ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Jacobo
García Queiruga

Tesis doctoral

AVANCES EN LA EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE OJO SECO EVAPORATIVO. DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO

Santiago de Compostela, 2023

Programa de doctorado en Medicina Molecular

TESIS DE DOCTORADO

AVANCES EN LA EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE OJO SECO EVAPORATIVO. DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO

Jacobo García Queiruga

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA MOLECULAR

SANTIAGO DE COMPOSTELA

AÑO 2023

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

AVANCES EN LA EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE OJO SECO EVAPORATIVO. DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO

D./Dª. Eva Yebra-Pimentel Vilar
D./Dª. Carlos García Resúa

INFORMA/N:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dª. Jacobo García Queiruga, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de Monográfica con reproducción de publicaciones, en los que la participación del doctorando/a fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 31 de Mayo de 2023

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RELACIÓN DE LAS PUBLICACIONES

Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Sabucedo-Villamarin, B., Giraldez, M. J., Garcia-Resua, C., & Yebra-Pimentel, E. (2022). A cross-sectional study of non-modifiable and modifiable risk factors of dry eye disease states. *Contact Lens and Anterior Eye*, 101800.

Factor de impacto (Año): 3,946 (2021); Cuartil (Posición): Q2 (20/62)

Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Giraldez, M. J., Garcia-Resua, C., & Yebra-Pimentel, E. (2021). Inter-week variation of meibometry and tear break-up time in healthy subjects. *Clinical and Experimental Optometry*, *104*(6), 691-697.

Factor de impacto (Año): 3,143 (2021); Cuartil (Posición): Q2 (29/62)

Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Sabucedo-Villamarin, B., Garcia-Resua, C., Giraldez, M. J., & Yebra-Pimentel, E. (2022). Analysis of the Differences in Ocular Surface Damage and Inflammatory Signs between Healthy and Evaporative Dry Eye Participants. *Ocular Immunology and Inflammation*, 1-8.

Factor de impacto (Año): 3,728 (2021); Cuartil (Posición): Q2 (24/62)

Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Sabucedo-Villamarin, B., Giraldez, M. J., Garcia-Resua, C., & Yebra-Pimentel, E. (2023). Meibomian gland secretion quality association with ocular parameters in university students during COVID-19 restrictions. *International Ophthalmology*, 1-14.

Factor de impacto (Año): 2,029 (2021); Cuartil (Posición): Q3 (42/62)

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

El doctorando declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la presente tesis.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

LISTA DE ABREVIATURAS

BHVI	Brien Holden Vision Institute
CCLRU	Cornea and Contact Lens Institute
CVSS17	Computer-Vision Symptom Sacles
DE	Desviación Estándar
DEQ	Dry Eye Questionnaire
DEQ-5	Dry Eye Questionnaire-5
DEQS	Dry Eye-Related Quality-of-Life Score
DEWS II	Dry Eye Workshop II
DGM	Disfunción de las Glándulas de Meibomio
EOS	Enfermedad de Ojo Seco
GM	Glándula de Meibomio
IDEEL	Impact of Dry Eye on Everyday Living
MBI	Maximum Blink Interval
MGLA	Meibomian Gland Loss Area
MU	Meibometer Units
NEI-VFQ-25	National Eye Institute's Visual Function Questionnaire
NIBUT	Non-Invasive Break-Up Time
OCI	Ocular Comfort Index
OCT	Optical Coherence Tomography
OD	Ojo Derecho
OI	Ojo Izquierdo
OR	Odds Ratio
OSDA	Ojo Seco por Deficiencia Acuosa
OSDI	Ocular Surface Disease Index
OSE	Ojo Seco Evaporativo
PLI	Patrón Lipídico Interferencial
RIQ	Rango Intercuartil
SPEED	Standard Patient Evaluation of Eye Dryness
TFBUT	Tear Film Break-Up Time
TFOS	Tear Film and Ocular Surface Society

USC DE COMPOSTELA

TMH	Tear Meniscus Height
UFL	Unidad Funcional Lagrimal
VDTs	Video Display Terminals

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ÍNDICE

1 RESUMEN....12

2 INTRODUCCIÓN....14

2.1 Unidad Funcional Lagrimal....14
2.2 Película Lagrimal....14
2.2.1 Estructura de la película lagrimal....14
2.2.2 Bioquímica de la película lagrimal....16
2.3 Enfermedad de Ojo Seco....17
2.3.1 Clasificación de la Enfermedad de Ojo Seco....18
2.3.2 Fisiopatología de la Enfermedad de Ojo Seco....20
2.3.3 Epidemiología de la Enfermedad de Ojo Seco....22
2.4 Disfunción de las Glándulas de Meibomio....25
2.4.1 Anatomía y fisiología de las Glándulas de Meibomio....25
2.4.2 Clasificación de la Disfunción de las Glándulas de Meibomio....27
2.4.3 Fisiopatología de la obstrucción en la Disfunción de las Glándulas de Meibomio....28
2.5 Pruebas de evaluación y categorización de la Enfermedad de Ojo Seco....29
2.5.1 Sintomatología....30
2.5.2 Tiempo de ruptura lagrimal....32
2.5.3 Osmolaridad....32
2.5.4 Tinción de la superficie ocular....34
2.5.5 Pruebas específicas de Ojo Seco Evaporativo....35
2.5.6 Pruebas específicas de Ojo Seco por Deficiencia Acuosa....39
2.5.7 Otras pruebas....41

3 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS....42

3.1 Justificación de la tesis doctoral....42
3.2 Objetivo principal y objetivos específicos de la tesis doctoral....43

4 MATERIALES Y MÉTODOS....44

4.1 Tamaño muestral, criterios de inclusión y exclusión generales y diseño de los estudios....44
4.1.1 Tamaño muestral y criterios de inclusión y exclusión generales....44
4.1.2 Diseño de los estudios de la tesis doctoral....45
4.2 Material....46
4.2.1 Cuestionarios de sintomatología....47
4.2.2 Cuestionario electrónico de hábitos e historia clínica....48
4.2.3 Osmolaridad lagrimal....49
4.2.4 Pruebas de exploración de la superficie ocular con lámpara de hendidura....50
4.2.5 Meibometría....61

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2.6 Meibografía *64*
4.3 Protocolos y procedimientos 69
4.3.1 Protocolo estudio 1 - Estudio transversal de factores de riesgo modificables y no modificables en los diferentes estadios de ojo seco *69*
4.3.2 Protocolo estudio 2 - Análisis de la variación intersemana de la meibometría y el tiempo de ruptura lagrimal en sujetos sanos *72*
4.3.3 Protocolo estudio 3 - Análisis de las diferencias en el daño de la superficie ocular y los signos de inflamación entre sujetos sanos y con ojo seco evaporativo *74*
4.3.4 Protocolo estudio 4 - Análisis de la calidad de la secreción de las glándulas de meibomio y su asociación con sintomatología, uso de video dispositivos digitales, alteraciones del borde libre palpebral y parámetros de la superficie ocular en estudiantes universitarios durante la COVID-19 ..... *79*

5 RESULTADOS **82**

5.1 Estudio 1 - Estudio transversal de factores de riesgo modificables y no modificables en los diferentes estadios de ojo seco 82
5.1.1 Análisis de los factores de riesgo entre el grupo de "Sanos" vs. el grupo "EOS Preclínico" *82*
5.1.2 Análisis de los factores de riesgo entre el grupo "Sanos" vs. el grupo "Predisposición a EOS" *84*
5.1.3 Análisis de los factores de riesgo entre el grupo "Sanos" vs. el grupo "EOS" *86*
5.2 Estudio 2 - Análisis de la variación intersemana de la meibometría y el tiempo de ruptura lagrimal en sujetos sanos 87
5.2.1 Correlaciones entre parámetros *88*
5.2.2 Repetibilidad intersemana de la meibometría *89*
5.2.3 Repetibilidad intersemana del TFBUT y MBI *89*
5.3 Estudio 3 - Análisis de las diferencias en el daño de la superficie ocular y los signos de inflamación entre sujetos sanos y con Ojo Seco Evaporativo 93
5.3.1 Correlaciones entre el MGLA, la hiperemia conjuntival y la tinción corneal *94*
5.3.2 Diferencias en MGLA, hiperemia conjuntival y tinción corneal entre grupos *95*
5.4 Estudio 4 - Análisis de la calidad de la secreción de las glándulas de meibomio y su asociación con sintomatología, uso de video dispositivos digitales, alteraciones del borde libre palpebral y parámetros de la superficie ocular en estudiantes universitarios durante la COVID-19 97
5.4.1 Correlaciones entre los parámetros estudiados *98*
5.4.2 Asociación entre la sintomatología de EOS y los parámetros de estudio *98*
5.4.3 Asociación entre el sexo y los parámetros estudiados *99*
5.4.4 Asociación y diferencias entre la calidad de la secreción de las GM y los parámetros estudiados ... *100*

6 DISCUSIÓN **104**

6.1 Estudio transversal de factores de riesgo modificables y no modificables en los diferentes estadios de ojo seco 104
6.2 Análisis de la variación intersemana de la meibometría y el tiempo de ruptura lagrimal en sujetos sanos 108
6.3 Análisis de las diferencias en el daño de la superficie ocular y los signos de inflamación entre sujetos sanos y con ojo seco evaporativo 112
6.4 Análisis de la calidad de la secreción de las glándulas de meibomio y su asociación con sintomatología, uso de video dispositivos digitales, alteraciones del borde libre palpebral y parámetros de la superficie ocular en estudiantes universitarios durante la COVID-19. 115

7 CONCLUSIONES **118**

8 BIBLIOGRAFÍA **120**

9 ÍNDICE DE FIGURAS **134**

10 ÍNDICE DE TABLAS **138**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11 ANEXOS 142

11.1 ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO 143
11.2 ANEXO II: COMITÉ BIOÉTICO 149
11.3 ANEXO III: TEST DE MCMONNIES 150
11.4 ANEXO IV: CUESTIONARIO DE SINTOMATOLOGÍA DE MALESTAR OCULAR 153
11.5 ANEXO V: E-MAILS CITA ESTUDIO DE OJO SECO 157
11.6 ANEXO VI: CARTEL ESTUDIO OJO SECO – ESTUDIO 4 159
11.7 ANEXO VII: TABLA DE CORRELACIONES ESTUDIO 4 160
11.8 ANEXO VIII: AUTORIZACIÓN EDITORIAL Y CONTRIBUCIÓN A LOS TRABAJOS 161
11.8.1 Sherpa Romeo - Publicación en Editorial Elsevier: Contact Lens & Anterior Eye – Modalidad Gold Open Access 162
11.8.2 Sherpa Romeo - Publicación en Editorial Taylor & Francis: Clinical and Experimental Optometry – Modalidad Suscripción 166
11.8.3 Sherpa Romeo - Publicación en Editorial Taylor & Francis: Ocular Immunology and Inflamation – Modalidad Suscripción 170
11.8.4 Sherpa Romeo - Publicación en Editorial Springer Nature: International Ophthalmology – Modalidad Gold Open Access 174
11.9 ANEXO IX: ARTÍCULO PUBLICACIÓN ESTUDIO 1 178
11.10 ANEXO X: ARTÍCULO PUBLICACIÓN ESTUDIO 2 183
11.11 ANEXO XI: ARTÍCULO PUBLICACIÓN ESTUDIO 3 209
11.12 ANEXO XII: ARTÍCULO PUBLICACIÓN ESTUDIO 4 228

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1 RESUMEN

La Enfermedad del Ojo Seco (EOS) es un reconocido problema creciente de salud pública y sus síntomas uno de los principales motivos de consulta de los profesionales de la visión. Tiene un gran impacto en la calidad de vida, afectando a actividades de la vida diaria, como leer, conducir o el uso de pantallas electrónicas entre otros. La EOS es una enfermedad de la superficie ocular, cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años afectando entre un 5% y un 50% de la población. La clasificación de la EOS puede realizarse en dos grandes grupos o tipos principales: el Ojo Seco Evaporativo (OSE) y el Ojo Seco por Deficiencia Acuosa (OSDA); aunque en ocasiones, debido a la presencia de alteraciones compatibles con ambos grupos, existe un tercer grupo conocido como Ojo Seco Mixto. El OSE es el tipo de EOS más prevalente y se caracteriza por una excesiva evaporación de la película lagrimal, a causa de alteración en las Glándulas de Meibomio (GM), responsables de producir la fase oleosa de la película lagrimal.

El principal problema que plantea la EOS es su carácter multifactorial, ya que esto complica la investigación sobre la materia en todos sus aspectos. El objetivo principal de esta tesis doctoral es estudiar la relación entre los cambios o alteraciones de las GM con el resto de los parámetros de la superficie ocular, así como el estudio de posibles factores de riesgo de la EOS y la Disfunción de las Glándulas de Meibomio (DGM).

El estudio epidemiológico desarrollado en la presente tesis doctoral mostró la actuación de las enfermedades tiroideas como factor de riesgo de EOS. Las pruebas de meibometría y estabilidad de la película lagrimal mostraron buena repetibilidad intersemana. Los sujetos con OSE y sintomatología severa mostraron valores más elevados en hiperemia conjuntival, pérdida de GM y tinción corneal. Por último, el uso de dispositivos digitales durante un mayor número de horas generó mayor sintomatología de sequedad ocular e hiperemia del borde libre palpebral.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2 INTRODUCCIÓN

La superficie ocular está formada por una serie de estructuras propias del ojo y anexos, que comprenden la córnea, conjuntiva, párpados, pestañas, película lagrimal, glándula lagrimal principal y accesorias, así como las Glándulas de Meibomio (GM).[1] Cualquier cambio en la funcionalidad normal de las estructuras que componen la superficie ocular pueden provocar que la película lagrimal no cumpla con su funcionalidad, alterando la homeostasis ocular.[2]

2.1 Unidad Funcional Lagrimal

La Unidad Funcional Lagrimal (UFL) es la encargada de mantener la homeostasis en la superficie ocular, regulando la producción y drenaje de las lágrimas. La UFL está formada por las glándulas secretoras de los componentes de la película lagrimal (la glándula lagrimal principal, las glándulas accesorias de Krause y Wolfring, las GM y las células caliciformes localizadas en el tejido conjuntival), el epitelio corneal, los párpados, el sistema de drenaje lagrimal y la inervación neuronal.[3]

La alta inervación del tejido corneal es la encargada de activar el sistema de protección ocular. Ante cualquier posible agente dañino, sea de origen mecánico o químico (cambios en la osmolaridad y pH), el sistema nervioso aferente se comunica con el sistema nervioso central, el cual, a través de las vías eferentes pone en marcha la estimulación de la secreción lagrimal, el parpadeo reflejo. El sistema inmune innato y adaptativo es el encargado de proteger a la superficie ocular de agentes microbianos.

La enfermedad de ojo seco es el resultado de una UFL ineficaz, ya que la película lagrimal no es capaz de mantener su estabilidad y, por lo tanto, no puede proteger la superficie ocular.

2.2 Película Lagrimal

La película lagrimal es una fina capa de fluido acuoso que cubre la superficie ocular separándola del medio ambiente. Esta interfase es el primer medio refractivo del sistema óptico del ojo y entre sus funciones se incluyen el proteger, humectar y nutrir a la córnea.[2] El espesor aproximado de la película lagrimal precorneal es entorno a los 2 – 5,50 μm y está compuesta por agua, electrolitos, mucinas y un amplio espectro de lípidos y proteínas.[3,4]

2.2.1 Estructura de la película lagrimal

La forma más sencilla de explicar la estructura de la película lagrimal es siguiendo el modelo de 3 capas propuesto por Wolff,[5] donde la capa más anterior sería la capa lipídica, seguida de la capa acuosa y, por último, la capa de mucina (Figura 1).[5,6] La simplicidad del modelo de 3 capas propuesto por Wolff le da un gran interés clínico, a pesar de que existen

autores que proponen que la película lagrimal está formada por una capa mucino-acuosa (mucinas secretadas por glándulas lagrimales accesorias) cubierta por una capa lipídica (Figura 1).[7,8]

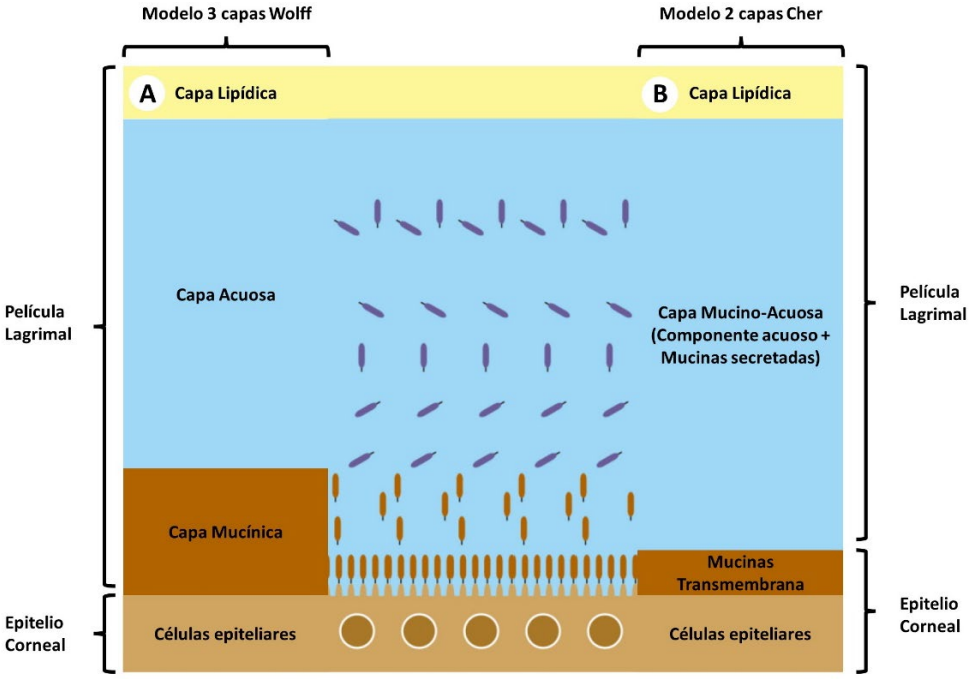


Figura 1 - Diagrama de la película lagrimal con modelo de 3 capas de Wolff (A) y modelo 2 dos capas de Cher (B).[7] Con permiso de la editorial Association for Research in Vision & Ophthalmology.

2.2.1.1 Capa Lipídica

Es la capa más externa de la película lagrimal y la que está en contacto directo con el medio ambiente. El espesor de la capa lipídica de la película lagrimal varía entre 15 y 157 nm, con un valor medio de 42 nm.[9] Está formada principalmente por los lípidos meibomianos secretados por las GM al borde libre palpebral, los cuales se incorporan a la película lagrimal durante el parpadeo a causa de las fuerzas de tensión superficial.[10,11] La función principal de esta capa es reducir la tensión superficial de la película lagrimal (aunque no es la única capa que juega este papel, ya que la capa mucínica también es responsable de esto), ayudando a una mejor dispersión del fluido lagrimal tras el parpadeo y logrando así reducir su evaporación.[8,10,12] La capa lipídica es un componente clave para mantener la estabilidad de la película lagrimal sobre la superficie ocular.

2.2.1.2 Capa Acuosa

La fase acuosa de la película lagrimal es la segunda capa de esta estructura y figura entre la capa lipídica y la capa mucínica.[5] La capa acuosa está formada principalmente por agua y solutos, entre los que se identifican sales, glucosa, urea, proteínas y glicoproteínas.[6,13,14] Esta capa está producida por la glándula lagrimal principal y accesorias de Krause y Wolfring, además de que supone la mayor parte de espesor de la película lagrimal. Entre sus funciones se pueden identificar: 1) aportar agua para mantener la osmolaridad ocular por debajo de sus niveles críticos; 2) la humectación de las mucinas que se

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

localizan en dicha fase acuosa; 3) lubricar los movimientos de los párpados sobre la superficie ocular.[2,14]

2.2.1.3 Capa Mucínica

La capa mucínica sufre una disminución de concentración de las glicoproteínas hacia la capa acuosa, es por ello que se contempla la posibilidad de que la lágrima siga una estructura de 2 capas (capa lipídica y capa mucino-acuosa) como propone Cher et al.[8] en lugar de la estructura de 3 capas propuesta por Wolff.[5] El aumento de concentración de glicoproteínas en la zona de contacto entre la lágrima y el epitelio corneal se debe a la presencia de glicoproteínas transmembrana en los capilares de las células de dicho tejido.[2,8,15] En la película lagrimal se pueden localizar dos tipos principales de mucinas: las glicoproteínas secretadas, que se encargan de dar lubricidad al parpadeo; y las mucinas transmembrana que forman el glycocalix, las cuales tienen la funcionalidad de prevenir la desecación de la superficie ocular y evitar la adhesión de bacterias.[15] Tanto las mucinas secretadas como las que forman el glycocalix tienen gran importancia en la homeostasis ocular.[16]

2.2.2 Bioquímica de la película lagrimal

La película lagrimal está generada por diferentes glándulas y células excretoras, formando parte de la unidad funcional lagrimal y la superficie ocular.[2,17] La secreción de los lípidos (secreción conocida como meibum) que componen la capa lipídica es llevada a cabo por las GM; el componente acuoso es producido por la glándula lagrimal principal y accesorias de Krause y Wolfring; y las glicoproteínas de la capa mucínica y las que se encuentran en suspensión en la capa acuosa, son secretadas por las células epiteliales de la superficie ocular, sobre todo por las células caliciformes localizadas en el epitelio conjuntival.[15,17,18] Entre los principales solutos que se localizan en la película lagrimal se pueden hacer 3 grandes grupos: lípidos, proteínas y mucinas.

Tabla 1 - Resumen de la función y características de cada capa de la película lagrimal.

Estructura lagrimal	Funcionalidad	Glándulas secretoras
Capa lipídica	Evitar evaporación	Glándulas de Meibomio
Capa acuosa	Osmótica, humectación de mucinas con el consecuente aporte de lubricidad	Glándula lagrimal principal y accesorias de Krause y Wolfring
Capa mucínica	Lubricidad y protección frente adhesión de bacterias	Células caliciformes del epitelio conjuntival

2.2.2.1 Lípidos

Los lípidos son un tipo de moléculas extremadamente complejas, tanto a nivel estructural como funcional. Los lípidos que se pueden identificar en la capa lipídica de la película lagrimal tienen su origen principal a partir del meibum secretado por las GM, aunque actualmente se han detectado lípidos que pueden haber migrado de la capa mucínica o mucino-acuosa, ya que son lípidos que están presentes en esta capa pero no en el meibum.[19]

El meibum está formado por un 95% por lípidos no-polares y un 5% de lípidos polares o anfipáticos.[2] La existencia de ambos tipos de lípidos en el meibum se debe a la naturaleza de la propia capa lipídica, la cual actúa de interfase entre el aire y el agua de la película lagrimal; interactuando los lípidos polares con la capa acuosa y los lípidos no-polares con el aire. Entre las diferentes especies de lípidos no-polares que se ha identificado que predominan los ésteres de ceras, ésteres de colesterol, triglicéridos y colesterol libre. Entre los lípidos anfipáticos se encuentra predominantemente la familia de los (O-acyl)-ω-

hidroxiácidos grados [(O-acyl)-ω-hidroxy fatty acids – OAHFAs], siendo estos los principales surfactantes de la película lagrimal.[20,21] Últimas investigaciones detectaron la presencia del escualeno en la composición del meibum, siendo este un compuesto interesante por sus propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y antioxidantes.[22]

2.2.2.2 Mucinas

Las mucinas son glicoproteínas de gran tamaño y peso molecular formadas por uno o más dominios proteicos altamente glicosilados, siendo estas cadenas de polisacáridos las responsables de entre el 50 y 80 % de peso molecular total.[23] Las mucinas son moléculas que se localizan en las células epiteliales de diferentes tejidos como son el tracto del aparato respiratorio, gastrointestinal o reproductivo, además de en la superficie ocular.[2] Su función principal es la protectora aunque también actúan como lubricante e hidratante.

En el ser humano se han identificado hasta 20 genes responsables de la codificación de las mucinas que se producen en el organismo. Los genes que codifican las mucinas reciben el prefijo MUC y los productos que generan estos genes pueden ser de dos tipos principales: mucinas de transmembrana o mucinas de secreción.[24] Las mucinas secretadas se pueden clasificar en dos tipos principales: las grandes mucinas que forman geles (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 y MUC19) y las pequeña mucinas solubles (MUC7, MUC8 y MUC9). El resto de las mucinas detectadas en el ser humano son las que forman parte del grupo de glicoproteínas transmembrana.[2,24]

Las glicoproteínas presentes en la superficie ocular son sintetizadas en los epitelios del tejido corneal y conjuntival, así como en las glándulas lagrimales. Las células caliciformes presentes en la conjuntiva son las encargadas de producir la mucina más abundante de la superficie ocular, la glicoproteína formadora de geles MUC5AC. Este tipo de glicoproteínas juegan un papel importante en la lubricidad de la película lagrimal y en la formación de la barrera que evita la adhesión de agentes patógenos a la superficie ocular.[25]

2.2.2.3 Proteínas

La capa acuosa o mucino-acuosa alberga gran cantidad de sales y proteínas. Se conocen aproximadamente 1800 proteínas que forman el proteoma de la película lagrimal; hallazgos que se atribuyen a los últimos 10 años, ya que en 2012 fueron Zhou et al.[26] quienes identificaron 1304 nuevas proteínas en la lágrima. Muchas de estas proteínas identificadas en la superficie ocular pueden actuar como biomarcadores, entre los que destacan el factor de crecimiento epidérmico, la interleucina 1α, la interleucina-6, la lactoferrina, la lipocalina-1, la metaloproteinasa de matriz 9, la MUC5AC, el sistema plasminógeno-plasmina, el grupo IIA de la fosfolipasa A2, la albúmina, la inmunoglobulina kappa variable 3-20, el inhibidor de la serpina peptidasa clase A miembro 1, la prolactina, la cistiatina S, la lacritina y la lisozima.[2,27,28] Se han observado cambios en la concentración de dichas proteínas y su relación con condiciones como el síndrome de Sjögren, el Ojo Seco por Deficiencia Acuosa (OSDA), el Ojo Seco Evaporativo (OSE), la blefaritis o la Disfunción de las Glándulas de Meibomio (DGM).[2]

2.3 Enfermedad de Ojo Seco

La Enfermedad de Ojo Seco (EOS) es una patología ocular que afecta a gran parte de la población mundial, llegando a estimarse que hasta un 50% de la población presenta sintomatología compatible con ojo seco.[29] La alta prevalencia y el origen multifactorial de esta condición suscita el interés de un gran número de investigadores del ámbito de las

ciencias de la visión a nivel global. Tanto es el interés en este campo, que ya se han desarrollado dos talleres por parte de la Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS), siendo el primero en 2007 y conocido con el nombre de Dry Eye Workshop (DEWS), y el Dry Eye Workshop II (DEWS II) en 2017; poniendo en consenso a toda la comunidad científica de dicho campo.[30,31]

En el año 2007 el DEWS definió a la EOS como *"una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que resultan en síntomas de malestar ocular, distorsión visual e inestabilidad de la película lagrimal provocando daño potencial en la superficie ocular. Está acompañada por aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular."*.[32] Dicha definición fue actualizada en el DEWS II del 2017, indicando que *"El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por la pérdida de homeostasis de la película lagrimal, acompañado de síntomas oculares, dónde la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y daño de la superficie ocular y las alteraciones neurosensoriales juegan un papel etiológico"*.[31] La nueva definición planteada en el DEWS II considera la homeostasis de la película lagrimal como eje central de la enfermedad. La homeostasis en términos de fisiología describe el estado de equilibrio químico entre fluidos y tejidos. Además, en función del factor lagrimal que se encuentra alterado y que por lo tanto provoca cambios en la homeostasis, podría llegar a clasificarse o categorizarse la EOS.

2.3.1 Clasificación de la Enfermedad de Ojo Seco

El origen multifactorial de la EOS complica su clasificación, existiendo numerosos esquemas que atienden a diferentes grados de severidad de signos y síntomas. Si bien es cierto, clásicamente se conocen dos tipos principales de ojo seco, el OSDA y el OSE,[32] pero la definición de estos grupos no suele coincidir exactamente con los hallazgos en numerosos pacientes. Existen pacientes que presentan síntomas, pero no signos de sequedad; así como pacientes que presentan signos, pero no síntomas de esta. En base a la definición propuesta por el DEWS I, estos pacientes quedarían excluidos de padecer EOS;[32] además, hay que mencionar que también existen pacientes diagnosticados de EOS que, presentando signos compatibles con ambos grupos, no pueden ser encasillados dentro del grupo de OSDA ni de OSE. Esto no sucede en la nueva clasificación que plantea el DEWS II, la cual genera nuevos grupos para estos casos particulares.[31,33]

La clasificación de los posibles estados de la EOS según el DEWS II se basa principalmente en diferenciar a los pacientes sintomáticos de los asintomáticos; y en cada uno de ellos evaluar la presencia de signos compatibles con sequedad ocular y alteración de la homeostasis de la película lagrimal (Figura 2).[31] Esta clasificación puede enumerarse de la siguiente forma:

- Asintomáticos
    - Predisposición a EOS: el paciente presenta signos, pero no síntomas compatibles con sequedad ocular. Se deben dar recomendaciones que prevengan la aparición de la condición.
- Sintomáticos
    - EOS Preclínico: el paciente presenta síntomas, pero no signos compatibles con sequedad ocular. El manejo de estos pacientes erradica en la realización de revisiones periódicas, en aportar medidas de educación en ergonomía visual para mejorar la sintomatología y en dar recomendaciones que prevengan la aparición de la condición. Si estos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

pacientes manifiestan algún signo compatible con EOS, pasarán a formar parte del grupo de EOS.

- EOS: el paciente muestra signos y síntomas compatibles con sequedad ocular y alteración de la homeostasis de la película lagrimal. El manejo de estos pacientes se realizará en base al origen etiológico de la EOS.
  - OSDA
  - OSE
  - Mixto

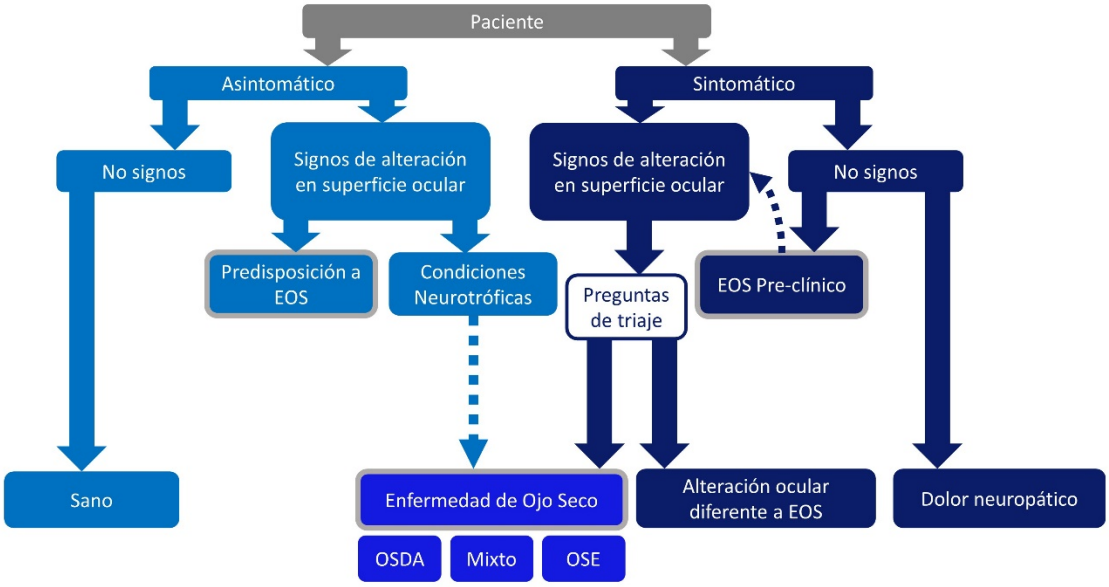


Figura 2 - Clasificación de los estados y tipos de Enfermedad de Ojo Seco.[31] Con permiso de la editorial Elsevier.

Por otro lado, el esquema de clasificación del DEWS II (Figura 2) tiene en cuenta la posibilidad de diferenciar la EOS de otras condiciones y alteraciones oculares, dando lugar a la existencia de los siguientes casos:

- Asintomáticos
  - Condiciones neurotróficas: el paciente muestra signos, pero no síntomas compatibles con sequedad ocular. Se trata de pacientes con la sensibilidad corneal baja o alterada.
- Sintomáticos
  - Alteración ocular diferente a EOS: el paciente muestra signos y síntomas compatibles con sequedad ocular; sin embargo, se trata de otra condición diferente de EOS, por lo que es importante realizar un correcto "diagnóstico diferencial".
  - Dolor neuropático: el paciente muestra sintomatología, pero no signos compatibles con sequedad. El origen de la sintomatología no está relacionado con la alteración de la homeostasis de la película lagrimal.

Una vez el paciente es encasillado dentro del grupo de EOS, el origen de la condición puede tener vertientes diferentes, atendiendo a:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- OSDA: la principal causa de este tipo de EOS es por la alteración de la glándula lagrimal, lo cual conduce a una disminución de la secreción del componente acuoso, provocando disminución del volumen lagrimal con la consecuente disrupción de la homeostasis ocular.
- OSE: el principal origen de este tipo de EOS es por una excesiva evaporación de la película lagrimal. Está estrechamente relacionado con la DGM,[34] ya que las GM son las encargadas de producir el componente lipídico de la película lagrimal, el cual aporta estabilidad y evita la evaporación de esta.
- Mixto: numerosos pacientes muestran signos compatibles con la EOS de tipo OSDA y tipo OSE, es decir, son pacientes que muestran disminución del volumen lagrimal y excesiva evaporación de la película lagrimal. Con todo, el DEWS II decidió la creación de este grupo para la inclusión de los pacientes que no podrían ser encasillados ni en un grupo ni en otro.

2.3.2 Fisiopatología de la Enfermedad de Ojo Seco

La hiperosmolaridad y la inestabilidad de la película lagrimal son considerados como los principales desencadenantes de la EOS. El DEWS I se centraba en la existencia de únicamente dos tipos de EOS, el OSE y el OSDA, donde la hiperosmolaridad tiene su origen de dos formas diferentes.[32] En el caso del OSE, la hiperosmolaridad es el resultado de un exceso de evaporación de una película lagrimal normal; mientras que en el caso del OSDA, la hiperosmolaridad ocurre a causa de la disminución de la secreción lagrimal, existiendo una ratio de evaporación normal. Si bien es cierto, el DEWS II propone la existencia de grupos mixtos, ya que existen situaciones donde conviven ambos tipos de EOS. Un ejemplo de esto puede ser un caso de OSE originado por una capa lipídica de la película lagrimal alterada por DGM, donde también se identifica una disminución de la producción lagrimal a causa de la edad, lo cual sería compatible con OSDA.[35,36] Sucesos similares ocurren en los casos de pacientes que padecen síndrome de Sjögren, en los cuales se puede identificar disminución en la secreción de la película lagrimal y presencia de DGM.[37,38] Con todo, pueden existir múltiples formas de EOS híbridos o mixtos, por lo que a la hora de categorizar la EOS en un grupo u otro, el DEWS II recomienda utilizar los grupos de OSE o OSDA para el diagnóstico inicial de la enfermedad, ya que a medida que esta evoluciona puede mostrar signos de ambas tipologías y, por lo tanto, formar parte del grupo de EOS mixto.[31,39]

Existen una serie de factores personales y ambientales que pueden llegar a provocar la hiperosmolaridad de la superficie ocular. Entre los factores personales se encuentran: la ratio de parpadeo, la apertura palpebral, la posición de mirada y el consumo de medicamentos que alteren la producción lagrimal; mientras que entre los factores ambientales se incluyen: la humedad ambiental, la temperatura o el viento.[29]

Independientemente del tipo de EOS, la hiperosmolaridad juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, desencadenando una cadena inflamatoria que provoca un círculo vicioso.[40] En este círculo vicioso existen diferentes vías de entrada, como una ratio elevada de evaporación en el caso de OSE, o una disminución en la secreción lagrimal en el caso del OSDA; pero siempre figura como eje central la hiperosmolaridad (Figura 3).[39]

2.3.2.1 Fisiopatología de la Enfermedad de Ojo Seco

El aumento de la osmolaridad provoca una cascada de sucesos en las células epiteliales de la superficie ocular, implicando la actuación de las vías de señalización de las quinasas MAP y NFkB, la producción de interleucinas inflamatorias IL-1α e IL-1β, factor de

necrosis tumoral TNF-α y proteasas como la MMP9; lo cual provoca el reclutamiento de células inflamatorias hacia la superficie ocular, las cuales van a actuar también como mediadores inflamatorios.[41-43]

La presencia de estos mediadores inflamatorios y la propia hiperosmolaridad disminuyen la manifestación de mucinas del glycocalix, provocando la pérdida de células caliciformes e induciendo la apoptosis de células epiteliales de la superficie ocular, aunque algunas también se destruyen por otras vías no apoptóticas.[44] La pérdida de células caliciformes ocurre en todas las formas de EOS y se ve reflejado a través de la disminución de los niveles de la mucina MUC5AC.[45-47] Las tinciones oculares presentes en la EOS suelen ser causadas por la inadecuada producción de mucinas del glycocalix, las cuales comprometen la humectación de la superficie ocular por la mala distribución de la película lagrima sobre esta, provocando cortos tiempos de ruptura lagrimal. Esta cadena de sucesos amplifica o inicia la hiperosmolaridad, la cual completa el círculo vicioso de la EOS y establece el mecanismo que cronifica la enfermedad.[39,40,48]

La hiperosmolaridad lagrimal no tiene que ser el punto de origen del círculo vicioso de la EOS, sino que existen diferentes vías de entrada en dicho círculo.[48] La cascada inflamatoria puede originarse por diferentes vías que alteren la estabilidad de la película lagrimal, como una enfermedad alérgica que provoque inflamación de la superficie ocular, toxicidad a conservantes tópicos o pérdida de células caliciformes, todas ellas relacionadas con la xeroftalmia, entre otras.[39]

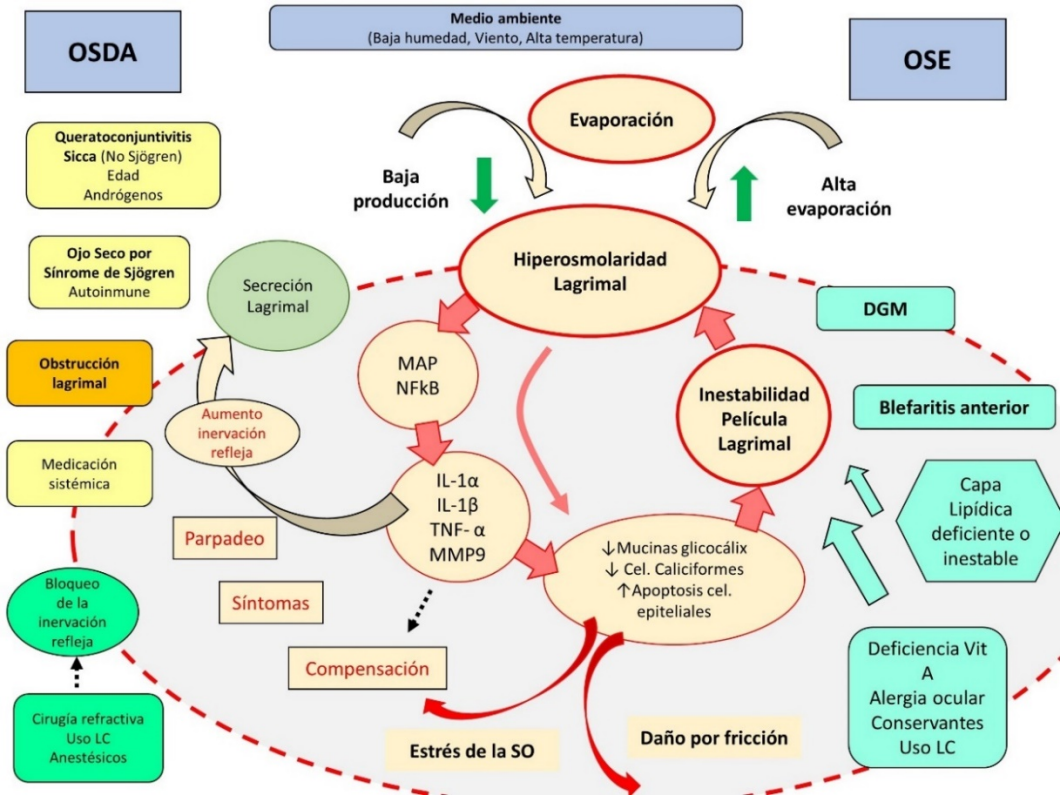


Figura 3 - Fisiopatología de la Enfermedad de Ojo Seco.[39] Con permiso de la editorial Elsevier.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.3.3 Epidemiología de la Enfermedad de Ojo Seco

El estudio de la epidemiología de la EOS incluye aspectos como son la prevalencia de la enfermedad (evaluada desde la presencia de identificadores de la enfermedad como son los síntomas, los signos o ambos en conjunto) y los posibles factores de riesgo. El origen multifactorial de la enfermedad complica su estudio y comprensión, por lo que es vital evaluar la presencia de esta en diferentes localizaciones geográficas y ante diferentes factores de riesgo.

