cornea/keratoconus in Greater Beijing. The Beijing Eye Study. *PLoS One* 2012;7(7):e39313.
29. Shneor E, Millodot M, Gordon-Shaag A, et al. Prevalence of keratoconus among young arab students in israel. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases* 2014;3(1):9.
30. Hashemi H, Khabazkhoob M, Yazdani N, et al. The prevalence of keratoconus in a young population in Mashhad, Iran. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014;34(5):519-27.
31. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 2004;111(3):440-6.
32. Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea* 2003;22(2):122-5.
33. Weed KH, McGhee CN. Referral patterns, treatment management and visual outcome in keratoconus. *Eye (Lond)* 1998;12 ( Pt 4):663-8.
34. Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye* 2007;30(4):223-32.
35. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28(4):293-322.

36. Stein HA, Stein RM, Freeman MI. The ophthalmic assistant: Elsevier Health Sciences, 2012.
37. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, et al. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond)* 2008;22(4):534-41.
38. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond)* 2004;18(4):379-83.
39. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, et al. Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2004;138(4):527-35.
40. Fullerton J, Paprocki P, Foote S, et al. Identity-by-descent approach to gene localisation in eight individuals affected by keratoconus from north-west Tasmania, Australia. *Hum Genet* 2002;110(5):462-70.
41. Tyynismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(10):3160-4.
42. Hughes AE, Dash DP, Jackson AJ, et al. Familial keratoconus with cataract: linkage to the long arm of chromosome 15 and exclusion of candidate genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(12):5063-6.
43. Brancati F, Valente EM, Sarkozy A, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14-q13. *J Med Genet* 2004;41(3):188-92.
44. Hutchings H, Ginisty H, Le Gallo M, et al. Identification of a new locus for isolated familial keratoconus at 2p24. *J Med Genet* 2005;42(1):88-94.
45. Tang YG, Rabinowitz YS, Taylor KD, et al. Genomewide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14.3-q21.1. *Genet Med* 2005;7(6):397-405.
46. Li X, Rabinowitz YS, Tang YG, et al. Two-stage genome-wide linkage scan in keratoconus sib pair families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(9):3791-5.

47. Maatta M, Heljasvaara R, Sormunen R, et al. Differential expression of collagen types XVIII/endostatin and XV in normal, keratoconus, and scarred human corneas. *Cornea* 2006;25(3):341-9.
48. Fukuchi T, Yue BY, Sugar J, Lam S. Lysosomal enzyme activities in conjunctival tissues of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1994;112(10):1368-74.
49. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1989;107(10):1507-10.
50. Sawaguchi S, Twining SS, Yue BY, et al. Alpha 2-macroglobulin levels in normal human and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(12):4008-14.
51. Wilson SE, HE Y-G, Weng J, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Experimental eye research* 1996;62(4):325-38.
52. Bron AJ, Rabinowitz YS. Corneal dystrophies and keratoconus. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7(4):71-82.
53. Lema I, Duran JA, Ruiz C, et al. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea* 2008;27(7):758-63.
54. Lema I, Sobrino T, Duran JA, et al. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol* 2009;93(6):820-4.
55. Galvis V, Sherwin T, Tello A, et al. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond)* 2015;29(7):843-59.
56. McMonnies CW. Inflammation and keratoconus. *Optom Vis Sci* 2015;92(2):e35-41.
57. Wojcik KA, Kaminska A, Blasiak J, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Int J Mol Sci* 2013;14(9):19294-308.

58. Arnal E, Peris-Martinez C, Menezo JL, et al. Oxidative stress in keratoconus? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):8592-7.
59. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res* 2010;90(4):478-92.
60. Ruddle JB, Mackey DA, Downie NA. Clinical progression of keratoconus following a Vth nerve palsy. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31(4):363-5.
61. Lambiase A, Merlo D, Mollinari C, et al. Molecular basis for keratoconus: lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(46):16795-800.
62. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Health Care Claims Database. *Ophthalmology* 2016;123(3):457-65.e2.
63. Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? *Cornea* 2012;31(6):716-9.
64. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye (Lond)* 2014;28(2):189-95.
65. Shneor E, Millodot M, Blumberg S, et al. Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clin Exp Optom* 2013;96(2):219-24.
66. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol* 2000;84(8):834-6.
67. McMonnies CW, Boneham GC. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. *Clin Exp Optom* 2003;86(6):376-84.
68. Khor WB, Wei RH, Lim L, et al. Keratoconus in Asians: demographics, clinical characteristics and visual function in a hospital-based population. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39(4):299-307.
69. Cristina Kenney M, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye* 2003;26(3):139-46.

70. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16(4):607-20, vii.
71. Wei RH, Khor WB, Lim L, Tan DT. Contact lens characteristics and contrast sensitivity of patients with keratoconus. *Eye Contact Lens* 2011;37(5):307-11.
72. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea* 2009;28(6):607-15.
73. Carlson AN. Expanding our understanding of eye rubbing and keratoconus. *Cornea* 2010;29(2):245.
74. Hartstein J. Keratoconus that developed in patients wearing corneal contact lenses. Report of four cases. *Arch Ophthalmol* 1968;80(3):345-6.
75. McMonnies CW. The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses. *Eye Contact Lens* 2005;31(2):80-92.
76. Balasubramanian SA, Wasinger VC, Pye DC, Willcox MD. Preliminary identification of differentially expressed tear proteins in keratoconus. *Mol Vis* 2013;19:2124-34.
77. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom* 2013;96(2):214-8.
78. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, et al. In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics* 2012;75(13):3877-85.
79. Mackiewicz Z, Maatta M, Stenman M, et al. Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea* 2006;25(5):603-10.
80. Jafri B, Lichter H, Stulting RD. Asymmetric keratoconus attributed to eye rubbing. *Cornea* 2004;23(6):560-4.
81. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(13):2537-46.
82. Koenig SB. Bilateral recurrent self-induced keratoconus. *Eye Contact Lens* 2008;34(6):343-4.

83. Jordan CA, Zamri A, Wheeldon C, et al. Computerized corneal tomography and associated features in a large New Zealand keratoconic population. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(8):1493-501.
84. Nemet AY, Vinker S, Bahar I, Kaiserman I. The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea* 2010;29(11):1261-4.
85. Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, et al. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? *Optom Vis Sci* 2013;90(5):448-54.
86. Harrison RJ, Klouda PT, Easty DL, et al. Association between keratoconus and atopy. *Br J Ophthalmol* 1989;73(10):816-22.
87. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, et al. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994;101(3):439-47.
88. Crews MJ, Driebe WT, Jr., Stern GA. The clinical management of keratoconus: a 6 year retrospective study. *Clao j* 1994;20(3):194-7.
89. Kaya V, Karakaya M, Utine CA, et al. Evaluation of the corneal topographic characteristics of keratoconus with orbscan II in patients with and without atopy. *Cornea* 2007;26(8):945-8.
90. Gasset AR, Hinson WA, Frias JL. Keratoconus and atopic diseases. *Ann Ophthalmol* 1978;10(8):991-4.
91. Lowell FC, Carroll JM. A study of the occurrence of atopic traits in patients with keratoconus. *J Allergy* 1970;46(1):32-9.
92. Hammerstein W. Genetics of conical cornea (author's transl). *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1974;190(4):293-308.
93. Gonzalez V, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1992;110(10):1413-4.
94. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* 2000;93(5):403-9.
95. Levy D, Hutchings H, Rouland JF, et al. Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. *Ophthalmology* 2004;111(5):867-74.

96. Parker J, Ko WW, Pavlopoulos G, et al. Videokeratography of keratoconus in monozygotic twins. *J Refract Surg* 1996;12(1):180-3.
97. Weed KH, MacEwen CJ, McGhee CN. The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: dundee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS). *Cont Lens Anterior Eye* 2006;29(3):123-6.
98. Bechara SJ, Waring GO, 3rd, Insler MS. Keratoconus in two pairs of identical twins. *Cornea* 1996;15(1):90-3.
99. Bisceglia L, De Bonis P, Pizzicoli C, et al. Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21.2 and identification of other suggestive Loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1081-6.
100. Burdon KP, Coster DJ, Charlesworth JC, et al. Apparent autosomal dominant keratoconus in a large Australian pedigree accounted for by digenic inheritance of two novel loci. *Hum Genet* 2008;124(4):379-86.
101. Liskova P, Hysi PG, Waseem N, et al. Evidence for keratoconus susceptibility locus on chromosome 14: a genome-wide linkage screen using single-nucleotide polymorphism markers. *Arch Ophthalmol* 2010;128(9):1191-5.
102. Nowak DM, Karolak JA, Kubiak J, et al. Substitution at IL1RN and deletion at SLC4A11 segregating with phenotype in familial keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2207-15.
103. Chan CC, Squissato V. Keratoconus and crosslinking: pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(12):1613-24.
104. Olivares Jimenez JL, Guerrero Jurado JC, Bermudez Rodriguez FJ, Serrano Laborda D. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optom Vis Sci* 1997;74(3):147-51.
105. Cozma I, Atherley C, James NJ. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asian and white patients. *Eye (Lond)* 2005;19(8):924-5; author reply 5-6.
106. Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg* 2012;28(11):759-62.

107. Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg* 2012;28(11):763-7.
108. Zotta PG, Moschou KA, Diakonis VF, et al. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients: a feasibility study. *J Refract Surg* 2012;28(11):793-9.
109. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea* 2008;27(10):1109-13.
110. McMonnies CW. Where are the older keratoconus patients? *Cornea* 2009;28(7):836; author reply
111. McMonnies CW. Quo vadis older keratoconus patients? Do they die at younger ages? *Cornea* 2013;32(4):496-502.
112. Yildiz EH, Diehl GF, Cohen EJ, et al. Demographics of patients older than 50 years with keratoconus. *Eye Contact Lens* 2009;35(6):309-11.
113. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* 2004;112(3):352-63.
114. Pobelle-Frasson C, Velou S, Huslin V, et al. Keratoconus: what happens with older patients?. *J Fr Ophtalmol* 2004;27(7):779-82.
115. Reeves SW, Ellwein LB, Kim T, et al. Keratoconus in the Medicare population. *Cornea* 2009;28(1):40-2.
116. Moraesus L, Lissner L, Yngve A, et al. Multi-level influences on childhood obesity in Sweden: societal factors, parental determinants and child's lifestyle. *International Journal of Obesity* 2012;36(7):969-76.
117. Cureton S. Environmental victims: environmental injustice issues that threaten the health of children living in poverty. *Rev Environ Health* 2011;26(3):141-7.
118. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg* 2008;24(7):S737-40.
119. Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2013;7:2019-30.