2.3.3.1 Prevalencia de la Enfermedad de Ojo Seco

Los rangos de prevalencia de la EOS pueden variar entre el 5% y el 50%, en función de si los estudios albergan solo síntomas, signos o ambos.[29] Además, estos valores también pueden variar en función de la edad y el sexo.[49] En cuanto a la edad, la EOS afecta hasta el 75% de la población en adultos mayores de 40 años, mientras que solo afecta entorno al 2,7% de adultos jóvenes (edades comprendidas entre los 18 y 45 años).[29,50] En lo referente al sexo, la EOS se identifica en mujeres en mayor medida, alcanzando valores de hasta el 77,6% de los casos de EOS.[29,49]

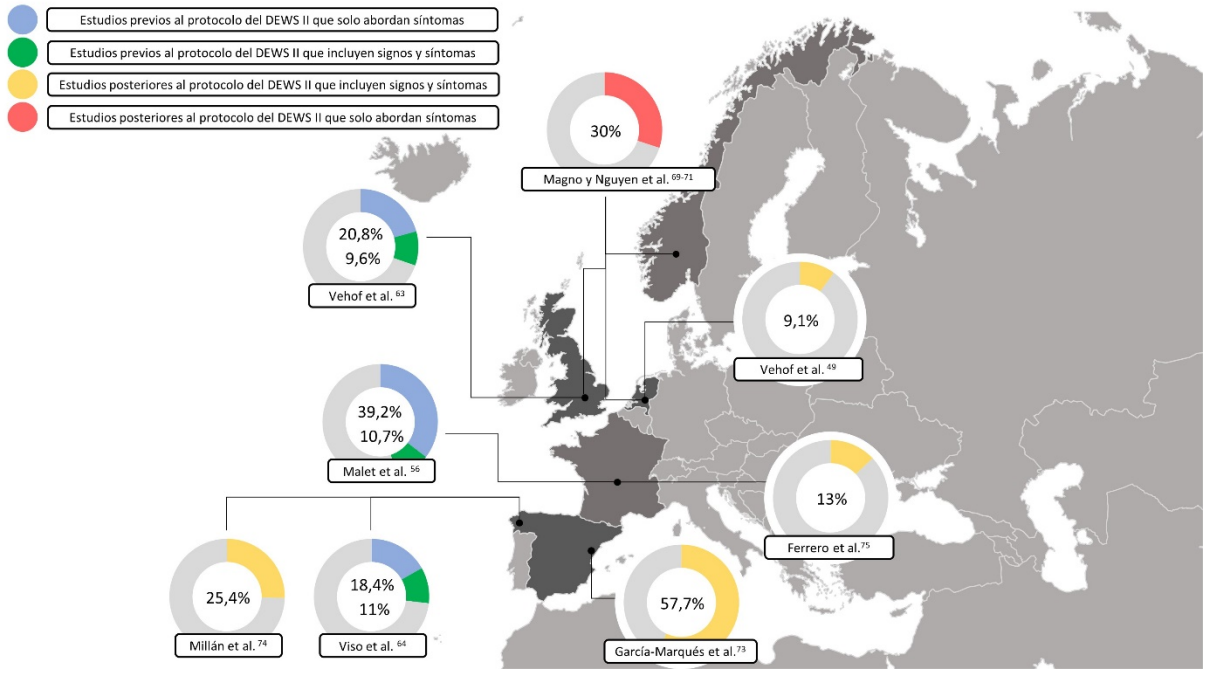


Figura 4 - Diagrama de la distribución de estudios epidemiológicos de la Enfermedad de Ojo Seco en Europa.

La prevalencia de la EOS, desde la perspectiva de los estudios que solo evalúan la sintomatología compatible con sequedad ocular en diferentes países, arrojan los siguientes valores en Estados Unidos entre el 14,5 al 21,6%, en países europeos como Francia (39,2%), Reino Unido (20,8%) y España (18,4%) (Figura 4), en países del continente asiático como China se identificaron valores comprendidos entre el 21% y el 52,4%, Singapur entre el 6,5% al 12,3%, Corea del Sur entre el 20% y el 30,3%, Irán del 18,3% y Japón entre el 11,5 y el 18,7% (Figura 5).[51-65] Sin embargo, cuando se tienen en cuenta signos y síntomas en conjunto, o incluso el propio diagnóstico de EOS, los valores de prevalencia bajan,[29] alcanzando valores para Francia del 10.7%,[56] Reino Unido del 9.6%,[63] España del 11%,[64] China del 30.1%[61] e Irán del 8.7%[53] (Figura 4 y Figura 5).

Estudios posteriores al DEWS II donde sólo se evaluaban los síntomas mostraron los siguientes valores en países como Brasil (59,6%),[66] Líbano (36,4%),[67] Ghana (69,3%)[68], así como, una muestra poblacional de países del norte de Europa (Noruega, Reino Unido y Países Bajos) (30%)[69-71] (Figura 4). En cuanto a los estudios que abordaron signos y síntomas, así como diagnóstico de EOS, obtuvieron mayor variabilidad en cuanto a los valores de prevalencia en países como Estados Unidos (13,2%),[72] Países Bajos (9,1%),[49] España (rango entre de 25,4 a 57,7%),[73,74] Francia (13%),[75] Región de Palestina (64%),[76] India (rango de 14.6 a 26.2%)[77,78] y China (rango de 12.5 a 24.4%)[79-82] (Figura 4 y Figura 5).

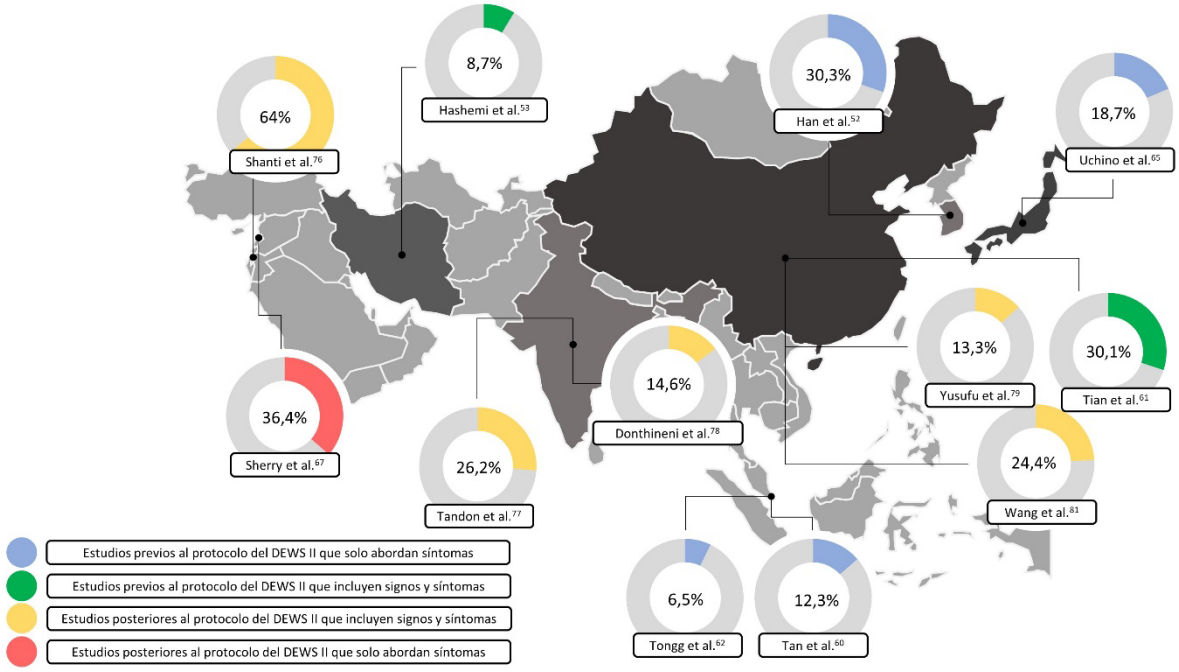


Figura 5 - Diagrama de la distribución de estudios epidemiológicos de la Enfermedad de Ojo Seco en el continente asiático.

2.3.3.2 Factores de riesgo de la Enfermedad de Ojo Seco

Existen múltiples factores de riesgo reportados por los diferentes estudios epidemiológicos recogidos por el DEWS II, entre los que se incluyen: la edad, la raza, la DGM, el uso de lentes de contacto, el trasplante de células hematopoyéticas, el síndrome de Sjögren, la exposición a diferentes factores medioambientales, el uso de ordenadores, la dieta y factores nutricionales, trastornos somatomorfos y afectivos, la genética, el estilo de vida, el estatus socio-económico, el consumo de alcohol, fumar, el consumo de cafeína, alergia, enfermedad autoinmunes, enfermedad cardiovascular, diabetes, infecciones por hepatitis B y C, infecciones por herpes virus, infección vírica que afecta a las células linfáticas T, infección por el virus de inmunodeficiencia humana, infección por el virus de Epstein-Barr, rosácea, sarcoidosis, gota, enfermedad tiroidea, enfermedad psiquiátrica, ansiedad, dolor crónico, migraña, depresión, alteración por estrés postraumático, alteraciones del sueño, alteraciones hormonales como la deficiencia androgénica, tratamiento de reemplazo hormonal, menopausia, embarazo, consumo de anticonceptivos orales, irregularidad menstrual o alteración ovárica, medicación que incluye antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos, anxiolíticos, beta bloqueantes orales, fármacos colinérgicos, diuréticos orales, isotreinona, radioterapia, quimioterapia, síndrome pseudoexfoliativo, pterigión, error refractivo no corregido, cirugía ocular, cirugía de cataratas, cirugía refractiva, queratoplastia, toxina

botulínica e infección por demodex.[29] Entre todos estos posibles factores de riesgo para la EOS, el propio DEWS II reflejó en la Tabla 2 una serie de factores de riesgo categorizados como modificables y no modificables, en función de los resultados obtenidos en su implicación con la EOS.

Tabla 2 - Factores de riesgo de Enfermedad de Ojo Seco propuesta por el DEWS II

	Consistente	Probable	Inconcluyente
No modificables	• Edad • Sexo femenino • Raza asiática • DGM • Enfermedades de tejidos conectivos • Síndrome de Sjögren	• Diabetes • Rosácea • Infección vírica • Enfermedades tiroideas • Condiciones psiquiátricas • Pterigión	• Etnia hispana • Menopausia • Acné • Sarcoidosis
Modificables	• Deficiencia androgénica • Uso de ordenadores • Uso de lentes de contacto • Tratamiento hormonal de reemplazo • Trasplante de células hematopoyéticas • Factores ambientales (polución, baja humedad, enfermedad del edificio enfermo) • Medicación (antihistamínicos, antidepresivos, ansiolíticos, isotreinona)	• Bajo consumo de ácidos grasos • Cirugía refractiva • Conjuntivitis alérgica • Medicación (anticolinérgicos, diuréticos, beta-bloqueantes)	• Fumar • Consumo de alcohol • Embarazo • Infestación por demódex • Inyecciones de toxina botulínica • Medicación (multivitamínicos, anticonceptivos orales)

La fisiopatología y el tratamiento sistémico de enfermedades como la artritis reumatoide, la hipertensión arterial y las alteraciones tiroideas afectan al funcionamiento normal de la superficie ocular, al igual que ocurre con medicaciones para condiciones comunes como la alergia, la ansiedad y la depresión.[29,39,83] A todas estas condiciones debe prestársele especial atención debido a su posible implicación en el desarrollo de la EOS y su alta prevalencia en la población general, ya que se han reflejado valores entre el 0,46 y el 0,69% para la artritis reumatoide, del 31,5% para la hipertensión arterial, de entre el 0,9 y el 28,3% para la ansiedad y del 6,71% para las alteraciones tiroideas.[84-87] Además, siendo el campo de las alergias de un espectro muy amplio, el asma y la dermatitis atópica son las alergias más prevalentes, por lo que es común identificar pacientes con dichas condiciones. Diferentes investigadores han referido valores de prevalencia del 4,3% para niños y del 8,6% para adultos que presentan sintomatología asmática.[88] En el caso de la dermatitis atópica, la prevalencia de la enfermedad varía entre el 15 y el 20% en niños y entre el 1 y 3% en adultos.[89]

Con respecto a la DGM, el DEWS II concluye que es un factor de riesgo no modificable que presenta una relación consistente con la EOS.[29] Sin embargo, existen diversos autores que demandan una mayor investigación para esclarecer el papel de la DGM como factor de riesgo del EOS.[90] De hecho, diversos estudios encontraron que los signos y síntomas de la DGM se superponían a los de la EOS excepto en los valores de Schirmer, lo que explicaría que la DGM no actúa sobre la producción lagrimal, si no que tendría implicaciones en la histopatología de la superficie ocular, al contrario de lo que ocurre con otros factores de riesgo como pueden ser ciertas medicaciones o enfermedades sistémicas que reducen secreción lagrimal.[91,92]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.4 Disfunción de las Glándulas de Meibomio

La DGM es el término que se emplea para describir la anormalidad funcional de las GM, haciendo hincapié en la implicación de dichas glándulas en la funcionalidad de la película lagrimal y la alteración de la superficie ocular. Esta condición fue descrita por primera vez en 1980 por Korb y Henriquez,[93] y en 2011 la TFOS en el The International Workshop on Meibomian Gland Disfunction definió la DGM como *"alteración crónica y difusa de las GM, habitualmente caracterizada por la obstrucción de los conductos terminales y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular. Todo ello puede resultar en la alteración de la película lagrimal, provocando sintomatología de irritación ocular con aparente inflamación y enfermedad de la superficie ocular."*[94]

2.4.1 Anatomía y fisiología de las Glándulas de Meibomio

Las GM son glándulas sebáceas localizadas en los tarsos palpebrales y que, al contrario de lo que sucede con las glándulas sebáceas de la piel, estas no están asociadas al pelo. La primera vez que se describieron estas glándulas fue en 1666 por Henrich Meibom.[10] El lípido secretado por las GM es el principal componente de la capa lipídica de la película lagrimal, cuya función es estabilizar la tensión superficial y retrasar la evaporación de esta.[10,11]

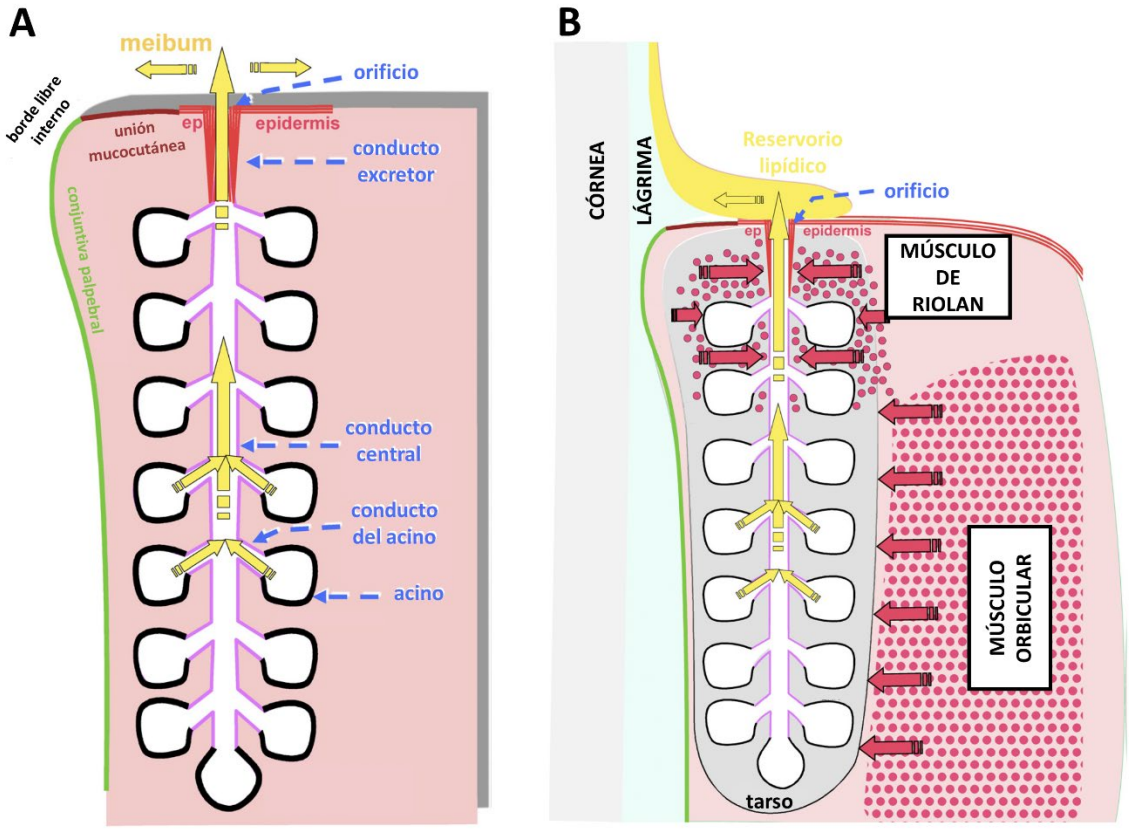


Figura 6 - Diagrama de una única Glándula de Meibomio. A: Diagrama anatómico de la GM. B: Diagrama del proceso de secreción del meibum.[10] Con permiso de la editorial Association for Research in Vision & Ophthalmology.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Una única GM está formada por numerosos acinos dispuestos alrededor de un conducto central (Figura 6A), el cual es ciego en uno de sus extremos y abierto hacia el borde libre palpebral en el otro. El número de acinos que forman cada GM varía en función del tamaño de esta, pero se identificaron valores entre 10 y 15 acinos por glándula.[95] Los acinos son un tipo de glándulas sebáceas formadas por un tipo de células llamadas meibocitos.

La secreción que producen los acinos es de tipo holocrina, es decir, la totalidad de las células que forman las glándulas pasan a formar parte de la secreción (meibum).[96] El meibum avanza a través del conducto central, el cual ocupa la totalidad del largo de la GM y coincide con la extensión del tarso palpebral, gracias a la fuerza generada por el músculo orbicular. Por último, el meibum alcanza el conducto excretor, el cual excreta el producto lipídico hacia el borde libre palpebral y el reservorio lipídico gracias a la fuerza generada por las fibras del músculo de Riolan que parecen rodear a dicho conducto (Figura 6B).[96-98]

Los orificios del conducto de la GM están dispuestos a lo largo de los bordes libres de párpados superior (Figura 7A) e inferior (Figura 7B), anteriores a la unión muco-cutánea, donde secretan la meibum hacia el menisco lagrimal.[10,95,97]

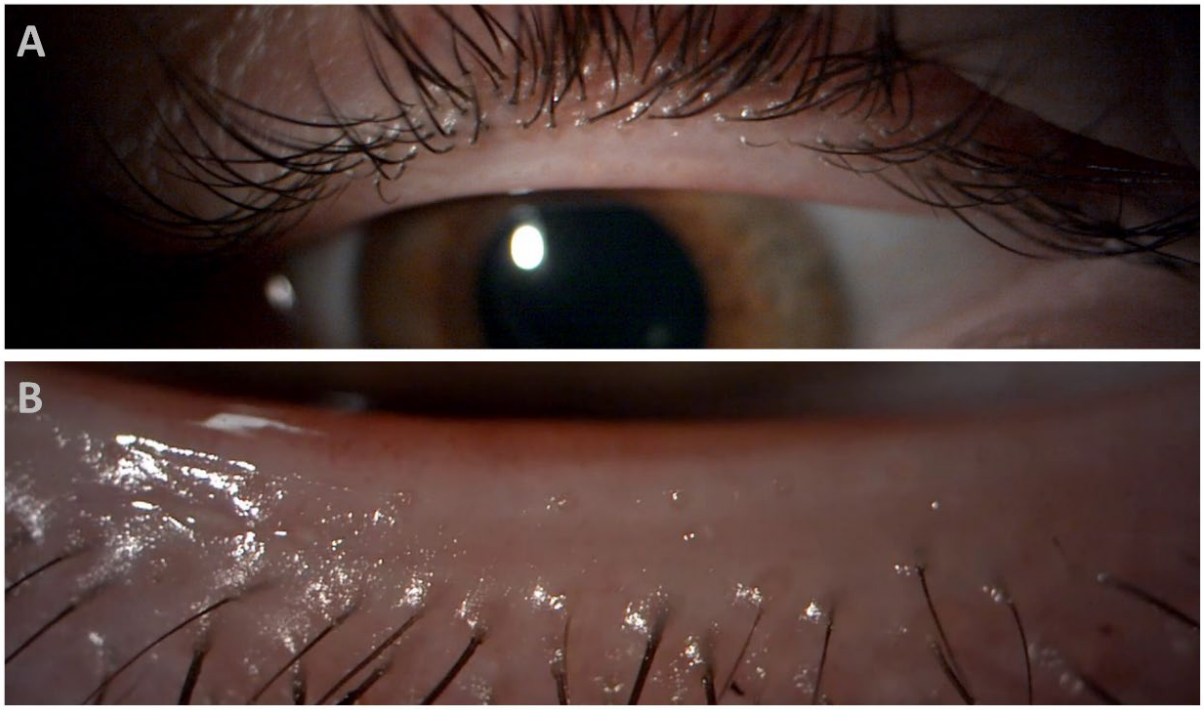


Figura 7 - Disposición de los orificios de las Glándulas de Meibomio a lo largo del borde libre palpebral. A: orificios en el borde libre del párpado superior; B: orificios en el borde libre del párpado inferior.

Los tarsos de los párpados superior e inferior albergan numerosas GM dispuestas de forma vertical y paralelas entre ellas, ocupando casi toda la extensión de los tarsos (Figura 8). El párpado superior contiene entre 25 y 40 glándulas, mientras que el párpado alberga entre 20 y 30 glándulas; siendo estas últimas de menor tamaño que las del párpado superior.[98] Cabe destacar que, siendo de mayor tamaño las GM del tarso superior, las que ocupan las zonas más temporales y nasales suelen estar más acortadas que las centrales; mientras que en el tarso inferior todas las GM son aproximadamente del mismo tamaño.[97]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

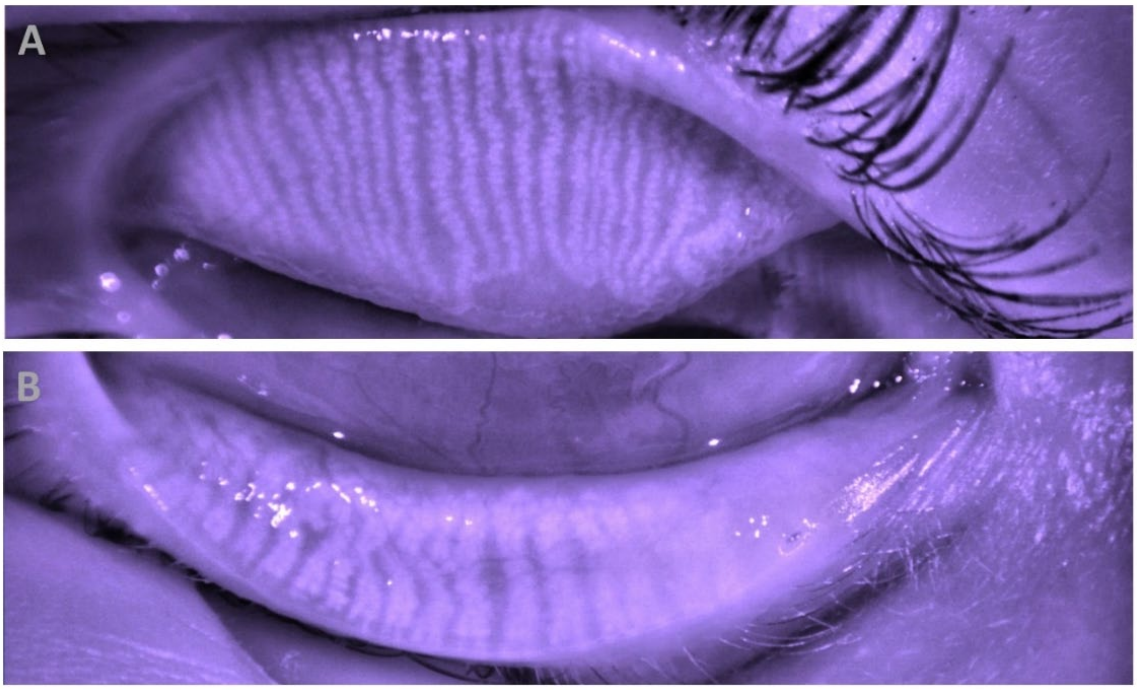


Figura 8 - Disposición de las Glándulas de Meibomio en los tarsos palpebrales. A: tarso superior; B: tarso inferior.

2.4.2 Clasificación de la Disfunción de las Glándulas de Meibomio

La clasificación de la DGM propuesta por la TFOS aborda dos categorías principales en función de la secreción de las GM: estado de baja secreción y estado de alta secreción. Además, el grupo de baja secreción puede clasificarse como hiposecretor u obstructivo, siendo este último clasificado como cicatricial o no cicatricial (Figura 9).[94]

2.4.2.1 Estado de baja secreción

El estado de baja secreción de la DGM puede clasificarse en dos tipos, hiposecretor y obstructivo. La categoría hiposecretora se caracteriza por la disminución y atrofia del número de GM funcionales, y su origen suele ser secundario a otros factores, como el uso de lentes de contacto o medicamentos.[35,99,100] La categoría obstructiva es la forma más prevalente de DGM, y tiene su origen en la obstrucción de los conductos de las GM, sea a nivel de los conductos acinares, del conducto principal o del orificio secretor. La obstrucción puede producirse por la hipertrofia y la queratinización del epitelio del conducto y del orificio; así como, por cambios en la composición química de la secreción meibomiana. A su vez, la categoría obstructiva puede clasificarse como no cicatricial, donde los conductos y orificios de las GM se mantienen en su posición anatómica normal; o cicatricial, donde los orificios de las GM se encuentran desplazados hacia la mucosa conjuntival. La categoría obstructiva cicatricial se encuentra relacionada con factores como tracoma, penfigoide cicatricial, atopia ocular y eritema multiforme.[94] La DGM obstructiva no cicatricial puede observarse en casos de síndrome de Sjögren, dermatitis seborreica, acné, rosácea, dermatitis atópica y psoriasis.[37] Además, es habitual identificar la DGM obstructiva no cicatricial asociada a casos que usaron tratamientos con retinoides para el manejo del acné.[101]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

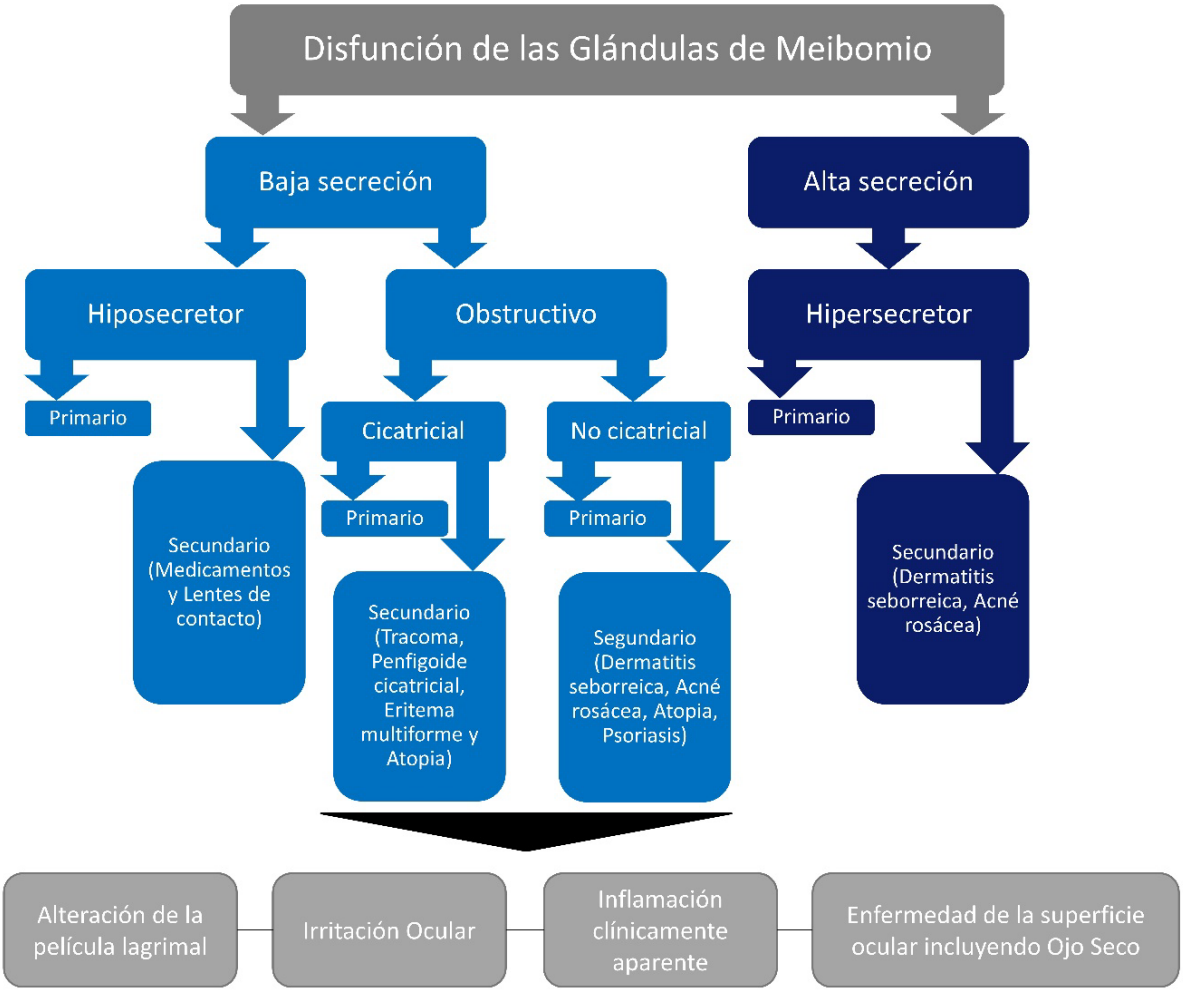


Figura 9 - Clasificación de las Disfunción de las Glándulas de Meibomio.[94] Con permiso de la editorial Association for Research in Vision & Ophthalmology.

2.4.2.2 Estado de alta secreción

El estado de alta secreción también es conocido con el nombre de DGM hipersecretora, la cual se caracteriza por una mayor producción de secreción lipídica a causa de un aumento de la presión en los tarsos. Esta condición está estrechamente relacionada con la dermatitis seborreica;[10,102,103] además, se puede identificar la DGM hipersecretora en casos de acné, rosácea y dermatitis atópica, e incluso se puede localizar de forma aislada (de origen primario e idiopático). La asociación entre el acné y la DGM hipersecretora se basa en la fisiología del acné, ya que en esta condición hay un aumento de producción de secreción lipídica.[104]

2.4.3 Fisiopatología de la obstrucción en la Disfunción de las Glándulas de Meibomio

La DGM obstructiva es la forma más prevalente de la condición y se manifiesta con síntomas de sequedad ocular. La sintomatología de sequedad ocular asociada a la DGM obstructiva ocurren a causa de la alteración de capa lipídica de la película lagrimal, con la consecuente hiperosmolaridad lagrimal, aumento de la evaporación y disminución del Tiempo de Ruptura Lagrimal o Tear Film Break-Up Time (TFBUT); todo ello provoca un aumento de

la fricción durante el parpadeo por la disminución de lubricidad, así como el desencadenamiento de la cascada inflamatoria en la superficie ocular.

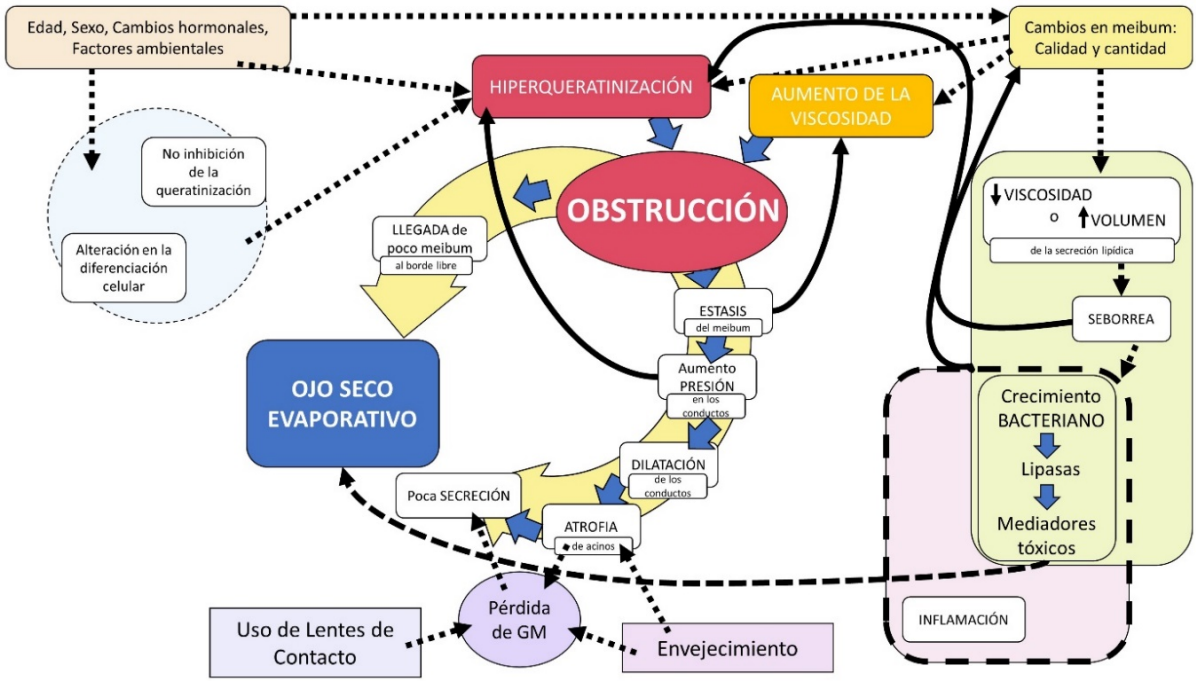


Figura 10 - Fisiopatología de la obstrucción de las Glándulas de Meibomio en la Disfunción de las Glándulas de Meibomio.[10] Con permiso de la editorial Association for Research in Vision & Ophthalmology.

Existen numerosos factores que favorecen a la patogénesis de la DGM, entre los que destacan la edad, el sexo, las alteraciones hormonales, factores ambientales y los cambios en la composición del meibum. Estos factores afectan al desarrollo de la condición por diferentes vías, como son la hiperqueratinización y el aumento de la viscosidad del meibum, que provocan que ocurra la obstrucción, considerado como el mecanismo central (Figura 10). Aunque el mecanismo primario de la aparición de la DGM es desconocido, se pueden describir algunos de los procesos que favorecen su desarrollo: hiperqueratinización de los ductos, acúmulo de lípidos y células que obstruyen el lumen central, dilataciones quísticas de los acinos y ductos secundarios, y cambios inflamatorios y cicatriciales en la zonas periglandulares.

2.5 Pruebas de evaluación y categorización de la Enfermedad de Ojo Seco

Existen numerosas pruebas para la evaluación y categorización de la superficie ocular, así como para el diagnóstico de la EOS. El DEWS II propone que el diagnóstico de EOS puede establecerse siempre y cuando el paciente presente sintomatología y, al menos, una prueba evaluadora de la homeostasis positiva.

Las pruebas evaluadoras de la homeostasis son: TFBUT; la medición de la osmolaridad lagrimal; y la cuantificación de tinción de la superficie ocular. Además, existen pruebas específicas para la categorización de la EOS en sus variantes OSE y OSDA. La Figura 11 representa, a modo de resumen, las pruebas diagnósticas establecidas en el DEWS II.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

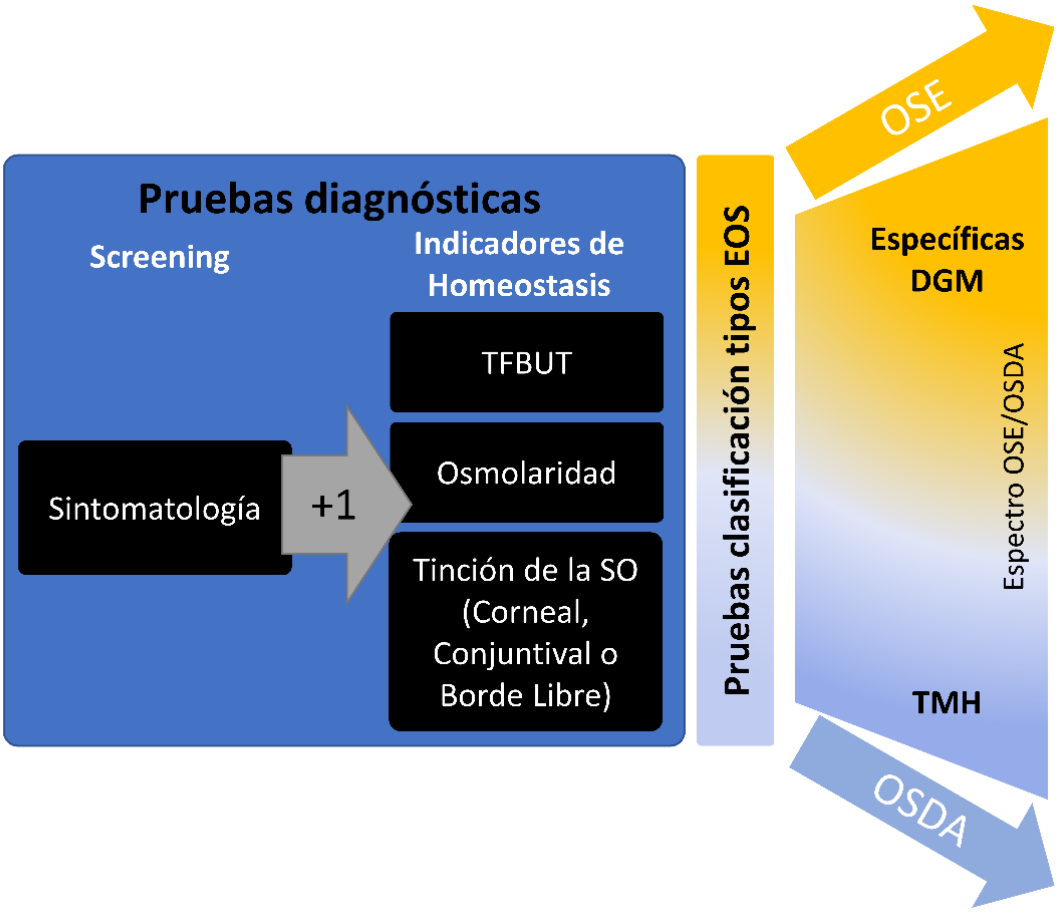


Figura 11 - Pruebas diagnósticas y de categorización de la Enfermedad de Ojo Seco.[33] Con permiso de la editorial Elsevier.

2.5.1 Sintomatología

La propia definición de las EOS propuesta por la TFOS en el DEWS II incluye a la sintomatología de sequedad ocular como esencial para su diagnóstico, aunque esta debe de ir acompañada de al menos un signo de alteración de la superficie ocular. De hecho, cuando el paciente sintomático no presenta signos compatibles con EOS se considera en situación de Predisposición a EOS. La sintomatología compatible con la EOS no solo incluye las molestias oculares, sino que también aborda alteraciones a nivel visual, las cuales están muy relacionadas con sujetos que manifiestan una película lagrimal alterada.[31] Además, cabe destacar que no existe una relación lineal entre síntomas y signos en cada tipo de ojo seco.[33]

Hasta la fecha, existen numerosos cuestionarios estandarizados para la gradación de la sintomatología de malestar ocular o de sequedad. Entre ellos se pueden destacar los siguientes cuestionarios:

- Cuestionario de McMonnies: es un cuestionario formado por 14 preguntas que se centran en los factores de riesgo de la EOS. Las preguntas abordan categorías como factores demográficos (sexo y edad), síntomas de EOS, tratamiento previos y actuales de EOS, síntomas secundarios (asociados a factores ambientales), enfermedades sistémicas (síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

enfermedades tiroideas) y sequedad de tejidos mucosos (sistema respiratorio, garganta, boca y/o vagina).[105,106]

- Ocular Surface Disease Index (OSDI): es un cuestionario formado por 12 preguntas diseñado para obtener una cuantificación rápida de los síntomas de irritación ocular compatibles con la EOS, así como medir el impacto de dichos síntomas en la función visual y como afectan a diversas actividades como la lectura, conducción nocturna, trabajo con ordenador o visualizar la televisión.[33,107] Actualmente, el cuestionario OSDI es el más estandarizado gracias a su capacidad de medición de la frecuencia de los síntomas, de factores ambientales desencadenantes y la calidad de vida en relación con la visión.[33]
- Dry Eye Questionnaire (DEQ): es un cuestionario que incluye escalas categóricas con intención de cuantificar la frecuencia, la intensidad y la intrusividad de los síntomas oculares, entre los que se incluyen disconfort ocular, sequedad, alteraciones visuales, dolor, irritación, picor, escozor, quemazón, ardor, sensación de cuerpo extraño y sensibilidad a la luz. Este cuestionario también incluye preguntas sobre edad, sexo, afectación de los síntomas en actividades diarias, uso de ordenadores, ingesta de medicamentos sistémicos y oculares, alergias y diagnóstico previo de EOS.[108,109]
- Dry Eye Questionnaire-5 (DEQ-5): el origen de este cuestionario radica en la necesidad de solventar el problema que genera evaluar tantos síntomas diferentes y a la vez tan similares, ya que el uso del cuestionario DEQ genera confusión en la respuesta de los pacientes a los diferentes síntomas, respuestas que se vieron influenciadas en función de la hora del día a la que se le realizara el cuestionario. Las preguntas del DEQ que estaban relacionadas con la intensidad del disconfort durante la mañana y la molestia fueron suprimidas, ya que no mejoraban la capacidad del cuestionario para diferenciar entre la autopercepción de la severidad de la sintomatología de EOS. Este cuestionario está formado por 5 preguntas que abordan la frecuencia y la intensidad del disconfort ocular y de la sensación de sequedad, así como la frecuencia con la que los pacientes manifiestan los ojos llorosos.[110]
- Symptoms Analysis in Dry Eye (SANDE): es un cuestionario que aborda únicamente dos cuestiones sobre la sintomatología de sequedad ocular, la frecuencia y la severidad de los síntomas. Este cuestionario está formado por dos líneas horizontales de 100 mm y a cada extremo de esta línea hay dos opciones: en el caso de la pregunta relacionada con la frecuencia de los síntomas, en cada extremo se encuentran las respuestas “raramente” y “todo el tiempo”; mientras que, en la pregunta relacionada con la severidad de los síntomas, a cada extremo se encuentran las respuestas “muy leve” y “muy severo”. La forma de responder del paciente es marcar sobre la raya hacia uno de los dos extremos. Este cuestionario está pensado para la evaluación de la evolución de la enfermedad o la reacción a un tratamiento.[111]

Además, a pesar de que la TFOS en el DEWS II recomienda el uso de los cuestionarios OSDI y/o DEQ-5, existen otros cuestionarios validados para la gradación de las molestias oculares relacionadas con la EOS, como pueden ser los cuestionarios: Imapct of Dry Eye on Everyday Living (IDEEL), National Eye Institute’s Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Dry Eye-Related Quality-of-Life Score (DEQS), Ocular Comfort Index (OCI),

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) o Computer-Vision Symptom Sacles (CVSS17).[33]

2.5.2 Tiempo de ruptura lagrimal

La inestabilidad de la película lagrimal fue incluida en última definición de la EOS propuesta por la TFOS en el DEWS II y se evalúa mediante pruebas como el TFBUT.[31] La prueba de TFBUT se define como el intervalo de tiempo que transcurre entre un parpadeo completo y la aparición de la primera zona de ruptura de la película lagrimal.[112] Esta técnica puede realizarse de dos formas diferentes: mediante la instilación de fluoresceína en la superficie ocular (invasivo) o sin la instilación de tal compuesto (no invasivo), conocido como tiempo de ruptura lagrimal no invasivo o *No-invasive Break-Up Time* (NIBUT). La técnica habitual y más extendida para la realización del TFBUT es mediante la instilación de fluoresceína, aunque la aparición de instrumentos que simplifican y/o automatizan la realización del NIBUT está haciendo que los clínicos cada vez se decanten más por esta última técnica.[33,113-117]

2.5.2.1 Tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína

El uso de tintes vitales como la fluoresceína se emplea para mejorar la visibilidad de la película lagrimal; sin embargo, reduce sensiblemente la estabilidad de la película lagrimal, por lo que puede alterar ligeramente los resultados.[118,119] La aplicación de la fluoresceína a la superficie ocular puede realizarse mediante diferentes técnicas, siendo habitual emplear tiras de fluoresceína hidratadas con solución salina, aunque también puede instilarse en diferentes volúmenes y concentraciones mediante micropipeta.[120-123] Se recomienda seguir un protocolo estandarizado una vez aplicada la fluoresceína, el cual consiste en indicar al paciente que realice tras parpadeos normales (no forzados) y que luego aguante sin parpadear hasta que se le vuelva a indicar y/o no aguante más por las molestias que genera la ruptura de la película lagrimal.[33,123]



Figura 12 - Tira de fluoresceína.

A la hora de establecer que la película lagrimal es inestable y, por lo tanto, compatible con el diagnóstico de EOS, el valor de corte del TFBUT con fluoresceína debe de < 10 s. La sensibilidad y especificidad de esta prueba es respectivamente de 72,2% y 61,6% en pacientes con síndrome de Sjögren; sin embargo, en pacientes con EOS leve, el rango es mucho más amplio, siendo el valor diagnóstico menos preciso para este tipo de pacientes.[124,125]

2.5.3 Osmolaridad

Los cambios en la osmolaridad lagrimal, sobre todo el aumento de esta (hiperosmolaridad), es considerado como el factor central y responsable de la cascada de sucesos en la fisiopatología de la EOS.[39] Se ha demostrado una alta correlación entre la osmolaridad lagrimal y la severidad en los resultados de otras pruebas de exploración de la

superficie ocular.[126] La osmolaridad lagrimal se considera la mejor prueba diagnóstica de EOS, habiéndose identificado alta variabilidad entre ojos en pacientes con EOS frente a pacientes sanos.[125,127,128] Es habitual identificar valores de osmolaridad más elevados en pacientes con condiciones de EOS severas,[2,127,129] observándose también mayor variabilidad entre ojos y entre medidas realizadas en días diferentes.[128] En 2014 Sullivan postuló que una diferencia entre ojos ≥ 8 mOsm/l puede ser indicador de una pérdida de homeostasis en la película lagrimal, habitual en pacientes de EOS.[130]

Según los valores de osmolaridad obtenidos, los sujetos pueden clasificarse como normales (302,2 ± 8,3 mOsm/l), leves-moderados (315,0 ± 11,4 mOsm/l) y severos (336,4 ± 22,3 mOsm/l). Sin embargo, para el diagnóstico de la EOS se han establecido varios valores de corte desde los 305 mOsm/l hasta los 316 mOsm/l, con rangos de sensibilidad comprendidos entre el 64% y el 91%, especificidad del 78% al 96%, y valores predictivos positivos comprendidos entre el 85% y el 98,4%.[128,131-134] Con todo, el valor de osmolaridad de 316 mOsm/l se ha observado como buen predictor para diferenciar sujetos con EOS moderado frente a EOS severo, mientras que el valor de osmolaridad de 308 mOsm/l, junto con otras pruebas diagnósticas, se considera buen predictor de sujetos con EOS leve frente a EOS moderada.[125,135]

La medida de la osmolaridad lagrimal puede realizarse mediante diferentes técnicas e instrumentos, con la consecuente variedad en el método de recogida de muestra lagrimal. El instrumento clínico más extendido es el TearLab (TearLab, San Diego, CA, Estados Unidos) (Figura 13A y Figura 13B), aunque en los últimos años se ha desarrollado otro instrumento con cualidades similares, conocido con el nombre de I-PEN (I-MED Pharma Inc., Montreal, Quebec, Canadá) (Figura 13C). Ambos instrumentos miden la osmolaridad mediante la técnica de impedancia eléctrica, para lo que se apoya una pequeña sonda en el menisco lagrimal, tratando de evitar el lagrimeo reflejo.[135-139] El lagrimeo reflejo suele estar inducido por métodos de recogida de muestra lagrimal, como el caso de los osmómetros de presión de vapor o de punto de congelación; donde para recoger la muestra es necesario apoyar una cánula de vidrio en el menisco lagrimal; instrumentos cada vez en mayor desuso tras la llegada de los dispositivos clínicos TearLab e I-PEN.[132] A pesar de la variabilidad que existe en las medidas con ambos dispositivos, estos siguen siendo de gran utilidad en la clínica diaria gracias a su rapidez y facilidad de uso.[137]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

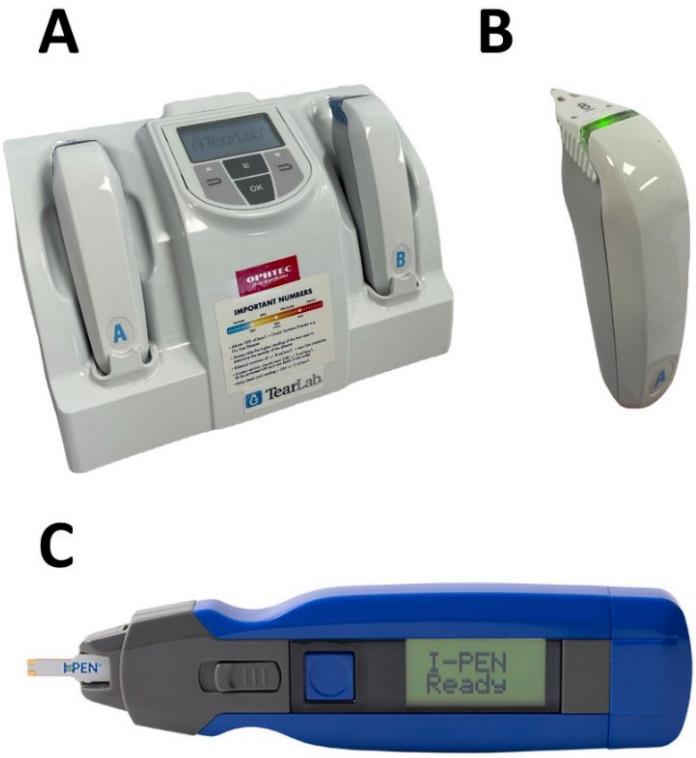


Figura 13 - Instrumentos TearLab (TearLab, San Diego, CA, Estados Unidos) y I-PEN (I-MED Pharma Inc., Montreal, Quebec, Canadá). A: Base de carga y lectura de tarjetas; B: Lápiz del instrumento con tarjeta de captura de menisco para lectura de osmolaridad; C: Dispositivo I-PEN.

2.5.4 Tinción de la superficie ocular

Existen una serie de tintes vitales que son habituales en la exploración de la superficie ocular, entre ellos destacan la fluoresceína, el verde lisamina y el rosa de bengala.[33] El uso del rosa de bengala está desaconsejado debido a su alta citotoxidad; genera tinción de las células epiteliales de la superficie ocular que no están protegidas por mucinas, induce lagrimeo reflejo debido al pico que genera y, además, se ha observado que suprime la viabilidad de las células corneales humanas en estudios in vitro.[140,141] Por otra parte, los tintes como la fluoresceína y el verde lisamina (Figura 14) mostraron ser bien tolerados por los sujetos y generar menor toxicidad en la superficie ocular que el rosa de bengala.[142] La fluoresceína tiñe aquellas células que muestran comprometida su integridad, alteradas las uniones estrechas superficiales o defectos en el glycocalix.[141,143] El verde lisamina únicamente tiñe las células con la membrana celular dañada, independientemente de si hay presencia de mucina, al contrario de lo que ocurre con el rosa de bengala.[33,141]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Figura 14 - Tintes vitales en formato tira para evaluación del daño en la superficie ocular. A: Tira de fluoresceína; B: Tira de verde lisamina.

Las técnicas recomendadas para la observación de las tinciones con fluoresceína y verde lisamina son las siguientes:

- Las tinciones con fluoresceína se recomiendan ser observada mediante iluminación azul cobalto en lámpara de hendidura, ya que este compuesto se excita en una longitud de onda de entorno los 495 nm y la iluminación con este filtro está alrededor de los 450 nm. Además, también se recomienda el uso de un filtro amarillo para mejorar la observación, ya que la fluorescencia de las tinciones alcanza picos de 515 nm y el filtro permite pasar iluminación superior a los 500 nm, facilitando la observación del daño.[144]
- Las tinciones con verde lisamina, para mejorar el contraste, se recomiendan ser observadas con un filtro rojo que corte el espectro de luz entre 567 y 634 nm.[145]

Existen una serie de escalas de gradación recomendadas para la clasificación de la severidad de la tinción, entre las que se pueden destacar el sistema Bijsterveld, la escala Oxford, las directrices del National Eye Institute/ Industry Workshop, la escala Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus, el índice de área-densidad combinado y la puntuación de tinción ocular del Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance. Con todo, la TFOS en el DEWS II remarca la importancia de la cuantificación de la tinción corneal y conjuntival para la gradación del estado de severidad de la EOS.[33]

2.5.5 Pruebas específicas de Ojo Seco Evaporativo

2.5.5.1 Meibografía

La técnica de meibografía permite observar la estructura y estado de las GM en vivo mediante captura de imágenes infrarrojas de los tarsos palpebrales.[146-149] Las primeras publicaciones que hacen referencia a esta técnica son las llevadas a cabo por Arita et al.[146], los cuales desarrollaron la llamada meibografía de no contacto, ya que a través de una cámara con un sensor sensible a la luz infrarroja e iluminando el tarso del paciente con dicha longitud de onda, pudieron capturar las primeras imágenes. Actualmente existen múltiples instrumentos que permiten la captura de las imágenes de meibografía, desde lámparas de hendidura que incorporan en su sistema de iluminación y de captura de video la capacidad para realizar la

técnica (p. ej. Topcon SL-D4 (LED) + Cámara DC-4 (Topcon Corporation, Japón)), plataformas multidianóstico (Figura 15)(p. ej. OCULUS Keratograph 5M, Topcon CA-800 o Topcon MYAH) a, incluso, sistemas portátiles (p. ej. Me-Check, (Espansione Group, Bolonia, Italaia)).[150-152]

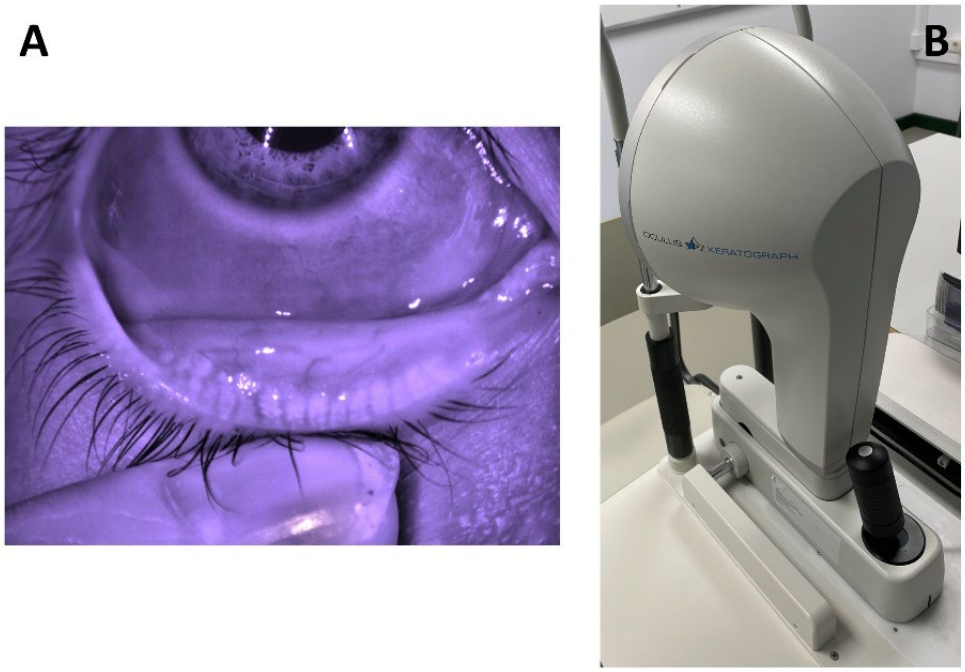


Figura 15 - Captura de imágenes de meibografía con instrumento OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania). A: Imagen de meibografía de párpado inferior; B: Instrumento OCULUS Keratograph 5M.

La meibografía por sí sola no tiene la suficiente capacidad diagnóstica para establecer la posible DGM, por lo que debe ser interpretada en conjunto de otros parámetros de la superficie ocular y específicos de OSE o DGM; tal como los cambios en el borde libre palpebral o la calidad de la secreción meibomiana. Existen numerosas escalas para la puntuación del estado de las GM observadas mediante meibografía, aunque también se ha empleado el análisis cuantitativo del área de pérdida de GM, siendo esta segunda opción de carácter objetivo; con todo, ambas técnicas han sido validadas y altamente reproducibles.[147,153,154]

Las escalas de clasificación más empleadas son las desarrolladas por Arita et al.[146] y Pult et al.[147], conocidas con los nombres de Meiboscore y Meiboscale, respectivamente. La escala Meiboscore puntúa en de 0 a 3 la presencia de cambios en la anatomía de las GM de los tarsos superior e inferior, siendo los niveles: 0 – el párpado no muestra GM parciales ni ausencia de GM, 1 – el párpado muestra alteración en las GM de < 33% del total del párpado, 2 – el párpado muestra alteración en las GM de entre 33% y 66% del total del párpado, 3 – el párpado muestra alteración en las GM > 66% del total del párpado. Una vez otorgados los valores de 0 a 3 a cada párpado, estos se suman y se obtiene el valor de Meiboscore para ese ojo.[146] Por su parte, la escala de gradación Meiboscale analiza las imágenes de meibografía midiendo el área que ocupa el total del tarso palpebral y el area que ocupan las glándulas, pudiendo así calcular el área de pérdida de GM o Meibomian Gland Loss Area (MGLA), la cual se clasifica 5 niveles de alteración: Grado 0 (≈ 0% de pérdida), Grado 1 (≤ 25% de pérdida), Grado 2 (25 – 50% de pérdida), Grado 3 (50 – 75% de pérdida) y Grado 4 (≥ 75% de pérdida) (Figura 16).[147]

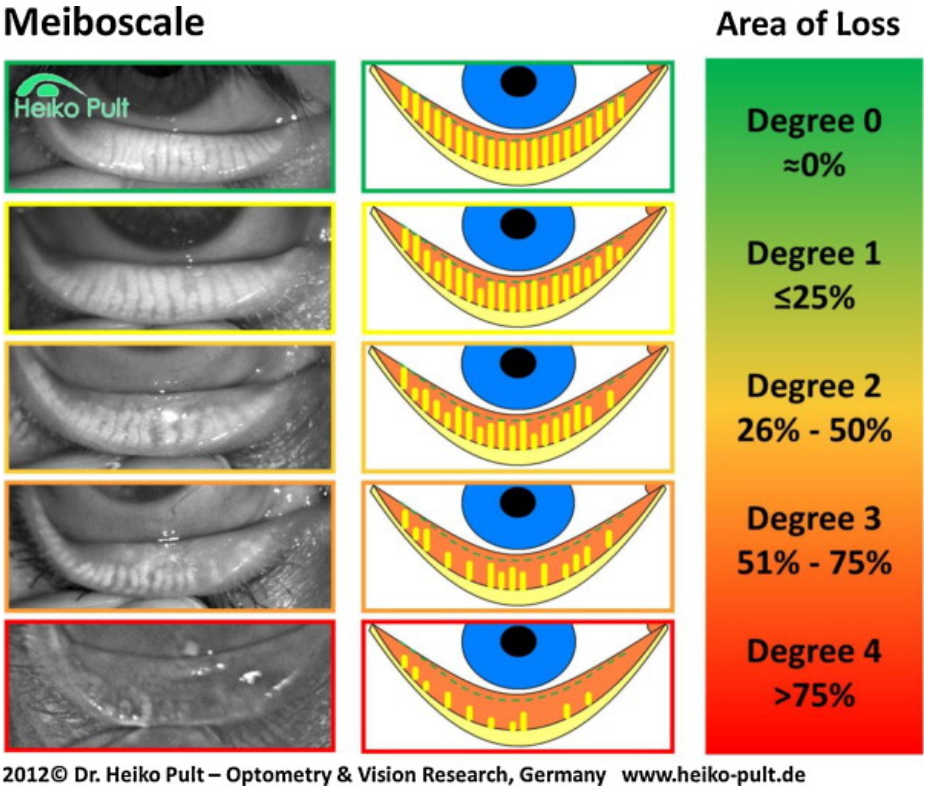


Figura 16 - Escala de gradación Meiboscale de Pult.[147,153] Con permiso de la editorial Wolters Kluwer.

2.5.5.2 Análisis del borde libre y secreción de las Glándulas de Meibomio

Las GM son la responsables de producir el meibum, principal componente de la capa lipídica de la película lagrimal, y cuyos orificios se localizan en borde libre palpebral.[94] El posible diagnóstico del OSE a causa de DGM tiene que realizarse en base a los hallazgos de pérdida de GM (mediante meibografía), la morfología del borde libre y la calidad de la secreción de las GM.[155,156] La necesidad de clasificar la severidad de los signos detectados provocó la aparición de numerosas escalas, cuya aplicación puede ser complicada y no intercambiable a causa de que cada una tiene diferentes divisiones para un mismo signo.

En 2016, Arita et al.[155] trataron de estandarizar la evaluación de los hallazgos en la evaluación de la DGM, proponiendo una escala que evalúa los siguientes signos en el borde libre: hiperemia, taponamiento de los orificios de las GM, irregularidad del borde libre y engrosamiento del borde libre; además, esta escala también incluye valores para la evaluación de los cambios anatómicos en la GM (observados mediante meibografía) como son: presencia de GM parciales y ausencia de GM (Tabla 3).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 3 - Escala de gradación para la evaluación de la Disfunción de las Glándulas de Meibomio propuesta por Arita et al.[155] GM: Glándulas de Meibomio.

Zona anatómica	Signo	Nivel de severidad
Borde libre	Hiperemia del borde libre	• Grado 0 (Sin o ligera hiperemia y sin telangiectasia que atraviese los orificios de las GM) • Grado 1 (Hiperemia y no telangiectasia que atraviese los orificios de las GM) • Grado 2 (Hiperemia y telangiectasia que atraviesa los orificios de las GM, menos de la mitad de la extensión total del borde libre) • Grado 3 (Hiperemia y telangiectasia que atraviesa los orificios de las GM, más de la mitad de la extensión total del borde libre)
	Taponamiento de los orificios de las GM	• Grado 0 (Sin orificios taponados) • Grado 1 (Menos de tres orificios taponados) • Grado 2 (Tres o más orificios taponados, menos de la mitad de la extensión total del borde libre) • Grado 3 (Tres o más orificios taponados, más de la mitad de la extensión total del borde libre)
	Irregularidad del borde libre	• Grado 0 (Irregularidad no presente) • Grado 1 (Menos de tres irregularidades y ligero "notching" /muesca) • Grado 2 (Tres o más irregularidades y "notching" /muescas marcadas)
	Engrosamiento del borde libre	• Grado 0 (Sin engrosamiento del borde libre) • Grado 1 (Engrosamiento del borde libre con o sin redondeamiento localizado) • Grado 2 (Engrosamiento de borde libre con redondeamiento difuso)
Meibografía	GM parciales	• Grado 0 (Sin GM parciales) • Grado 1 (Menos de tres GM parciales) • Grado 2 (Tres o más GM parciales y menos de tres GM parciales con pérdida de la mitad o más de la extensión total de la GM) • Grado 3 (Tres o más GM parciales con pérdida de la mitad o más de la extensión total de la GM)
	Ausencia de GM	• Grado 0 (Sin ausencia de GM) • Grado 1 (Ausencia de menos de tres GM) • Grado 2 (Ausencia de más de tres GM)

La calidad de la secreción de las GM se puede evaluar mediante la expresión mecánica de las glándulas, siendo habitual ejercer presión con los dedos en el párpado.[156] En el caso de individuos sanos, la presión necesaria es menor que en individuos con DGM, los cuales presentan meibum de mayor espesor.[156-158] La calidad de la secreción de las GM varía en apariencia desde fluidos transparentes, hasta más turbios y densos, llegando incluso a ser similares a "pasta de dientes". La escala propuesta por Bron clasifica la secreción de las GM en 4 niveles: Grado 1 (Meibum transparente); Grado 2 (Meibum turbio); Grado 3 (Meibum turbio granular/semisólido); Grado 4 (Meibum sólido con aspecto de pasta de dientes).[157,159]

Hasta la fecha, la técnica clínica disponible para la evaluación de la cantidad de secreción lipídica es la meibometría. Esta técnica permite recolectar muestra del lípido disponible en el reservorio de borde libre palpebral mediante el apoyo de una cinta sintética que recoge la secreción, la cual se cuantifica al ser introducida en el instrumento. Los niveles de lípidos presentes en el borde libre aumentan con la edad, son mayores en las primeras horas del día, se mantienen constantes a lo largo del día, son menores en mujeres con edades comprendidas entre los 20 y 60 años y son menores en individuos con sintomatología de sequedad ocular.[160-162]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.5.5.3 Patrones lipídicos interferenciales

La menor densidad de las substancias oleosas hace que estas floten sobre el agua, pudiendo formar una fina capa que expuesta a la iluminación adecuada manifiesta un patrón interferométrico a causa de la diferencia de índices de refracción. Entre las funciones de la capa lipídica de la película lagrimal se encuentra su capacidad anti-evaporativa; así como, proporcionar, junto con el resto de la película lagrimal, una superficie óptica suave para la refracción adecuada de la luz en el dioptrio ocular.[2,11,163] La capa lipídica está formada por los lípidos del meibum, secreción producida por las GM, y se distribuyen sobre la superficie ocular desde la zona inferior hacia la superior con ayuda del parpadeo.[2,33]

La técnica más habitual para observar la capa lipídica es mediante la interferometría, permitiendo estimar el espesor de dicha capa. Esta técnica suele realizarse en lámpara de hendidura con el interferómetro montado sobre esta, el cual emite la iluminación necesaria para generar el patrón lipídico interferencial.[164,165] Existen diferentes interferómetros en el mercado como pueden ser el Tearscope (Tearscope; Keeler, Windsor, Reino Unido), Kowa DR-1 (Kowa, Nagoya, Japón) o LipiView (TearScience, Morrisville, Carolina del Norte, EE. UU.).[166-168] Instrumentos como el Tearscope y el Kowa DR-1 permiten observar la dinámica de la capa lipídica interferencial, pudiéndola clasificar y estimar su grosor según el patrón interferométrico observado.[164,165,169] Por su parte, el instrumento LipiView es el primero en introducir un sistema automático de medida del espesor de la capa lipídica, con una sensibilidad del 65,8% y un especificad del 63,4% usando el valor de corte de 75nm de espesor para la detección de la DGM;[168] sin embargo, hasta la fecha no se han obtenidos valores e corte diagnóstico para la detección de la EOS. El espesor estimado de la capa lipídica figura entorno a los 40 nm y alrededor de los 100 nm.[170-172] Recientemente, Wung et al.[172] han reportado valores de espesor de la capa lipídica estimada con el LipiView de 88,51 ± 5,72 nm en individuos sanos (n = 30), 76,50 ± 21,25 nm en individuos con OSDA (n = 29), 52,25 ± 25,50 nm en individuos con DGM (n = 23) y 57,33 ± 24,41 nm en individuos con EOS mixto OSDA/DGM (n = 27).

2.5.6 Pruebas específicas de Ojo Seco por Deficiencia Acuosa

2.5.6.1 Altura del menisco lagrimal

La mayor cantidad del contenido lagrimal se localiza en el menisco lagrimal, siendo esta la zona de aposición del borde libre palpebral (tanto superior como inferior) con la conjuntiva bulbar. La medición del menisco lagrimal es la forma más directa de calcular el volumen total la película lagrimal. La cuantificación del menisco lagrimal puede realizarse mediante diferentes técnicas e instrumentos, como puede ser la lámpara de hendidura o sistemas de Tomografía de Coherencia Óptica (Optical Coherence Tomography – OCT).[173-176] El valor medio de la altura del menisco lagrimal (Tear Meniscus Height – TMH) en ojos sanos se ha establecido entre 0,25 ± 0,08 mm y 0,29 ± 0,13 mm mediante la técnica de lámpara de hendidura y la propia iluminación de instrumento (Figura 17) y entre 0,19 ± 0,02 mm y 0,34 ± 0,15 mm para la medición con OCT.[173,177-179]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Figura 17 - Altura de menisco lagrimal mediante lámpara de hendidura con la propia iluminación de instrumento.

El instrumento más explorado en el análisis de la altura del menisco lagrimal es la lámpara de hendidura. La técnicas existentes para la cuantificación del menisco lagrimal bajo lámpara de hendidura son: la TMH, curvatura del menisco y el corte seccional del área del menisco; las cuales han demostrado correlación con otras pruebas específicas de EOS y buena precisión diagnóstica.[180,181] Sin embargo, estas técnicas tienen una serie de limitaciones como pueden ser la dificultad de determinar el extremo del menisco al realizarse tinción con fluoresceína, el tiempo tras el parpadeo en el cual se hace la medición o la variabilidad entre observadores. Por otro lado, varios investigadores han tratado de solventar algunos de estos problemas usando lámparas de hendidura con videocámaras y, en ocasiones, utilizando otras fuentes de iluminación como los interferómetros.[175,182] El uso de una videocámara permite al observador grabar con precisión el menisco lagrimal, para posteriormente capturar y analizar un fotograma bajo software de análisis de imagen.[129,177,182,183]

La medición del menisco lagrimal también puede realizarse con novedosos sistemas OCT, los cuales han demostrado buena repetibilidad inter-observador e intra-observador. Por otro lado, la medida mediante tecnología OCT es dependiente de cada instrumento, lo que no permite comprar valores entre sí. Además, las medidas pueden estar sesgadas por otras condiciones oculares como la conjuntivocalasia, alteraciones del borde libre, etc. Con todo, la medición del menisco lagrimal mediante OCT sigue siendo una buena alternativa gracias a su precisión, su carácter no invasivo y la rápida captura de imágenes; sin embargo, el análisis de dichas imágenes no es automático y requiere de observadores experimentados.[184]

Las últimas investigaciones en el campo de la EOS han llevado a tratar de evaluar la capacidad diagnóstica de dicho parámetro cuando se mide bajo lámpara de hendidura o bajo sistemas de OCT.[182,185,186] Sabucedo-Villamarin et al.[182] analizaron la medida del TMH mediante iluminación de un interferómetro y encontraron que valores de TMH de 0,159 mm pueden diferenciar pacientes con OSE de OSDA con una sensibilidad y especificidad del 86,4% y 75,4%, respectivamente. Además, la capacidad diagnóstica del TMH mostró que puede diferenciar pacientes con OSDA moderado de severos cuando el valor de corte de TMH se sitúa en 0,105 mm, aportando una sensibilidad del 98,1% y especificidad del 80,0%.[182] Por su parte, estudios realizados bajo OCT establecieron valores de corte de 0,248 mm para diferenciar entre sujetos sanos y sujetos con OSDA, con una sensibilidad del 61% y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

un especificidad del 77%;[185] o valores de 0,204 mm para distinguir entre pacientes sanos de pacientes con OSDA (sensibilidad y especificidad del 98,3% y 96,67%, respectivamente).[186]

2.5.7 Otras pruebas

2.5.7.1 Hiperemia conjuntival

A pesar de que la inflamación no es un signo específico de EOS, esta se ha incluido en la propia definición de la enfermedad y se ha propuesto como un posible indicador su severidad. El signo clínico más relacionado con la inflamación ocular es la hiperemia conjuntival; sin embargo, esta puede estar presente en otras condiciones, así como: reacciones alérgicas, daño químico o infecciones oculares, entre otras.

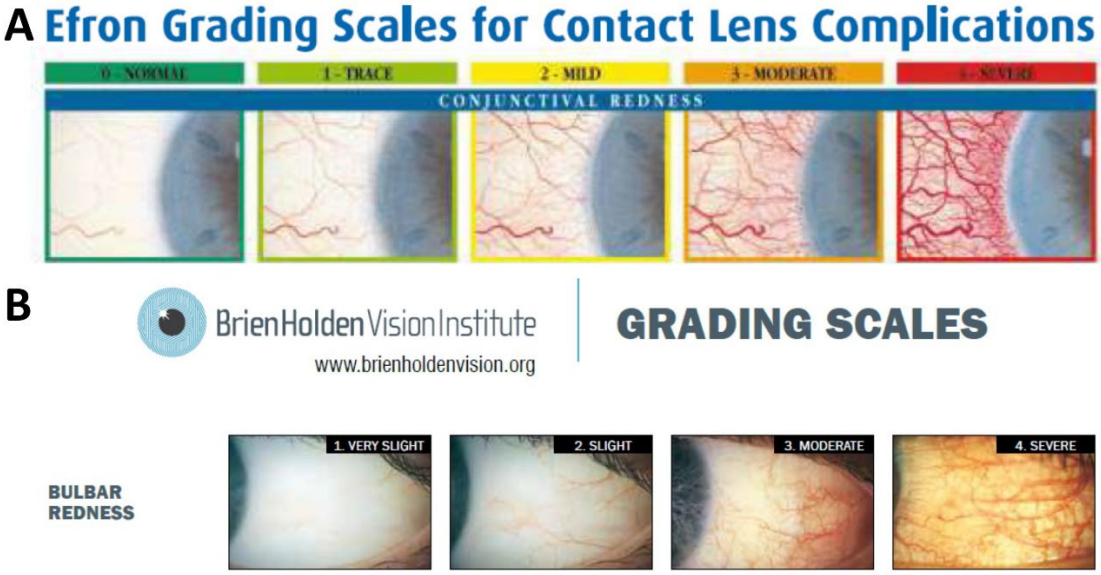


Figura 18 – Escalas de gradación de la hiperemia conjuntival. A: Escala de Efron; B: Escala del Brien Holden Vision Institute. Con permiso de la editorial Elsevier y con premiso del "Brien Holden Vision Institute".

Existen diferentes escalas de gradación para la hiperemia conjuntival, como son la escala de Efron (Figura 18A) y la escala del Brien Holden Vision Institute (BHVI) (Figura 18B), antiguamente conocida como CCLRU (Cornea and Contact Lens Research Unit).[187,188] Sin embargo, el uso de escalas de gradación subjetivas presenta limitaciones, como puede ser la necesidad de entrenamiento para su uso, la necesidad de experiencia por parte del examinador y el tiempo que consume la evaluación de las imágenes. Es por ello por lo que en la actualidad también existen plataformas multidiagnóstico capaces de evaluar la hiperemia conjuntival, cuyos valores se pueden ver sobreestimados, no siendo intercambiables con los de las escalas de gradación.[189]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

3.1 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

La EOS es un reconocido y creciente problema de salud pública, siendo una de las principales enfermedades en las consultas de profesionales de la visión debido al gran impacto sobre la calidad de vida de quienes la sufren, afectando a actividades sencillas del día a día como la lectura, conducción o uso de dispositivos digitales, entre otros.[29,49,190] La TFOS en el DEWS II define a la EOS como una *"enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por la pérdida de homeostasis de la película lagrimal acompañada de síntomas oculares, donde la estabilidad de la película lagrimal y la hiperosmolaridad, inflamación y daño de la superficie ocular, y las alteraciones neurosensoriales juegan un papel etiológico"*.[31] La prevalencia de la EOS es diferente si se tienen en cuenta estudios que abordan signos y síntomas frente a los que se centran solo en síntomas. Tomando como referencia estudios basados en síntomas y signos de alteración de la superficie ocular, la prevalencia del EOS varía entre el 8,7% y el 30,1% de la población, mientras que si se usa de referencia estudios que únicamente abordan síntomas, el rango de población que se ve afectado puede variar entre el 5% y el 50%.[29] La calidad de vida de los pacientes con EOS se ve disminuida a causa de que este desorden afecta a su bienestar físico, social y psicológico, llegando a alterar la productividad en su trabajo al tener un gran impacto sobre actividades sencillas del día a día. Con todo, la alta prevalencia del EOS provoca un elevado impacto en la economía mundial, ya que por un lado están los gastos económicos que generan la atención y el tratamiento de cada paciente, y por otro, la disminución en la producción de cada individuo en su puesto de trabajo debido a las molestias generadas por esta condición.[191,192] La recolocación de puestos de trabajo provocada por la tercera revolución industrial da lugar a que trabajadores pasen periodos de 8 o incluso más horas, delante de una pantalla. A pesar de que los casos de EOS se detectan principalmente en mayores de 55 años, los nuevos hábitos de trabajo y sociales están dando lugar a la aparición de pacientes con sintomatología de sequedad ocular cada vez más jóvenes.