120. McGhee CN. Keratoconus: the arc of past, present and future. *Clin Exp Optom* 2013;96(2):137-9.
121. Rahi A, Davies P, Ruben M, et al. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol* 1977;61(12):761-4.
122. Beardsley TL, Foulks GN. An association of keratoconus and mitral valve prolapse. *Ophthalmology* 1982;89(1):35-7.
123. Lichter H, Loya N, Sagie A, et al. Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol* 2000;129(5):667-8.
124. Cullen JF, Butler HG. Mongolism (Down's Syndrome) and Keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1963;47:321-30.
125. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32(2):211-7.
126. Kaldawy RM, Wagner J, Ching S, Seigel GM. Evidence of apoptotic cell death in keratoconus. *Cornea* 2002;21(2):206-9.
127. Sykakis E, Carley F, Irion L, et al. An in depth analysis of histopathological characteristics found in keratoconus. *Pathology* 2012;44(3):234-9.
128. Akhtar S, Bron AJ, Salvi SM, et al. Ultrastructural analysis of collagen fibrils and proteoglycans in keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2008;86(7):764-72.
129. Patel DV, Ku JY, Johnson R, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye (Lond)* 2009;23(3):586-92.
130. Mathew JH, Goosey JD, Bergmanson JP. Quantified histopathology of the keratoconic cornea. *Optom Vis Sci* 2011;88(8):988-97.
131. Pouliquen Y, Bureau J, Mirshahi M, et al. Keratoconus and inflammatory processes. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1996;262:25-8.
132. Wilson SE. Corneal myofibroblast biology and pathobiology: generation, persistence, and transparency. *Exp Eye Res* 2012;99:78-88.
133. Kolozsvari BL, Petrovski G, Gogolak P, et al. Association between mediators in the tear fluid and the severity of keratoconus. *Ophthalmic Res* 2014;51(1):46-51.

134. Pasztor D, Kolozsvari BL, Csutak A, et al. Scheimpflug Imaging Parameters Associated with Tear Mediators and Bronchial Asthma in Keratoconus. *J Ophthalmol* 2016;2016:9392640.
135. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012;90(4):e303-9.
136. Lema I, Brea D, Rodriguez-Gonzalez R, et al. Proteomic analysis of the tear film in patients with keratoconus. *Mol Vis* 2010;16:2055-61.
137. Karaca EE, Ozmen MC, Ekici F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus. *Cornea* 2014;33(11):1168-73.
138. Wisse RP, Kuiper JJ, Gans R, et al. Cytokine Expression in Keratoconus and its Corneal Microenvironment: A Systematic Review. *Ocul Surf* 2015;13(4):272-83.
139. Toprak I, Kucukatay V, Yildirim C, et al. Increased systemic oxidative stress in patients with keratoconus. *Eye (Lond)* 2014;28(3):285-9.
140. Matthews FJ, Cook SD, Majid MA, et al. Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus. *Exp Eye Res* 2007;84(6):1125-34.
141. Olofsson EM, Marklund SL, Pedrosa-Domellof F, Behndig A. Interleukin-1alpha downregulates extracellular-superoxide dismutase in human corneal keratoconus stromal cells. *Mol Vis* 2007;13:1285-90.
142. Arntz A, Duran JA, Pijoan JI. Subclinical keratoconus diagnosis by elevation topography. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78(12):659-64.
143. Fleischer B. Über Keratokonus und eigenartige Pigmentbildung in der Kornea. *Münchener medizinische Wochenschrift* 1906;53(53):625-6.
144. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25(12):1426-35.

145. Li Y, Tan O, Brass R, et al. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology* 2012;119(12):2425-33.
146. Matalia H, Swarup R. Imaging modalities in keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(8):394-400.
147. Smith SG, Rabinowitz YS, Sassani JW, Smith RE. Keratoconus and lattice and granular corneal dystrophies in the same eye. *Am J Ophthalmol* 1989;108(5):608-10.
148. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(6):2749-57.
149. Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(11):2290-9.
150. Schwiegerling J, Greivenkamp JE. Keratoconus detection based on videokeratographic height data. *Optom Vis Sci* 1996;73(12):721-8.
151. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999;25(10):1327-35.
152. McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, et al. A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea* 2006;25(7):794-800.
153. Mahmoud AM, Roberts CJ, Lembach RG, et al. CLMI: the cone location and magnitude index. *Cornea* 2008;27(4):480-7.
154. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in keratoconus. *Ophthalmology* 1980;87(9):905-9.
155. Rasheed K, Rabinowitz YS, Remba D, Remba MJ. Interobserver and intraobserver reliability of a classification scheme for corneal topographic patterns. *Br J Ophthalmol* 1998;82(12):1401-6.

156. Fernandez Vega-Cueto L. Clasificación del queratocono para su corrección quirúrgica con segmentos de anillo intracorneales tipo Ferrara. Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas. Oviedo: Universidad de Oviedo, 2016.
157. Avitabile T, Marano F, Uva MG, Reibaldi A. Evaluation of central and peripheral corneal thickness with ultrasound biomicroscopy in normal and keratoconic eyes. *Cornea* 1997;16(6):639-44.
158. Hom MM, Bruce AS. Manual of contact lens prescribing and fitting: Elsevier Health Sciences, 2006.
159. Lovisolo C, Calossi A, Ottone A, et al. Intrastromal inserts in keratoconus and ectatic corneal conditions. *Intrastromal Corneal Ring Segments Canelli AT*, Italy: Fabiano Editore 2000:95-163.
160. Alio JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg* 2006;22(6):539-45.
161. Zadnik K, Barr JT, Steger-May K, et al. Comparison of flat and steep rigid contact lens fitting methods in keratoconus. *Optom Vis Sci* 2005;82(12):1014-21.
162. Seiler T, Spoerl E, Huhle M, Kamouna A. Conservative therapy of keratoconus by enhancement of collagen cross-links. *Investigative Ophthalmology & Visual Science: Lippincott-Raven Publ* 227 East Washington Sq, Philadelphia, Pa 19106, 1996; v. 37.
163. Koller T, Pajic B, Vinciguerra P, Seiler T. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(8):1488-92.
164. Perez-Santonja JJ, Artola A, Javaloy J, et al. Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(6):1138-40.
165. Sharma N, Maharana P, Singh G, Titiyal JS. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(3):517-20.

166. Garcia-Delpech S, Diaz-Llopis M, Udaondo P, Salom D. Fusarium keratitis 3 weeks after healed corneal cross-linking. *J Refract Surg* 2010;26(12):994-5.
167. Angunawela RI, Arnalich-Montiel F, Allan BD. Peripheral sterile corneal infiltrates and melting after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(3):606-7.
168. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(4):621-4.
169. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2010;26(12):942-8.
170. Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1785-92.
171. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(2):283-91.
172. Nose W, Neves RA, Burris TE, et al. Intrastromal corneal ring: 12-month sighted myopic eyes. *J Refract Surg* 1996;12(1):20-8.
173. Tomalla M, Cagnolati W. Modern treatment options for the therapy of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye* 2007;30(1):61-6.
174. Zare MA, Hashemi H, Salari MR. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(11):1886-91.
175. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):775-9.
176. Call GB, Olson JM, Chen J, et al. Genomewide clonal analysis of lethal mutations in the *Drosophila melanogaster* eye: comparison of the X chromosome and autosomes. *Genetics* 2007;177(2):689-97.

177. Gordon MO, Steger-May K, Szczotka-Flynn L, et al. Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):923-30.
178. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, et al. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2004;111(9):1676-82.
179. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology* 2011;118(1):209-18.
180. Kasparova EA. Pathogenetic basis for treatment of primary keratoconus by a combined method of excimer laser surgery (combination of photorefractive and phototherapeutic keratectomy). *Vestn Oftalmol* 2002;118(5):21-5.
181. Bahar I, Levinger S, Kremer I. Wavefront-supported photorefractive keratectomy with the Bausch & Lomb Zyoptix in patients with myopic astigmatism and suspected keratoconus. *J Refract Surg* 2006;22(6):533-8.
182. Alpíns N, Stamatelatos G. Customized photoastigmatic refractive keratectomy using combined topographic and refractive data for myopia and astigmatism in eyes with forme fruste and mild keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(4):591-602.
183. Hashemian SJ, Soleimani M, Foroutan A, et al. Toric implantable collamer lens for high myopic astigmatism in keratoconic patients after six months. *Clin Exp Optom* 2013;96(2):225-32.
184. Alfonso JF, Palacios A, Montes-Mico R. Myopic phakic STAAR collamer posterior chamber intraocular lenses for keratoconus. *J Refract Surg* 2008;24(9):867-74.
185. Galvis V, Tello A, Carreno NI, et al. Keratoconus and Bowman Layer Transplantation. *Cornea* 2017;36(3):e8.
186. Lemp MA. Epidemiology and classification of dry eye. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:791-803.

187. Schirmer O. Studien zur physiologie und pathologie der tränenabsonderung und tränenabfuhr. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1903;56(2):197-291.
188. Sjogren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Kora-titis filiformis bei hypofunktion der Tranendrusen). Acta Ophtal 1933.
189. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. Ocul Surf 2017;15(1):65-76.
190. Murube J. Concepto de ojo seco. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología, 1997; 7-12.
191. Casals MR. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson, 2003.
192. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. Clao j 1995;21(4):221-32.
193. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. Cornea 2006;25(8):900-7.
194. Lemp MA, Foulks GN. The definition and classification of dry eye disease. The Ocular Surface 2007;5(2):75-92.
195. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. Br J Ophthalmol 2014;98(9):1168-76.
196. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. Ocul Surf 2017;15(1):65-76.
197. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. Arch Ophthalmol 2009;127(6):763-8.
198. Ahn JM, Lee SH, Rim TH, et al. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. Am J Ophthalmol 2014;158(6):1205-14 e7.