La clasificación de la EOS puede realizarse en dos grandes grupos o tipos principales: el OSE y el OSDA; aunque en ocasiones, debido a la presencia de alteraciones compatibles con ambos grupos, existe un tercer grupo conocido como Ojo Seco Mixto.[31] El OSE es el tipo de EOS más prevalente y se caracteriza por una excesiva evaporación de la película lagrimal, habitualmente originada por la alteración de las GM localizadas en los tarsos palpebrales y responsables de producir la fase oleosa de la película lagrimal.[31] El The International Workshop on Meibomian Gland Disfunction define a la DGM como "*una alteración crónica y difusa de las GM, caracterizada comúnmente por la obstrucción de los conductos terminales y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular; que puede causar una alteración de la película lagrimal, síntomas y signos de irritación ocular, inflamación y enfermedades en la superficie ocular"*.[94] La DGM es una de las principales causas del subtipo OSE, siendo la prevalencia de esta enfermedad en la población mayor de 40 años entre el 38%

USC

y el 68%; en la actualidad no existen suficientes estudios que determinen con claridad la incidencia de esta enfermedad, aunque existen algunos datos que hablan de una incidencia en 10 años del 21,6% en poblaciones mayores de 40 años (aumentando con la edad y el sexo femenino).[29,64,74,193]

3.2 Objetivo principal y objetivos específicos de la tesis doctoral

El objetivo de la presente tesis doctoral fue evaluar los síntomas y signos de pacientes con EOS (subtipo OSE) y DGM para estudiar la posible relación entre la alteración de las GM con el resto de los parámetros de la superficie ocular. Además, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Analizar la relación con la EOS en sus diferentes estadios de una serie de posibles factores de riesgo modificables y no modificables.
- Analizar la variabilidad inter-semana de los valores de meibometría, TFBUT y tiempo máximo entre parpadeos.
- Analizar la relación entre los cambios en la anatomía de las GM con otros parámetros de la superficie ocular, como puede ser la hiperemia conjuntival y la tinción corneal en sujetos con diferentes grados de severidad de OSE.
- Determinar las características morfológicas del borde libre palpebral, de los orificios de GM y de la calidad de la secreción de las GM mediante expresión del párpado; así como su posible relación con la sintomatología de EOS y las horas de uso de dispositivos digitales en sujetos jóvenes.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4 MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 TAMAÑO MUESTRAL, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN GENERALES Y DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

4.1.1 Tamaño muestral y criterios de inclusión y exclusión generales

La presente tesis doctoral incluyó un total de 400 sujetos que se distribuyeron entre los diferentes estudios elaborados. Todos los sujetos acudieron al Servicio de Optometría (Registro sanitario: C-15-002430, centro sanitario acreditado: C.3.90, con oferta asistencial (U): U.900.50-Optometría y sede del GI-2092 en Optometría) localizado en la Facultad de Óptica y Optometría de la Universidade de Santiago de Compostela (USC). Entre los perfiles de sujetos que acudieron al Servicio de Optometría se encontraban: 1) los que asistieron para la realización de un examen visual y que, debido a las molestias que comentaron y los resultados obtenidos tras la consulta, se les ofreció la opción de un examen específico de la superficie ocular; 2) los que vinieron derivados del Servicio de Vigilancia de la Salud de la USC, ya que manifestaban síntomas de sequedad ocular; y 3) los voluntarios que fueron reclutados para un estudio específico.

Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado para ser incluidos en los diferentes estudios (Anexo I: Consentimiento informado). Todas las actividades realizadas bajo el marco del Servicio de Optometría de la USC se encontraban aprobadas por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia (Santiago-Lugo) con número de registro 2013/360 titulado *"Validación de técnicas objetivas de análisis de la película lagrimal, objetivación de pruebas diagnósticas de ojo seco evaporativo"*. Los protocolos de todos los estudios estaban adheridos a los principios de la Declaración de Helsinki y fueron aprobados por el Comité Bioético de la USC bajo el número de registro USC-40/2020 titulado "*Avances en la evaluación del síndrome de ojo seco evaporativo. Disfunción de las glándulas de meibomio*" (Anexo II: Comité bioético). Los datos recogidos dentro del Servicio de Optometría estaban amparados bajo el Reglamento UE 2016/679 y fueron tratados por la USC como *"Gestión de datos de usuarios e historias clínica de exámenes optométricos realizados en el Servicio de Optometría de la Escuela de Óptica y Optometría"* con la finalidad de *"Gestión de datos de la historia clínica en los exámenes optométricos de los usuarios del Servicio de Optometría para la gestión de la actividad optométrica docente, de investigación, así como el estudio y producción estadística y de gestión"*.

En ámbitos generales, existen puntos comunes para los criterios de inclusión y exclusión entre todos los estudios. Los sujetos debían cumplir los siguientes requisitos:

- Ser mayores de edad (18 años).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- No tener historial personal o familiar de enfermedades conjuntivales, esclerales o corneales.
- No tener enfermedad o alergia ocular activa o antecedentes familiares de las mismas.
- No haber sufrido cirugía ocular de ningún tipo (incluyendo cirugía refractiva o cirugía estética de párpados).
- No padecer glaucoma.
- No padecer diabetes mellitus.
- No estar embarazada o en periodo de lactancia.

4.1.2 Diseño de los estudios de la tesis doctoral

En la presente tesis doctoral se llevaron a cabo un total de cuatro estudios. A continuación, se expondrá el objetivo específico, el tamaño de muestra implicado y los criterios de inclusión y exclusión específicos de cada uno:

1. Estudio 1 - *Estudio transversal de factores de riesgo modificables y no modificables en los diferentes estadios de ojo seco.*
    a. Objetivo: en este estudio se analizaron los factores modificables y no modificables desencadenantes de la EOS. Se realizaron exámenes de superficie ocular y se categorizaron a los participantes en los diferentes estadios de la EOS propuestos por el DEWS II.
    b. Muestra: participaron 400 sujetos (297 mujeres y 103 hombres) con edad media ± Desviación Estándar (DE) de 31,14 ± 17,31 años que cumplían los criterios de inclusión y exclusión generales y específicos.
    c. Criterios de inclusión y exclusión específicos: este estudio estaba enmarcado únicamente dentro de los criterios de inclusión y exclusión generales.
2. Estudio 2 - *Análisis de la variación intersemana de la meibometría y el tiempo de ruptura lagrimal en sujetos sanos.*
    a. Objetivo: en este estudio se analizó la variación entre sesiones, separadas por una semana, de los valores de meibometría, tiempo de ruptura de la película lagrimal y tiempo máximo entre parpadeos.
    b. Muestra: participaron 40 sujetos sanos (28 mujeres y 12 hombres) con edad media ± DE de 21,40 ± 4,23 años que cumplían los criterios de inclusión y exclusión generales y específicos.
    c. Criterios de inclusión y exclusión específicos: además de los generales, existieron una serie de criterios de inclusión específicos para este estudio, siendo los siguientes:
        i. Ser sujetos sanos, es decir, que no estuvieran incluidos dentro de ninguno de los grupos de los estadios de EOS propuestos por el DEWS II.
        ii. No padecer enfermedades tiroideas.
        iii. No estar bajo tratamiento sistémico con fármacos que pudieran alterar el funcionamiento normal de la superficie ocular.
3. Estudio 3 - *Análisis de las diferencias en el daño de la superficie ocular y los signos de inflamación entre sujetos sanos y con ojo seco evaporativo.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

   a. Objetivo: en este estudio se analizó si el grado de MGLA, la hiperemia conjuntival y la tinción corneal variaban según los diferentes niveles de severidad del OSE.
   b. Muestra: participaron 208 sujetos de los cuales se incluyeron 100 sujetos (73 mujeres y 27 hombres) con edad media ± DE de 44,78 ± 16,66 años que cumplían los criterios de inclusión y exclusión generales y específicos.
   c. Criterios de inclusión y exclusión específicos: además de los generales, existieron una serie de criterios de inclusión específicos para este estudio, siendo los siguientes:
      i. No padecer enfermedades tiroideas.
      ii. No estar bajo tratamiento sistémico con fármacos que puedan alterar el funcionamiento normal de la superficie ocular.

4. Estudio 4 - *Análisis de la calidad de la secreción de las glándulas de meibomio y su asociación con sintomatología, uso de video dispositivos digitales, alteraciones del borde libre palpebral y parámetros de la superficie ocular en estudiantes universitarios durante la COVID-19*.
   a. Objetivo: en este estudio se analizó si los cambios en la calidad de secreción de las GM estaban relacionados con sintomatología de ojo seco, el número de horas de uso de video dispositivos digitales, alteraciones del borde libre palpebral, hiperemia conjuntival y el MGLA en una muestra de estudiantes universitarios.
   b. Muestra: participaron 183 estudiantes universitarios de los cuales se incluyeron 120 sujetos (88 mujeres y 32 hombres) de edad con media ± DE de 22,50 ± 2,32 años que cumplían los criterios de inclusión y exclusión generales y específicos.
   c. Criterios de inclusión y exclusión específicos: además de los generales, existieron una serie de criterios de inclusión específicos para este estudio, siendo los siguientes:
      i. Los sujetos debían de ser menores de 35 años y que estuvieran matriculados en la universidad antes de marzo del año 2020.
      ii. No padecer enfermedades tiroideas.
      iii. No estar a tratamiento sistémico con fármacos que puedan alterar el funcionamiento normal de la superficie ocular.

A partir del primer estudio *"Estudio transversal de factores de riesgo modificables y no modificables en los diferentes estadios de ojo seco"*, habiendo sido este el de mayor tamaño muestral, y en función de si los sujetos cumplían los criterios de inclusión específicos de cada estudio, se les ofreció a los sujetos participar en las diferentes investigaciones.

4.2 MATERIAL

En el presente apartado se describe detalladamente el material implicado en cada uno de los estudios. Todos los procedimientos se elaboraron en base a recomendaciones de fabricantes o a los más altos estándares recomendados por la literatura, usando de guía las recomendaciones de la TFOS reportados en el DEWS II de 2017.[33]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2.1 Cuestionarios de sintomatología

A pesar de los numerosos cuestionarios estandarizados disponibles para la evaluación de la sintomatología relacionada con la sequedad ocular, únicamente se describirán el test de McMonnies y el OSDI, ya que fueron los empleados en los estudios realizados.

4.2.1.1 Cuestionario de McMonnies

En 1987 McMonnies y Ho[105] elaboraron un cuestionario de ojo seco donde se incluyen preguntas acerca de la edad y el sexo, uso de lentes de contacto, sintomatología de sequedad y preguntas relacionadas con factores de riesgo que podrían ser desencadenantes de ojo seco. Entre los factores de riesgo que plantea el cuestionario se encuentran enfermedades tales como artritis reumatoide y problemas de tiroides; así como problemas de sequedad de mucosas, sensibilidad al humo, aires acondicionados, agua de las piscinas y el consumo de ciertos medicamentos (antihistamínicos, diuréticos, tranquilizantes, ansiolíticos, anticonceptivos orales, antihipertensivos y medicación para problemas digestivos). Las preguntas incluían respuestas muy variadas, donde cambiaban desde el número hasta el tipo de respuesta.

Actualmente el Servicio de Optometría de la Facultad de Óptica y Optometría tiene un acuerdo con el Servicio de Vigilancia de la Salud de la propia USC, por lo que se les facilitó un cuestionario McMonnies (Anexo III: Test de McMonnies) para que fuera empleado a modo de screening.

4.2.1.2 Cuestionario Ocular Surface Disease Index

El cuestionario de sintomatología estandarizado e indicado por el DEWS II para la gradación de la sintomatología relacionada con el ojo seco es el OSDI.[33] Este cuestionario ha sido diseñado para cumplimentarse de forma rápida, aportar información acerca de la severidad de los síntomas de sequedad y su efecto sobre el día a día del paciente.[107,194] Está formado por 12 ítems que se pueden dividir en tres secciones principales: síntomas oculares, función visual y desencadenantes medioambientales o externos.

Las respuestas del cuestionario gradan de 0 a 4 la severidad de la sintomatología relacionada con sequedad ocular, siendo las molestias: 0 – En ningún momento, 1 – Casi en ningún momento, 2 – La mitad del tiempo, 3 – Casi todo el tiempo y 4 – En todo momento; además, se incluye la opción de respuesta "No sé", computando como pregunta no contestada. El cálculo del valor de OSDI se realiza sumando todas las puntuaciones obtenidas, multiplicándolas por 25 y dividiendo esto por el número de preguntas contestadas. La gradación de la sintomatología se realiza en un total de cuatro niveles de severidad: Grado 1 - Normal [0, 13), Grado 2 - Medio [13, 22), Grado 3 - Moderado [22, 32) y Grado 4 - Severo [32, 100).

En un primer momento, el cuestionario OSDI se distribuía en papel durante la revisión del paciente, y posteriormente estos datos se incorporaban en un documento de Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Albuquerque, Nuevo México, Estados Unidos) para el cálculo del valor de OSDI y para su almacenamiento en la base de datos del Servicio de Optometría. Actualmente, tras la pandemia por COVID-19, se pretendió disminuir el tiempo del paciente en consulta y el uso de papel,[195] por lo que se elaboró el "Cuestionario de sintomatología de malestar ocular", que incluye entre sus preguntas todas las del cuestionario OSDI (Figura 19). Esta versión on-line se creó con la aplicación Microsoft Forms (Microsoft Corporation, Albuquerque, Nuevo México, Estados Unidos), la cual genera un documento de Excel con las respuestas de los sujetos y así poder calcular sus valores de OSDI.

USC DE SANTIAGO

Los sujetos accedían al cuestionario de Forms a través del enlace https://forms.office.com/Pages/ResponsePage.aspx?id=LEUNj6S3ZEm4EIw5c3RHe4D82m7Ab_NIqb6YJT-zWl1UOVZMNk4wU0VVWlRZV1VMSDhNQUlLQjU2MSQlQCN0PWcu facilitado a través de e-mail (Anexo IV: Cuestionario de sintomatología de malestar ocular). Antes de fijar la fecha y hora de la revisión, se comprobaba que el paciente había completado el cuestionario on-line.



Figura 19 - Cuestionario de sintomatología de malestar ocular. Preguntas del cuestionario Ocular Surface Disease Index.

4.2.2 Cuestionario electrónico de hábitos e historia clínica

El "Cuestionario de sintomatología de malestar ocular" (Anexo IV: Cuestionario de sintomatología de malestar ocular) además de incluir todas las preguntas del OSDI, incluía una serie de preguntas extra con intención de recolectar información sobre del uso de video dispositivos digitales (Video Display Terminals – VDTs) y de una serie de posibles factores de riesgo para el desarrollo de la EOS.

4.2.2.1 Cuestiones sobre hábitos

La octava pregunta del "Cuestionario de sintomatología de malestar ocular" hace referencia al número de horas que se emplean dispositivos digitales o VDTs. Esta pregunta categoriza a los sujetos en cuatro posibles grupos: Grupo 1 – Menos de 6 horas, Grupo 2 – Entre 6 y 8 horas y Grupo 3 – Más de 8 horas (Figura 20).

4.2.2.2 Cuestión sobre historia clínica

La novena y décima pregunta del "Cuestionario de sintomatología de malestar ocular" (Anexo IV: Cuestionario de sintomatología de malestar ocular) comprendían ítems acerca del uso de lentes de contacto, uso de lágrimas artificiales, la presencia de enfermedades como artritis reumatoide o problemas tiroideos, así como, la toma de antihistamínicos, diuréticos, tranquilizantes o pastillas para dormir, anticonceptivos orales, tratamiento para la presión sanguínea o pastillas para problemas digestivos o intestinales (Figura 20).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

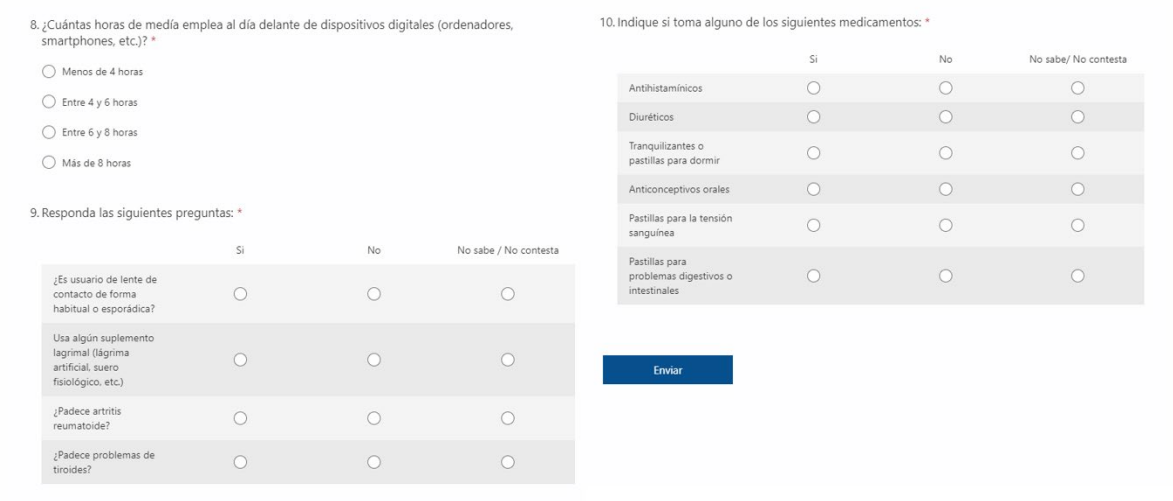


Figura 20 - Cuestionario de sintomatología de malestar ocular. Preguntas relacionadas con hábitos e historia clínica.

4.2.3 Osmolaridad lagrimal

La osmolaridad de la película lagrimal se evaluó con el dispositivo TearLab (TearLab, San Diego, California, Estados Unidos). El instrumento TearLab mide la osmolaridad lagrimal a través de una sonada insertada en una tarjeta desechable que captura 50 nL de lágrima para, posteriormente, calcular el valor de osmolaridad lagrimal a través del análisis de su impedancia eléctrica.[128,129,139,196-201]

Estructuralmente, existen tres unidades diferenciadas que componen al instrumento TearLab: la base de carga, el dispositivo que porta la tarjeta de captura lagrimal y la propia tarjeta de captura (Figura 21). La tarjeta de captura lagrimal solo permite hacer una única medida de osmolaridad, es decir, son tarjetas desechables que deben renovarse tras cada medición, por lo que, como mínimos, son necesarias dos unidades para cada paciente (una por cada ojo).

La calibración del dispositivo se realizaba una vez al día antes de las mediciones programadas; para ello, se colocaba la tarjeta de calibrado en el dispositivo, se esperaba a que este emitiera la señal acústica que confirmaba la detección de la tarjeta, y se volvía a colocar el dispositivo en la base de carga. En la pantalla de la base de carga se mostraba el valor 335±3 mOsm/l, el cual confirmaba que la calibración se llevó a cabo correctamente.

Una vez puesto a punto el dispositivo, al paciente se le indicaba que se sentara en un sillón que le permitía apoyar la cabeza. Al paciente, en esta posición, se le indicaba que fijara la mirada hacia un punto del techo en dirección superior nasal y sin mover la cabeza; de esta forma se facilitaba la recogida de la muestra de lágrima del tercio temporal del menisco lagrimal. Este proceso se realizaba primero en el Ojo Derecho (OD) y después en el Ojo Izquierdo (OI). Para recoger adecuadamente la pequeña muestra de lágrima, el observador situaba el extremo de la tarjeta de medida (Figura 21) en el menisco lagrimal del paciente, cuidando de no estimular la secreción refleja. Cuando la sonda detectaba que recogía la cantidad suficiente de volumen lagrimal, esta emitía una señal acústica que avisaba al observador que la recolección estaba completa. Tras esto, se colocaba el dispositivo en la base de carga y se obtenía la lectura de la tarjeta, mostrando en una pantalla el valor de osmolaridad lagrimal.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Según los criterios establecidos por el DEWS II, los valores de osmolaridad lagrimal superiores a 308 mOsm/l están relacionados con la pérdida de homeostasis de la superficie ocular.[33,202]



Figura 21 - Medición de la osmolaridad lagrimal con el instrumento TearLab (TearLab, San Diego, California, Estados Unidos).

4.2.4 Pruebas de exploración de la superficie ocular con lámpara de hendidura

Todos los estudios de la presente tesis doctoral comprenden pruebas de exploración de la superficie ocular bajo lámpara de hendidura dentro de los diferentes protocolos aplicados. La lámpara de hendidura, o biomicroscopio, es un instrumento que permite observar la superficie ocular con múltiples aumentos y diferentes iluminaciones, que en función de la estructura que se desee explorar se emplearán técnicas de observación e iluminación específicas. La lámpara de hendidura que se usó en los diferentes estudios es una Topcon SL-D4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón), la cual dispone de un revolver de aumentos que comprende: 10x, 16x, 25x y 40x, y una lámpara de luz halógena con difusor abatible (Figura 22). Además de la estructura base, dicha lámpara de hendidura dispone de los accesorios DV-3 (estudios 1 y 2) y DC-4 (estudios 1, 3 y 4), ambos son dispositivos que permiten la grabación en vídeo de lo que se observa a través de la lámpara de hendidura en cada momento.

Se decidió realizar la grabación de videos durante las pruebas de exploración debido a que las fotografías requieren de mayor precisión para su captura, lo cual aumentaría el tiempo de duración del examen ocular provocando mayor incomodidad para el paciente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Figura 22 - Lámpara de hendidura Topcon SL-D4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón) con cámara de vídeo Topcon DC-4.

La grabación y almacenamiento de los vídeos se realizó con un ordenador conectado a la lámpara de hendidura. El cambio del accesorio DV-3 al DC-4 se produjo con intención mejorar la calidad de los videos obtenidos. A su vez, la compatibilidad óptima del accesorio DV-3 se producía con el sistema operativo Windows XP, al cual la USC dejó de dar mantenimiento en el año 2019, y el comportamiento de dicho accesorio en Windows 7/8/10 no estaba siendo óptimo, por lo que se requirió adquirir y actualizar el nuevo accesorio a un dispositivo DC-4.

4.2.4.1 Conjuntiva bulbar

La exploración de la conjuntiva bulbar se realizó bajo lámpara de hendidura con luz halógena, difusa y aumentos de 16x. El soporte para el paciente dispone de mentonera y una diadema donde debe apoyar la frente. Una vez colocado al paciente de forma adecuada, se grabaron los videos de la conjuntiva.

Al paciente siempre se le indicaba que mantuviera una fijación lateral, tanto a la derecha como a la izquierda, consiguiendo capturar de forma completa la conjuntiva bulbar y nasal. Siempre se comenzó la exploración en el OD del participante para continuar con el OI. Se obtuvieron 2 videos por ojo, uno de conjuntiva nasal y otro de conjuntiva temporal; por lo que se realizaron un total de 4 vídeos por paciente.

Finalizadas las pruebas, se extrajeron los videos del software del fabricante para el posterior análisis por un segundo observador enmascarado, por lo que a cada vídeo se le asoció un código alfanumérico.

Los vídeos se reprodujeron con el software libre VLC media player (VideoLAN Organization, VideoLAN Project), el cual permitió realizar una captura de un fotograma

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

donde se observaba toda la conjuntiva bulbar, nasal o temporal, enfocada. El fotograma seleccionado fue el empleado para categorizar la hiperemia bulbar de ambas zonas oculares en base a la escala de gradación Brien Holden Vision Institute (BHVI), antiguamente conocida como escala Cornea and Contact Lens Research Unit (CCLRU). La escala BHVI grada la hiperemia bulbar en 4 niveles de severidad (Figura 23): Grado 1 (hiperemia muy leve), Grado 2 (hiperemia leve), Grado 3 (hiperemia moderada) y Grado 4 (hiperemia severa).

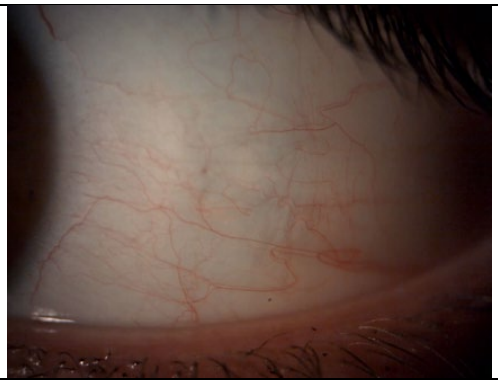
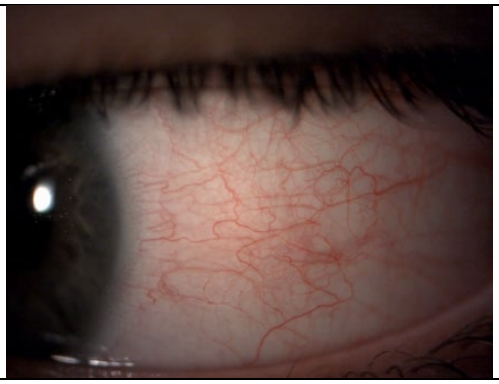
Categoría	Grado 1	Grado 2
Nivel de hiperemia	Muy leve	Leve
Descripción		
Categoría	Grado 3	Grado 4
Nivel de hiperemia	Moderada	Severa
Descripción		

Figura 23 - Categorías y niveles de hiperemia según la escala de gradación Brien Holden Visión Institute.

4.2.4.2 Anormalidades del borde libre palpebral

El borde libre palpebral puede presentar una serie de alteraciones en función de la severidad o grado de sequedad ocular y/o DGM, ya que este alberga los orificios de las GM.[155,159,203] Las GM se localizan en la placa tarsal de los párpados, tanto superior como inferior, y secretan su material oleoso a la superficie ocular a través de los orificios localizados a lo largo de todo el borde libre palpebral.

El estudio 4 comprende una exploración exhaustiva del borde libre palpebral donde se analizaron múltiples aspectos como la hiperemia e irregularidad del borde libre (Figura 24), y el taponamiento o sobreelevación de los orificios de las GM (Figura 26). La exploración del borde libre se realizó en lámpara de hendidura, donde se capturaron imágenes y vídeos, con luz halógena difusa y aumentos a 10x, 16x y 25x.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

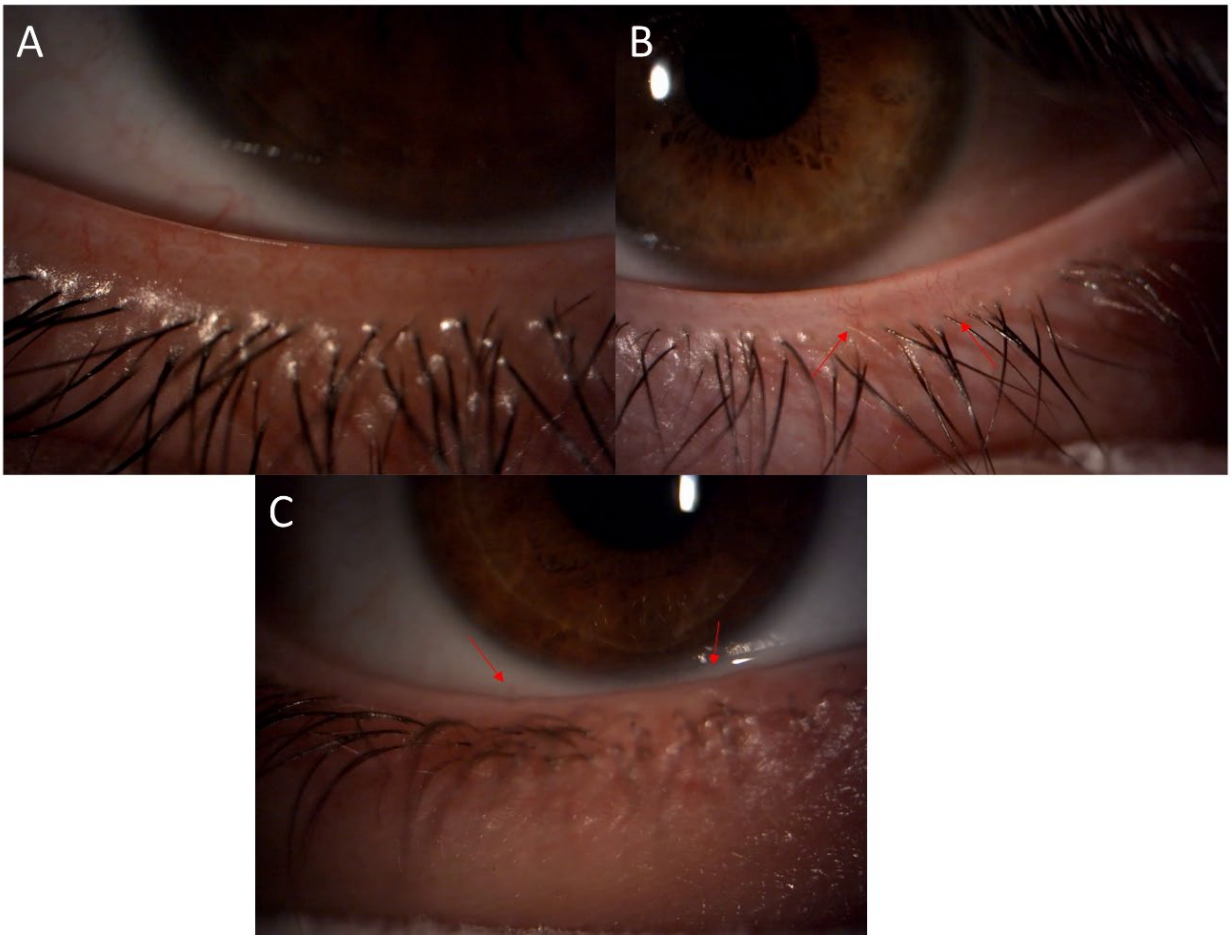


Figura 24 - Hiperemia e irregularidad del borde libre. A: Hiperemia generalizada del borde libre (Grado 3); B: Telangiectasia que atraviesa los orificios de las GM; C: Irregularidades en el borde libre.

Siempre se comenzó la exploración del borde libre por el OD del paciente. En primer lugar, se realizaron fotografías con una magnificación de 10x, indicando al paciente que fijara hacia el suelo, de forma que el párpado superior descendiera sobre la superficie ocular y permitiera evertir ligeramente el borde libre. En dichas fotografías se podía visualizar de forma general tanto el borde libre superior como el inferior (Figura 25). Estas se realizaron en el modo "múltiple" del accesorio DC-4 de la lámpara de hendidura SL-D4, el cual capturaba 5 imágenes en una única ráfaga. Las fotografías se emplearon principalmente para valorar la presencia de irregularidades en el borde libre. Seguidamente, se realizaron vídeos con una magnificación de 16x, comenzando siempre por el borde libre inferior y desplazándose del extremo temporal hacia la zona nasal.

Para detectar y capturar las anormalidades del borde libre palpebral, al paciente se le indicó que mirara hacia arriba y, simplemente con apoyar un dedo del examinador en el párpado inferior, se evertía ligeramente el borde libre, de forma que pudiera ser observado. Si en algún punto se detectaba alguna anormalidad destacable, se añadía una magnificación de 25x para su exploración con mayor detalle. Finalizado el borde libre inferior, se continuaba la grabación del vídeo con el borde libre superior y, para ello, se indica al paciente que fijara hacia el suelo y se evertía ligeramente el borde libre del párpado superior. Se grababa inicialmente con una magnificación de 16x y se añadía magnificación de 25x en función de las necesidades de exploración. Una vez finalizado con el OD se procedió a repetir el proceso en el OI.



Figura 25 - Observación inicial y captura de imágenes del borde libre en modo múltiple de la cámara DC-4 montada en la lámpara de hendidura SL-D4.

Tabla 4 - Tabla categorización y gradación de las anormalidades del borde libre palpebral. GM: Glándulas de Meibomio.

Parámetro de estudio		Escala de gradación de Arita et al.[155]
Anormalidades del borde libre palpebral	Irregularidad	• Grado 0 (Irregularidad no presente) • Grado 1 (Menos de tres irregularidades y ligero "notching" /muesca) • Grado 2 (Tres o más irregularidades y "notching" /muescas marcadas)
	Hiperemia	• Grado 0 (Sin o ligera hiperemia y sin telangiectasia que atraviese los orificios de las GM) • Grado 1 (Hiperemia y no telangiectasia que atraviese los orificios de las GM) • Grado 2 (Hiperemia y telangiectasia que atraviesa los orificios de las GM, menos de la mitad de la extensión total del borde libre) • Grado 3 (Hiperemia y telangiectasia que atraviesa los orificios de las GM, más de la mitad de la extensión total del borde libre)
	Taponamiento y sobre elevamiento de los orificios de las GM	• Grado 0 (Sin orificios taponados) • Grado 1 (Menos de tres orificios taponados) • Grado 2 (Tres o más orificios taponados, menos de la mitad de la extensión total del borde libre) • Grado 3 (Tres o más orificios taponados, más de la mitad de la extensión total del borde libre)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Una vez obtenidas las imágenes y vídeos de los bordes libres superior e inferior de ambos ojos, se extrajeron y analizaron, categorizando las anormalidades encontradas (Tabla 4) en base a la clasificación propuesta por Arita et al.[155]



Figura 26 - Taponamiento y sobre elevación de los orificios de las glándulas de meibomio. A: Taponamiento párpado inferior (Grado 3) con hiperemia (Grado 3). B: Taponamiento superior (Grado 2) con hiperemia (Grado 2); C: Taponamiento inferior (Grado 2); D: Taponamiento superior (Grado 2).

4.2.4.3 Expresión de las glándulas de meibomio

La alteración en la función normal de las GM puede estar provocada por cambios en la calidad del meibum secretado. Un meibum normal es aquel que tiene aspecto transparente y el cual se secreta con la ligera estimulación por presión en la zona del tarso palpebral.

La evaluación de la calidad del meibum secretado por las GM en el estudio 4 se realizó mediante la captura de vídeos del borde libre inferior. Los videos se grabaron con la videocámara DC-4 en la lámpara de hendidura SL-D4 con luz difusa y aumento de 25x, de forma que se garantizara la observación del momento exacto en el cual el meibum alcanzaba el orificio glandular y se secretaba a la superficie ocular. Una vez situado al paciente en la mentonera de la lámpara de hendidura, se comenzó la exploración por el OD, se le indicó que realizara una fijación superior y se generaba presión constante durante 30 s sobre el tarso del párpado inferior. Una vez finalizado con el OD se procedió a repetir el proceso en el OI. Se obtuvo un vídeo de la expresión de las GM de cada ojo.

Obtenidos los vídeos, estos se extrajeron y se reprodujeron en el software libre VLC, para así categorizar la calidad de la secreción en base a la escala de Bron et al.[157] donde indica: Grado 1 (meibum transparente), Grado 2 (meibum turbio), Grado 3 (meibum turbio granular/ semisólido) y Grado 4 (meibum sólido con aspecto de pasta de dientes) (Figura 27).

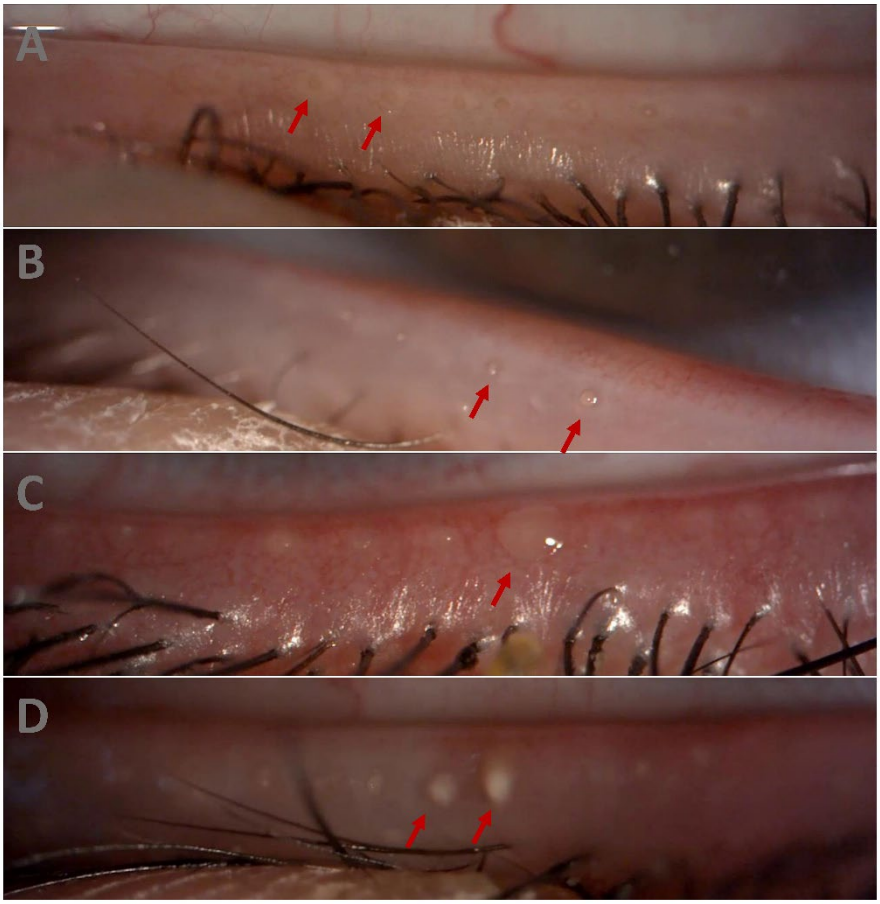


Figura 27 - Calidad de la secreción durante la expresión de las glándulas de meibomio. A: Grado 1 (Meibum transparente); B: Grado 2 (Meibum turbio); C: Grado 3 (Meibum turbio granular/semisólido); D: Grado 4 (Meibum sólido con aspecto de pasta de dientes).

4.2.4.4 Tiempo de ruptura de la película lagrimal

El TFBUT se realiza instilando fluoresceína sódica en la superficie ocular, aportándole fluorescencia a la película lagrimal y permitiendo así calcular el tiempo que dura estable la película lagrimal sobre la córnea (Figura 28). El tinte ocular se aplicó con micropipeta y se instiló un volumen de 2 µl de fluoresceína al 2% sin conservantes en la zona inferotemporal de la conjuntiva bulbar.

Instilada la fluoresceína, se situó al paciente adecuadamente en la mentonera de la lámpara de hendidura y se comenzó el examen por el OD y, una vez finalizado, se realizó el OI. La observación de la película lagrimal tintada se realizó con aumentos 16x, filtro amarillo Wratten 12 y luz azul cobalto.[204] A los sujetos se les mandó parpadear 3 veces y que mantuvieran los ojos abiertos todo el tiempo posible.[121,205,206]

El TFBUT en el estudio 2 se grabó siempre con el accesorio DV-3, mientras que en los estudios 3 y 4 se grabaron los vídeos con el accesorio DC-4. Se grabaron siempre 3 vídeos del TFBUT con intención de calcular un valor medio; pero, como se recomendaba en publicaciones previas a los estudios, solo se realizó el cálculo del valor medio en base a los dos valores más similares.[121,207]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

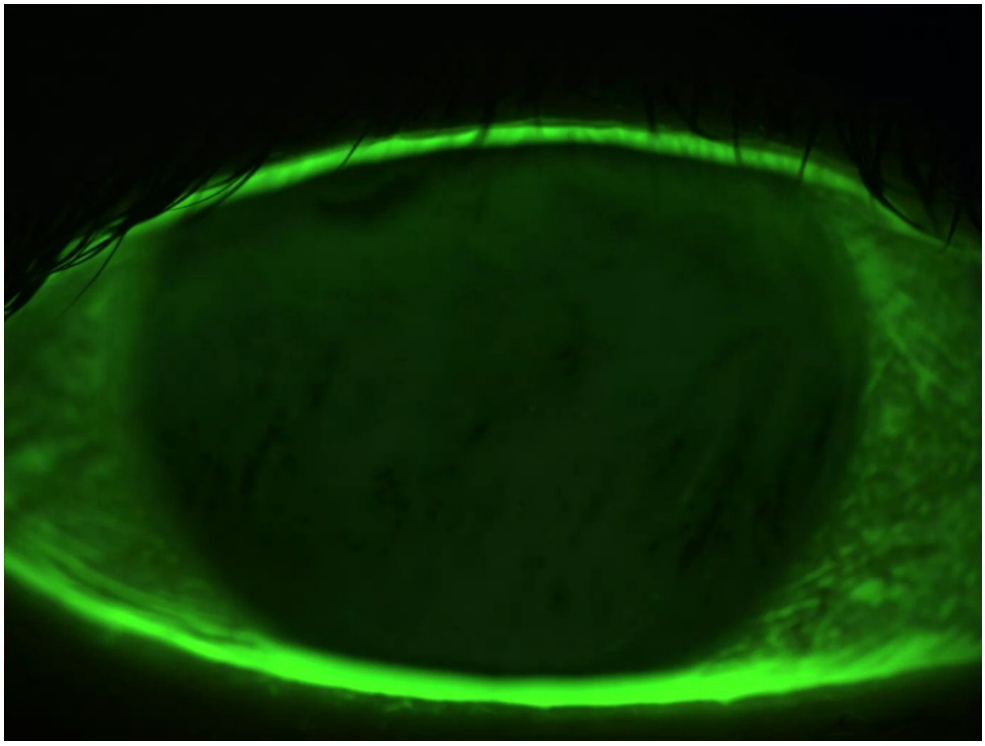


Figura 28 - Tiempo de ruptura de la película lagrimal mediante instilación de fluoresceína.

En cada video se obtuvieron dos parámetros, el propio TFBUT y el Intervalo Máximo entre Parpadeos o Maximum Blink Interval (MBI). Dichos parámetros se pueden observar en los vídeos de la siguiente forma: en el caso del TFBUT, se define como el tiempo calculado entre el último parpadeo y el primer punto o línea negra detectado en la película lagrimal; para el MBI, se define como el tiempo máximo que el paciente es capaz de mantener los ojos abiertos entre parpadeos.[121,205,206]

Una vez obtenidos los vídeos, estos se extrajeron del software del fabricante y se analizaron en el software VirtualDub (Avery Lee, GNU; https://www.virtualdub.org/download.html), el cual permitió contar el número de fotogramas desde que se produce el parpadeo hasta que sucede el TFBUT y el MBI. El número de fotogramas se convirtió a segundos, teniendo en cuenta que el accesorio DV-3 grababa a una velocidad de 15 fotogramas por segundo y el accesorio DC-4 a una velocidad de 30 fotogramas por segundo.

4.2.4.5 Tinciones corneales

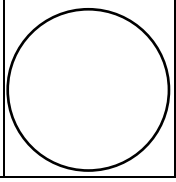
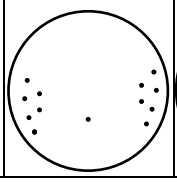
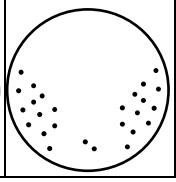
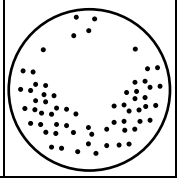
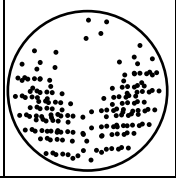
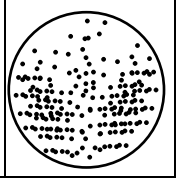
La prueba de tinción corneal se realizó siempre una vez finalizada la captura de videos del TFBUT, ya que para la observación de las tinciones corneales es necesario emplear fluoresceína sódica, ya aplicada en el TFBUT. Se exploró la superficie ocular bajo lámpara de hendidura con magnificación 16x, iluminación azul cobalto y filtro amarillo Wratten 12.

Una vez posicionado al paciente adecuadamente en la mentonera de la lámpara de hendidura, se comenzó la exploración por su OD y se le dieron instrucciones para capturar en vídeo la superficie ocular en cuatro posiciones de mirada: inferior, superior, nasal y temporal. Una vez finalizada la exploración del OD se continuó con el OI. Los videos se capturaron con los accesorios DV-3 y DC-4 para los estudios 2 y 3, respectivamente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Una vez grabados los vídeos, estos se extrajeron y se reprodujeron con el software VLC para la captura de fotogramas en las diferentes posiciones de mirada, de forma que el análisis de un fotograma simplifica la posterior gradación de la tinción. Todos los videos se analizaron en base a la escala de gradación Oxford (Tabla 5 y Figura 29): Grado 0 (tinción ausente), Grado 1 (tinción mínima), Grado 2 (tinción media), Grado 3 (tinción moderada), Grado 4 (tinción marcada) y Grado 5 (tinción severa).[208]

Tabla 5 - Tabla con diagrama de la escala de gradación Oxford.

Escala gradación Oxford	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Descripción	Tinción ausente	Tinción mínima	Tinción media	Tinción moderada	Tinción marcada	Tinción Severa
Diagrama						

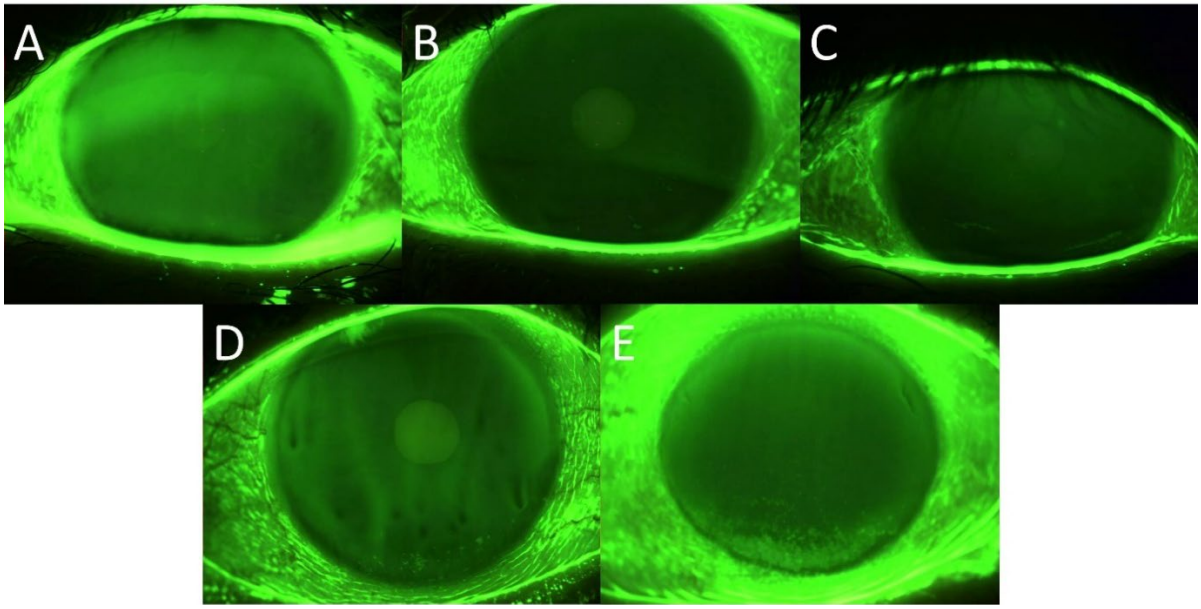


Figura 29 - Escala de gradación Oxford para la tinción corneal en los niveles encontrados en la presente tesis doctoral. No se localizaron sujetos compatibles con el Grado 5 de la escala Oxford. A: Grado 0 (tinción ausente); B: Grado 1 (tinción mínima); C: Grado 2 (tinción media); D: Grado 3 (tinción moderada); E: Grado 4 (tinción marcada).

4.2.4.6 Interferometría

La prueba de interferometría se realizó con el instrumento Tearscope (Keeler, Windsor, Reino Unido) el cual proyecta una intensa luz blanca sobre la superficie ocular y genera un patrón interferométrico en la película lagrimal, permitiendo categorizar el grosor de la capa lipídica de la película lagrimal. El patrón interferométrico o Patrón Lipídico Interferencial (PLI) se capturó en vídeo gracias a que el Tearscope se monta como accesorio sobre la lámpara de hendidura SL-D4 y la cámara de vídeo DV-3 o DC-4. Este instrumento se coloca por delante del objetivo del biomicroscopio gracias a un eje que lo sostiene.

USC DE COMPOSTELA

La grabación de los PLI se realizó sin iluminación de la lámpara de hendidura, ya que se emplea la luz del propio dispositivo Tearscope, y con magnificación 16x. El instrumento se mantiene en una posición constante con intención de obtener áreas de observación del PLI similar entre sujetos. Una vez posicionado al paciente adecuadamente en la mentonera de la lámpara de hendidura, se le pidió que se mantuviera en posición primaria de mirada, mirando a través del instrumento, que parpadeara tres veces y aguantara sin parpadear un par de segundos, donde se podría observar el PLI (Figura 30).

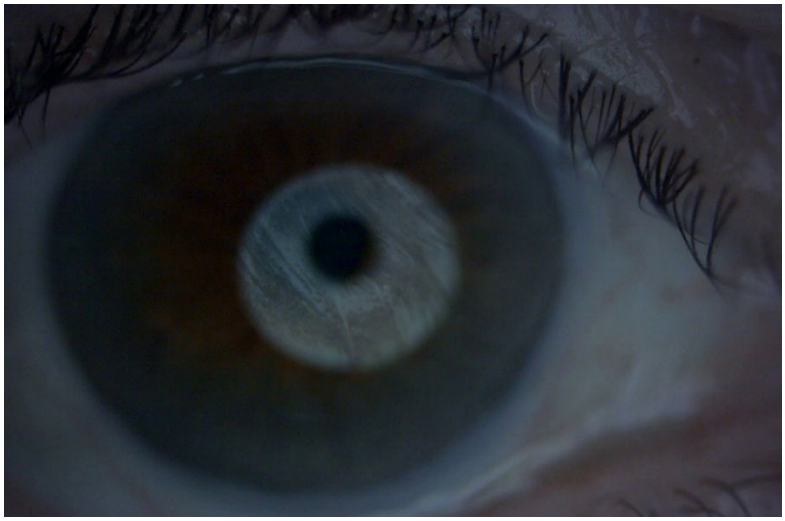


Figura 30 - Patrón lipídico interferencial con instrumento Tearscope (Keeler, Windsor, Reino Unido).

Los vídeos grabados se reprodujeron con el software VLC y se realizaron capturas del fotograma en el cual se veía claramente el PLI, para así categorizarlos posteriormente. La escala empleada para su categorización fue la propuesta por Guillon, la cual los clasifica en cinco niveles: marmóreo abierto, marmóreo cerrado, fluido, amorfo y coloreado.[164,209]

4.2.4.7 Altura del menisco lagrimal

La medición de la Altura del Menisco Lagrimal o TMH se realizó con el instrumento Tearscope (Keeler, Windsor, Reino Unido) acoplado a la lámpara de hendidura SL-D4 y accesorio de vídeo DV-3 (estudio 2) y DC-4 (estudio 3).

Una vez finalizada la grabación de los vídeos de PLI en la lámpara de hendidura y continuando con la iluminación del instrumento Tearscope, se seleccionó la magnificación 40x y se enfocó el menisco lagrimal central (Figura 31A) para la grabación de un vídeo.[129,177,183]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

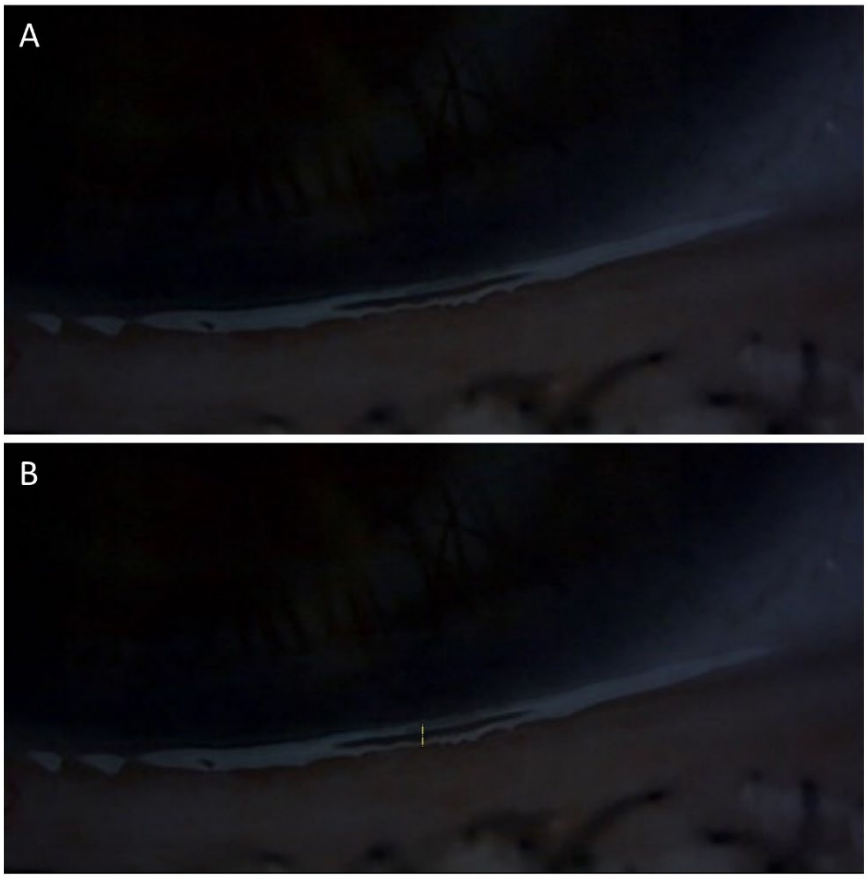


Figura 31 - Menisco lagrimal bajo lampara de hendidura, magnificación 40x e iluminación de instrumento Tearscope (Keeler, Windsor, Reino Unido) A: Imagen antes de ser medida; B: Medición del TMH con el software ImageJ (Wayne Rasband, Research Services Branch, NIMH, Bethesda). TMH: *Tear Meniscus Height* o Altura del menisco lagrimal

A la hora de analizar la altura del menisco lagrimal central, se reprodujo el vídeo con el software libre VLC y se capturó un fotograma para su posterior análisis. Con el fin de garantizar la mayor reproducibilidad y la mínima variabilidad entre sujetos, el fotograma escogido para la captura correspondía al momento inmediatamente posterior al parpadeo, cuando se apreciaba el menisco completamente extendido y estable. La imagen capturada se introdujo en el software ImageJ (Wayne Rasband, Research Services Branch, NIMH, Bethesda) para medir la TMH.[177,210]

En el software ImageJ se seleccionó la herramienta *"Straight tool"* y se marcó una línea perpendicular desde margen palpebral hasta el límite superior del menisco lagrimal (Figura 31B). Seguidamente, se seleccionó el comando "*Analyse > Measure"* para que el programa indicara cual era el valor de la línea trazada. El valor proporcionado era en píxeles, el cual se introdujo en una hoja de Excel para su conversión a milímetros. La relación para la conversión se obtuvo mediante la captura de un vídeo de una regla milimétrica con aumentos 40x en la lámpara de hendidura, estableciendo que cada milímetro correspondía a 300 píxeles.[129,177,210]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2.5 Meibometría

4.2.5.1 Meibometer MB550

Los valores de secreción meibomiana recogidos en el estudio 2 se obtuvieron mediante el instrumento Meibometer MB550 (Courage-Khazaka electronic GmbH, Cologne, Alemania).[162,211-214] Este instrumento se basa en medir la cantidad de lípido depositado en el borde libre palpebral o "casual level",[160] el cual se recoge con una cinta sintética preparada para ejercer la presión adecuada en el borde libre. Posteriormente, se mide la transparencia de la cinta en una unidad fotométrica conectada a un ordenador, lo cual se relaciona con la cantidad de lípido meibomiano (Figura 32). Los valores de las lecturas meibométricas se recogían en el software proporcionado por el fabricante, los cuales se disponían en tablas y gráficas.



Figura 32 - Meibometer MB550 (Courage-Khazaka electronic GmbH, Cologne, Alemania).

La recolección de la secreción meibomiana se realizó con una cinta sintética mate, que se apoyaba en el borde libre del párpado inferior durante 10 s. La cinta venía en un casete y se cortaban tiras de una longitud total de 17 cm, en la cual se realizaron marcas a 3 y 6 cm, se dobló la cita, se unieron dichas marcas con una grapa y se formó así un lazo; de esta forma se pretendía garantizar que el lazo tuviera siempre mismo tamaño (Figura 33). Si el paciente parpadeaba durante la recolección de la secreción, se repetía la medida con una nueva tira. Una vez recolectada la secreción meibomiana, se dejaba secar la muestra en la cinta durante 1 minuto antes de introducir el lazo en la unidad fotométrica del instrumento.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

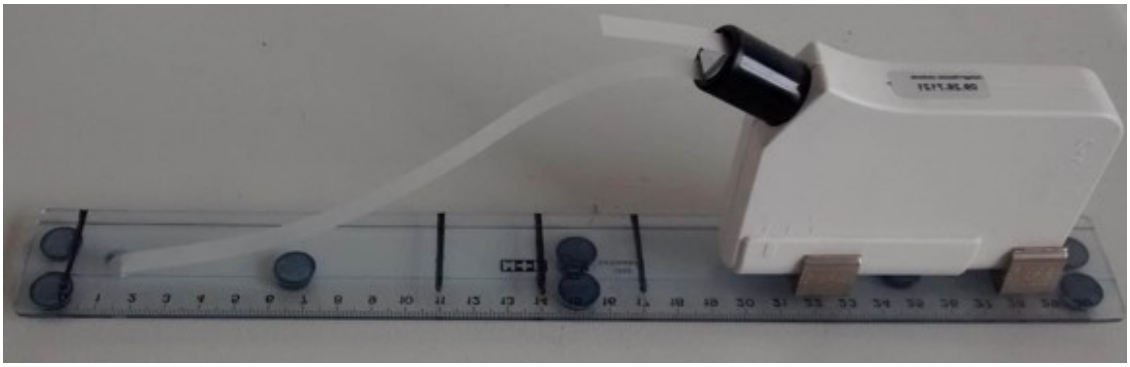


Figura 33 - Casete de cita sintética mate y regla para elaborar los lazos del mismo tamaño.

La lectura de la secreción meibomiana se realizó manteniendo pulsado el único botón del dispositivo y girando la lazada alrededor de la unidad fotométrica, realizando este giro en sentido horario y en una velocidad constante, para así obtener la curva meibométrica de la forma más precisa (Figura 34). Siguiendo el método establecido y con el fin de reducir la variabilidad, se elaboraron un total de cinco lecturas de cada cinta en el fotómetro.[162,212] Los valores que proporciona el software del fabricante no corresponden a ninguna unidad del sistema internacional, sino que se expresan en unidades meibométricas (Meibometer Units – MU).[162,211-213]

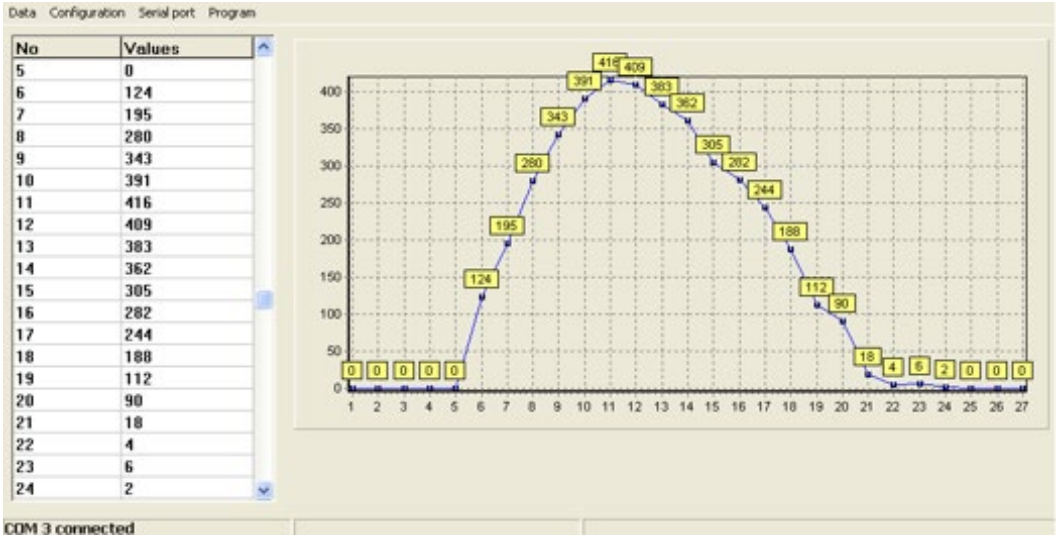


Figura 34 - Curvas de meibometría proporcionadas en el software del fabricante tras la lectura.

4.2.5.2 Meibometer MB560

La recolección de la muestra meibomiana en el estudio 3 se llevó a cabo con una versión actualizada del meibómetro (Meibometer ® MB560) distribuida por el mismo fabricante que la versión anterior (Courage-Khazaka electronic GmbH, Colonia, Alemania).[162,211-214] Este instrumento, al igual que su versión MB550, está formado por una unidad fotométrica que realiza la lectura de la cantidad de secreción meibomiana que se adhiere a la tira sintética mate. En esta nueva versión, el fabricante proporciona las tiras sintéticas preparadas para la adquisición y lectura, lo que facilita el procedimiento.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La unidad fotométrica dispone de una bandeja donde se debe situar la tira (Figura 35). Posteriormente, se introduce la bandeja en la unidad fotométrica para después extraerla a velocidad constante y así obtener la lectura meibométrica.

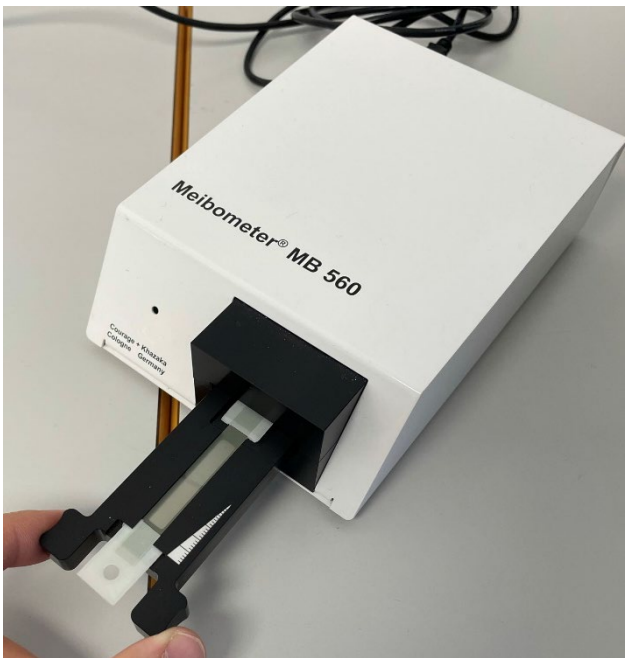


Figura 35 - Unidad Meibometer MB560 (Courage-Khazaka electronic GmbH, Colonia, Alemania) y tira sintética con muestra meibométrica recolectada.

La recolección de la muestra meibomiana se realizó al igual que en la versión anterior MB550; el lazo de la cinta sintética se apoyaba sobre el borde palpebral inferior durante 10 s y se dejó secar durante 1 minuto antes de su introducción en la bandeja del instrumento. Si el paciente parpadeaba durante la toma de secreción meibomiana, se repetía la medida con una nueva tira.

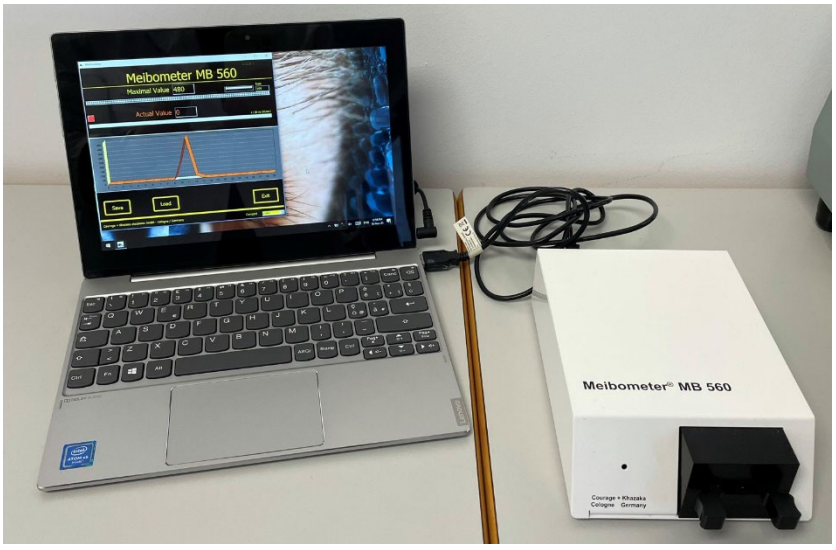


Figura 36 - Unidad Meibometer MB560 (Courage-Khazaka electronic GmbH, Colonia, Alemania) conectada a un equipo para la realización de la lectura meibométrica.

El nuevo software de la unidad MB560 solo proporciona el valor máximo de la lectura de cada tira (Figura 36), por lo que se midió cada tira tres veces para el cálculo de la media. Al

igual que ocurría con la versión anterior, los valores que proporciona el software del fabricante no corresponden a ninguna unidad del sistema internacional, sino que se expresan en *UM*.[162,211-213]

4.2.6 Meibografía

La elaboración de los diferentes estudios comprendidos en esta tesis doctoral se llevó a cabo con dos unidades topográficas: el estudio 3 se desarrolló con la unidad Topcon CA-800 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón) y el estudio 4 con la unidad OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania). El motivo del cambio del instrumento Topcon CA-800 al OCULUS Keratograph 5M fue porque el primero estuvo en el Servicio de Optometría en calidad de préstamo. Posteriormente, se adquirió la unidad OCULUS Keratograph 5M, instrumento que permitía realizar meibografías.

4.2.6.1 Topógrafo TOPCON CA-800

La unidad topográfica Topcon CA-800 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón) (Figura 37) permite la realización de topografías, análisis de Zernike, pupilometría dinámica, fluorometría, simulación de ajuste de lentes de contacto, NIBUT, análisis del parpadeo, altura del menisco lagrimal y meibografía. El instrumento es una plataforma multidiagnóstica que no requiere conectarse a ordenador para visualizar los procesos a realizar.



Figura 37 - Topógrafo TOPCON CA-800 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón).

Principalmente se pueden diferenciar dos unidades: el sistema de captura, compuesto por el cono dónde se albergan los discos de plácido, los leds de iluminación infrarroja, los leds de iluminación azul cobalto, y la cámara de visualización, la cual tiene una unidad fotométrica sensible a la iluminación infrarroja. Por otro lado, el sistema de captura cuenta con una pantalla táctil, la cual es un ordenador bajo el sistema operativo Windows que incorpora el software i-Map (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón) del propio fabricante (Figura 38).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

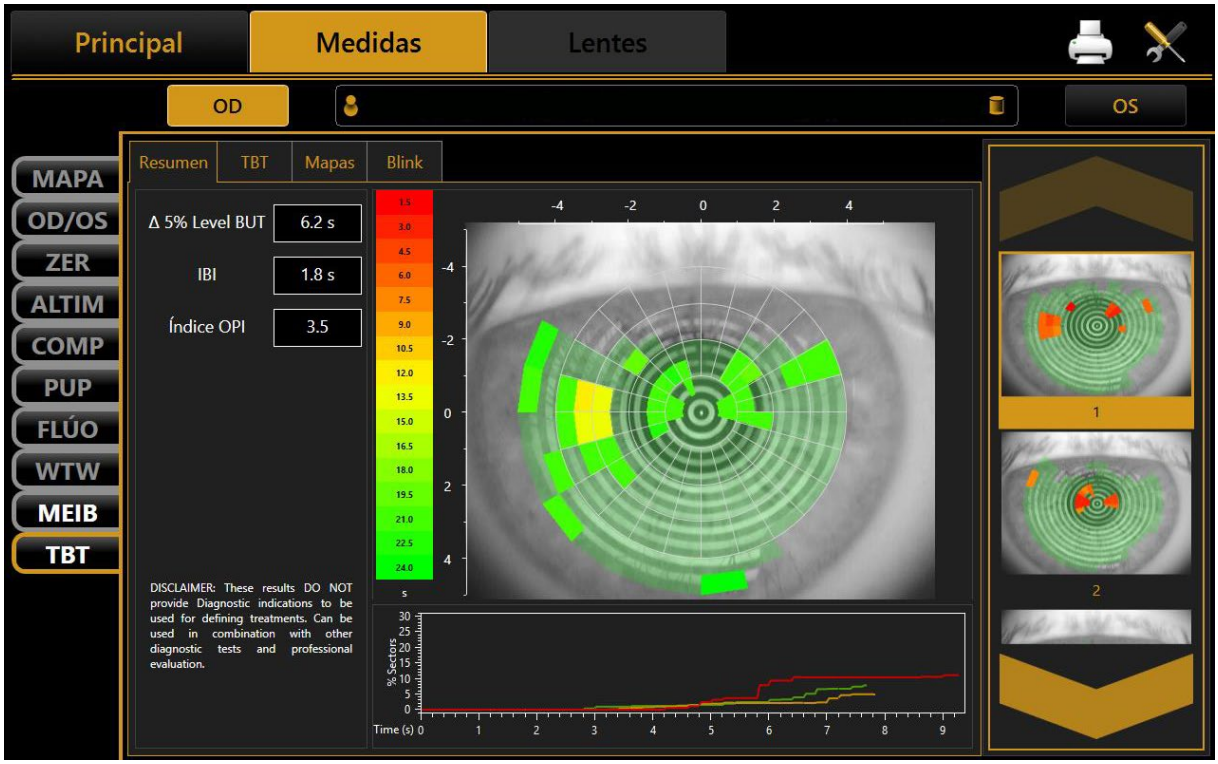


Figura 38 - Captura de la interfaz del software i-Map (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón).

En su primera versión, la obtención de las imágenes de meibografía permitía la visualización de las GM gracias a la luz infrarroja y, además, el propio software corregía el contraste de las imágenes. En la última actualización del software, la cual no estuvo disponible para la realización del estudio 2, ya permite la medición del área total del párpado y del área que ocupan las GM.

En el estudio 2 únicamente se capturaron imágenes de las GM que ocupan los párpados inferiores. Para la captura de las imágenes, se sitúa la cabeza del paciente adecuadamente sobre la mentonera del instrumento. Se examina en primer lugar el OD y seguidamente el OI en todas las exploraciones. Una vez posicionado y sin mover la cabeza, se le pide que mire hacia el techo para evertir el párpado inferior y poder realizar las fotografías. Las imágenes capturadas se analizarán con el software libre ImageJ.

4.2.6.2 Topógrafo OCULUS Keratograph 5M

El instrumento OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) (Figura 39) es una plataforma multidiagnóstico que permite desde la realización de topografías a la realización de pruebas de screening de EOS. Este instrumento permite la realización de: topografías mediante discos de plácido, análisis de Fourier, análisis de Zernike, análisis de lentes de contacto, fluorometría, NIBUT, PLI, TMH y meibografía.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Figura 39 - Topógrafo OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania).

A diferencia del instrumento Topcon CA-800 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón), el OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) necesita estar conectado a un ordenador desde donde se utiliza el software del fabricante, denominado "OCULUS Keratograph". Este software cuenta con una base de datos donde se almacenan los datos de los sujetos evaluados (Figura 40) y permitirá visualizar las medidas que se están realizando en cada ocasión (Figura 41). El instrumento está formado por una cúpula que aloja los discos de plácido, los leds de luz azul, los leds de luz infrarroja y la cámara de visualización. En esta tesis, únicamente se utilizó la unidad para la captura de imágenes meibográficas.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

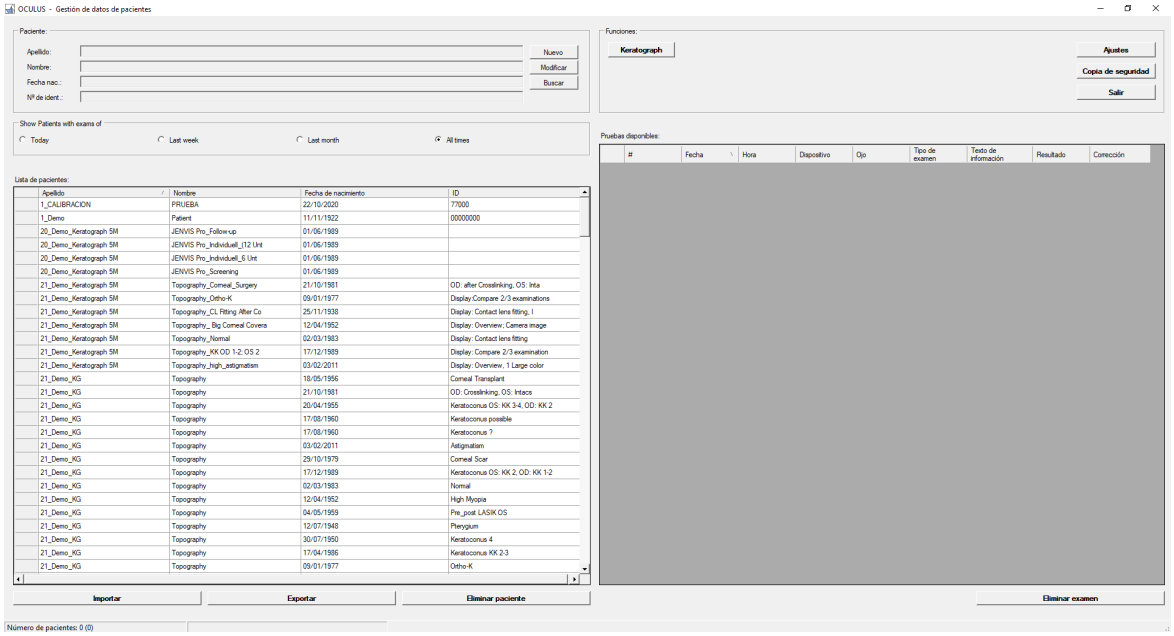


Figura 40 - Software OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) en su sección de gestión de la base de datos de sujetos.

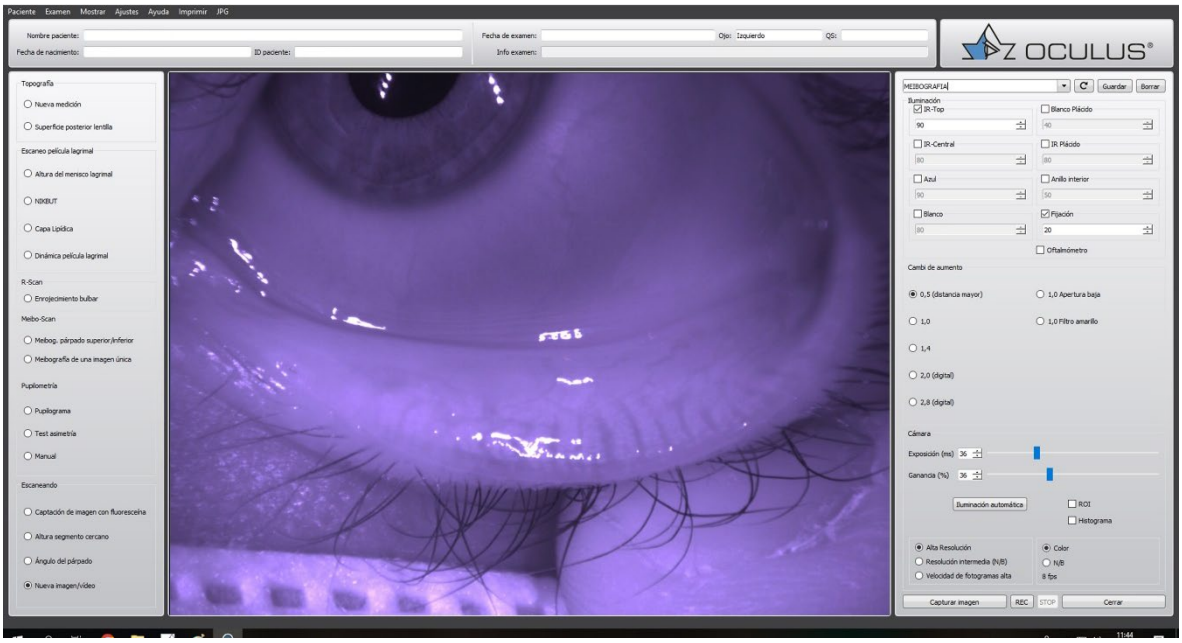


Figura 41 - Software OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) en su sección de captura de imágenes de las glándulas de meibomio (Meibografía).

A pesar de que la unidad incorpora en su software la escala de Pult et al.[153] Meiboscale, permitiendo así una rápida gradación de las imágenes de forma subjetiva, la categorización de las imágenes de meibografía se realizó tras la extracción de estas del software del fabricante y se analizaron bajo el software ImageJ.

Una vez posicionado adecuadamente al paciente en la mentonera del instrumento, se indica al paciente que mire hacia arriba y se le evierte el párpado inferior, para así realizar la captura de imágenes de las GM. Seguidamente se le indica al paciente que mire hacia abajo y, con ayuda de una torunda de algodón, se evierte el párpado superior. Se capturaron las

imágenes del párpado inferior y superior, a pesar de que estas últimas no se analizaron en ninguno de los estudios de la presente tesis, están pendientes de ser publicadas. En todas las exploraciones se capturó en primer lugar el OD y posteriormente el OI.

4.2.6.3 Medición del área de pérdida de glándulas de meibomio

Las imágenes meibográficas capturadas por los instrumentos Topcon® CA-800 y OCULUS Keratograph 5M son extraídas y analizadas a través del software libre ImageJ. Este es un programa que se emplea para el análisis de imágenes, permitiendo mejorar el contraste de estas y medir áreas delimitadas con las propias herramientas que incorpora la aplicación.

A la hora de analizar las imágenes de las GM primero se mejoró el contraste de las imágenes, lo cual permitió visualizar claramente la zona que ocupan las GM. La Figura 42 refleja cómo se hace este proceso con ImageJ, donde a través de seleccionar "*Plugins* > *Filters* > *Enhance local contrast"* y dejar los parámetros por defecto, se obtienen las imágenes con el contraste mejorado. Una vez realizado esto, se midieron dos áreas del párpado: el área total del tarso (Figura 42B) y el área que ocupan las GM (Figura 42C); con la intención de calcular el área de pérdida de las GM o MGLA. La medición de cada una de las áreas se obtiene en píxeles y se calcula la diferencia entre ambas medidas en el software Excel, la cual se expresó en porcentaje, siendo este el MGLA.