199. Um SB, Kim NH, Lee HK, et al. Spatial epidemiology of dry eye disease: findings from South Korea. *Int J Health Geogr* 2014;13:31.
200. Lu P, Chen X, Liu X, et al. Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population-based study in China. *Cornea* 2008;27(5):545-51.
201. Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009;23(3):688-93.
202. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol* 2009;16(1):15-21.
203. Malet F, Le Goff M, Colin J, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor Study. *Acta Ophthalmol* 2014;92(6):e429-36.
204. Na KS, Han K, Park YG, et al. Depression, Stress, Quality of Life, and Dry Eye Disease in Korean Women: A Population-Based Study. *Cornea* 2015;34(7):733-8.
205. Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* 2014;98(12):1712-7.
206. Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirikhah A, et al. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42(3):242-8.
207. Guo B, Lu P, Chen X, et al. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17(4):234-41.
208. Han SB, Hyon JY, Woo SJ, et al. Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(5):633-8.
209. Uchino M, Dogru M, Yagi Y, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83(11):797-802.
210. Tian YJ, Liu Y, Zou HD, et al. Epidemiologic study of dry eye in populations equal or over 20 years old in Jiangning District of Shanghai. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009;45(6):486-91.

211. Hashemi H, Khabazkhoob M, Emamian MH, et al. The frequency of occurrence of certain corneal conditions by age and sex in Iranian adults. *Cont Lens Anterior Eye* 2015;38(6):451-5.
212. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):318-26.
213. Galor A, Feuer W, Lee DJ, et al. Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol* 2011;152(3):377-84 e2.
214. Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology* 2011;118(12):2361-7.
215. Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):799-806.
216. Li J, Zheng K, Deng Z, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease among a hospital-based population in southeast China. *Eye Contact Lens* 2015;41(1):44-50.
217. Han KE, Yoon SC, Ahn JM, et al. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2014;157(6):1144-50 e1.
218. Wang TJ, Wang IJ, Hu CC, Lin HC. Comorbidities of dry eye disease: a nationwide population-based study. *Acta Ophthalmol* 2012;90(7):663-8.
219. Viso E, Gude F, Rodriguez-Ares MT. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a population-based study in Spain. *Cornea* 2011;30(1):1-6.
220. Siak JJ, Tong L, Wong WL, et al. Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction: the Singapore Malay eye study. *Cornea* 2012;31(11):1223-8.
221. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014;12(1):32-45.

222. Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31(3):229-32.
223. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118(9):1264-8.
224. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17(6):584-9.
225. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78(3):409-16.
226. Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2341-5.
227. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103(4):664-9.
228. Khanal S, Tomlinson A, Diaper CJ. Tear physiology of aqueous deficiency and evaporative dry eye. *Optom Vis Sci* 2009;86(11):1235-40.
229. Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1984;68(9):674-80.
230. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102(4):678-86.
231. Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:411-5.
232. Seamon V, Vellala K, Zylberberg C, et al. Sex hormone regulation of tear lipocalin in the rabbit lacrimal gland. *Exp Eye Res* 2008;87(3):184-90.
233. Vehof J, Hysi PG, Hammond CJ. A Metabolome-Wide Study of Dry Eye Disease Reveals Serum Androgens as Biomarkers. *Ophthalmology* 2017.

234. Davidoff E, Friedman AH. Congenital alacrima. *Surv Ophthalmol* 1977;22(2):113-9.
235. Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics* 2006;118(1):309-21.
236. Gold-von Simson G, Axelrod FB. Familial dysautonomia: update and recent advances. *Current problems in pediatric and adolescent health care* 2006;36(6):218-37.
237. DeCarlo DK, Penner SL, Schamerloh RJ, Fullard RJ. Dry eye among males infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Optom Assoc* 1995;66(9):533-8.
238. Graham EM. Differential diagnosis of ocular sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1986;3(1):34-9.
239. Guzey M, Ozardali I, Basar E, et al. A survey of trachoma: the histopathology and the mechanism of progressive cicatrization of eyelid tissues. *Ophthalmologica* 2000;214(4):277-84.
240. Tabbara KF, Bobb AA. Lacrimal system complications in trachoma. *Ophthalmology* 1980;87(4):298-301.
241. Dart J. Cicatricial pemphigoid and dry eye. *Semin Ophthalmol* 2005;20(2):95-100.
242. Power WJ, Ghoraiishi M, Merayo-Llodes J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995;102(11):1669-76.
243. Lemp M. Basic principles and classification of dry eye disorders. *The dry eye: a comprehensive guide* 1992:101-31.
244. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):498-503.
245. Akinci A, Cetinkaya E, Aycan Z. Dry eye syndrome in diabetic children. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(6):873-8.

246. Alves M, Dias AC, Rocha EM. Dry eye in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Ocul Surf* 2008;6(1):44-51.
247. Baum JL, Adler ME. Pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, multiple mucosal neuroma. A variant of the syndrome. *Arch Ophthalmol* 1972;87(5):574-84.
248. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):369-73.
249. Schlanger JL. A study of contact lens failures. *J Am Optom Assoc* 1993;64(3):220-4.
250. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):1911-4.
251. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86(4):418-23.
252. Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic: a case report. *Cornea* 2004;23(5):527-9.
253. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124(1):24-30.
254. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksuz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology* 2005;112(10):1795.
255. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1930-7.
256. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8(2):168-74.
257. Alghamdi YA, Mercado C, McClellan AL, et al. Epidemiology of Meibomian Gland Dysfunction in an Elderly Population. *Cornea* 2016;35(6):731-5.

258. Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR. Prevalence of Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 1990;67(9):710-2.
259. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abelenda D, et al. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2601-6.
260. Galor A, Goldhardt R, Wellik SR, et al. Management strategies to reduce risk of postoperative infections. *Curr Ophthalmol Rep* 2013;1(4).
261. Suzuki T, Mitsuishi Y, Sano Y, et al. Phlyctenular keratitis associated with meibomitis in young patients. *Am J Ophthalmol* 2005;140(1):77-82.
262. Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 2009;116(3):379-84.
263. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23(8):762-70.
264. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):1050-8.
265. Wu AW, Jacobson DL, Berzon RA, et al. The effect of mode of administration on medical outcomes study health ratings and EuroQol scores in AIDS. *Qual Life Res* 1997;6(1):3-10.
266. Badia X, Roset M, Montserrat S, et al. The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. *European Quality of Life scale. Med Clin (Barc)* 1999;112 Suppl 1:79-85.
267. McMonnies C, Ho A. Marginal dry eye diagnosis: history versus biomicroscopy. *The Pre-Ocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear* Lubbock, TX: Dry Eye Institute 1986:32-40.
268. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, et al. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21(7):664-70.

269. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Archives of ophthalmology* 2000;118(5):615-21.
270. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104(9):1395-401.
271. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74(8):624-31.
272. Donate J, Benitez del Castillo JM, Fernandez C, Garcia Sanchez J. Validation of a questionnaire for the diagnosis of dry eye. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002;77(9):493-500.
273. Yazdani C, McLaughlin T, Smeeding JE, Walt J. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. *Clin Ther* 2001;23(10):1672-82.
274. Visser ES, Wisse RP, Soeters N, et al. Objective and subjective evaluation of the performance of medical contact lenses fitted using a contact lens selection algorithm. *Cont Lens Anterior Eye* 2016;39(4):298-306.
275. Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998;43(3):225-32.
276. Mimura T, Usui T, Yamamoto H, et al. Conjunctivochalasis and contact lenses. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):20-5 e1.
277. Mimura T, Mori M, Obata H, et al. Conjunctivochalasis: associations with pinguecula in a hospital-based study. *Acta Ophthalmol* 2012;90(8):773-82.
278. Karampatakis V, Karamitsos A, Skriapa A, Pasiadis G. Comparison between normal values of 2- and 5-minute Schirmer test without anesthesia. *Cornea* 2010;29(5):497-501.
279. Kashkouli MB, Pakdel F, Amani A, et al. A modified Schirmer test in dry eye and normal subjects: open versus closed eye and 1-minute versus 5-minute tests. *Cornea* 2010;29(4):384-7.

280. Hanson J, Fikentscher R, Roseburg B. Schirmer test of lacrimation: its clinical importance. *Archives of Otolaryngology* 1975;101(5):293-5.
281. Cho P, Yap M. Schirmer test. I. A review. *Optom Vis Sci* 1993;70(2):152-6.
282. Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, et al. Dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(4):1407-14.
283. Methodology DDD. Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop Subcommittee of the International. *Dry Eye Work Shop* 2007;5(2):108-52.
284. Serin D, Karsloglu S, Kyan A, Alagoz G. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea* 2007;26(8):903-6.
285. Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea* 2000;19(4):497-500.
286. Yokoi N, Bron A, Tiffany J, et al. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999;83(1):92-7.
287. Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear meniscus evaluation by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37(2):112-8.
288. Zhou S, Li Y, Lu AT, et al. Reproducibility of tear meniscus measurement by Fourier-domain optical coherence tomography: a pilot study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(5):442-7.
289. Shen M, Li J, Wang J, et al. Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(6):2722-6.
290. Lamberts DW, Foster CS, Perry HD. Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1979;97(6):1082-5.
291. Johnson ME, Murphy PJ. The agreement and repeatability of tear meniscus height measurement methods. *Optom Vis Sci* 2005;82(12):1030-7.
292. Hamano H, Hori M, Hamano T, et al. A new method for measuring tears. *CLAO J* 1983;9(3):281-9.

293. Xu KP, Tsubota K. Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 1995;79(11):1042-5.
294. Vico E, Benitez del Castillo JM, Gimenez RA, et al. Tear function index validation for dry eye diagnosis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004;79(6):265-71.
295. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Jr., Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1966;5(3):264-76.
296. Fahim MM, Haji S, Koonapareddy CV, et al. Fluorophotometry as a diagnostic tool for the evaluation of dry eye disease. *BMC Ophthalmol* 2006;6:20.
297. Occhipinti JR, Mosier MA, LaMotte J, Monji GT. Fluorophotometric measurement of human tear turnover rate. *Curr Eye Res* 1988;7(10):995-1000.
298. Johnson ME, Murphy PJ. The Effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea* 2005;24(7):811-7.
299. 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):1-7.
300. Franck C. Fatty layer of the precorneal film in the 'office eye syndrome'. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69(6):737-43.
301. Norn MS. Semiquantitative interference study of fatty layer of precorneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;57(5):766-74.
302. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(10):4309-15.
303. Farris RL. Tear osmolarity--a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994;350:495-503.
304. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23(3):272-85.
305. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82(1):10-4.

306. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22(7):640-50.
307. Dienes L, Kiss HJ, Perenyi K, et al. Corneal Sensitivity and Dry Eye Symptoms in Patients with Keratoconus. *PLoS One* 2015;10(10):e0141621.
308. Motolko M, Breslin CW. The effect of pH and osmolarity on the ability of tolerate artificial tears. *Am J Ophthalmol* 1981;91(6):781-4.
309. Alberto Chiaradia P. Hot Topics in Dry Eye Disease. *Current Pharmaceutical Design*;22.
310. Lemp MA. Management of dry eye disease. *Am J Manag Care* 2008;14(3 Suppl):S88-S101.
311. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013;11(4):246-58.
312. Green K, MacKeen DL, Slagle T, Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res* 1992;24(2):99-102.
313. Gilbard JP, Rossi SR. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1992;99(4):600-4.
314. Christensen MT, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004;28(1):55-62.
315. Matsuo T, Tsuchida Y, Morimoto N. Trehalose eye drops in the treatment of dry eye syndrome. *Ophthalmology* 2002;109(11):2024-9.
316. Lee SY, Tong L. Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. *Optom Vis Sci* 2012;89(11):1654-61.
317. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):593-602.

318. Moore QL, De Paiva CS, Pflugfelder SC. Effects of Dry Eye Therapies on Environmentally Induced Ocular Surface Disease. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):135-42 e1.
319. Byun YJ, Kim TI, Kwon SM, et al. Efficacy of combined 0.05% cyclosporine and 1% methylprednisolone treatment for chronic dry eye. *Cornea* 2012;31(5):509-13.
320. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(11):2970-5.
321. Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res* 2003;26(2):89-94.
322. McCulley JP, Shine WE. Meibomian gland function and the tear lipid layer. *Ocul Surf* 2003;1(3):97-106.
323. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, et al. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Curr Eye Res* 2016;41(7):875-82.
324. Liu A, Ji J. Omega-3 essential fatty acids therapy for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Med Sci Monit* 2014;20:1583-9.
325. Bhargava R, Kumar P. Oral omega-3 fatty acid treatment for dry eye in contact lens wearers. *Cornea* 2015;34(4):413-20.
326. McDonald M, Patel DA, Keith MS, Snedecor SJ. Economic and Humanistic Burden of Dry Eye Disease in Europe, North America, and Asia: A Systematic Literature Review. *Ocul Surf* 2016;14(2):144-67.
327. Clegg JP, Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. *Ophthalmic Epidemiol* 2006;13(4):263-74.
328. Zabala M, Archila EA. Corneal sensitivity and topogometry in keratoconus. *Clao j* 1988;14(4):210-2.

329. Dogru M, Karakaya H, Ozcetin H, et al. Tear function and ocular surface changes in keratoconus. *Ophthalmology* 2003;110(6):1110-8.
330. Mandathara PS, Stapleton FJ, Kokkinakis J, Willcox MD. Pilot Study of Corneal Sensitivity and Its Association in Keratoconus. *Cornea* 2016.
331. Cho KJ, Mok JW, Choi MY, et al. Changes in corneal sensation and ocular surface in patients with asymmetrical keratoconus. *Cornea* 2013;32(2):205-10.
332. Carracedo G, Recchioni A, Alejandre-Alba N, et al. Signs and Symptoms of Dry Eye in Keratoconus Patients: A Pilot Study. *Curr Eye Res* 2015;40(11):1088-94.
333. Ionescu C, Corbu CG, Tanase C, et al. Inflammatory Biomarkers Profile as Microenvironmental Expression in Keratoconus. *Dis Markers* 2016;2016:1243819.
334. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics* 1977:159-74.
335. Merdler I, Hassidim A, Sorkin N, et al. Keratoconus and allergic diseases among Israeli adolescents between 2005 and 2013. *Cornea* 2015;34(5):525-9.
336. Gordon-Shaag A, Millodot M, Kaiserman I, et al. Risk factors for keratoconus in Israel: a case-control study. *Ophthalmic Physiol Opt* 2015;35(6):673-81.
337. Wollensak G, Spoerl E. Collagen crosslinking of human and porcine sclera. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(3):689-95.
338. Madhukumar E, Vijayammal PL. Influence of cigarette smoke on cross-linking of dermal collagen. *Indian J Exp Biol* 1997;35(5):483-6.
339. Hafezi F. Smoking and corneal biomechanics. *Ophthalmology* 2009;116(11):2259 e1.
340. Wisse RP, Godefrooij DA, Soeters N, et al. A multivariate analysis and statistical model for predicting visual acuity and keratometry one year after cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):519-25 e1-2.
341. Porcar E, Pons AM, Lorente A. Visual and ocular effects from the use of flat-panel displays. *Int J Ophthalmol* 2016;9(6):881-5.

342. Kotegawa Y, Hara N, Ono K, et al. Influence of accommodative response and visual symptoms on visual display terminal adult operators with asthenopia through adequately corrected refractive errors. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2008;112(4):376-81.
343. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E. The epidemiology and etiology of keratoconus. *Epidemiology* 2012;70:1.
344. Gencer B, Ozgurhan EB, Kara S, et al. Obesity and obstructive sleep apnea in patients with keratoconus in a Turkish population. *Cornea* 2014;33(2):137-40.
345. Gupta PK, Stinnett SS, Carlson AN. Prevalence of sleep apnea in patients with keratoconus. *Cornea* 2012;31(6):595-9.
346. Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, et al. Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999;106(6):1182-5.
347. Saidel MA, Paik JY, Garcia C, et al. Prevalence of sleep apnea syndrome and high-risk characteristics among keratoconus patients. *Cornea* 2012;31(6):600-3.
348. Pihlblad MS, Schaefer DP. Eyelid laxity, obesity, and obstructive sleep apnea in keratoconus. *Cornea* 2013;32(9):1232-6.
349. Naderan M, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, et al. Association between the prevalence of obstructive sleep apnoea and the severity of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2015;99(12):1675-9.
350. Naderan M, Naderan M, Rezagholizadeh F, et al. Association between diabetes and keratoconus: a case-control study. *Cornea* 2014;33(12):1271-3.
351. Binder PS, Lindstrom RL, Stulting RD, et al. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *J Refract Surg* 2005;21(6):749-52.
352. Saini JS, Saroha V, Singh P, et al. Keratoconus in Asian eyes at a tertiary eye care facility. *Clin Exp Optom* 2004;87(2):97-101.
353. Wachtmeister L, Ingemansson SO, Moller E. Atopy and HLA antigens in patients with keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982;60(1):113-22.
354. Gormaz A, Eggers C. Vernal keratoconjunctivitis and keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1983;96(4):555-6.

355. Dantas PE, Alves MR, Nishiwaki-Dantas MC. Topographic corneal changes in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68(5):593-8.
356. Lapid-Gortzak R, Rosen S, Weitzman S, Lifshitz T. Videokeratography findings in children with vernal keratoconjunctivitis versus those of healthy children. *Ophthalmology* 2002;109(11):2018-23.
357. Barreto J, Jr., Netto MV, Santo RM, et al. Slit-scanning topography in vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2007;143(2):250-4.
358. Lema I, Duran JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2005;112(4):654-9.
359. Wilson SE, He YG, Weng J, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res* 1996;62(4):325-7.
360. Fabre EJ, Bureau J, Pouliquen Y, Lorans G. Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus. *Curr Eye Res* 1991;10(7):585-92.
361. Cameron JA, Al-Rajhi AA, Badr IA. Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1989;96(11):1615-23.
362. Mimura T, Usui T, Yamagami S, et al. Relationship between conjunctivochalasis and refractive error. *Eye Contact Lens* 2011;37(2):71-8.
363. Yamaguchi M, Nishijima T, Shimazaki J, et al. Real-world assessment of diquafosol in dry eye patients with risk factors such as contact lens, meibomian gland dysfunction, and conjunctivochalasis: subgroup analysis from a prospective observational study. *Clin Ophthalmol* 2015;9:2251-6.
364. Acar M, Firat H, Yuceege M, et al. The Presence of Conjunctivochalasis in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Eye Contact Lens* 2017.
365. Kuo IC, Broman A, Pirouzmanesh A, Melia M. Is there an association between diabetes and keratoconus? *Ophthalmology* 2006;113(2):184-90.
366. Yildiz E, Toklu M, Turan Vural E. Vision-Related Quality of Life Before and After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty. *Eye Contact Lens* 2017.

367. Lee J, Koh JH, Kwok SK, Park SH. The EULAR Sjogren's Syndrome Patient-Reported Index is an independent determinant of health-related utility values of Korean patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(4):663-7.
368. Fung SS, Luis J, Hussain B, et al. Patient-reported outcome measuring tools in cataract surgery: Clinical comparison at a tertiary hospital. *J Cataract Refract Surg* 2016;42(12):1759-67.
369. Patel DV, McGhee CN. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(4):1348-51.
370. Ucakhan OO, Kanpolat A, Yilmaz N, Ozkan M. In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. *Eye Contact Lens* 2006;32(4):183-91.
371. Mannion LS, Tromans C, O'Donnell C. Corneal nerve structure and function in keratoconus: a case report. *Eye Contact Lens* 2007;33(2):106-8.
372. Bitirgen G, Ozkagnici A, Bozkurt B, Malik RA. In vivo corneal confocal microscopic analysis in patients with keratoconus. *Int J Ophthalmol* 2015;8(3):534-9.
373. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkec M, Orhan M. In vivo confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus. *Curr Eye Res* 2008;33(11):933-9.
374. Spadea L, Salvatore S, Vingolo EM. Corneal sensitivity in keratoconus: a review of the literature. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:683090.
375. Kalkan Akcay E, Akcay M, Uysal BS, et al. Impaired corneal biomechanical properties and the prevalence of keratoconus in mitral valve prolapse. *J Ophthalmol* 2014;2014:402193.
376. Recalde JI, Acera A, Rodriguez-Agirretxe I, et al. Ocular Surface Disease Parameters After Collagen Cross-Linking for Keratoconus. *Cornea* 2017;36(2):148-52.

377. Kalkan Akcay E, Kilicarslan A, Uysal BS, et al. Tear Function and Ocular Surface Alterations After Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking in Progressive Keratoconus. Eye Contact Lens 2016.
378. Galor A, Feuer W, Lee DJ, et al. Ocular surface parameters in older male veterans. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54(2):1426-33.





# ACTIVIDAD CIENTÍFICA

---





## ACTIVIDAD CIENTÍFICA

### PÓSTER Y COMUNICACIONES ORALES

#### CONGRESOS INTERNACIONALES

##### Comunicaciones orales

Autor: Laura Martínez Pérez, Rosario Touriño Peralba, María Teresa Rodríguez Ares.