Una vez medido el MGLA, esta se categorizó según la Meiboscale de Pult et al.[153] formada por 4 categorías en base al porcentaje de pérdida de GM: Grado 1 (<25% de pérdida), Grado 2 (25 – 50% de pérdida), Grado 3 (50 – 75% de pérdida) y Grado 4 (≥ 75% de pérdida). La categorización de las GM en base a su MGLA se realizó tanto en el estudio 2 como en el estudio 3.

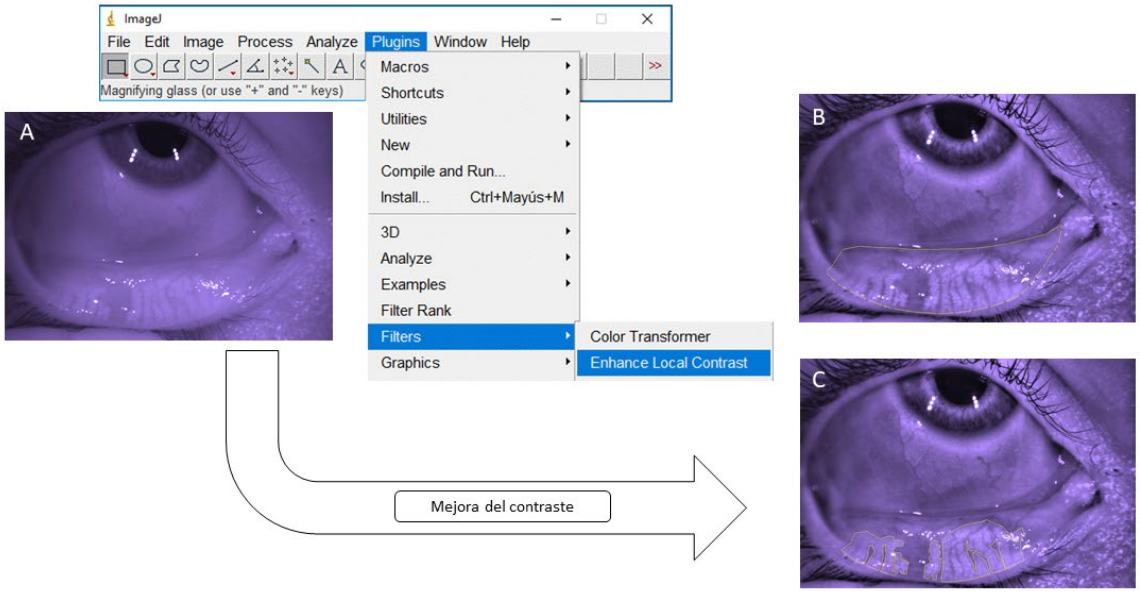


Figura 42 - Mejora del contraste y medición de las áreas para el cálculo de la pérdida de Glándulas de Meibomio. A: Imagen antes de ser tratada con el software Imagen para el mejorado de su contraste. B: Imagen con contraste mejorado y medición del área total del tarso. C: Imagen con contraste mejorado y medición del área que ocupan las glándulas de meibomio.

4.3 Protocolos y procedimientos

Todos los protocolos de los estudios realizados en la presente tesis doctoral se llevaron a cabo siguiendo el orden de invasividad, de menor a mayor, recomendado por el DEWS II. Las pruebas de todos los estudios se realizaron en el mismo laboratorio y bajo condiciones de iluminación, temperatura (entre 20 y 23ºC) y humedad (entre 50 y 60%) similares.

4.3.1 Protocolo estudio 1 - Estudio transversal de factores de riesgo modificables y no modificables en los diferentes estadios de ojo seco

Este trabajo fue un estudio de cohorte donde se reclutaron sujetos que acudieron a revisión visual en el Servicio de Optometría de la USC, así como sujetos derivados del Servicio de Vigilancia de la Salud de la USC, y que manifestaban malestar ocular relacionado con sintomatología de sequedad ocular.

Este estudio se corresponde con la publicación: Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Sabucedo-Villamarin, B., Giraldez, M. J., Garcia-Resua, C., & Yebra-Pimentel, E. (2022). A cross-sectional study of non-modifiable and modifiable risk factors of dry eye disease states. Contact Lens and Anterior Eye, 101800. (ISSN: 13670484).

4.3.1.1 Diseño de estudio

Una gran parte de los sujetos que acudieron al Servicio de Vigilancia de la Salud y al Servicio de Optometría manifestaban sintomatología de sequedad ocular. En el Servicio de Vigilancia de la Salud actualmente se utiliza el cuestionario McMonnies (Anexo III: Test de McMonnies), ya que es una herramienta útil para identificar sujetos en riesgo de padecer ojo seco.[105,215] Además, si el Servicio de Vigilancia de la Salud, en base a los resultados obtenidos en el cuestionario, consideraba necesaria la revisión específica de la superficie ocular, estos eran derivados al Servicio de Optometría.

A todos los sujetos, tanto del propio Servicio de Optometría como los derivados por el Servicio de Vigilancia de la Salud, una vez solicitaban cita para revisión ocular, se les envió un email con el enlace para acceso al "Cuestionario de sintomatología malestar ocular" (Anexo IV: Cuestionario de sintomatología de malestar ocular) (Anexo V: E-mails cita estudio de ojo seco). En este cuestionario online, además de completar el cuestionario OSDI,[194] también cubrieron cuestiones a cerca de su historia clínica.

Una vez completado el cuestionario de sintomatología, se les envió un nuevo email donde figuraba un enlace de acceso a Microsoft Bookings (Microsoft Corporation, Albuquerque, Nuevo México, Estados Unidos), la cual es una plataforma pensada para la gestión de citas (https://outlook.office365.com/owa/calendar/ServiciodeOptometraEstudiodeOjoSeco@usc.es/bookings/). Además, en el email se adjuntaban las indicaciones de como solicitar la cita (Figura 43), donde los sujetos debían marcar el apartado "*Estudo de ollo seco"* y seleccionar el día y hora que deseaban acudir. En este email también se les explicaba que la duración de la revisión era de aproximadamente 40 min – 1 h y que debían traer debidamente cumplimentado el consentimiento informado (facilitado también en el e-mail) (Anexo V: E-mails cita estudio de ojo seco).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Figura 43 - Selección del servicio "Estudo de Ollo Seco" para marcar la cita en el Servicio de Optometría.

Cuando los sujetos fijaban el día y la hora para la revisión, recibían un email de confirmación de la cita. En la revisión de la superficie ocular se evaluaron todos los parámetros necesarios para elaborar un posible diagnóstico de compatibilidad con alguno de los estadios de ojo seco.

4.3.1.2 Procedimientos del estudio

En el "Cuestionario de sintomatología de malestar ocular" (Anexo IV: Cuestionario de sintomatología de malestar ocular) que se distribuyó a todos los sujetos, existían dos preguntas relacionadas con la historia clínica del sujeto sobre aspectos que podían actuar como posibles factores de riesgo de padecer ojo seco.[29] En este estudio se analizó la posible relación de factores de riesgo modificables y no modificables con padecer EOS en alguno de sus estados (Tabla 6).

Tabla 6 - Posibles factores de riesgo de ojo seco a estudiar en el estudio 1.

Posibles factores de riesgo de ojo seco	
Modificables	No modificables
Uso de antihistamínicos	Artritis reumatoide
Uso de diuréticos	Enfermedad tiroidea
Uso de tranquilizantes (ansiolíticos o antidepresivos)	Hipertensión arterial

Los sujetos citados para una revisión de la superficie ocular siempre acudían al Servicio de Optometría de la USC una vez completado el cuestionario online de sintomatología. En la revisión ocular se realizaban las pruebas propuestas por el DEWS II para el diagnóstico de la EOS en cualquiera de sus estados (Tabla 7).[33] Las pruebas realizadas, además del cuestionario de sintomatología OSDI cubierto previamente, fueron la osmolaridad lagrimal, el TFBUT y la tinción corneal.[107,121,122,128,208,216] En este estudio se realizó la captura de vídeos en lámpara de hendidura con la cámara Topcon DV-3 y DC-4 (detallado en el apartado 4.2.4 Pruebas de exploración de la superficie ocular con lámpara de hendidura).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 7 - Parámetros, material, método y categorización de las pruebas realizadas en la sesión de revisión de la superficie ocular. OSDI: Ocular Surface Disease Index; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

Parámetro	Material	Método	Categorización
Sintomatología de sequedad ocular	Cuestionario OSDI	Cuestionario OSDI informatizado online.	Categorizado en 4 grupos:[194,217] • Normal [0, 13) • Leve [13, 22) • Moderado [23, 32) • Severo [33, 100)
Osmolaridad	TearLab (TearLab, San Diego, CA, Estados Unidos)	Se siguen el protocolo recomendado por el fabricante.	Valores > 308 mOsm/l están relacionados con una superficie ocular alterada.[33,202]
TFBUT	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámaras DV-3 y DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón)	Instilación de fluoresceína en la conjuntiva bulbar inferotemporal. Se realiza en lámpara de hendidura con aumentos 16x, filtro amarillo Wratten 12 y luz azul cobalto para la grabación de videos durante el TFBUT.[204] Los vídeos se analizan contando fotogramas con el software VirtualDub; los fotogramas se convierten a segundo (15 fotogramas por segundo).[218]	Valores < 10 segundos están relacionados con una superficie ocular alterada.[33]
Tinción corneal	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámaras DV-3 y DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón)	Instilación de fluoresceína en la conjuntiva bulbar inferotemporal. Se realiza en lámpara de hendidura con aumentos 16x, filtro amarillo Wratten 12 y luz azul cobalto. Se graba un vídeo de la córnea en todas las posiciones de mirada.	Gradación en base a la escala de tinción Oxford.[208] • Grado 0 (Ausente) • Grado 1 (Mínima) • Grado 2 (Media) • Grado 3 (Moderada) • Grado 4 (Marcada) • Grado 5 (Severa)

En función de los valores obtenidos para cada prueba, los sujetos podían ser categorizados en uno de los cuatro grupos diferentes propuestos por el DEWS II: Sanos, EOS Preclínico, Predisposición a EOS y EOS.[31] Los valores de corte y su atribución a cada uno de los grupos se reflejan en la Tabla 8.

Tabla 8 - Diagnóstico diferencial propuesto por el DEWS II. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OSDI: Ocular Surface Disease Index; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

Diagnóstico diferencial	Síntomas	Signos	
Sanos	Valor de OSDI < 13	Se deben cumplir todas las condiciones	- Osmolaridad de un ojo < 308 mOsm/l - Diferencia de osmolaridad entre ojos < 8 mOsm/l - TFBUT > 10 segundos - Tinción corneal (Escala Oxford) < Grado 2
EOS Preclínico	Valor de OSDI ≥ 13		
Predisposición a EOS	Valor de OSDI < 13	Solo se debe cumplir una condición	- Osmolaridad de un ojo ≥ 308 mOsm/l - Diferencia de osmolaridad entre ojos ≥ 8 mOsm/l - TFBUT < 10 segundos - Tinción corneal (Escala Oxford) ≥ Grado 2
EOS	Valor de OSDI ≥ 13		

USC

4.3.1.3 Análisis estadístico

Los datos se trataron con el software estadístico IBM SPSS v.25.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). La significación estadística se estableció en $p \leq 0,05$ para todos los análisis. Los sujetos se agruparon en base a su diagnóstico diferencial siguiendo los criterios de la guía diagnóstica propuesta por el DEWS II (Tabla 8). Se estimaron las Odds Ratios (OR) con Intervalos de Confianza (IC) del 95% pueden representar la magnitud de asociación de los factores de riesgo en cada uno los cuatro grupos de diagnóstico diferencial de EOS. Debido a la naturaleza categórica de la muestra, se emplearon pruebas de diseño Chi-cuadrado para comparar por pares los resultados de los factores de riesgo en los diferentes grupos. Se utilizó el test exacto de Fisher para medir la asociación entre factores de riesgo en los diferentes grupos.[219] A su vez, se realizaron análisis logísticos multivariados.[220] El test de V de Cramer se empleó para evaluar la correlación entre las variables categóricas.

Además del análisis general, debido a la posible alteración en los valores de sintomatología por parte de los participantes que consumen antihistamínicos, se realizó un nuevo análisis complementario en cada sección de resultados para ajustar dicho factor, asumiendo que esos participantes eran sintomáticos.

4.3.2 Protocolo estudio 2 - Análisis de la variación intersemana de la meibometría y el tiempo de ruptura lagrimal en sujetos sanos

Este trabajo fue un estudio transversal donde se reclutaron sujetos sanos que acudieron a revisión visual en el Servicio de Optometría de la USC.

Este estudio se corresponde con la publicación: Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Giraldez, M. J., Garcia-Resua, C., & Yebra-Pimentel, E. (2021). Inter-week variation of meibometry and tear break-up time in healthy subjects. *Clinical and Experimental Optometry*, *104*(6), 691-697. (ISSN: 08164622).

4.3.2.1 Diseño del estudio

Los participantes reclutados que cumplieron los criterios de inclusión acudieron primeramente al Servicio de Optometría para verificar si eran aptos para ser incluidos en el trabajo. Para ello, se realizaba una revisión ocular previa al estudio, donde se realizaron los procedimientos propuestos por el DEWS II para la selección de la muestra y el diseño del estudio, que incluían: cuestionario de sintomatología OSDI, medición de la osmolaridad lagrimal, TMH y tinción corneal.[33,107,177,179,197,208,221] Para ser incluidos y citados en las dos sesiones de estudio, los sujetos debieron cumplir con al menos dos de los valores de corte expuestos en la Tabla 9.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 9 - Parámetros, material, método, categorización y valores de corte de las pruebas realizadas en la revisión para la valoración de inclusión en el estudio 2. OSDI: Ocular Surface Disease Index; TMH: Tear Meniscus Height o Altura del menisco lagrimal.

Parámetro	Material	Método	Categorización	Valores de corte
Sintomatología de sequedad ocular	Cuestionario OSDI	Cuestionario OSDI informatizado online.	Categorizado en 4 grupos:[194,217] • Normal [0, 13) • Leve [13, 22) • Moderado [23, 32) • Severo [33, 100)	OSDI < 13
Osmolaridad	TearLab (TearLab, San Diego, CA, Estados Unidos)	Se siguen el protocolo recomendado por el fabricante.	-	< 316 mOsm/l
TMH	Tearscope (Keeler, Windsor, Reino Unido) Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DV-3 (TOPCON Corporation, Tokyo Japón)	Instrumento anclado a una lámpara de hendidura con sistema de grabación de vídeo. Medición del menisco lagrimal inferior con el software ImageJ.[177]	-	≤ 0,20 mm
Tinción corneal	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DV-3 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón)	Instilación de fluoresceína en la conjuntiva bulbar inferotemporal. Se realiza en lámpara de hendidura con aumentos 16x, filtro amarillo Wratten 12 y luz azul cobalto. Se graba un vídeo de la córnea en todas las posiciones de mirada.	Gradación en base a la escala de tinción Oxford:[208] • Grado 0 (Ausente) • Grado 1 (Mínima) • Grado 2 (Media) • Grado 3 (Moderada) • Grado 4 (Marcada) • Grado 5 (Severa)	≥ Grado 1

4.3.2.2 Procedimientos del estudio

Este estudio se dividió en dos sesiones separadas en un plazo de una semana. Para evitar la variación diurna, las sesiones de todos los sujetos se hicieron a la misma hora del día (entre las 16:00 y 18:00 h).[222-226]

En la primera sesión, se citó a los participantes para la realización de las pruebas de meibometría, TFBUT y MBI.[121,122,162,211,227] En este estudio se realizó la meibometría con el instrumento Meibometer MB550 (detallado en el apartado 4.2.5 Meibometría) y la captura de vídeos en lámpara de hendidura con la cámara Topcon DV-3 (detallado en el apartado 4.2.4 Pruebas de exploración de la superficie ocular con lámpara de hendidura). La instilación de fluoresceína necesaria para el cálculo del TFBUT y MBI puede alterar la secreción de las GM; por lo que se realizó en primer lugar la medición de la meibometría. Una vez pasados entre 10 y 15 minutos, se realizaba la medición del TFBUT y MBI. Las condiciones de iluminación de la sala se mantuvieron siempre constantes para no generar diferencias entre los vídeos grabados durante las sesiones semanales. Solo se midió el OD de cada participante para evitar la sobrestimación estadísitica.[228]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La cita para la segunda sesión se fijó en el mismo día y al finalizar la primera. En esta segunda sesión se siguió el mismo procedimiento que en la anterior. La Tabla 10 resume los parámetros analizados y el procedimiento llevados a cabo en las dos sesiones de estudio.

Tabla 10 - Parámetros, material y método llevado a cabo en cada una de las dos sesiones de estudio. TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal; MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos.

Parámetro	Material	Método
Meibometría	Meibometer MB550 (Courage-Khazaka electronic GmbH, Cologne, Alemania)	Contacto de la tira mate sintética con el borde libre palpebral durante 10 s.[120,162]
TFBUT	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DV-3 (TOPCON Corporation, Tokyo Japón)	Instilación de fluoresceína en la conjuntiva bulbar inferotemporal. Se realiza en lámpara de hendidura con aumentos 16x, filtro amarillo Wratten 12 y luz azul cobalto para la grabación de videos durante el TFBUT.[204] Los vídeos se analizan contando fotogramas con el software VirtualDub; los fotogramas se convierten a segundo (15 fotogramas por segundo).[218]
MBI	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DV-3 (TOPCON Corporation, Tokyo Japón)	Instilación de fluoresceína en la conjuntiva bulbar inferotemporal. Se realiza en lámpara de hendidura con aumentos 16x, filtro amarillo Wratten 12 y luz azul cobalto para la grabación de videos durante el MBI.[204] Los vídeos se analizan contando fotogramas con el software VirtualDub; los fotogramas se convierten a segundo (15 fotogramas por segundo).[218]

4.3.2.3 Análisis estadístico

Los datos se trataron con el software estadístico IBM SPSS v.25.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). La significación estadística se estableció en $p \leq 0,05$ para todos los análisis. En primer lugar, se comprobó la distribución normal de los datos empleando el test de Shapiro-Wilk. Los datos de las pruebas de meibometría, TFBUT y MBI no siguieron una distribución normal, por lo que se tuvieron que emplear test no paramétricos.[219] El test de Wilcoxon se utilizó para analizar las diferencias entre sesiones. Además, los gráficos de Bland-Altman se emplearon para examinar la repetibilidad, ya que este método describe la similitud entre ambas sesiones enfrentando la media con las diferencias.[229] Por ello, se calcularon la media de la diferencia entre sesiones y los límites de repetibilidad al 95% (Media de la diferencia ± 1,96 DE). La correlación entre las variables medidas se calculó con el test de Rho de Spearman.

4.3.3 Protocolo estudio 3 - Análisis de las diferencias en el daño de la superficie ocular y los signos de inflamación entre sujetos sanos y con ojo seco evaporativo

Este trabajo fue un estudio transversal donde se reclutaron a sujetos que acudieron a revisión visual en el Servicio de Optometría de la USC.

Este estudio se corresponde con la publicación: Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Sabucedo-Villamarin, B., Garcia-Resua, C., Giraldez, M. J., & Yebra-Pimentel, E. (2022). Analysis of the Differences in Ocular Surface Damage and Inflammatory Signs between

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Healthy and Evaporative Dry Eye Participants. Ocular Immunology and Inflammation, 1-8. (ISSN: 09273948).

4.3.3.1 Diseño del estudio

En una primera sesión se realizó una batería de pruebas de reclutamiento que incluía: cuestionario online de sintomatología OSDI, medición de la osmolaridad lagrimal, TMH, PLI y TFBUT.[33,107,121,122,164-166,177,179,197,216] De esta forma se reclutaron a 208 sujetos. Posteriormente, la muestra se categorizó en base a los criterios propuestos por las guías diagnósticas del DEWS II.[33] La batería de pruebas realizada para el diseño del estudio y la selección de la muestra, así como la categorización de estas, se resumen en la Tabla 11.

Con el fin de evaluar la posible inclusión de los sujetos en el estudio, estos debían cumplir los siguientes criterios. Para ser incluidos en el grupo con EOS, los valores de corte de los criterios eran: sintomatología de sequedad ocular (OSDI > 13), valores de osmolaridad > 308 mOsm/l y TFBUT < 10 s (Tabla 11).[33] Además, con intención de aislar los sujetos con OSE, y por lo tanto separarlos de los sujetos con OSDA, todos estos debían cumplir los siguientes criterios diagnósticos: TMH ≥ 0,20 mm y PLI menor de tipo fluido.[33,166,177]

De los 2008 sujetos iniciales, solo 100 encajaban en los criterios diagnósticos de cada grupo de estudio, los cuales se citaron para la segunda sesión, donde se realizan las pruebas específicas del estudio. Estos sujetos se categorizaron en 2 grupos principales: Grupo 1 (Sanos) y Grupo 2 (OSE); donde, en base a la severidad de la sintomatología, el grupo OSE se dividió a su vez en 3 subgrupos (Tabla 12). Cada grupo estaba formado por 25 sujetos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 11 - Parámetros, material, método y categorización de las pruebas realizadas en la sesión de screening. OSDA: Ojo Seco por Deficiencia Acuosa; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PLI: Patrón Lipídico Interferencial; TMH: Tear Meniscus Height o Altura del menisco lagrimal; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

Parámetro	Material	Método	Categorización
Sintomatología de sequedad ocular	Cuestionario OSDI	Cuestionario OSDI informatizado online.	Categorizado en 4 grupos:[194,217] • Normal [0, 13) • Leve [13, 22) • Moderado [23, 32) • Severo [33, 100)
Osmolaridad	TearLab (TearLab, San Diego, CA, Estados Unidos)	Se siguen el protocolo recomendado por el fabricante.	Valores > 308 mOsm/l están relacionados con una superficie ocular alterada.[33,202]
PLI	Tearscope (Keeler, Windsor, Reino Unido) Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo Japón)	Instrumento anclado a una lámpara de hendidura con sistema de grabación de vídeo.	Se categorizan siguiendo la escala de Guillon:[164,166] • Marmóreo abierto • Marmóreo cerrado • Fluido • Amorfo • Coloreado Valores de corte en categoría ≤ Fluido para excluir posibles OSDA.
TMH	Tearscope (Keeler, Windsor, Reino Unido) Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo Japón)	Instrumento anclado a una lámpara de hendidura con sistema de grabación de vídeo. Medición del menisco lagrimal inferior con el software ImageJ.[177]	Valores de corte ≥ 0,20 mm para excluir posibles OSDA.
TFBUT	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo Japón)	Instilación de fluoresceína en la conjuntiva bulbar inferotemporal. Se realiza en lámpara de hendidura con aumentos 16x, filtro amarillo Wratten 12 y luz azul cobalto para la grabación de videos durante el TFBUT.[204] Los vídeos se analizan contando fotogramas con el software VirtualDub; los fotogramas se convierten a segundo (15 fotogramas por segundo).[218]	Valores < 10 s están relacionados con una superficie ocular alterada.[33]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 12 - Categorización de los grupos de estudio del estudio 3. OSDI: Ocular Surface Disease Index; OSE: Ojo Seco Evaporativo; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

Grupo		Criterios diagnósticos DEWS II	Severidad Sintomatología
Grupo 1 - Sano		Osmolaridad lagrimal < 308 mOsm/l y TFBUT ≥ 10 segundos	OSDI < 13
Grupo 2 - OSE	Grupo 2A	Osmolaridad lagrimal ≥ 308 mOsm/l y/o TFBUT < 10 segundos	OSDI [13, 22)
	Grupo 2B		OSDI [23, 32)
	Grupo 2C		OSDI [33, 100)

4.3.3.2 Procedimientos del estudio

Todos los procedimientos y todos los sujetos fueron evaluados por el mismo observador. Solo se analizó el OD de cada participante. Las pruebas se grabaron en vídeo y fueron enmascaradas con un código alfanumérico, para así ser aleatorizadas y analizadas por un segundo observador.

Las pruebas realizadas a los 100 sujetos citados para la segunda sesión incluían: meibografía, hiperemia conjuntival y tinción corneal. En este estudio se realizó la meibografía con el instrumento Topcon CA-800 (detallado en el apartado 4.2.6 Meibografía). En la Tabla 13 y la Figura 44 se muestra de forma simplificada el protocolo llevado a cabo en el estudio.

4.3.3.3 Análisis estadístico

Los datos se trataron con el software estadístico IBM SPSS v.25.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). La significación estadística se estableció en $p \leq 0,05$ para todos los análisis. La distribución normal de la muestra se comprobó empleando el test de Kolmogorov-Smirnov, donde todos los datos seguían una distribución no paramétrica (Kolmogorov-Smirnov; todos $p \leq 0,001$).[219,230] Debido a esto, las correlaciones de calcularon con el test Rho de Spearman. Además, las diferencias de valores entre grupos se analizaron con el test de Kruskal-Wallis y, para las diferencias pareadas, se empleó el test U de Mann-Whitney.[219]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 13 - Parámetros, material, método y categorización de las pruebas realizadas en la sesión de estudio. BHVI: Brien Holden Vision Institute; GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las Glándulas de Meibomio.

Parámetro	Material	Método	Categorización
Meibografía	Topógrafo Topcon CA-800 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón)	Se evierte el párpado inferior y se capturan varias imágenes del tarso. Las imágenes se evalúan con el software ImageJ, donde se miden dos áreas: el área total del tarso y el área de las GM. La diferencia entre ellas es el MGLA (%).	Se categoriza siguiendo la escala de Pult et al.[153] (Meiboscale): • Grado 1 (<25%) • Grado 2 (25-50%) • Grado 3 (50-75%) • Grado 4 (>75%)
Hiperemia conjuntival	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón)	Se capturan imágenes de las zonas nasal y temporal bajo magnificación de 16x con luz blanca difusa.	Categorizada en base a la escala BHVI:[187] • Grado 1 (hiperemia muy leve) • Grado 2 (hiperemia leve) • Grado 3 (hiperemia moderada) • Grado 4 (hiperemia severa)
Tinción corneal	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón)	Instilación de fluoresceína en la conjuntiva bulbar inferotemporal. Se realiza en lámpara de hendidura con aumentos 16x, filtro amarillo Wratten 12 y luz azul cobalto. Se graba un vídeo de la córnea en todas las posiciones de mirada.	Gradación en base a la escala de tinción Oxford.[208] • Grado 0 (Ausente) • Grado 1 (Mínima) • Grado 2 (Media) • Grado 3 (Moderada) • Grado 4 (Marcada) • Grado 5 (Severa)

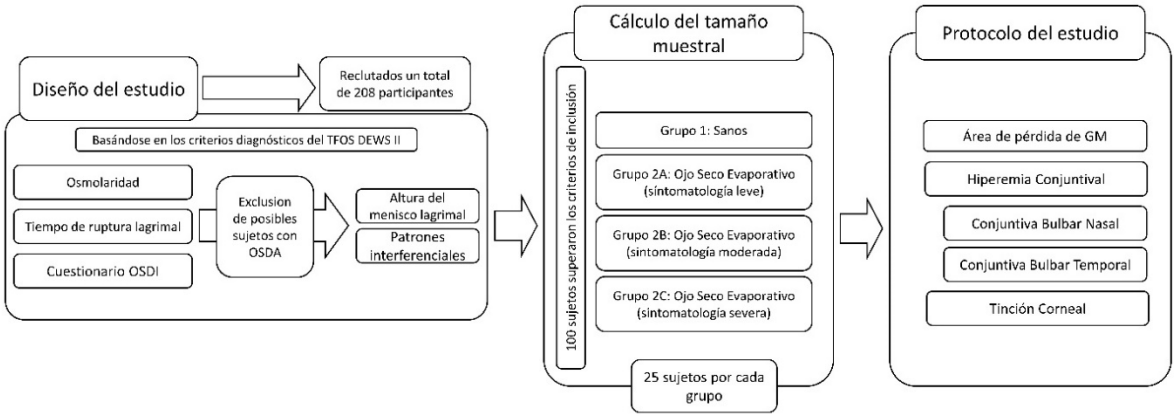


Figura 44 - Resumen del protocolo llevado a cabo en el estudio 3. GM: Glándulas de Meibomio; OSDA: Ojo Seco por Deficiencia Acuosa; OSDI: Ocular Surface Disease Index.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3.4 Protocolo estudio 4 - Análisis de la calidad de la secreción de las glándulas de meibomio y su asociación con sintomatología, uso de video dispositivos digitales, alteraciones del borde libre palpebral y parámetros de la superficie ocular en estudiantes universitarios durante la COVID-19

Este es un estudio transversal donde se reclutaron estudiantes universitarios matriculados en la USC.

Este estudio se corresponde con la publicación: Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Sabucedo-Villamarin, B., Giraldez, M. J., Garcia-Resua, C., & Yebra-Pimentel, E. (2023). Meibomian gland secretion quality association with ocular parameters in university students during COVID-19 restrictions. International Ophthalmology, 1-14. (ISSN: 01655701).

4.3.4.1 Diseño del estudio

Los sujetos participantes fueron voluntarios que se anotaron a través de unos carteles informativos (Anexo VI: Cartel estudio ojo seco – Estudio 4) elaborados específicamente para el estudio, y distribuidos por los diferentes centros de la USC, incluyendo centros de investigación, facultades y el propio Servicio de Optometría.

Los carteles informativos disponían de un código QR que los trasladaba al "Cuestionario de sintomatología de malestar ocular" (Anexo IV: Cuestionario de sintomatología de malestar ocular). Este cuestionario incluía todas las preguntas del cuestionario de sintomatología OSDI y una pregunta extra, relacionada con los hábitos de uso de VDTs. Este cuestionario fue completado por un total de 183 sujetos, pero solo cumplieron los criterios de inclusión 120 de ellos.

Los 120 sujetos se distribuyeron en 3 grupos, con 40 sujetos en cada uno: Grupo 1 (Menos de 6 horas/día), Grupo 2 (Entre 6 y 8 horas/día) y Grupo 3 (Más de 8 horas/día); y se citaron para la sesión clínica del estudio.

4.3.4.2 Procedimientos del estudio

La sesión clínica del estudio comprendía la realización de pruebas de meibometría, exploración de las anormalidades del borde libre (irregularidad, hiperemia y taponamiento de los orificios de las GM), hiperemia conjuntival y meibografía. En este estudio se realizó la meibometría con el dispositivo Meibometer MB560 (detallado en el apartado 4.2.5 Meibometría) y la meibografía con el instrumento OCULUS Keratopgraph 5M (detallado en el apartado 4.2.6 Meibografía). En la Tabla 14 y la Figura 45 se muestra de forma simplificada el protocolo llevado a cabo en el estudio.

4.3.4.3 Análisis estadístico

Los datos se trataron con el software estadístico IBM SPSS v.25.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). La significancia se estableció en $p \leq 0,05$ para todos los análisis. La normalidad de la muestra se comprobó empleando el test de Kolmogorov-Smirnov, mostrando que todos los parámetros no seguían una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov; todos $\leq 0,001$), excepto los valores de meibometría (Kolmogorov-Smirnov; $p = 0,188$).[219,230] Las correlaciones de las variables que eran de carácter no paramétrico se calcularon con el test de Rho de Spearman. Además, debido a que los datos mostraban variables categóricas, se empleó el test de Fisher para calcular la asociación entre ellas.[219] Las diferencias en los valores de meibometría entre los diferentes grupos de calidad de secreción de las GM se estudiaron mediante el test de Kruskal-Wallis y las diferencias por pares se

USC DE COMPOSTELA

calcularon con el test U de Mann-Whitney.[219,230] Se empleó regresión múltiple para el análisis de los parámetros estudiados, los resultados se expresaron con los valores del coeficiente B y la significancia del p-valor.

Tabla 14 - Parámetros, material, método y categorización de las pruebas realizadas en la sesión clínica. GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio.

Parámetro	Material	Método	Categorización
Meibometría	Meibometer MB560 (Courage-Khazaka electronic GmbH, Cologne, Alemania)	Contacto de la tira mate sintética con el borde libre palpebral durante 10 s.[120,162]	No hay categorización establecida. Este parámetro sigue una distribución lineal.
Irregularidad del borde libre	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón)	Se graba un vídeo con magnificación 16x y luz blanca difusa.	Escala de gradación de Arita et al.[155] • Grado 0 (Irregularidad no presente) • Grado 1 (Menos de tres irregularidades y ligero "notching" /muesca) • Grado 2 (Tres o más irregularidades y "notching" /muescas marcadas)
Hiperemia del borde libre	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón)	Se graba un vídeo con magnificación 16x y luz blanca difusa.	• Grado 0 (Sin o ligera hiperemia y sin telangiectasia que atraviese los orificios de las GM) • Grado 1 (Hiperemia y no telangiectasia que atraviese los orificios de las GM) • Grado 2 (Hiperemia y telangiectasia que atraviesa los orificios de las GM, menos de la mitad de la extensión total del borde libre) • Grado 3 (Hiperemia y telangiectasia que atraviesa los orificios de las GM, más de la mitad de la extensión total del borde libre)
Taponamiento de los orificios de las GM	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón)	Se graba un vídeo con magnificación 16x y luz blanca difusa.	• Grado 0 (Sin orificios taponados) • Grado 1 (Menos de tres orificios taponados) • Grado 2 (Tres o más orificios taponados, menos de la mitad de la extensión total del borde libre) • Grado 3 (Tres o más orificios taponados, más de la mitad de la extensión total del borde libre)
Calidad de la secreción de las GM	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón)	Se graba un vídeo con magnificación 25x y luz blanca difusa. Se genera presión constante durante 30 s sobre el tarso del párpado inferior.	Categorizada en base a la escala de Bron et al.[157] • Grado 1 (meibum transparente) • Grado 2 (meibum turbio) • Grado 3 (meibum turbio granular/ semisólido) • Grado 4 (meibum sólido con aspecto de pasta de dientes)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Hiperemia conjuntival	Lámpara de hendidura SL-D4 y cámara DC-4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón)	Se capturan imágenes de las zonas nasal y temporal bajo magnificación de 16x con luz blanca difusa.	Categorizada en base a la escala BHVI:[187] • Grado 1 (hiperemia muy leve) • Grado 2 (hiperemia leve) • Grado 3 (hiperemia moderada) • Grado 4 (hiperemia severa)
Meibografía	Topógrafo OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania)	Se evierte el párpado inferior y se capturan varias imágenes del tarso. Las imágenes se evalúan con el software ImageJ, donde se miden dos áreas: el área total del tarso y el área de las GM. La diferencia entre ellas es el MGLA (%).	Se categoriza siguiendo la escala de Pult et al.[153] (Meiboscale): • Grado 1 (<25%) • Grado 2 (25-50%) • Grado 3 (50-75%) • Grado 4 (>75%)

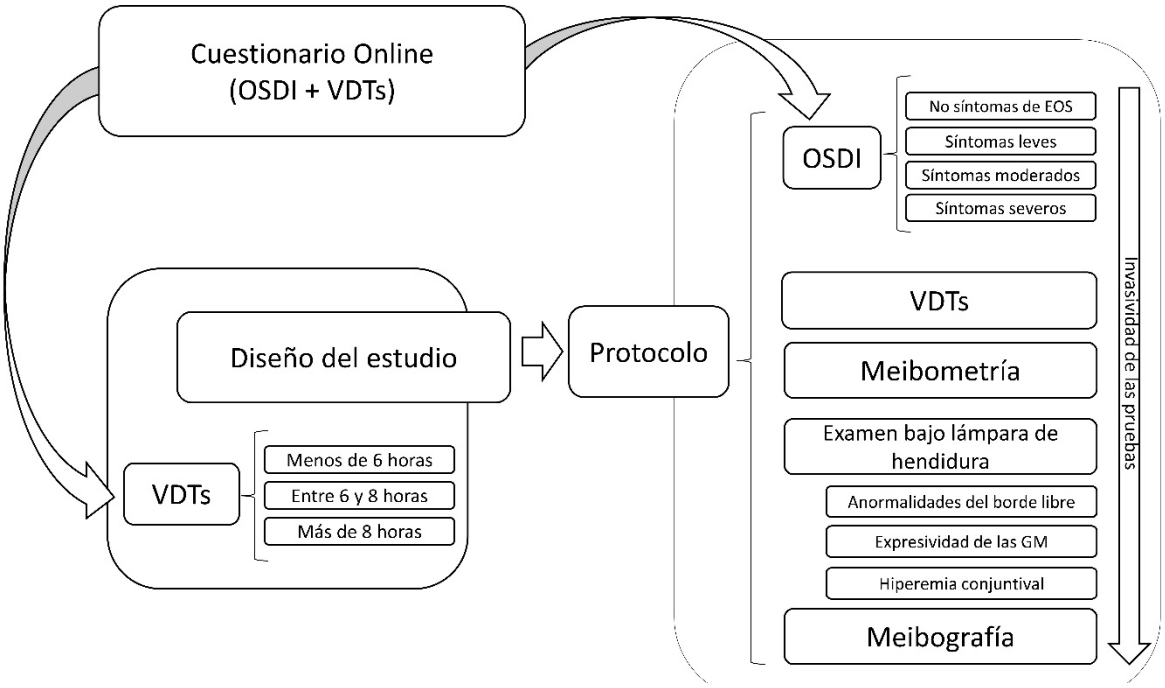


Figura 45 - Resumen de protocolo llevado a cabo en el estudio 4. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; GM: Glándulas de Meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5 RESULTADOS

5.1 ESTUDIO 1 - ESTUDIO TRANSVERSAL DE FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES Y NO MODIFICABLES EN LOS DIFERENTES ESTADIOS DE OJO SECO

Los valores demográficos de los 400 sujetos reclutados para el estudio 1 se muestran en la Tabla 15. Además, los valores demográficos en los diferentes grupos según el estado de EOS se recogen en la Tabla 16. En ambas tablas, los parámetros de la muestra que no seguían una distribución normal se describen según la mediana y los rangos intercuartil, mostrados como mediana [Rango Intercuartil (RIQ)]; mientras que los parámetros que seguían una distribución normal se expresan según la media y la DE.

Tabla 15 – Valores demográficos de los sujetos que componen la muestra del estudio 1. OSDI: Ocular Surface Disease Index; DE: Desviación Estándar; RIQ: Rango Intercuartil.

Parámetros de estudio	Valor
n	400
Sexo (% Mujeres)	74,3%
Edad (Media ± DE) [años]	39,14 ± 17,31
Puntuación OSDI (Mediana (RIQ)	16,67 (8,31 – 29,47)

Tabla 16 – Distribución y valores demográficos de los sujetos que componen la muestra del estudio 1 distribuidos en los diferentes estadios de EOS. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OSDI: Ocular Surface Disease Index; DE: Desviación Estándar; RIQ: Rango Intercuartil.

	Sanos	EOS Preclínico	Predisposición a EOS	EOS
n (% del total)	56 (14%)	30 (7,5%)	107 (26,75%)	207 (51,75%)
Sexo (% Mujeres)	53,6%	72,9%	70%	81,2%
Edad (Media ± DE) [años]	24,34 ± 10,60	35,08 ± 17,45	32,63 ± 16,31	46,17 ± 15,24
Puntuación OSDI (Mediana (RIQ))	6,25 (2,19 – 8,33)	6,25 (4,17 – 10,42)	25 (16,67 – 29,17)	27,27 (20,83 – 40,91)

5.1.1 Análisis de los factores de riesgo entre el grupo de "Sanos" vs. el grupo "EOS Preclínico"

La Tabla 17 muestra la distribución de los sujetos del grupo de "Sanos" y del grupo de "EOS Preclínico" en función de la presencia o ausencia de los factores de riesgo a estudiar.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 17 - Distribución de los sujetos "Sanos" y "EOS Preclínico" en función de los factores de riesgo a estudiar. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

		Sanos	EOS Preclínico	Regresión logística univariada		Regresión logística multivariable		V de Cramer	
				OR (95% IC)	Test exacto de Fisher	OR (95% IC)	Test exacto de Fisher		
Factor de Riesgo		n = 56	n = 30		p		p	Valor	p
Artritis Reumatoide	Si	2	2	1,93 (0,26 - 14,43)	0,435	1,24 (0,10 - 14,87)	0,864	0,070	0,516
	No	54	28						
Enfermedad Tiroidea	Si	2	4	4,15 (0,71 - 24,16)	0,108	3,39 (0,49 - 23,34)	0,216	0,183	0,090
	No	54	26						
Hipertensión Arterial	Si	1	2	3,93 (0,34 - 45,22)	0,278	1,93 (0,12 - 30,07)	0,640	0,127	0,240
	No	55	28						
Uso de Antihistamínicos	Si	10	3	0,51 (0,13 - 2,02)	0,262	0,55 (0,13 - 2,32)	0,419	0,105	0,332
	No	46	27						
Uso de Diuréticos	Si	1	1	1,90 (0,11 - 31,44)	0,349	-	1,000	0,148	0,169
	No	55	29						
Uso de tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos)	Si	1	2	3,93 (0,34, 45,22)	0,278	2,78 (0,15 - 50,42)	0,489	0,127	0,240
	No	55	28						

Tabla 18 - Distribución de los sujetos "Sanos" y "EOS Preclínico" en función de los factores de riesgo a estudiar ajustado para el uso de antihistamínicos. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

		Sanos	EOS Preclínico	Regresión logística univariada		Regresión logística multivariable		V de Cramer	
				OR (95% IC)	Test exacto de Fisher	OR (95% IC)	Test exacto de Fisher		
Factor de Riesgo		n = 46	n = 40		p		p	Valor	p
Artritis Reumatoide	Si	1	3	3,65 (0,36 - 36,56)	0,257	2,64 (0,29 - 30,43)	0,436	0,124	0,242
	No	45	37						
Enfermedad Tiroidea	Si	2	4	2,44 (0,42 - 14,12)	0,274	2,30 (0,33 - 15,80)	0,398	0,111	0,305
	No	44	36						
Hipertensión Arterial	Si	1	2	2,37 (0,21 - 27,15)	0,447	1,53 (0,10 - 23,42)	0,751	0,077	0,476
	No	45	38						
Uso de Diuréticos	Si	1	1	1,15 (0,07 - 19,07)	0,465	-	1,000	0,116	0,281
	No	45	39						
Uso de tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos)	Si	1	2	2,37 (0,21 - 27,15)	0,447	1,32 (0,79 - 21,93)	0,846	0,077	0,476
	No	45	38						

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La regresión logística univariada mostró que los sujetos con "EOS Preclínico" no presentaban ningún factor de riesgo en comparación con los sujetos sanos. Estos resultados se refuerzan con los otros análisis estadísticos expuestos, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni correlación entre la presencia/ausencia de "EOS Preclínico" y los diferentes factores de riesgo estudiados (Test exacto de Fisher, todos $p \geq 0,108$; V de Cramer, todas $p \geq 0,169$, Tabla 17). Cuando se realiza la regresión logística multivariable se encontraron hallazgos similares (Test exacto de Fisher, todos $p \geq 0,216$, Tabla 17).

La Tabla 18 muestra la distribución de los sujetos del grupo de "Sanos" y del grupo de "EOS Preclínico" ajustado por el uso de antihistamínicos en función de la presencia o ausencia de los factores de riesgo a estudiar.

5.1.2 Análisis de los factores de riesgo entre el grupo "Sanos" vs. el grupo "Predisposición a EOS"

La Tabla 19 muestra la distribución de los sujetos del grupo de "Sanos" y del grupo "Predisposición a EOS" en función de la presencia o ausencia de los factores de riesgo a estudiar.

Tabla 19 - Distribución de los sujetos "Sanos" y "Predisposición a EOS" en función de los factores de riesgo a estudiar. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

		Sanos	Predisposición a EOS	Regresión logística univariada		Regresión logística multivariable		V de Cramer	
				OR (95% IC)	Test exacto de Fisher	OR (95% IC)	Test exacto de Fisher		
Factor de Riesgo		n = 56	n = 107		p		p	Valor	p
Artritis Reumatoide	Si	2	2	0,51 (0,07 - 3,75)	0,426	0,22 (0,01 - 3,49)	0,283	0,052	0,505
	No	54	105						
Enfermedad Tiroidea	Si	2	6	1,60 (0,31 - 8,22)	0,440	1,04 (0,18 - 5,90)	0,968	0,045	0,568
	No	54	101						
Hipertensión Arterial	Si	1	14	8,28 (1,06 - 64,70)	0,020	9,47 (0,92 - 97,18)	0,058	0,186	0,018
	No	55	93						
Uso de Antihistamínicos	Si	10	5	0,23 (0,07 - 0,70)	0,008	0,28 (0,09 - 0,885)	0,030	0,217	0,008
	No	46	102						
Uso de Diuréticos	Si	1	1	0,52 (0,03 - 8,46)	0,656	-	1,000	0,057	0,468
	No	55	106						
Uso de tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos)	Si	1	6	3,27 (0,38 - 27,84)	0,239	2,69 (0,30 - 23 -99)	0,373	0,090	0,253
	No	55	101						

La regresión logística univariada mostró que los sujetos con "Predisposición a EOS" tienen mayor probabilidad de sufrir hipertensión arterial que los sujetos "Sanos" (OR 8,28; 95% IC 1,06 - 54,70, Tabla 19). No se encontró implicación de ningún otro factor de riesgo en la probabilidad de desarrollar "Predisposición a EOS" frente a ser Sano. Por otro lado, el número de sujetos con hipertensión arterial y que usaban antihistamínicos parecía ser mayor en el grupo de "Predisposición a EOS" que en el grupo de "Sanos" (Test exacto de Fisher,

ambos p ≤ 0,020, Tabla 19). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ningún otro factor de riesgo (Test exacto de Fisher, todos p ≥ 0,239, Tabla 19).

La prueba V de Cramer encontró una ligera correlación entre la hipertensión arterial y el uso de antihistamínicos con el grupo de "Predisposición a EOS", valores de 0,186 y 0,217 respectivamente (V de Cramer, ambos p ≤ 0,018, Tabla 19). No se encontró correlación de ningún otro factor de riesgo con el grupo de "Predisposición a EOS" (V de Cramer, todos p ≥ 0,253, Tabla 19).

A pesar de los resultados obtenidos en la regresión logística univariada, la prueba de regresión logística multivariable no mostró diferencias en los valores de hipertensión entre el grupo sujetos con "Predisposición a EOS" frente al grupo de sujetos "Sanos" (Test exacto de Fisher, p = 0,058, Tabla 19). A su vez, los resultados que se obtuvieron mediante la regresión logística multivariable para el uso de antihistamínicos fueron similares a los que se obtuvieron por la prueba de regresión logística univariada entre los sujetos con "Predisposición a EOS" frente a los sujetos "Sanos" (Test exacto de Fisher, p = 0,030, Tabla 19).

La Tabla 20 muestra la distribución de los sujetos del grupo de "Sanos" y los del grupo de "Predisposición a EOS" ajustado por el uso de antihistamínicos en función de la presencia o ausencia de los factores de riesgo a estudiar.

Tabla 20 - Distribución de los sujetos "Sanos" y "Predisposición a EOS" en función de los factores de riesgo a estudiar ajustado para el uso de antihistamínicos. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

		Sanos	Predisposición a EOS	Regresión logística univariada		Regresión logística multivariable		V de Cramer	
				OR (95% IC)	Test exacto de Fisher	OR (95% IC)	Test exacto de Fisher		
Factor de Riesgo		n = 46	n = 102		p		p	Valor	p
Artritis Reumatoide	Si	1	2	0,90 (0,08 - 10,18)	0,676	0,28 (0,14 - 5,80)	0,413	0,007	0,932
	No	45	100						
Enfermedad Tiroidea	Si	2	6	1,38 (0,27 - 7,09)	0,523	0,97 (0,17 - 5,53)	0,974	0,031	0,702
	No	44	96						
Hipertensión Arterial	Si	1	14	7,16 (0,91 - 56,19)	0,023	8,70 (0,87 - 86,81)	0,065	0,177	0,031
	No	45	88						
Uso de Diuréticos	Si	1	1	0,01 (0,03 - 7,28)	0,689	-	1,000	0,055	0,500
	No	45	101						
Uso de tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos)	Si	1	6	2,81 (0,33 - 24,06)	0,301	2,71 (0,31 - 24 - 06)	0,372	0,081	0,436
	No	45	96						

Al igual que en los resultados obtenidos antes de ajustar para el uso de antihistamínicos, el análisis univariado mostró que los sujetos con "Predisposición a EOS" tienen mayor probabilidad de padecer hipertensión arterial que los sujetos "Sanos" (OR 7.16, 95% IC 0.91-56.19, Tabla 20). Además, únicamente se obtuvo correlación entre la hipertensión arterial y el grupo de sujetos con "Predisposición a EOS" (V de Cramer = 0,177, p = 0,031, Tabla 20).

No se obtuvo correlación con ningún otro factor estudiado y el grupo de "Predisposición a EOS" (V de Cramer, todos p ≥ 0,500, Tabla 20). El análisis de la regresión logística multivariable no mostró ningún posible factor de riesgo para el grupo de "Predisposición a EOS" (Test exacto de Fisher, todos ≥ 0,065, Tabla 20).

5.1.3 Análisis de los factores de riesgo entre el grupo "Sanos" vs. el grupo "EOS"

La Tabla 21 muestra la distribución de los sujetos del grupo de "Sanos" y del grupo de "EOS" en función de la presencia o ausencia de los factores de riesgo a estudiar.

En comparación con el grupo de sujetos "Sanos", en el análisis univariado, los sujetos con "EOS" mostraron mayor probabilidad de tener enfermedad tiroidea (OR 5,88; 95% IC 1,37 - 25,19, Tabla 21), hipertensión arterial (OR 16,53; 95% IC 2,24 - 122,21, Tabla 21), o de estar bajo el uso de tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos) (OR 7,90; 95% IC 1,05 - 59,53, Tabla 21). Además, el grupo de "EOS" mostró un mayor número de sujetos con enfermedad tiroidea, hipertensión arterial y que usaban tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos) que el grupo de sujetos "Sanos" (Test exacto de Fisher, todos p ≤ 0,034, Tabla 21). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de los factores de riesgo (Test exacto de Fisher, todos p ≥ 0,110, Tabla 21).

Tabla 21 - Distribución de los sujetos "Sanos" y "EOS" en función de los factores de riesgo a estudiar. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

		Sanos	EOS	Regresión logística univariada		Regresión logística multivariable		V de Cramer	
				OR (95% IC)	Test exacto de Fisher	OR (95% IC)	Test exacto de Fisher		
Factor de Riesgo		n = 56	n = 207		p		p	Valor	p
Artritis Reumatoide	Si	2	9	1,23 (0,26 - 5,85)	0,574	0,97 (0,18 - 5,18)	0,976	0,016	0,797
	No	54	198						
Enfermedad Tiroidea	Si	2	37	5,88 (1,37 - 25,19)	0,003	5,60 (1,29 - 24 -36)	0,022	0,165	0,008
	No	54	170						
Hipertensión Arterial	Si	1	55	16,53 (2,24 - 122,21)	0,016	6,06 (0,78 - 46,01)	0,084	0,137	0,026
	No	55	183						
Uso de Antihistamínicos	Si	10	22	0,55 (0,24 - 1,23)	0,110	0,73 (0,32 - 1,69)	0,466	0,091	0,142
	No	46	185						
Uso de Diuréticos	Si	1	8	2,21 (0,27 - 18,06)	0,143	-	1,000	0,092	0,135
	No	55	199						
Uso de tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos)	Si	1	26	7,90 (1,05 - 59,53)	0,034	5,55 (0,72 - 43,01)	0,101	0,133	0,032
	No	55	181						

La prueba de regresión logística multivariable mostró que únicamente la enfermedad tiroidea puede ser factor de riesgo de padecer "EOS" (OR 5.60, 95% IC 1.29-24.36; Test exacto de Fisher, p = 0,022; Tabla 21).

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La prueba V de Cramer encontró una ligera correlación entre enfermedad tiroidea, hipertensión arterial y el uso de tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos) con el grupo de sujetos con "EOS", valores de 0,165, 0,137 y 0,133 respectivamente (V de Cramer, todos $p \leq 0,032$, Tabla 21). No se encontró correlación de ningún otro factor de riesgo con el grupo de "EOS" (V de Cramer, todos $p \geq 0,135$, Tabla 21).

La Tabla 22 muestra la distribución de los sujetos del grupo de "Sanos" y los del grupo de "EOS" ajustado por el uso de antihistamínicos en función de la presencia o ausencia de los factores de riesgo a estudiar.

Tabla 22 - Distribución de los sujetos "Sanos" y "EOS" en función de los factores de riesgo a estudiar ajustado para el uso de antihistamínicos. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

		Sanos	EOS	Regresión logística univariada		Regresión logística multivariable		V de Cramer	
				OR (95% IC)	Test exacto de Fisher	OR (95% IC)	Test exacto de Fisher		
Factor de Riesgo		n = 46	n = 212		p		p	Valor	p
Artritis Reumatoide	Si	1	9	2,00 (0,25 - 16,15)	0,441	1,491 (0,17 - 12,94)	0,771	0,041	0,696
	No	45	203						
Enfermedad Tiroidea	Si	2	37	4,65 (1,08 - 20,04)	0,014	4,534 (1,04 - 19,73)	0,044	0,140	0,024
	No	44	175						
Hipertensión Arterial	Si	1	25	6,02 (0,79 - 45,58)	0,033	5,06 (0,66 - 39,07)	0,120	0,049	0,057
	No	45	187						
Uso de Diuréticos	Si	1	8	1,76 (0,22 - 14,47)	0,203	-	1,000	0,083	0,181
	No	45	204						
Uso de tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos)	Si	1	23	6,29 (0,83 - 47,59)	0,048	4,36 (0,56 - 33,87)	0,160	0,114	0,090
	No	45	181						

En comparación con el grupo de sujetos "Sanos", los sujetos con "EOS" mostraron una mayor probabilidad de padecer enfermedad tiroidea tanto en el análisis univariado (OR 4.65, 95% IC 1.08-20.04; Test exacto de Fisher, $p = 0,014$, Tabla 22) como en el multivariable (OR 4.53, 95% IC 1.04-19.73; Test exacto de Fisher, $p = 0,044$, Tabla 22). En el análisis univariado se encontró que el grupo de "EOS" presentó un número estadísticamente superior de sujetos con hipertensión arterial y uso de tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos) que el grupo de "Sanos" (Test exacto de Fisher, ambos $p \leq 0.048$, Tabla 22).

La prueba V de Cramer encontró una ligera correlación entre la enfermedad tiroidea y el grupo de sujetos con "EOS" (V de Cramer = 0,140, $p = 0.024$, Tabla 22). No se encontró ninguna otra correlación entre los factores de riesgo estudiados y el grupo de sujetos con "EOS" (V de Cramer, todos ≥ 0,057, Tabla 22).

5.2 Estudio 2 - Análisis de la variación intersemana de la meibometría y el tiempo de ruptura lagrimal en sujetos sanos

Los valores demográficos de los parámetros de la superficie ocular de los 40 sujetos reclutados para el estudio 2 se muestran en la Tabla 23. Los parámetros de la muestra que no seguían una distribución normal se indican según la mediana y los rangos intercuartil

[mostrados como Mediana (RIQ)]; los parámetros que seguían una distribución normal se representan según la media y la DE. En la Tabla 24 se muestra los estadísticos descriptivos de meibometría, TFBUT y MBI para ambas sesiones (n = 40 sujetos/sesión). Aunque la distribución de los parámetros era de carácter no paramétrico (se muestran valores de mediana y los RIQ), también se indicaron los estadísticos de tendencia central paramétrica, media y la DE, para fines comparativos con otros estudios.

Tabla 23 - Demográficos de los parámetros de la superficie ocular de la muestra del estudio 2; DE: Desviación Estándar; RIQ: Rango Intercuartil.

Parámetro de estudio		Valor
n		40
Edad (Media ± DE)		21,40 ± 4,23
Sexo (% de mujeres)		70%
Puntuación OSDI (Media (RIQ))		8,30 (4,17 – 12,50)
Osmolaridad lagrimal (Media ± DE) [mOsm/l]		303,70 ± 11,86
Altura del menisco lagrimal (Media ± DE) [mm]		0,210 ± 0,045
Tinción corneal (Escala Oxford) (n [% del total])	Grado 0	33 (82,50 %)
	Grado 1	4 (10 %)
	Grado 2	3 (7,50 %)

Tabla 24 - Valores de los estadísticos descriptivos para meibometría, TFBUT y MBI. DE: Desviación Estándar; MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos; MU: Meibometer Units o Unidades Meibométricas; RIQ: Rango Intercuartil; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

		Media	DE	Mediana	RIQ	Mínimo	Máximo
Meibometría [MU]	Sesión 1	452,38	168,53	497,90	331,75 – 559,35	59,80	724,40
	Sesión 2	428,24	128,95	467,70	321,70 – 513,35	63,80	650,60
TFBUT [s]	Sesión 1	9,70	5,69	7,93	4,49 – 11,60	2,83	29,17
	Sesión 2	11,05	9,29	8,03	5,95 – 10,91	2,37	47,43
MBI [s]	Sesión 1	12,77	8,19	10,88	7,68 – 15,25	2,07	42,03
	Sesión 2	15,07	11,32	10,07	8,68 – 15,77	3,55	49,35

5.2.1 Correlaciones entre parámetros

Se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre el TFBUT y el MBI tanto para la primera sesión (Rho de Spearman; $r = 0,668$, $p < 0,001$, Tabla 25) como para la segunda sesión (Rho de Spearman; $r = 0,848$, $p < 0,001$, Tabla 25). Sin embargo, no se encontró correlación entre los valores de meibometría y el TFBUT o el MBI en ninguna de las dos sesiones (Rho de Spearman; Meibometría vs. TFBUT $p \geq 0,391$; Meibometría vs. MBI, $p \geq 0,202$, Tabla 25).

Tabla 25 - Correlaciones entre los valores de Meibometría, TFBUT y MBI en las dos sesiones. MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

		Meibometría		TFBUT	
		Sesión 1	Sesión 2	Sesión 1	Sesión 2
TFBUT	Sesión 1	r = 0,045 p = 0,391			
	Sesión 2		r = 0,061 p = 0,354		
MBI	Sesión 1	r = 0,136 p = 0,202		r = - 0,668 p < 0,001	
	Sesión 2		r = -0,049 p = 0,381		r = 0,848 p < 0,001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.2 Repetibilidad intersemana de la meibometría

Las diferencias de los valores de meibometría entre sesiones no resultaron ser estadísticamente significativas (Test de Wilcoxon, p = 0,340; Tabla 26). Para estudiar la repetibilidad, se realizó el análisis de Bland y Altman, donde se representa gráficamente la media frente a la diferencia y los IC del 95%. Los resultados se representan gráficamente mediante gráficos de Bland-Altman (Figura 46).

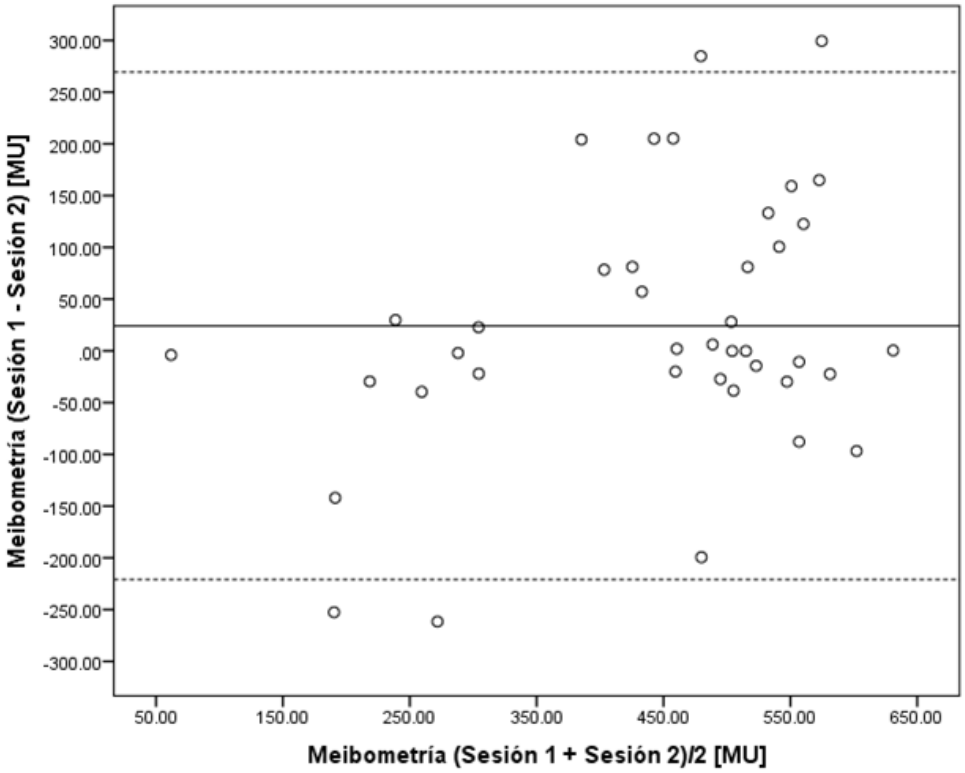


Figura 46 - Gráfico Bland-Altman (Media vs. Diferencias) para los valores de meibometría entre sesiones. MU: Meibometer Units o Unidades Meibométricas.

5.2.3 Repetibilidad intersemana del TFBUT y MBI

Se calcularon las diferencias entre los valores de TFBUT y MBI entre sesiones, donde la prueba de Wilcoxon no mostró diferencias estadísticamente significativas para los valores de TFBUT ni para los valores de MBI (Test de Wilcoxon, ambos p ≥ 0,248; Tabla 26), por lo que se pudo asumir que no existió variación intersemana para los valores de ambos parámetros.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 26 - Análisis de las diferencias, diferencia media y 95 % IC entre los valores de meibometría, TFBUT y MBI para n = 40 sujetos. DE: Desviación Estándar; IC: Intervalo de Confianza; MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos; MU: Meibometer Units o Unidades meibométricas; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

	Diferencia media ± DE	p	95% IC	
			Mínimo	Máximo
Meibometría [MU] Sesión 1 – Sesión 2	24,14 ± 125,07	0,340	245,14	-221,00
BUT [s] Sesión 1 – Sesión 2	-1,98 ± 9,57	0,326	18,75	-20,74
MBI [s] Sesión 1 – Sesión 2	-2,30 ± 13,06	0,248	25,59	-27,89

La Figura 47 y Figura 48 muestran gráficos de Bland-Altman donde se representan la media frente a la diferencia entre sesiones para el TFBUT y el MBI, así como el 95% IC. El MBI mostró mayor rango de dispersión que el TFBUT.

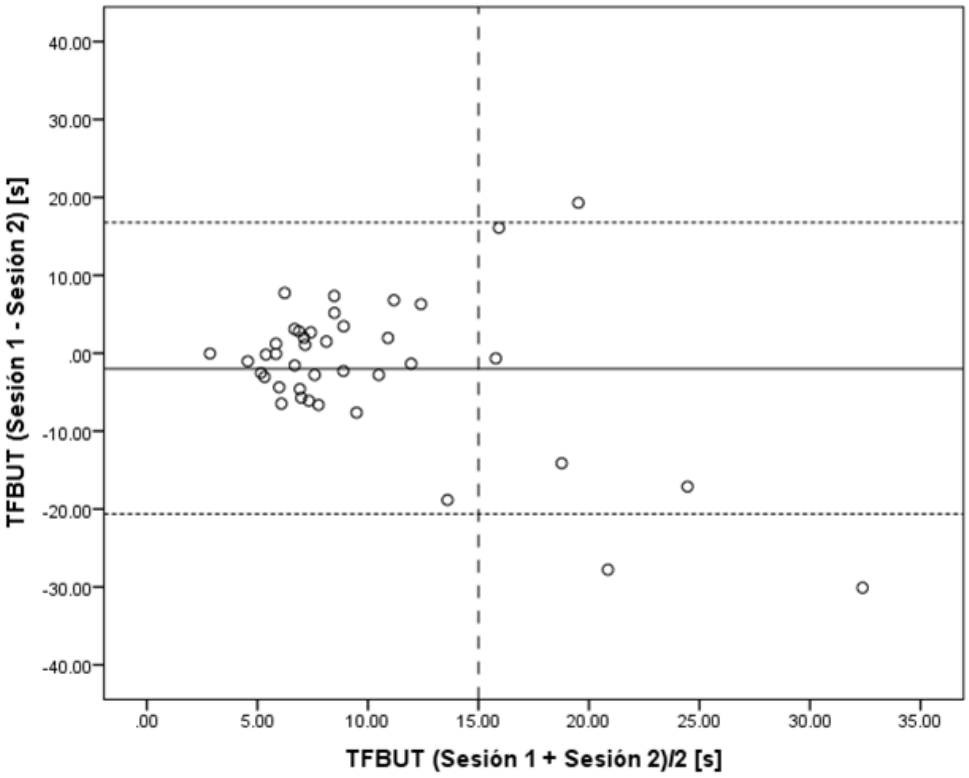


Figura 47 - Gráfico Bland-Altman (Media vs. Diferencias) para los valores de TFBUT entre sesiones. TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

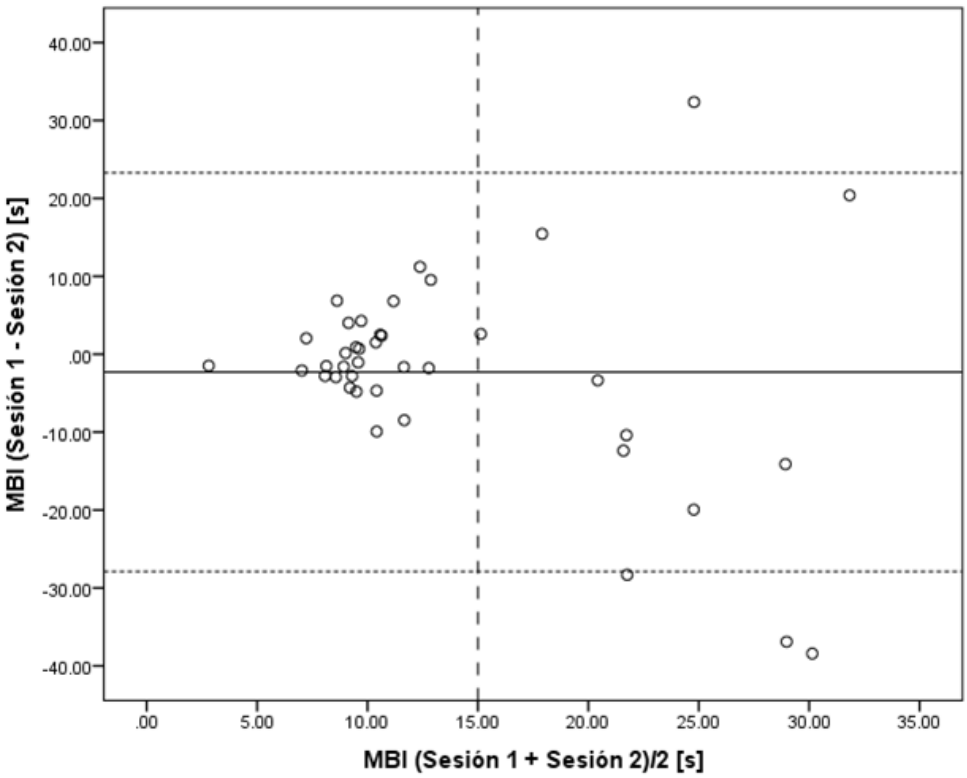


Figura 48 - Gráfico Bland-Altman (Media vs. Diferencias) para los valores de MBI entre sesiones. MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos.

Existió un mayor sesgo para los valores de TFBUT que se encontraban por encima de los 15 s, por lo que mostraban una mayor diferencia entre los valores medios y las diferencias de cada sesión. Por todo ello, observando los resultados y en base a publicaciones previas,[121,207] se reanalizaron los datos de TBUT y MBI entre sesiones, pero considerando solo los valores ≤ 15 segundos (Figura 49 y Figura 50). En la Tabla 27 se reflejan los estadísticos descriptivos de los valores de TFBUT y MBI ≤ 15 s. Al igual que sucede con el análisis de la muestra total, el reanálisis con los valores ≤ 15 s no mostró diferencias en los resultados de TFBUT (Test de Wilcoxon, p = 0,586, Tabla 27) ni MBI (Test de Wilcoxon, p = 0,733, Tabla 27) entre sesiones.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

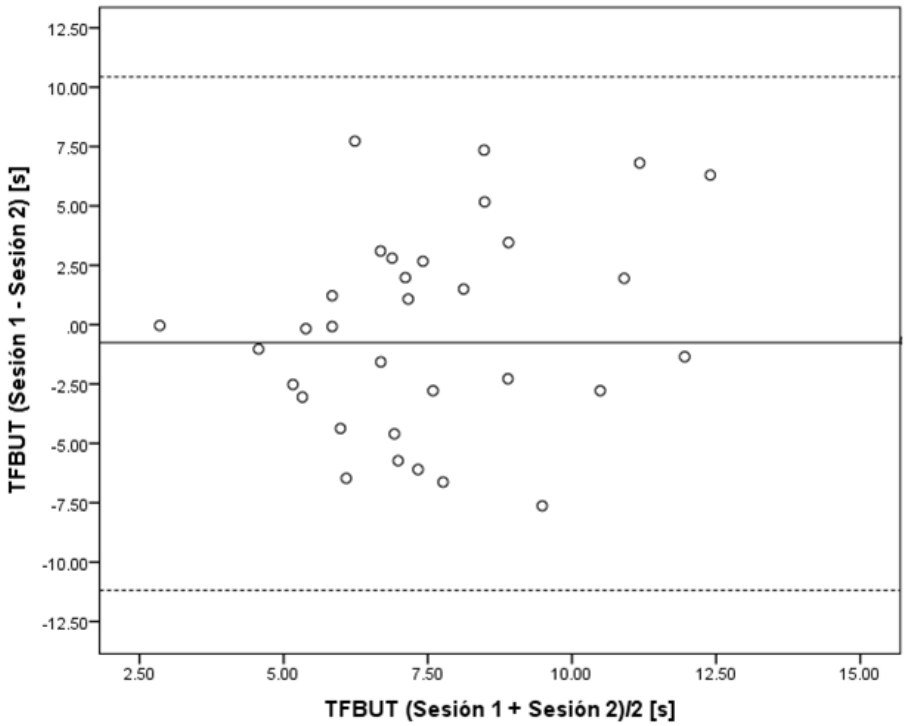


Figura 49 - Gráfico Bland-Altman (Media vs. Diferencias) para los valores de TFBUT ≤ 15s entre sesiones. TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

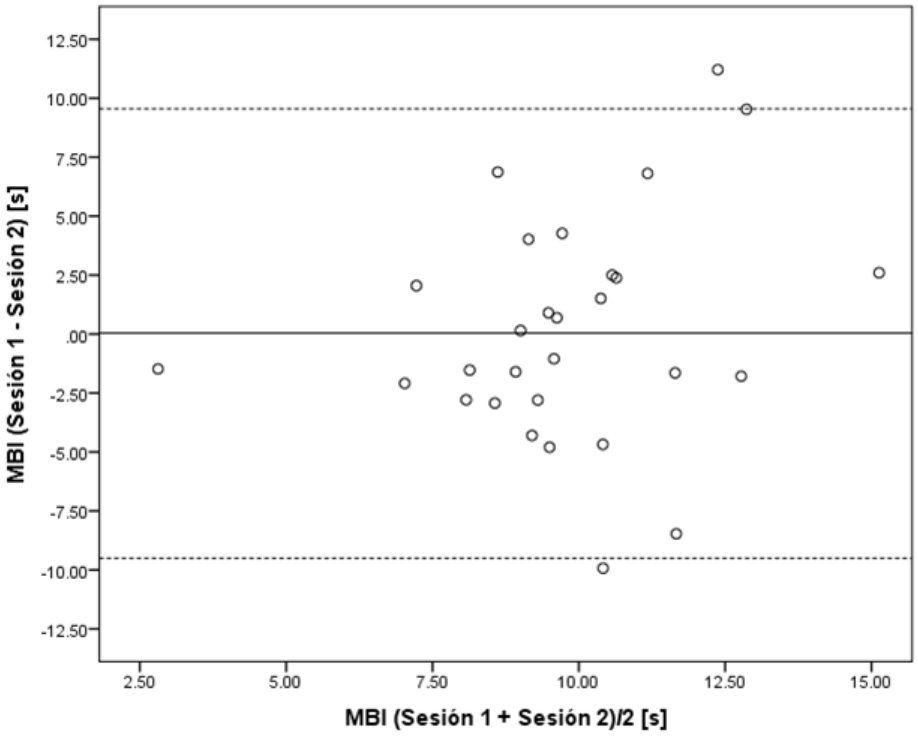


Figura 50 - Gráfico Bland-Altman (Media vs. Diferencias) para los valores de MBI ≤ 15s entre sesiones. MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 27 – Análisis de diferencias, diferencia media y 95% IC entre cada sesión intersemana para TFBUT (n = 33) y MBI (n = 28), considerando para ambos parámetros solo los valores ≤ 15 s. DE: Desviación Estándar; IC: Intervalo de Confianza; MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

		Media ± DE	Diferencia media ± DE	p	95% IC	
					Mínimo	Máximo
TFBUT ≤ 15 s [s]	Sesión 1	7,34 ± 3,39	-0,75 ± 5,33	0,586	10,44	-11,19
	Sesión 2	8,10 ± 3,75				
MBI ≤ 15 s [s]	Sesión 1	9,62 ± 3,48	0,04 ± 4,87	0,733	9,55	-9,51
	Sesión 2	9,58 ± 2,81				

Además, para ambos casos, la diferencia de medias entre las medidas realizadas en cada sesión (ambas próximas a 0) y el 95% IC fue muy bajo.

5.3 Estudio 3 - Análisis de las diferencias en el daño de la superficie ocular y los signos de inflamación entre sujetos sanos y con Ojo Seco Evaporativo

Los valores demográficos de los 100 sujetos reclutados para el estudio 3 se muestran en la Tabla 28. Además, la Tabla 29 muestra los valores demográficos en base a los diferentes grupos estudiados. En ambas tablas, los parámetros de la muestra seguían una distribución no normal, por lo que los estadísticos descriptivos se muestran según la mediana y los rangos intercuartil [mostrados como Mediana (RIQ)]; los parámetros que seguían una distribución normal se representan según la media y la DE.

Tabla 28 – Valores demográficos de la muestra del estudio 3. DE: Desviación Estándar; OSDI: Ocular Surface Disease Index; RIQ: Rango Intercuartil; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

Parámetros de estudio	Valor
n	100
Sexo (% Mujeres)	73%
Edad (Media ± DE) [años]	44,78 ± 16,66
Puntuación OSDI (Mediana (RIQ))	22,24 (10,94 – 32,91)
TFBUT (Media ± DE) [s]	9,89 ± 9,38

Tabla 29 – Valores demográficos de la muestra del estudio 3 en base a los diferentes grupos estudiados. DE: Desviación Estándar; OSDI: Ocular Surface Disease Index; RIQ: Rango Intercuartil; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

	Grupo 1	Grupo 2A	Grupo 2B	Grupo 2C
n (% del total)	25 (25%)	25 (25%)	25 (25%)	25 (25%)
Sexo (% mujeres)	60%	60%	84%	88%
Edad (Media ± DE) [años]	36,60 ± 17,25	47,68 ± 15,71	45,00 ± 16,55	49,84 ± 14,89
Puntuación OSDI (Mediana (RIQ))	8,33 (6,25 – 8,33)	18,18 (14,79 – 18,75)	25,00 (25,00 – 27,27)	47,92 (37,50 – 56,82)
Osmolaridad (Media ± DE) [mOsm/l]	304,64 ± 9,23	330,84 ± 19,97	326,32 ± 13,93	335,04 ± 22,00
TFBUT (Media ± DE) [s]	10,96 ± 7,33	10,68 ± 7,54	6,00 ± 14,69	5,84 ± 3,50

Los valores de frecuencias de la distribución de la muestra se reflejan en la Figura 51.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

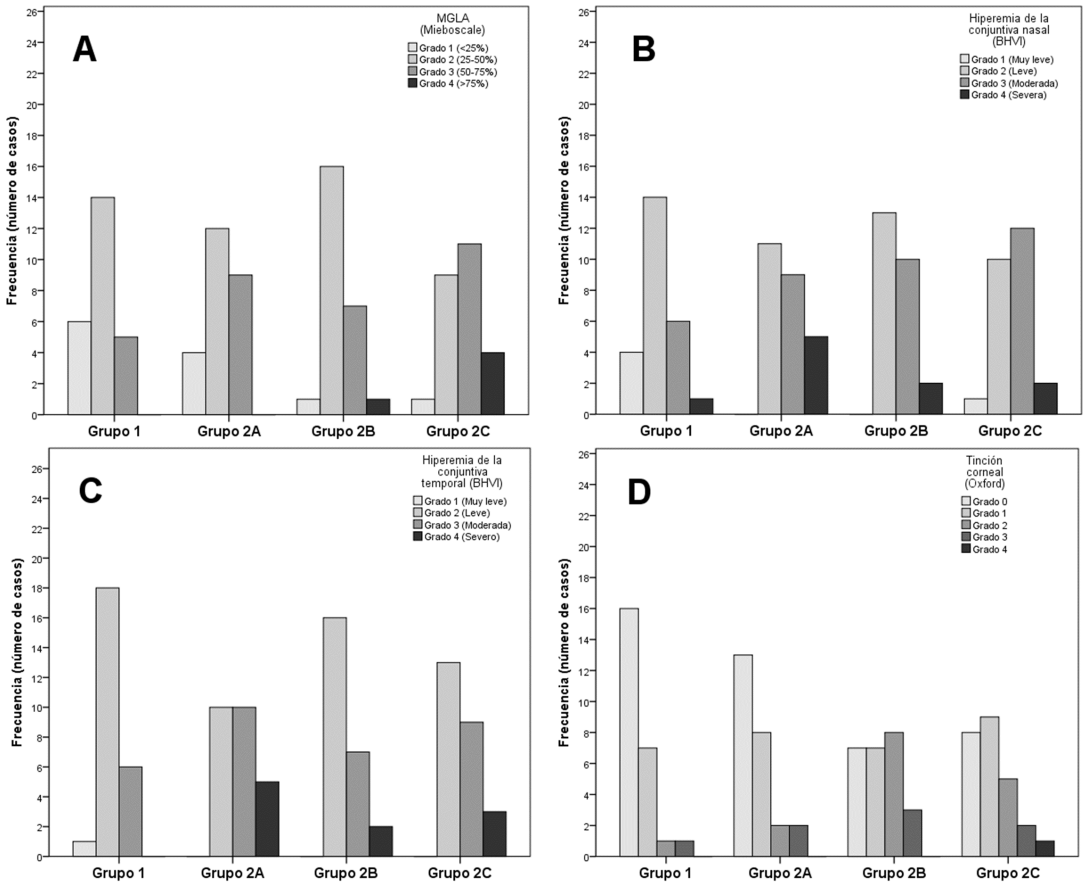


Figura 51 - Gráficos de frecuencia de la muestra. A: Frecuencias del MGLA; B: Frecuencias de la hiperemia de la conjuntiva nasal; C: Frecuencia de la hiperemia de la conjuntiva temporal; D: Frecuencia de la tinción corneal. BHVI: Brien Holden Vision Institute; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio.