Título: Late intracorneal ring segment extrusion in atopic keratoconjunctivitis patients

Congreso: XXXIII Congress of the ESCRS. Barcelona, Spain. 5-9 Septiembre 2015

##### Poster

Autor: Laura Martínez Pérez, Rosario Touriño Peralba, María Teresa Rodríguez Ares.

Título: Symptoms of dry eye and vision-related quality of life in patients with keratoconus.

Congreso: XXI Congress ESCRS Winter Meeting. Maastricht. The Netherlands, 10-12 Febrero 2017.

Autor: Laura Martínez Pérez, Rosario Touriño Peralba, María Teresa Rodríguez Ares.

Título: Intracorneal ring segment implantation for treating keratoconus: safety and efficacy

Congreso: . XXXIV Congress of the ESCRS. Copenhagen, 10-14 Septiembre 2016

Autor: Laura Martínez Pérez, Rosario Toriño Peralba, María Teresa Rodríguez Ares.

Título: Implante de segmentos de aneis intracorneais para tratamento do queratocone: segurança e eficácia

Congreso: Congresso Internacional Universidade de optometria do Minho Ciencias da Visao. Braga, 23-24 Abril 2016.

CONGRESOS NACIONALES

Comunicaciones orales

Autor: Laura Martínez Pérez, Rosario Touriño Peralba. María Teresa Rodríguez Ares, Eloy Viso Outeiriño, Francisco Gude Sampedro.

Título: Síntomas de ojo seco y calidad de vida en pacientes con queratocono

Congreso: 43º Reunión de la Sociedad Gallega de Oftalmología. Santiago de Compostela, 27-28 Enero 2017.

Autor: Laura Martínez Pérez. Rosario Touriño Peralba. María Teresa Rodríguez

Título: “Implante de segmentos intraestromales en el tratamiento del queratocono: seguridad y eficacia”.

Congreso: 31 Congreso de la SECOIR, Murcia 18-21 Mayo 2016

Autor: Marta Diez Sotelo. Laura Martínez Pérez. Rosario Touriño Peralba. María Teresa Rodríguez Ares.

Título: Densidad y morfología del endotelio corneal en pacientes con queratocono

Congreso: Reunión de la Sociedad Gallega de Oftalmología. A Coruña 29-30 Enero 2016

Autor: Laura Martínez Pérez. Aida Estévez Colmenero. Ángeles Treus Suárez, Rosario Touriño Peralba, María Teresa Rodríguez Ares.

Título: Causas de explante de segmentos intracorneales en pacientes con Queratocono.

Congreso: 30 Congreso de la SECOIR. Gran Canaria, 14-16 de Mayo 2015.

**Galardonado con Premio PubliBeca de la Sociedad Española de Cirugía Implanto Refractiva (SECOIR)**

ARTÍCULOS EN PROCESO DE PUBLICACIÓN

Autor: Martínez Perez L, Touriño Peralba R, Rodríguez Ares MT.

Título: Spontaneous intraestromal corneal segment extrusion in patients with keratoconus.

Revista: J Cataract Refract Surg (enviado)

Autor: Díez-Sotelo M, Martínez Pérez L, Rodríguez Ares MT, Touriño Peralba, R, Gude Sampedro Francisco.

Título: Density and morphology of corneal endothelium un patients with keratoconus.

Revista: Cornea (pendiente de envío)





# ANEXOS

---





# ANEXO 1





Cuaderno de recogida de datos

**ESTUDIO QC Y SOS**

Cuestionario nº: \_\_\_\_\_

CASO /CONTROL

CONSENTIMIENTO INFORMADO: SI  NO **DATOS DEMOGRÁFICOS**

SEXO: Hombre --- Mujer

EDAD:

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Profesión:

Exposición RUV (nº horas aire libre): &lt;4 horas -- 4-8 horas -- &gt; 8 horas

NIVEL DE ESTUDIOS	
1. No sabe leer ni escribir	
2. Sabe leer y/o escribir pero no tiene estudios	
3. Estudios primarios o EGB hasta 5º	
4. Graduado escolar	
5. Bachiller superior, BUP, FP o similar	
6. Estudios Universitarios	

**ANTECEDENTES PERSONALES (1: SÍ, 2: NO) (A cumplimentar por el investigador)**Bebedor ..... 1  2  \_\_\_ Vasos/día 3  (ocasional)Fumador..... 1  2  \_\_\_ cig/día \_\_\_ pip/día \_\_\_ pur/día \_\_\_ años3  (exfumador) \_\_\_ cig/día \_\_\_ años, hace \_\_\_ añosMenopausia..... 1  2  Edad \_\_\_ añosTerapia hormonal sustitutiva 1  2 Usa ordenadores ..... 1  2  nº horas de uso <6 horas // >6 horasFrotador: ..... 1  2 Portador de lentes de contacto ..... 1  2

	Ojo derecho	Ojo izquierdo
Tipo de LC (1: SH, 2: RGP, 3: Híbridadas)		
Horas de uso: 1 (0-6) 2: (6-12), 3 (> 12)		
Último porte		
Antigüedad uso (años)		

**HISTORIA MÉDICA:**

- Dermatopatías.....SI  NO
- Rosácea .....SI  NO
- Atopia .....SI  NO
- Alergia ambiental .....SI  NO
- ¿Cuál? \_\_\_\_\_
- Diabetes.....SI  NO
- Años: \_\_\_\_\_
- Trat: Dieta  Insulina  ADO
- Hipertensión .....SI  NO
- Graves-Basedow.....SI  NO
- Parkinson.....SI  NO
- Patología pulmonar.....SI  NO
- Cardiopatía .....SI  NO
- Enfermedades autoinmunes.....SI  NO
- Artritis reumatoide.....SI  NO
- Lupus eritematoso sistémico .....SI  NO
- Esclerodermia .....SI  NO
- Dermatomiositis.....SI  NO
- Enfermedad mixta del tejido conectivo .....SI  NO
- Poliarteritis nodosa .....SI  NO
- Enfermedad de Wegener .....SI  NO
- Tiroiditis de Hashimoto .....SI  NO
- Cirrosis hepatobiliar crónica .....SI  NO
- Neumonitis intersticial lifocítica .....SI  NO
- Púrpura trombocitopénica .....SI  NO

Hipergammaglobulinemi ..... SI  NO   
 Raynaud ..... SI  NO   
 Nefritis intersticial ..... SI  NO

Otras (especificarlas): \_\_\_\_\_

### **HISTORIA OFTALMOLÓGICA:**

Año diagnóstico / comienzo síntomas queratocono: \_\_\_\_\_

Conjuntivitis alérgica ..... SI  NO   
 Queratoconjuntivitis atópica ..... SI  NO   
 Otras enfermedades oculares:

### **CARACTERÍSTICAS QUERATOCONO**

GRADO Amsler-Krumeich:

Ojo Derecho:	I	II	III	IV
Ojo Izquierdo:	I	II	III	IV

### **TRATAMIENTOS:**

Antiparkinsonianos (biperideno, trihexifenilido, levodopa) ..... SI  NO   
 Ansiolíticos (benzodiacepinas) ..... SI  NO   
 Antidepresivos (imipramina, amitriptilina) ..... SI  NO   
 Antipsicóticos (clorpromacina, ácido fenotiazínico) ..... SI  NO   
 Antihistamínicos ..... SI  NO   
 Anticolinérgicos ..... SI  NO   
 Antihipertensivos ..... SI  NO   
 Diuréticos ..... SI  NO   
 Antiestrógenos (tamoxifén) ..... SI  NO   
 Antiandrógenos ..... SI  NO   
 Derivados de vitamina A ..... SI  NO   
 β-bloqueantes tópicos ..... SI  NO   
 Prostaglandinas tópicas ..... SI  NO   
 I.A.C. tópicos ..... SI  NO   
 Lágrimas artificiales (con conservantes) ..... SI  NO   
 Lágrimas artificiales (sin conservantes) ..... SI  NO   
 Otros colirios (especificar cuáles) ..... SI  NO   
 Otros ..... SI  NO

**CUESTIONARIOS:**

OSDI: ..... SI  NO   
 NEI VFQ-25: ..... SI  NO   
 VAS: ..... SI  NO   
 Cuestionario EO-5D: ..... SI  NO

**PENTACAM** ..... SI  NO

**AGUDEZA VISUAL (ETDRS): 4 metros**

Con corrección:

OD: \_\_\_\_\_ esf \_\_\_\_\_ cil \_\_\_\_\_ ° GAFA / LC  
 OI: \_\_\_\_\_ esf \_\_\_\_\_ cil \_\_\_\_\_ ° GAFA / LC

OJO DERECHO (OD)						OJO IZQUIERDO (OS)					
Chart 1					# Correct	Chart 1					# Correct
N	C	K	Z	O		D	S	R	K	N	
R	H	S	D	K		C	K	Z	O	H	
D	O	V	H	R		O	N	R	K	D	
C	Z	R	H	S		K	Z	V	D	C	
O	N	H	R	C		V	S	H	Z	O	
D	K	S	N	V		H	D	K	C	R	
Z	S	O	K	N		C	S	R	H	N	
C	K	D	N	R		S	V	Z	D	K	
S	R	Z	K	D		N	C	V	O	Z	
H	Z	O	V	C		R	H	S	D	V	
N	V	D	O	K		S	N	R	O	H	
V	H	C	N	O		O	D	H	K	R	
S	V	H	C	Z		Z	K	C	S	N	
O	Z	D	V	K		C	R	H	D	V	
<b>LogMAR AV: Línea basal + (Nx0,002)</b>						<b>LogMAR AV: Línea basal + (Nx0,002)</b>					

**BIOMICROSCOPIA:**

	<b>OJO DERECHO</b>		<b>OJO IZQUIERDO</b>	
	<b>0: Ausente</b>	<b>1 : presente</b>	<b>0: Ausente</b>	<b>1: presente</b>
<b>PELÍCULA LAGRIMAL</b>				
Lipídica				
Detritus (Debris)				
Espumosa				
<b>PÁRPADOS</b>				
Ectropion				
Entropion				
Hiperlaxitud				
Proptosis				
Dermatocalasia				
Lagoftalmos				
F. Bell				
Pérdida de sustancia				
Chalazion				
<b>PUNTOS LAGRIMALES</b>				
Patentes				
Epitelizados				
Evertidos				
<b>CONJUNTIVA</b>				
Surcos lacunares				
Cicatrices subtarsales				
Papilas				
Foliculos				
Hiperemia				
Quemosis (Edema)				
Depósitos de calcio				
Pterigium				
Pinguécula				
Simblefaron				
<b>CORNEA</b>				
Nervios corneales prominentes				
Estrías de Vogt				
Anillo de Fleischer				
Depósitos férricos				
Hidrops				
NVC				
Leucomas				
QP banda				
<b>IRIS y CA</b>				
Inflamación CA				
Opacidad cristalino				
PEX				
Anomalías iris				

Grado	Clasificación de pliegues conjuntivales paralelos al párpado (LIPCOF)	Ojo Derecho	Ojo Izquierdo
0	Sin pliegues		
1	Un pliegue, por debajo de la altura del menisco lagrimal		
2	Varios pliegues, hasta la altura del menisco lagrimal		
3	Varios pliegues, por encima de la altura del menisco lagrimal		

**Estudio glándulas de Meibomio y del borde libre**

	Ojo Derecho		Ojo Izquierdo	
	0 = NO	1= SI	0=NO	1= SI
<b>PESTAÑAS</b>				
Madarosis				
Triquiasis				
Collarettes				
Costras				
Aglutinación de las pestañas				
<b>BORDE LIBRE</b>				
<b>Contorno</b>				
Irregular				
Redondeado				
<b>Superficie</b>				
Eccematosa				
Hiperémica				
Edematosa				
Teleangiectasia				
Atrofia				
<b>Unión cutaneomucosa</b>				
Desplaz ANT				
Desplaz POST				
Puentes intergland				
LID wiper				
<b>ORIFICIOS GLANDULARES</b>				
Taponados (capping)				
Elevados (plugging)				
Estenosados				
Dilatados				
Exposición conducto distal				
<b>EXPRESIÓN GLANDULAR</b>				
Secreción				
0 clara				
1 turbia				
2 turbia y granular				
3cerosa				

<b>Glándulas exprimibles</b>				
<b>0 &gt; 75%</b>				
<b>1 25-75%</b>				
<b>2 &lt; 25%</b>				
<b>3 Ninguna</b>				
<b>ACINOS GLANDULARES INCOMPLETOS (Meibografía)</b>				
<b>0 ninguno</b>				
<b>1 &lt;25%</b>				
<b>2 &lt; 50%</b>				
<b>3 &lt;75%</b>				
<b>4 &lt;100</b>				

TBUT (2 minutos)	OD	OI
1 medida		
2 medida		
3 medida		
Media		

TINCIÓN CORNEAL (OXFORD MODIFICADO): OD: \_\_\_\_\_ OI: \_\_\_\_\_

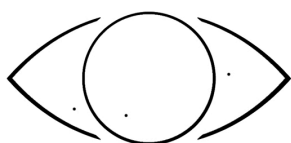


Imagen A  
Igual o menos que en imagen A. Grado 0

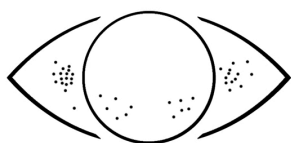


Imagen B  
Más que en imagen A, igual o menos que en imagen B. Grado 1

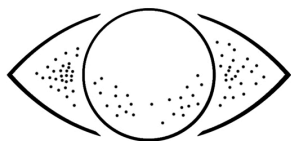


Imagen C  
Más que en imagen B, igual o menos que en imagen C. Grado 2

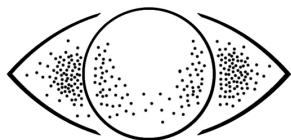


Imagen D  
Más que en imagen C, igual o menos que en imagen D. Grado 3

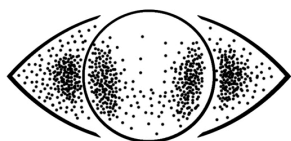
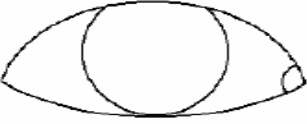
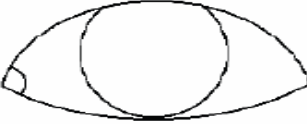


Imagen E  
Más que en imagen D, igual o menos que en imagen E. Grado 4

Más que en imagen E. Grado 5

OD			OS		
Temporal bulbar conjunctiva	Corneal area	Nasal bulbar conjunctiva	Nasal bulbar conjunctiva	Corneal area	Temporal bulbar conjunctiva
A	B	C	C	B	A
					
A	B	C	C	B	A
0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Global Score = A+B+C =			Global Score = C+B+A =		

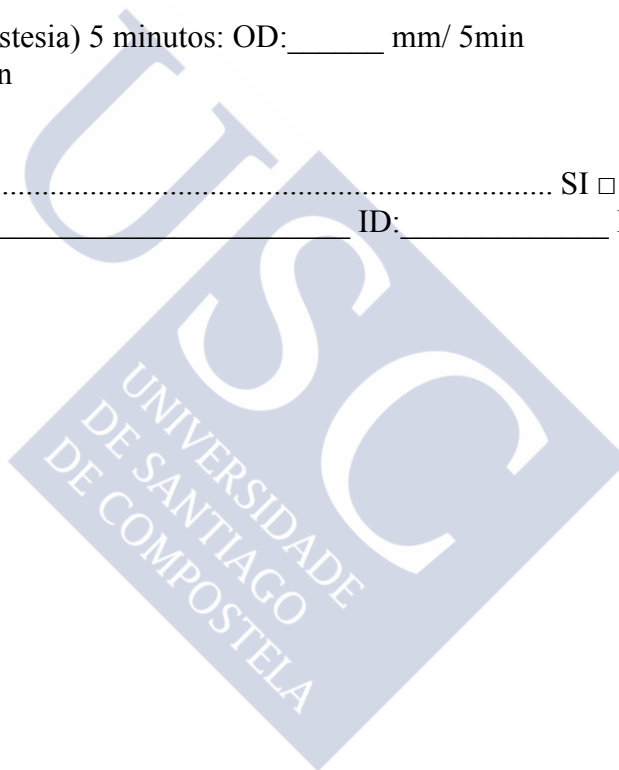
Test de Schirmer I (sin anestesia) 5 minutos: OD: \_\_\_\_\_ mm/ 5min

OI: \_\_\_\_\_ mm / 5min

Estesiometría corneal ..... SI  NO

Investigador: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_ Fecha

visita: \_\_\_\_\_



## ANEXO 2





## Cuestionario de función visual - 25

### PARTE 1 - VISTA Y SALUD GENERAL

1. En general, diría que su salud es\*:

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

LEA EN VOZ ALTA	Excelente..... 1
LA LISTA DE RESPUESTAS	Muy Buena ..... 2
POSIBLES:	Buena ..... 3
	Regular ..... 4
	Mala..... 5

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

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

LEA EN VOZ ALTA	Excelente..... 1
LA LISTA DE RESPUESTAS	Buena ..... 2
POSIBLES:	Regular ..... 3
	Mala ..... 4
	Muy mala ..... 5
	Completamente ciego/a ..... 6

---

**\* No conteste a la pregunta 1 cuando el cuestionario VFQ-25 sea administrado al mismo tiempo que el cuestionario SF-36 o el RAND 36-Item Health Survey 1.0**

3. ¿Con qué frecuencia le preocupa su vista?

(Rodee con un círculo sólo un número)

LEA EN VOZ ALTA	Nunca .....	1
LA LISTA DE RESPUESTAS	Pocas veces .....	2
POSIBLES:	Algunas veces .....	3
	Casi siempre.....	4
	Siempre .....	5

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

(Rodee con un círculo sólo un número)

LEA EN VOZ ALTA	Ninguno.....	1
LA LISTA DE RESPUESTAS	Leve .....	2
POSIBLES:	Moderado .....	3
	Fuerte.....	4
	Muy fuerte .....	5

**PARTE 2 - DIFICULTAD EN LAS ACTIVIDADES**

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

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

**(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)**

(Rodee con un círculo sólo un número)

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

Versión 2000

- 4 -

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

**(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)**

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

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

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

**(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)**

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

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

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

**(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)**

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

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

3

- 5 -

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

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

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

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

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

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

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

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

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

Versión 2000

- 6 -

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

**(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)**

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

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

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

**(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)**

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

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

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

**(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)**

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

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

5

- 7 -

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

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

Sí ..... 1 **Pase a la pregunta 15c**

No..... 2

- 15a. SI LA RESPUESTA ES NO, PREGUNTE: ¿No ha conducido nunca o ha dejado de conducir?

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

No ha conducido nunca ..... 1 **Pase a la Parte 3, pregunta 17**

Ha dejado de conducir ..... 2

- 15b. SI HA DEJADO DE CONDUCIR, PREGUNTE: ¿Fue principalmente a causa de su vista, principalmente por alguna otra razón o a causa tanto de su vista como de otras razones?

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

Principalmente por la vista ..... 1 **Pase a la Parte 3, pregunta 17**

Principalmente por otras razones ..... 2 **Pase a la Parte 3, pregunta 17**

Tanto por la vista como por otras razones..... 3 **Pase a la Parte 3, pregunta 17**

- 15c. SI CONDUCE ACTUALMENTE, PREGUNTE: ¿Qué grado de dificultad tiene al conducir de día por lugares que le son familiares?

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

Ninguna dificultad ..... 1

Poca dificultad ..... 2

Dificultad moderada..... 3

Dificultad extrema..... 4

Versión 2000

- 8 -

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

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

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

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

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES)

*(Rodee con un círculo sólo un número)*

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

**PARTE 3 - MANERA DE REACCIONAR A LOS PROBLEMAS DE LA VISTA**

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

*(Rodee con un círculo un número en cada línea)*

LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES:	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Pocas veces	Nunca
17. <u>¿Consigue menos cosas</u> de las que le gustaría a causa de su vista? .....	1	2	3	4	5
18. <u>¿Limitan</u> sus problemas de vista el tiempo que puede dedicar a trabajar o a realizar otras actividades?..	1	2	3	4	5
19. <u>¿Hasta qué punto su dolor o molestias en los ojos o alrededor de ellos</u> , por ejemplo, escozor o picor, le impiden hacer lo que le gustaría estar haciendo? .....	1	2	3	4	5

Versión 2000

- 10 -

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

(Rodee con un círculo un número en cada línea)

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

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



## ANEXO 3





EQ-5D

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud el día de HOY.

**Movilidad**

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

**Cuidado Personal**

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

**Actividades Cotidianas** (ej. trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

**Dolor/Malestar**

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

**Ansiedad/Depresión**

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

**Su estado  
de salud**

El mejor estado  
de salud  
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

El peor estado  
de salud  
imaginable

3

## ANEXO 4





**CUESTIONARIO SOBRE LA DISCAPACIDAD DE LA SUPERFICIE DEL OJO (Versión española del OSDI)**

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

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

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

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

	Siempre 4	Casi siempre 3	La mitad del tiempo 2	Algunas veces 1	Nunca 0	No procede -0
Leer						
Conducir de noche						
Usar un ordenador o un cajero automático						
Ver la televisión						

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

	Siempre 4	Casi siempre 3	La mitad del tiempo 2	Algunas veces 1	Nunca 0	No procede -0
Cuando hacía viento						
En lugares con una humedad muy baja (muy secos)						
Usar un ordenador o un cajero automático						
En lugares con aire acondicionado						



## ANEXO 5





### ESCALA ANALÓGICA VISUAL (VAS)

Cuestionario relativo a los síntomas de molestia ocular

Deber ser rellenado por el paciente

Para cada ojo, evalúe cada síntoma ocular relacionado con el ojo seco realizando un trazo vertical sobre la línea horizontal para indicar el nivel de molestia:

- “0%” corresponde a ninguna incomodidad.
- “100%” corresponde a la máxima incomodidad

Observación: las líneas de “a” a “h” son para el ojo derecho y de “i” a “p” para el ojo izquierdo.

#### OJO DERECHO

a. Quemazón/Hormigueo	0%	50%	100%
b. Picor	0%	50%	100%
c. Sensación de cuerpo extraño	0%	50%	100%
d. Visión borrosa	0%	50%	100%
e. Sequedad ocular	0%	50%	100%
f. Fotofobia	0%	50%	100%
g. Dolor	0%	50%	100%
h. Sensación de ojo pegado	0%	50%	100%

#### OJO IZQUIERDO

i. Quemazón/Hormigueo	0%	50%	100%
j. Picor	0%	50%	100%
k. Sensación de cuerpo extraño	0%	50%	100%
l. Visión borrosa	0%	50%	100%
m. Sequedad ocular	0%	50%	100%
n. Fotofobia	0%	50%	100%
o. Dolor	0%	50%	100%
p. Sensación de ojo pegado	0%	50%	100%



## ANEXO 6







**XUNTA DE GALICIA**  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica  
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia  
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade  
Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es



## DITAME DO COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Juan Manuel Vázquez Lago, Secretario do Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo

### CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 19/12/2016 o estudo:

**Título:** Estudio epidemiológico, prospectivo, abierto para evaluar las características clínicas del ojo seco en pacientes diagnosticados de queratocono

**Promotor:** Lucía Martínez Pérez; María Teresa Rodríguez Ares

**Tipo de estudo:** Outros

**Código de Rexistro:** 2016/482

E, tomando en consideración as seguintes cuestións:

- A pertinencia do estudo, tendo en conta o coñecemento dispoñible, así coma os requisitos legais aplicables, e en particular a Lei 14/2007, de investigación biomédica, o Real Decreto 1716/2011, de 18 de novembro, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humana, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, a ORDE SAS/3470/2009, de 16 de decembro, pola que se publican as Directrices sobre estudos Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, e o RD 1090/2015, de 4 de decembro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos, os Comités de Ética da Investigación con medicamentos e Rexistro Español de Estudos Clínicos
- A idoneidade do protocolo en relación cos obxectivos do estudo, xustificación dos riscos e molestias previsibles para o suxeito, así coma os beneficios esperados.
- Os principios éticos da Declaración de Helsinki vixente.
- Os Procedementos Normalizados de Traballo do Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para a realización do estudo polo/a investigador/a do centro:

Centros	Investigadores Principais
C.H.Universitario de Santiago	Lucía Martínez Pérez; María Teresa Rodríguez Ares

En Santiago de Compostela, a 19 de decembro de 2016

O secretario

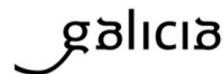


Juan M. Vázquez Lago



**XUNTA DE GALICIA**  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica  
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia  
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade  
Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es



Juan M. Vázquez Lago, Secretario do Comité Territorial de Ética da Investigación de Santiago-Lugo,

**FAI CONSTAR QUE:**

1. O Comité Territorial de Ética da Investigación de Santiago-Lugo cumpre tanto na súa composición coma nos seus PNTs os requisitos legais vixentes (R.D 1090/2015 de ensaios clínicos, e a Lei 14/2007 de Investigación Biomédica).
2. A composición actual do Comité Territorial de Ética da Investigación de Santiago-Lugo é:

**Pilar Rodríguez Ledo (Vicepresidenta).** Médico especialista en Medicina Familiar e Comunitaria. Área de Xestión Integrada de Lugo.

**Juan M. Vázquez Lago (Secretario).** Médico especialista en Medicina Preventiva e Saúde Pública. Área de Xestión Integrada de Santiago.

**Lorenzo Armenteros del Olmo.** Médico especialista en Medicina Familiar e Comunitaria. Área de Xestión Integrada de Lugo.

**Francisco Campos Pérez.** Investigador. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

**Rosana Castelo Domínguez.** Farmacéutica Atención Primaria. Área de Xestión Integrada de Santiago.

**Daniel De La Iglesia García.** Médico especialista en Dixestivo. Área de Xestión Integrada de Santiago.

**Ricardo García Martínez.** Licenciado en Dereito. Área de Xestión Integrada de Lugo.

**Victor Herrán Carreira.** Paciente, ADIL-Asociación de Diabéticos Lucense.

**María Jesús Lamas Díaz.** Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Xestión Integrada de Santiago.

**María Isabel Loza García.** Licenciada en Farmacia. Universidade de Santiago de Compostela.

**Guillermo José Prada Ramallal.** Médico especialista en Farmacoloxía clínica. Área de Xestión Integrada de Santiago. Fundación "Ramón Domínguez". Santiago

**Carlos Rodríguez Moreno.** Médico especialista en Farmacoloxía clínica. Área de Xestión Integrada de Santiago.

**María Jesús Wandosell Picatoste.** Diplomada en Enfermería. Área de Xestión Integrada de Santiago.

Para que conste onde proceda, e a petición do promotor / investigador, en Santiago de Compostela, a 19 de decembro de 2016.

O Secretario do Comité Territorial de Ética da Investigación de Santiago Lugo,



Juan M. Vázquez Lago

## ANEXO 7





## HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE ADULTO / A

### **TÍTULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE CASOS Y CONTROLES PARA EVALUAR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL OJO SECO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE QUERATOCONO.**

INVESTIGACIÓN. Laura Martínez Pérez

CENTRO: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.  
Hospital de Conxo, 15703, Santiago de Compostela (A Coruña).

Este documento tiene como objetivo ofrecer información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Santiago-Lugo.

Si usted decide participar en él, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que necesite para entender los detalles de la misma. Si así lo desea, se puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Ud. puede decidir no participar, o si acepta hacerlo, cambiar de opinión retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos de que esta decisión no afectará a la relación con su médico o la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho.

**NOTA: Si el paciente es menor de edad (edad inferior a 18 años), que será el representante legal que debe leer, entender y finalmente autorizar la participación del menor en el estudio.**

#### **¿Cuál es el propósito del estudio?**

Se les pide a formar parte de un estudio epidemiológico para estudiar las características de ojo seco en pacientes con queratocono. Los objetivos del estudio son recopilar información para profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de queratocono. El queratocono es una patología ectásica de la córnea que cursa con alteraciones de la superficie corneal dando lugar a distorsión visual, reducción de la calidad de la película lagrimal y malestar ocular. Estudios recientes muestran que en el queratocono existe una alteración de la película lagrimal produciéndose signos y síntomas similares a los que ocurren en la enfermedad del ojo seco (EOS). Este estudio tiene como objetivo evaluar la relación potencial entre el queratocono y el ojo seco.

#### **¿Por qué me ofrecen a unirse a mí?**

Usted está invitado a participar porque está diagnosticado de queratocono o por el contrario es un individuo sano formando parte de un grupo control que no sufren la enfermedad objeto de estudio.

### **¿En qué consiste mi participación?**

Si usted accede a formar parte de este estudio se le pedirá que firme y feche el formulario de consentimiento informado antes de proceder con cualquier prueba relacionada con el estudio. Los exámenes que se van a hacer en este estudio se realizan comunmente en los exámenes oculares normales de los pacientes con queratocono y pacientes con síntomas de malestar ocular.

#### **Las pruebas incluyen:**

- Información demográfica/ criterios de inclusión / antecedentes personales y medicación.
- Cuestionarios: se le pedirá que complete 4 cuestionarios que describen cómo están sus ojos son y cómo el ojo seco afecta a las actividades de la vida diaria.
- Agudeza visual: tendrá que leer una tabla para evaluar cómo ve.
- Presión intraocular.
- Examen bipmicroscópico de la superficie ocular.
- Pruebas para el estudio de la lágrima (Test de Schirmer y tiempo de ruptura de la película lagrimal).
- Tinción corneal y de la conjuntiva.
- Estudio de la morfología y la función de las glándulas de Meibomio.
- Pruebas de imagen: topografía corneal, biomicroscopía endotelial, biometría.
- Estesimetría corneal.
- Osmolarimetría lagrimal y test de inflamación ocular.
- Estesimetría corneal..
- Estudio de fondo de ojo (sin dilatar).

Su participación tendrá una duración total estimada de 30 minutos.

### **¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación?**

Las pruebas llevadas a cabo durante este estudio son las habituales en una consulta especializada en los pacientes afectados de queratocono. No se prevee que exista un mayor riesgo debido a la utilización de cualquiera de los colirios empleados en este estudio. Los exámenes que se llevarán a cabo durante el estudio puede causar alguna molestia. Si usted está experimentando una reacción alérgica en relación con las gotas que se utilizan en el estudio busque atención médica inmediatamente.

Usted no tiene que tener ningún tipo de participación activa.

**Los colirios empleados en la exploración son:**

- Fluoresceína: es un colirio que contiene una sustancia activa, la fluoresceína sódica, que es un colorante que produce fluorescencia verde intensa.
- Verde Lisamina: es un colorante (en tira de papel) que tiñe las zonas de la córnea y de la conjuntiva dañadas/muertas y los precipitados de moco.

Al igual que todos los colorantes diagnósticos empleados en el diagnóstico oftalmológico, pueden producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Muy rara vez se observaron reacciones adversas de tipo alérgico a estas tinciones tanto de tipo local como sistémico.

En muy raras ocasiones, tras de la administración de la fluoresceína o de la lisamina, puede aparecer alergia local o general, que incluye conjuntivitis alérgica (alergias del ojo), hinchazón alrededor de los ojos, erupción cutánea, urticaria, hinchazón debajo de la piel o una reacción alérgica grave.

Si usted sufre cualquiera de estos síntomas puede comunicarse con la Unidad de Urgencias del Servicio de Oftalmología (Tel: 981 950 790) que se encuentra en el Hospital Clínico Universitario.

Para el tratamiento de la alergia se utilizan gotas con componentes antiinflamatorios si el cuadro es leve. Para el tratamiento de alergias graves, puede ser necesario un tratamiento sistémico e incluso el ingreso hospitalario.

**¿Voy a obtener algún beneficio de la participación?**

No se espera que usted obtenga un beneficio directo de su participación en el estudio. La investigación tiene como objetivo descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre la relación entre el queratocono y el ojo seco. Esta información puede ser útil en el futuro para usted u otras personas.

**¿Recibiré la información que se obtenga de este estudio?**

Si usted lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que si desea

disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico del proyecto.

**¿Se publicarán los resultados de este estudio?**

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda conducir a la identificación de los participantes.

**¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?**

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En todo momento, usted podrá acceder a sus datos, oponerse, rectificarlos o suprimirlos, solicitándolo al investigador.

Solamente el equipo de investigación, y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de mantener la confidencialidad, tendrán acceso a los datos recogidos por el estudio. Podrá transmitirse a terceros la información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al requerido por los reglamentos de nuestro país.

Sus datos serán recogidos y almacenados hasta terminar el estudio de manera **codificada**, lo que significa que tienen un código con el que el equipo investigador podrá conocer a quién pertenecen.

La persona responsable de la custodia de los datos es *Laura Martínez Pérez*. Al final del estudio los datos serán anonimizados.

**¿Existen intereses económicos en este estudio?**

El investigador no recibirá compensación específica por la dedicación al estudio.

Ud. no será remunerado por su participación. Es posible que de los resultados del estudio deriven productos comerciales o patentes. En este caso, usted no participará en los beneficios económicos derivados.

**¿Cómo ponerme en contacto con el equipo de investigación de este estudio?**

Ud. usted puede comunicarse con la Dra. Laura Martínez Pérez en el teléfono 981955554 o por correo electrónico: **Laura.Martinez.Perez2@sergas.es**

Muchas gracias por su colaboración.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio:

*“ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE CASOS Y CONTROLES PARA EVALUAR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL OJO SECO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE QUERATOCONO”*

Yo, \_\_\_\_\_

Leí la hoja de información al participante en el estudio mencionado anteriormente que se me entregó, he podido hablar con \_\_\_\_\_ y hacer todas las preguntas sobre el estudio.

Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información para el participante.

Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Fdo.: El/ La participante

Fdo.: El/La investigador/a que solicita el consentimiento.

Nombre y apellidos:

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTIGOS PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

(para los casos en que el participante no pueda leer / escribir)

El testigo imparcial tendrá que identificarse y ser una persona ajena al equipo de investigación.

TÍTULO del estudio:

*“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE CASOS Y CONTROLES PARA EVALUAR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL OJO SECO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE QUERATOCONO”*

Yo, \_\_\_\_\_, como testigo imparcial afirmo que en mi presencia:

Se le leyó a \_\_\_\_\_ la hoja de información al participante en el estudio mencionado anteriormente que se entregó, y pudo hacer todas las preguntas sobre el estudio.

Él entiende que su participación es voluntaria, y puede retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en su atención médica.

Accede a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información para el participante.

Presta libremente su conformidad para participar en este estudio.

Fdo.: El/La testigo

Fdo. : El/La investigador/a  
que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos:

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio:

*“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE CASOS Y CONTROLES PARA EVALUAR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL OJO SECO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE QUERATOCONO”*

Yo, \_\_\_\_\_, representante legal de \_\_\_\_\_.

Leí la hoja de información al participante en el estudio mencionado anteriormente que se me entregó, he podido hablar con: \_\_\_\_\_ y hacer todas las preguntas sobre el estudio.

Comprendo que su participación es voluntaria, y puede retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en su atención médica.

Accedo a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información para el participante.

Presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.

Fdo.: El/La representante legal

Fdo. : El/La investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos:

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:



## ANEXO 8





## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y DE CONSENTIMIENTO INFORMADO A JÓVENES MAYORES DE 12 AÑOS

TÍTULO del estudio:

*“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE CASOS Y CONTROLES PARA EVALUAR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL OJO SECO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE QUERATOCONO”*

Esta hoja de consentimiento debe leerse junto a la hoja de información al paciente y la de consentimiento informado de padres-tutores de los pacientes con el objeto de obtener información completa del estudio.

¿QUÉ ES INVESTIGAR? ¿POR QUÉ SE ESTÁ LLEVANDO A CABO ESTE PROYECTO?

Investigar es una forma de encontrar respuestas a las preguntas. Queremos saber si tener los ojos secos es más frecuente en los jóvenes que están afectados de queratocono (patología de la córnea que es progresiva y puede producir pérdida de visión y calidad de vida).

Te pedimos que participes en este estudio de investigación. Antes de participar debes conocer lo siguiente:

11. Debemos explicarte el estudio y permitirte hacer todas las preguntas que precisas sobre el mismo.
12. No pasa nada si no quieres participar en este proyecto, seguirás recibiendo atención médica aunque no participes en el estudio.
13. Puedes dejar de participar en el estudio en el momento que lo desees y seguirás recibiendo atención médica igualmente.
14. Puede que no obtengas beneficio directo de la participación en el estudio, pero es posible que nosotros y la comunidad científica aprendamos algo que pueda ayudarte a ti o a otras personas en el futuro.

Este estudio ha sido aprobado por un grupo de personas que forman lo que se llama Comité Ético en Investigación Clínica en el Complejo Hospitalario.

¿POR QUÉ SE ME INVITA A PARTICIPAR?

Se te está invitando a participar en este estudio porque estás experimentando signos o síntomas de queratocono, o, por la contra, acudes a una exploración rutinaria oftalmológica de salud.

¿QUIEN PARTICIPARÁ EN EL ESTUDIO?

En el estudio participarán 210 pacientes, con edades comprendidas entre 12 y 65 años, que pertenezcan al área Sanitaria del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela.

¿POR QUÉ SE ESTÁ REALIZANDO ESTE ESTUDIO?

Este estudio tiene por finalidad ver si el ojo seco es más frecuente en las personas que tienen una patología que afecta a la forma de la córnea que en los individuos sanos.

### ¿EN QUE CONSISTE MI PARTICIPACIÓN?

Si quieres participar en el estudio, te presentamos, a continuación, una lista de las pruebas que se te realizarán:

- Tu médico te dará unas encuestas con preguntas sobre como te sientes y te has sentido en el pasado con respecto a tu salud ocular.
- Se te preguntará a cerca de tus actividades y patologías que padeces
- Se te realizará una topografía corneal, que es una prueba que hace una foto de la córnea para ver la forma de la misma.
- Tendrás que leer en un optotipo (diagrama) para comprobar tu visión
- Tu médico examinará tus ojos mediante una luz y un instrumento especial que permite ver de forma aumentada el ojo.
- Tu médico examinará la córnea utilizando unos colorantes especiales (fluoresceína y verde lisamina).
- Se evaluará la presión del ojo con un aparato que libera aire a presión.

### RIESGOS RELACIONADOS CON EL EMPLEO DE COLORANTES

Con el uso del colorante naranja (fluoresceína) necesario para realizar el examen, puedes experimentar algo de irritación ocular.

No dudes en decirle al médico si el colorante te hace sentir raro o mal, ya que podrá darte algún tratamiento que te haga sentir mejor.

### RIESGOS DE REACCIÓN ALÉRGICA

Siempre que se empleen colorantes oculares existe riesgo de reacción alérgica.

A la mayoría de las alergias afectan sólo a un ojo: picor, ojo rojo, sensación de árenillas o hinchazón y mejoran tras la administración de gotas antiinflamatorias.

En el caso de algún efecto adverso, puedes llamar al número 981950790 de Urgencias de Oftalmología o acudir al mismo en el Hospital Clínico Universitario.

A tus padres / tutores legales se les informó sobre lo que tienen que hacer si tienes alguna lesión como consecuencia de tu participación en el estudio.

Si tienes alguna duda sobre el estudio o problemas relativos al estudio, puedes ponerte en contacto con el médico del estudio Laura Martínez Pérez o puedes llamarlo al número 981955554.

### ¿PUEDO DEJAR DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

Puedes retirar tu participación en cualquier momento. Si quieres parar, díselo a tus padres/tutores. No tienes que participar en el estudio si no lo deseas. Nadie se enfadará contigo y podrás seguir recibiendo atención médica de tu médico si eliges no participar.

¿QUÉ OCURRIRÁ CON TODA LA INFORMACIÓN QUE SE RECOJA EN EL ESTUDIO?

Las personas que están realizando este estudio pueden ver a tu información médica sin embargo no conservarán ninguna información que tenga o tu nombre. Tus datos se mantendrán confidenciales según la legislación vigente, Ley Orgánica 15/1999, do 13 de Decembro, sobre protección de datos de carácter personal.

Puedes ejercer tu derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición para lo cual deberás ponerte en contacto con el médico del estudio.



## HOJA DE CONSENTIMIENTO

El menor rodeará todo con lo que esté de acuerdo:

¿Leíste y entendiste la información proporcionada?	SI / NO
¿Planteaste las preguntas que necesitabas?	SI / NO
¿Respondieron a tus preguntas de forma que pudieses entender?	SI / NO
¿Sabes que puedes hacer más preguntas cuando quieras?	SI / NO
¿Entiendes que no pasa nada si quieres dejar de participar en el estudio?	SI / NO
¿Entiendes y estás de acuerdo en que los investigadores pueden consultar tu historia clínica para comprobar la información recogida?	SI / NO
¿Aceptas formar parte del estudio?	SI / NO

Tu nombre:

Tu firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

El médico que te explicó el estudio debe firmar aquí:

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_