5.3.1 Correlaciones entre el MGLA, la hiperemia conjuntival y la tinción corneal

La Tabla 30 muestra las correlaciones encontradas entre los parámetros estudiados. Se encontró una correlación positiva entre la MGLA y la hiperemia de la conjuntiva nasal (Rho de Spearman, r = 0,368; p < 0,001, Tabla 30), la hiperemia de la conjuntiva temporal (r = 0,221; p = 0,027, Tabla 30) y la tinción corneal (Rho de Spearman, r = 0,276; p = 0,005, Tabla 30). No se obtuvieron correlaciones entre la tinción corneal con la hiperemia de la conjuntiva nasal ni de la temporal (Rho de Spearman, p ≥ 0,070, Tabla 30).

Tabla 30 – Correlaciones entre los parámetros de estudio: MGLA, hiperemia de la conjuntival nasal, hiperemia de la conjuntiva temporal y tinción corneal. BHVI: Brien Holden Vision Institute; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio.

	MGLA [Meiboscale]	Hiperemia de la conjuntiva nasal [BHVI]	Hiperemia de la conjuntiva temporal [BHVI]
Hiperemia de la conjuntiva nasal [BHVI]	r = 0,368 p < 0,001		
Hiperemia de la conjuntiva nasal [BHVI]	r = 0,221 p = 0,027	r = 0,644 p < 0,001	
Tinción corneal [Oxford]	r = 0,276 p = 0,005	r = 0,149 p = 0,139	r = - 0,030 p = 0,765

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.3.2 Diferencias en MGLA, hiperemia conjuntival y tinción corneal entre grupos

La Tabla 31 muestra los estadísticos descriptivos en base a los grupos establecidos en el diseño del estudio.

Tabla 31 - Estadísticos descriptivos y análisis de diferencias (Test de Kruskal-Wallis) para la muestra dividida acorde a los grupos elaborados. Los datos se muestran en mediana (RIQ) (variables no paramétricas). BHIV: Brien Holden Vision Institute; DE: Deviación Estándar; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; RIQ: Rango Intercuartil; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal.

Grupo de Estudio		Parámetros de estudio			
Número	Características	MGLA (Mediana (RIQ) [Meiboscale]	Hiperemia de la conjuntiva nasal (Mediana (RIQ) [BHVI]	Hiperemia de la conjuntiva temporal (Mediana (RIQ) [BHVI]	Tinción corneal (Mediana (RIQ) [Escala Oxford]
Grupo 1	OSDI 1 Normal <12, + Osmolaridad < 308 mOsm/l y TFBUT ≥ 10 s	2 (1-2)	2 (2-3)	2 (2-2,5)	0 (0-1)
Grupo 2A	OSDI 2 Leve [12,22) + Osmolaridad ≥ 308 mOsm/l y/o TFBUT < 10 s	2 (2-2)	3 (2-3)	3 (2-3)	0 (0-1)
Grupo 2B	OSDI 3 Moderado [22,32) + Osmolaridad ≥ 308 mOsm/l y/o TFBUT < 10 s	2 (2-2)	3 (2-3)	3 (2-3)	1 (1-2)
Grupo 2C	OSDI 4 Severo [32,100) + Osmolaridad ≥ 308 mOsm/l y/o TFBUT < 10 s	3 (2-3)	3 (2-3)	2 (2-3)	1 (1-2)
Análisis de las diferencias		p = 0,007	p = 0,047	p = 0,024	p = 0,010

5.3.2.1 Diferencias en MGLA entre grupos

Se encontraron diferencias significativas en los valores de MGLA entre los grupos, tanto para el MGLA (Meiboscale) (Test de Kruskal-Wallis, p = 0,007, Tabla 31) como para el MGLA (% de pérdida de GM) (Test de Kruskal-Wallis, p = 0,002, Tabla 31).

Los análisis por pares para la MGLA mostraron diferencias significativas entre el Grupo 1 y el Grupo 2C (Test U de Mann-Whitney, p = 0,001, Tabla 32); además, también se encontraron diferencias significativas al enfrentar el Grupo 2C con el Grupo 2A (Test U de Mann-Whitney, p = 0,028, Tabla 32) y el Grupo 2B (Test U de Mann-Whitney, p = 0,049, Tabla 32). Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas enfrentando el Grupo 1 contra el Grupo 2A o el Grupo 2B (Test U de Mann-Whitney, ambos p ≥ 0,073, Tabla 32).

Tabla 32 - Diferencias de MGLA entre grupos mediante el test U de Mann-Whitney. MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio.

MGLA [Meiboscale]	Grupo 1	Grupo 2A	Grupo 2B
Grupo 2A	p = 0,217		
Grupo 2B	p = 0,073	p = 0,695	
Grupo 2C	p = 0,001	p = 0,028	p = 0,049

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.3.2.2 Diferencias en hiperemia conjuntival entre grupos

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos para los valores de hiperemia conjuntival, tanto para la zona nasal (Test de Kruskal-Wallis, p = 0,047, Tabla 31) como para la zona temporal (Test de Kruskal-Wallis, p = 0,024, Tabla 31). Además, las diferencias por pares mostraron valores significativos cuando se enfrentaron el Grupo 1 frente al Grupo 2A, Grupo 2B y Grupo 2C (Test U de Mann-Whitney, todos p ≤ 0,044, Tabla 33). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas cuando se enfrentaron el Grupo 2A con el Grupo 2B o el Grupo 2C, ni cuando se enfrentaron el Grupo 2B con el Grupo 2C (Test U de Mann-Whitney, todos p ≥ 0,077, Tabla 33).

Tabla 33 - Diferencias de hiperemia conjuntival nasal entre grupos mediante el test U de Mann-Whitney. BHIV: Brien Holden Vision Institute.

Hiperemia conjuntival nasal [BHVI]	Grupo 1	Grupo 2A	Grupo 2B
Grupo 2A	p = 0,011		
Grupo 2B	p = 0,044	p = 0,383	
Grupo 2C	p = 0,034	p = 0,577	p = 0,723

Tabla 34 - Diferencias de hiperemia conjuntival temporal entre grupos mediante el test U de Mann-Whitney. BHIV: Brien Holden Vision Institute.

Hiperemia conjuntival temporal [BHVI]	Grupo 1	Grupo 2A	Grupo 2B
Grupo 2A	p = 0,004		
Grupo 2B	p = 0,022	p = 0,077	
Grupo 2C	p = 0,041	p = 0,342	p = 0,389

5.3.2.3 Diferencias en la tinción corneal entre grupos

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos para los valores de tinción corneal (Test de Kruskal-Wallis, p = 0,010, Tabla 31). En el análisis de diferencias pareadas se encontraron valores significativos cuando se enfrentaron el Grupo 1 con el Grupo 2B o el Grupo 2C (Test U de Mann-Whitney, ambos p ≤ 0,013, Tabla 35). También se encontraron diferencias significativas cuando se enfrentó al Grupo 2A contra el Grupo 2B y el Grupo 2C (Test U de Mann-Whitney, ambos p ≤ 0,041, Tabla 35). Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas cuando se enfrentó el Grupo 1 al Grupo 2A, ni cuando se enfrentó el Grupo 2B al Grupo 2C (Test U de Mann-Whitney, ambos p ≥ 0,339, Tabla 35).

Tabla 35 - Diferencias de tinción corneal entre grupos mediante el test U de Mann-Whitney.

Tinción corneal [Oxford]	Grupo 1	Grupo 2A	Grupo 2B
Grupo 2A	p = 0,339		
Grupo 2B	p = 0,003	p = 0,041	
Grupo 2C	p = 0,013	p = 0,019	p = 0,572

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.4 Estudio 4 - Análisis de la calidad de la secreción de las glándulas de meibomio y su asociación con sintomatología, uso de video dispositivos digitales, alteraciones del borde libre palpebral y parámetros de la superficie ocular en estudiantes universitarios durante la COVID-19

Los valores demográficos de los 120 sujetos reclutados para el estudio 4 se muestran en la Tabla 36. Además, la Tabla 37 muestra los estadísticos descriptivos. En ambas tablas, los parámetros de la muestra que no seguían una distribución normal se muestran según la mediana y los rangos intercuartil [mostrados como Mediana (RIQ)]; los parámetros que seguían una distribución normal se representan según la media y la DE.

Tabla 36 - Valores demográficos de la muestra trabajada en el estudio 4. MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales.

Parámetro de estudio	Valor (n)	
n	120	
Sexo (% Mujeres)	88 (73,3%)	
Categoría OSDI (% total)	Grado 1	52 (43,3%)
	Grado 2	36 (30%)
	Grado 3	29 (16,7%)
	Grado 4	12 (10%)
Horas VDTs (% total)	Grupo < 6 horas/día	40 (33,33%)
	Grupo entre 6 – 8 horas/día	40 (33,33%)
	Grupo > 8 horas/día	40 (33,33%)
Irregularidad del borde libre (% total)	Grado 0	100 (83,3%)
	Grado 1	20 (16,7%)
Hiperemia del borde libre (% total)	Grado 0	41 (34,2%)
	Grado 1	43 (35,8%)
	Grado 2	30 (25%)
	Grado 3	6 (5%)
Taponamiento de los orificios de las GM (% total)	Grado 0	80 (66,7%)
	Grado 1	30 (25%)
	Grado 2	6 (5%)
	Grado 3	4 (3,3%)
Calidad de la secreción de las GM (% total)	Grado 0	63 (52,5%)
	Grado 1	46 (38,3%)
	Grado 2	7 (5,8%)
	Grado 3	4 (3,3%)
Categoría MGLA (% total)	Grado 1	19 (15,8%)
	Grado 2	76 (63,3%)
	Grado 3	22 (18,3%)
	Grado 4	3 (2,5%)
Hiperemia conjuntival nasal (% total)	Grado 1	13 (10,8%)
	Grado 2	67 (55,8%)
	Grado 3	37 (30,8%)
	Grado 4	3 (2,5%)
Hiperemia conjuntival temporal (% total)	Grado 1	20 (16,7%)
	Grado 2	69 (57,5%)
	Grado 3	22 (18,3%)
	Grado 4	3 (2,5%)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 37 – Estadísticos descriptivos de la muestra trabajada en el estudio 4. DE: Desviación Estándar; GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; RIQ: Rango Intercuartil; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales.

Parámetro de estudio	Valor
Edad (Media ± DE) [años]	22,50 ± 2,32
Puntuación OSDI (Mediana (RIQ))	14,32 (8,33 – 22,86)
Categoría OSDI (Mediana (RIQ))	2 (1 – 3)
Horas de VDTs	2 (1 – 3)
Meibometría (Media ± DE) [MU]	283,88 ± 128,35
Irregularidad del borde libre (Mediana (RIQ))	0 (0 – 0)
Taponamiento de los orificios de las GM (Mediana (RIQ))	0 (0 – 1)
Calidad de la secreción de las GM (Mediana (RIQ))	0 (0 – 1)
Categoría MGLA (Mediana (RIQ))	2 (2 – 2)
Hiperemia de la conjuntiva nasal	2 (2 – 3)
Hiperemia de la conjuntiva temporal	2 (2 – 3)

5.4.1 Correlaciones entre los parámetros estudiados

La tabla de correlaciones (Tabla 44) se muestra como Anexo VII: Tabla de correlaciones Estudio 4. La prueba de Rho de Spearman encontró correlaciones positivas estadísticamente significativas entre el OSDI y el tiempo de uso de VDTs (Rho de Spearman, r = 0,235, p = 0,010, Tabla 44) y la hiperemia del borde libre (r = 0,257; p = 0,005). Se encontraron correlaciones significativas entre la calidad de la secreción de las GM y la hiperemia del borde libre (Rho de Spearman, r = 0,217, p = 0,017, Tabla 44), el taponamiento de los orificios de las GM (Rho de Spearman, r = 0,372, p < 0,001, Tabla 44), la hiperemia de la conjuntiva nasal (Rho de Spearman, r = 0,186, p = 0,042, Tabla 44), la hiperemia de la conjuntiva temporal (Rho de Spearman, r = 0,217, p = 0,017, Tabla 44) y la MGLA (Rho de Spearman, r = 0,187, p = 0,041, Tabla 44). También se encontraron correlaciones entre la irregularidad del borde libre y la hiperemia del borde libre (Rho de Spearman, r = 0,287, p = 0,001, Tabla 44) y el taponamiento de los orificios de las GM (Rho de Spearman, r = 0,248, p = 0,006, Tabla 44). Por último, el taponamiento de los orificios de las GM mostró una correlación significativa con la hiperemia de la conjuntiva nasal (Rho de Spearman, r = 0,314, p < 0,001, Tabla 44) y con la hiperemia de la conjuntiva temporal (Rho de Spearman, r = 0,383, p < 0,001, Tabla 44).

5.4.2 Asociación entre la sintomatología de EOS y los parámetros de estudio

La regresión múltiple mostró que la sintomatología de EOS estaba asociada significativamente con valores más elevados de horas de uso de VDTs (Regresión Múltiple, coeficiente B = 0,316, p = 0,007, Tabla 38) y valores elevados de hiperemia del borde libre (Regresión Múltiple, coeficiente B = 0,434, p ≤ 0,001, Tabla 38). No se encontró asociación entre la sintomatología de EOS con ningún otro parámetro estudiado (Tabla 38).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 38 - Análisis por regresión múltiple realizado para la sintomatología de EOS (OSDI) como variable dependiente y los parámetros de estudio como covariables. Análisis ajustado para edad y sexo. DE: Desviación Estándar; EOS: Enfermedad de Ojo Seco; GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales.

	Coeficientes		Coeficientes estandarizados	T	p
	B	DE	ß		
Constante	-0,518	1,277	-	-0,406	0,686
Edad	0,034	0,044	0,078	0,766	0,446
Sexo	0,434	0,236	0,192	1,835	0,069
Horas de uso de VDTs	0,316	0,114	0,258	2,765	0,007
Meibometría	-0,001	0,001	-0,132	-1,415	0,160
Irregularidad del borde libre	-0,236	0,260	-0,088	-0,905	0,367
Hiperemia del borde libre	0,434	0,119	0,387	3,665	<0,001
Taponamiento de los orificios de las GM	-0,109	0,151	-0,081	-0,723	0,471
Calidad de la secreción de las GM	-0,144	0,139	-0,107	-1,029	0,306
Hiperemia conjuntival nasal	0,170	0,153	0,115	1,111	0,269
Hiperemia conjuntival temporal	0,183	0,158	0,125	1,156	0,250
MGLA	0,001	0,143	<0,001	0,004	0,997

5.4.3 Asociación entre el sexo y los parámetros estudiados

La Tabla 39 muestra la asociación entre el sexo y los parámetros estudiados, donde se encontró que la muestra de sexo femenino estaba estadísticamente asociada con la hiperemia del borde libre (Test exacto de Fisher, $p < 0,001$, Tabla 39), el MGLA (Test exacto de Fisher, $p = 0,015$, Tabla 39) y la hiperemia conjuntival temporal (Test exacto de Fisher, $p = 0,006$, Tabla 39). No se encontró relación estadísticamente significativa de ningún otro parámetro estudiado con el sexo femenino o masculino.

Tabla 39 – Distribución de la muestra en base al sexo y a todas las categorías de los parámetros estudiados. GM: Glándulas de meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales.

			Sexo		Total	p
			Masculino	Femenino		
OSDI		Grado 1	14	38	52	0,904
		Grado 2	10	26	36	
		Grado 3	6	24	20	
		Grado 4	2	10	12	
Horas de uso de VDTs		Grado 1	12	28	40	0,536
		Grado 2	12	28	40	
		Grado 3	8	32	40	
Anormalidades del borde libre	Irregularidad	Grado 0	26	74	100	0,783
		Grado 1	6	14	20	
		Grado 2	0	0	0	
	Hiperemia	Grado 0	8	31	41	<0,001
		Grado 1	7	36	43	
		Grado 2	11	19	30	
		Grado 3	6	0	6	
	Taponamiento de los orificios de las GM	Grado 0	20	60	80	0,077
		Grado 1	9	21	30	
		Grado 2	0	6	6	
		Grado 3	3	1	4	
Calidad de la secreción de las GM		Grado 0	16	47	63	0,435
		Grado 1	11	35	46	
		Grado 2	3	4	7	
		Grado 3	2	2	4	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

MGLA	Grado 1	3	16	19	0,015
	Grado 2	23	53	76	
	Grado 3	3	19	22	
	Grado 4	3	0	3	
Hiperemia conjuntival nasal	Grado 1	1	12	13	0,014
	Grado 2	20	47	67	
	Grado 3	8	29	37	
	Grado 4	3	0	3	
Hiperemia conjuntival temporal	Grado 1	1	19	20	0,006
	Grado 2	18	51	69	
	Grado 3	11	18	29	
	Grado 4	2	0	2	

5.4.4 Asociación y diferencias entre la calidad de la secreción de las GM y los parámetros estudiados

Los estadísticos descriptivos para los valores de meibometría en función de cada grado de calidad de secreción de las GM se muestran en la Tabla 40.

Tabla 40 - Descriptivos de los valores de meibometría en función de los grados de calidad de secreción de las GM. GM: Glándulas de Meibomio; MU: Meibometer Units o Unidades meibométricas.

Grado de calidad de secreción de las GM	Valor de meibometría
Grado 0	299,83 ± 131,48 [MU]
Grado 1	280,93 ± 125,12 [MU]
Grado 2	203,81 ± 123,34 [MU]
Grado 3	206,83 ± 51,38 [MU]

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de meibometría según los grados de calidad de la secreción de las GM (Test de Kruskal-Wallis, $p = 0,125$). Además, tampoco se obtuvieron diferencias cuando se agrupó la muestra de forma pareada (Test U de Mann-Whitney, todos $p \geq 0,055$).

La relación entre la calidad de la secreción de las GM y OSDI, horas de uso de VDTs, anormalidades del borde libre, hiperemia conjuntival y MGLA se analizó mediante tablas de contingencia (Tabla 41) y el test exacto de Fisher. La Figura 52 representa gráficamente la distribución de la muestra estudiada.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 41 - Distribución de la calidad de secreción de las GM en todas las categorías de los parámetros estudiados. Valores de p determinados por el test exacto de Fisher. GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular surface disease index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales.

			Calidad de la secreción de las GM				Total	p
			Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4		
OSDI		Grado 1	31	17	3	1	52	0,238
		Grado 2	15	16	2	3	36	
		Grado 3	13	5	2	0	20	
		Grado 4	4	8	0	0	12	
Horas de uso de VDTs		Grado 1	25	13	2	0	40	0,392
		Grado 2	17	19	3	1	40	
		Grado 3	21	14	2	3	40	
Anormalidades del borde libre	Irregularidad	Grado 0	55	38	4	3	100	0.139
		Grado 1	8	8	3	1	20	
		Grado 2	0	0	0	0	0	
	Hiperemia	Grado 0	24	16	1	0	41	0.027
		Grado 1	25	15	2	1	43	
		Grado 2	14	11	2	3	30	
		Grado 3	0	4	2	0	6	
	Taponamiento de los orificios de las GM	Grado 0	51	26	2	1	80	<0.001
		Grado 1	10	16	4	0	30	
		Grado 2	2	3	0	1	6	
		Grado 3	0	1	1	2	4	
MGLA		Grado 1	12	6	1	0	19	0,013
		Grado 2	41	30	3	2	76	
		Grado 3	10	10	2	0	22	
		Grado 4	0	0	1	2	3	
Hiperemia conjuntival nasal		Grado 1	8	5	0	0	13	0,023
		Grado 2	39	21	5	2	67	
		Grado 3	16	19	0	2	37	
		Grado 4	0	1	2	0	3	
Hiperemia conjuntival temporal		Grado 1	12	8	0	0	20	0,039
		Grado 2	40	23	4	2	69	
		Grado 3	11	15	2	1	29	
		Grado 4	0	0	1	1	2	

No se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la calidad de secreción de las GM con el OSDI (Test exacto de Fisher, p = 0,238, Tabla 41), con las horas de uso de VDTs (Test exacto de Fisher, p = 0,392, Tabla 41), ni con la irregularidad del borde libre (Test exacto de Fisher, p = 0,139, Tabla 41). Sin embargo, sí se encontró relación de la calidad de la secreción de las GM con la hiperemia del borde libre (Test exacto de Fisher, p = 0,027, Tabla 41), el taponamiento de las GM (Test exacto de Fisher, p < 0,001, Tabla 41), la hiperemia conjuntival nasal (Test exacto de Fisher, p = 0,023, Tabla 41), la hiperemia conjuntival temporal (Test exacto de Fisher, p = 0,039, Tabla 41) y el MGLA (Test exacto de Fisher, p = 0,013, Tabla 41); cuando estos parámetros variaban, la calidad de la secreción de las GM variaba también.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

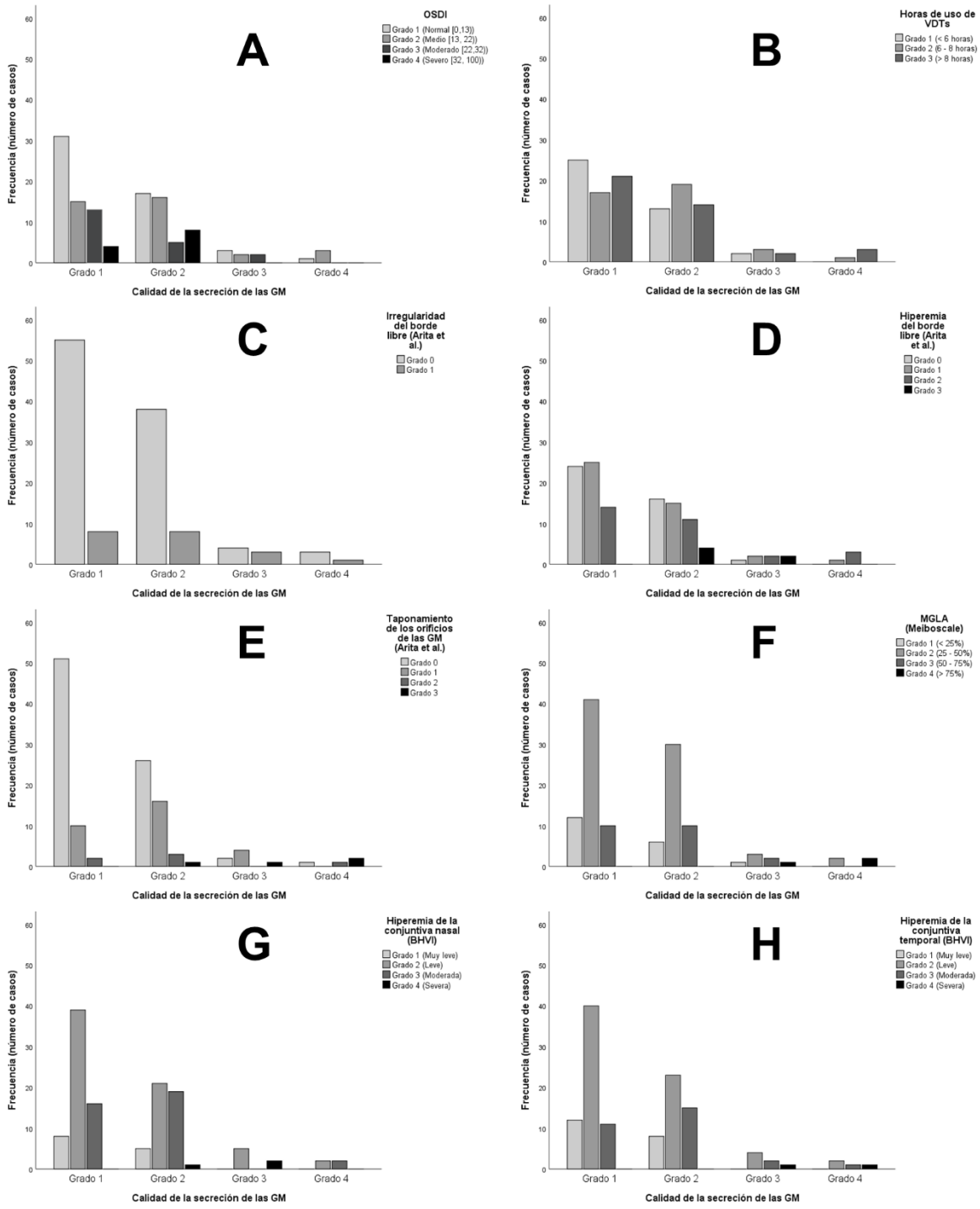


Figura 52 - Gráficos de las frecuencias de los diferentes parámetros de estudio en base a la distribución de la muestra según la calidad de secreción de las GM. BHVI: Brien Holden Vision Institute; GM: Glándulas de meibomio;OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales.

El análisis por regresión múltiple mostró que la calidad de la secreción de las GM estaba asociada significativamente con los valores altos de taponamiento de los orificios de las GM (Regresión Múltiple, coeficiente B = 0,295, p = 0,004, Tabla 42) y con los valores bajos de meibometría (Regresión Múltiple, coeficiente B = -0,001, p = 0,029, Tabla 42). Ninguno de los otros parámetros estudiados mostró asociación significativa con la calidad de secreción de las GM (Tabla 42).

Tabla 42 - Análisis por regresión múltiple realizado para la calidad de la secreción de las GM como variable dependiente y los parámetros de estudio como covariables. Análisis ajustado para edad y sexo. DE: Desviación estándar; GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales.

	Coeficientes		Coeficientes estandarizados	T	p
	B	DE	ß		
Constante	-0,140	0,878	-	-0,159	0,874
Edad	-0,004	0,030	-0,012	-0,129	0,898
Sexo	0,041	0,165	0,025	0,251	0,802
OSDI	-0,068	0,066	-0,091	-1,029	0,306
Horas de uso de VDTs	0,103	0,081	0,112	1,273	0,206
Meibometría	-0,001	<0,001	-0,188	-2,217	0,029
Irregularidad del borde libre	-0,076	0,179	-0,038	-0,424	0,672
Hiperemia del borde libre	0,147	0,085	0,175	1,725	0,087
Taponamiento de los orificios de las GM	0,295	0,100	0,292	2,948	0,004
Hiperemia conjuntival nasal	0,066	0,106	0,060	0,629	0,531
Hiperemia conjuntival temporal	0,140	0,109	0,128	1,288	0,200
MGLA	0,155	0,097	0,137	1,600	0,113

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6 DISCUSIÓN

La EOS es un reconocido problema de salud pública en aumento que está afectando a aproximadamente 5 millones de españoles,[29] siendo uno de los principales motivos de consulta de la población a los profesionales de la visión. La calidad de vida de los pacientes con EOS se ve disminuida en gran medida por el dolor y los síntomas asociados a la irritación ocular, que afectan a su bienestar físico, social y psicológico, llegando a alterar la productividad en su trabajo por tener un gran impacto sobre actividades básicas del día a día como la lectura, conducción o uso de dispositivos digitales, entre otros.[191] La recolocación de puestos de trabajo que ha provocado la tercera revolución industrial da lugar a que los trabajadores pasen periodos de 8 o incluso más horas delante de una pantalla. A pesar de que los casos de EOS se detectan principalmente en mayores de 55 años, los nuevos hábitos de trabajo y sociales están dando lugar a la aparición de pacientes con sintomatología de sequedad ocular cada vez más jóvenes.

El principal problema que plantea la EOS es su carácter multifactorial,[31] ya que esto complica la investigación sobre la materia en todos sus aspectos: desde su origen, diagnóstico y evolución hasta su tratamiento, ya que influyen un gran número de posibles factores causales y/o desencadenantes.

Es por ello por lo que la presente tesis pretendió abordar esta condición ahondando en múltiples objetivos: desde actualizar las técnicas diagnósticas necesarias, estudiar los posibles factores de riesgo implicados en el desarrollo de la EOS, hasta valorar los signos y síntomas en pacientes con OSE. Los conceptos aquí desarrollados podrán ser utilizados por profesionales de distintos ámbitos de la salud, en centros de atención primaria o de atención especializada, permitiendo reducir los costes económicos, sociales y psicológicos ante un diagnóstico más sencillo, un conocimiento mayor de cómo abordar los puntos principales objeto de seguimiento durante esta enfermedad crónica, y especialmente ante las posibilidades de una mayor personalización en tratamientos y manejos.

6.1 Estudio transversal de factores de riesgo modificables y no modificables en los diferentes estadios de ojo seco

La EOS es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que puede estar desencadenada por factores de riesgo modificables y no modificables, por lo que es importante detectar los posibles factores de riesgo con intención de mejorar el bienestar general de quienes la sufren.[29,191] El DEWS II propone que se puede identificar la EOS en diferentes estadios, que pueden desarrollarse con o sin sintomatología y con o sin signos en

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

sus múltiples combinaciones, siendo los estadios evaluados los siguientes: “EOS Preclínico”, “Predisposición a EOS” y “EOS”.[31]

El presente estudio epidemiológico analizó los datos de una población formada por 400 sujetos que fueron citados para una revisión de la superficie ocular, los cuales se enmarcaron en uno de los tres posibles estadios de EOS. Es por ello por lo que se analizaron signos y síntomas, no solo la sintomatología como ocurre en investigaciones previas.[69,231-233] El objetivo principal del presente estudio fue establecer la posible relación existente entre un grupo de factores de riesgo de EOS no modificables (artritis reumatoide, enfermedad tiroidea e hipertensión arterial) y modificables (el uso de antihistamínicos, el uso de diuréticos y el uso de tranquilizantes (antidepresivos y ansiolíticos) con los estadios de la EOS.[29]

En primer lugar, cuando se compara el grupo de sujetos sanos con el grupo de “EOS Preclínico”, no se encontró un OR relevante para ninguno de los factores de riesgo estudiados. Esto se puede deber a la propia definición del grupo de “EOS Preclínico”, ya que este grupo sólo se diferencia del grupo de sujetos sanos en que presenta sintomatología compatible con EOS (OSDI ≥ 13). Esta diferencia podría estar generada por otros factores externos, asociados al ritmo de vida que se lleva actualmente, como puede ser la sobre exposición a los VDTs.[31,234] Actualmente se usan ordenadores y smartphones como herramientas principales para muchos trabajos, además de estar implicados en tareas de ocio. En cierto modo, para una mayor comprensión del grupo de “EOS Preclínico”, sería interesante cuantificar el número de horas de uso de VDTs. Por otro lado, los sujetos que padecen dolor neuropático y que asistieron al examen de la superficie ocular, los cuales no presentaron signos específicos de EOS pero sí sintomatología compatible con la enfermedad, pudieron ser incluidos erróneamente en el grupo de “EOS Preclínico” a pesar de que estos deben recibir un manejo diferente al de un estadio inicial de EOS.[31] El dolor neuropático es una condición que se define como lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial, la cual engloba diferentes patologías subyacentes como son la neuropatía diabética, la neuralgia post-herpética o dolor crónico tras cirugías que abordan daño a nivel nervioso.[235] También existen otras condiciones o síndromes relacionados con dolor neuropático, pero cuyo origen fisiopatológico no está del todo claro, como pueden ser el dolor fácil atípico, la fatiga crónica, el colon irritable, la cistitis intersticial o la fibromialgia.[235] Algunos pacientes que manifiestan sintomatología de sequedad ocular se refieren a esta como de carácter “doloroso”; sin embargo, otros la refieren como de “malestar”.[107] Es por ello que los cuestionarios de sintomatología de sequedad ocular suelen incluir entre sus preguntas algunas relativas al síntoma de dolor, siendo muy complicado discernir entre dolor ocular y sensación de sequedad. Al mismo nivel de sintomatología, se han identificado pacientes que presentan EOS y una patología que cursa con dolor crónico no ocular donde los signos de alteración de la superficie ocular son menos graves que en pacientes que únicamente padecen EOS.[236] Además, teniendo en cuenta que existían participantes que consumían antihistamínicos, los cuales podían alterar los resultados, se reanalizaron los datos excluyendo a estos sujetos. Sin embargo, los resultados obtenidos no consideran a ningún factor de riesgo de padecer EOS como estadísticamente significativo.

A la hora de comparar el grupo de sujetos sanos con el grupo de “Predisposición a EOS”, sólo los sujetos que padecían hipertensión arterial presentaban mayor riesgo de ser incluidos en el grupo patológico, con un OR de 8,28 (95% IC 1,06 – 64,70). La posibilidad de que la hipertensión arterial sea un factor de riesgo de EOS se corrobora cuando se compara el grupo de sujetos sanos y el grupo de “EOS”, obteniendo un OR de 16,53 (95% 2,24 – 122,21), el cual indica que un paciente con hipertensión arterial tiene 16,53 veces más probabilidades de desarrollar EOS.[75,237] Estos hallazgos están en concordancia con los obtenidos por

investigaciones similares.[65,75,237] Sin embargo, Yu et al.[238] no encontraron ninguna asociación entre la hipertensión arterial y la presencia EOS con signos de mayor severidad, al contrario de presente estudio. Por otro lado, el análisis mediante regresión logística multivariable no mostró resultados estadísticamente significativos, por lo que los autores consideran que es necesaria una mayor investigación en la implicación de dicho factor de riesgo. La hipertensión arterial es una alteración donde la presión sanguínea es superior a la presión normal, lo cual implica otra serie de problemas de salud, como problemas cardíacos, problemas cardiovasculares o infarto.[239] Al igual que ocurre con la EOS, los problemas cardiovasculares están más relacionados a sujetos adultos o ancianos.[240] La comorbilidad de ambas condiciones debido al mal funcionamiento o necrosis de los tejidos de los diferentes órganos del cuerpo humano, además del envejecimiento fisiológico, pueden ser los responsables de los hallazgos obtenidos en el presente estudio así como de los hallazgos previos.[65,75,237,239]

Cuando se analiza el consumo de antihistamínicos, el test exacto de Fisher y la V de Cramer mostraron que existe variabilidad en la distribución de la muestra entre el grupo de sujetos sanos y el grupo de "Predisposición a EOS", además de existir correlación entre la presencia o ausencia de ambos estadios. A pesar de obtener esta relación, el valor de OR muestra que no existe asociación del consumo de antihistamínicos, por lo que no puede ser considerado un factor predisponente a pertenecer a algún estadio de EOS (OR de 0,51, 95% IC 0,13 – 2,02). Existe cierta controversia en este hallazgo, ya que el consumo de antihistamínicos podría llegar a ser factor protector frente al grupo de "Predisposición a EOS". Es habitual la prescripción de antihistamínicos por parte de los profesionales de la salud para el tratamiento de rinitis alérgica, la cual suele ir acompañada de conjuntivitis alérgica.[241,242] Con todo, estudios previos han identificado la disminución del TFBUT y el aumento de las tinciones conjuntivales tras el consumo de antihistamínicos, debido a la disminución de la producción de los componentes acuosos y mucínicos de la película lagrimal por parte de la glándula lagrimal y las células caliciformes.[242] Estas observaciones llevan a hipotetizar la posibilidad de que el consumo de antihistamínicos pueda ser un factor de confusión, ya que esto solo ocurre cuando se enfrenta el grupo de sujetos santos frente al grupo de "Predisposición a EOS", lo cual no sucede cuando se enfrentan el grupo de sujetos sanos frente al grupo de "EOS", como se manifiesta en investigaciones previas.[57,59] Hay que añadir que, al igual que sucedía con el grupo de "EOS Preclínico", donde podían estar incluidos erróneamente sujetos con dolor neuropático; también pueden haberse incluido sujetos con condiciones neurotróficas en el grupo de "Predisposición a EOS".[31] Los sujetos que sufren de condiciones neurotróficas, como la queratopatía neurotrófica, muestran grandes signos de alteración de la superficie ocular sin apenas referir sintomatología de sequedad o malestar ocular. Esto se debe a la disminución o ausencia de sensibilidad corneal, alteración de la regeneración corneal y disminución de la secreción lagrimal refleja.[243] Con todo, al realizar de nuevo el análisis reclasificando a los sujetos que consumen antihistamínicos, no se encontró con la regresión logística univariada y multivariable que este factor pudiera influir en los otros, obteniendo resultados similares al análisis inicial.

Las enfermedades tiroideas y el consumo de tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos) mostraron su influencia como factor de riesgo de padecer EOS al ser analizados mediante regresión logística univariada, pero solo la enfermedad tiroidea resultó ser un factor de riesgo de EOS cuando se analizó la muestra mediante regresión logística multivariable. Los problemas tiroideos son alteraciones endocrinas muy prevalentes en la población y afectan a múltiples órganos del cuerpo humano; además, es una complicación endocrina muy frecuente durante el embarazo y es la alteración endocrina más habitual en bebés y

niños.[244,245] Como se observó en el presente estudio, las enfermedades tiroideas no parecen comportarse como factor de riesgo no modificable para los grupos de "EOS Preclínico" o "Predisposición a EOS", mientras que sí son factor de riesgo para el grupo de "EOS" con valores de OR de 5,88 (95% IC 1,37 – 25,19) obtenidos mediante regresión logística univariada y valores de OR de 5,60 (95% IC 1,29 – 24,36) obtenidos mediante regresión logística multivariable. A su vez, al reclasificar a los pacientes que consumían antihistamínicos y reanalizar los datos, los resultados volvieron a mostrar que las enfermedades tiroideas se comportaban como factores de riesgo de EOS, con valores de OR 4,65 (95% IC 1,08 – 20,04) obtenidos mediante regresión logística univariada y valores de OR 4,53 (95% IC 1,04 – 19,73) obtenidos mediante regresión logística multivariable. Galor et al.[237] también identificaron las enfermedades tiroideas como factor de riesgo de padecer EOS. Estos resultados parecen indicar que las enfermedades tiroideas juegan un papel en la cronificación de la enfermedad durante estadios más avanzados de la EOS y no en los estadios iniciales de la patología.[238,246] El desarrollo de la EOS está influenciado por las hormonas tiroideas, por lo que el sexo es considerado factor de riesgo de la enfermedad.[247] También hay que tener en cuenta que el sexo femenino es uno de los factores de riesgo de padecer las enfermedades tiroideas.[85,248]

Los fármacos categorizados como tranquilizantes incluyen a los grupos de antidepresivos y ansiolíticos, fármacos cuya prescripción está en auge en los últimos años, ya que están indicados para la prevención y tratamiento de enfermedades mentales como la depresión.[249] Muchos de estos fármacos son agentes antimuscarínicos que disminuyen la secreción acuosa y mucínica, provocando la alteración de la estabilidad de la película lagrimal.[242] Los antidepresivos también se usan para el tratamiento de la ansiedad.[250] Es ello que en el presente estudio se decidió englobar ambos fármacos en el grupo de tranquilizantes, teniendo en cuenta que al no estudiar ambos fármacos por separado podría ser una limitación del estudio. En las revisiones rutinarias, los sujetos suelen conocer sus alteraciones, pero no siempre saben su tratamiento farmacológico específico. A la par de las observaciones obtenidas por otros investigadores, el presente estudio corrobora que el uso de tranquilizantes puede ser un factor de riesgo de EOS.[75,237] En 2021, García-Marqués et al.[73] obtuvieron resultados similares a los presentados aquí, donde el análisis de regresión logística univariada mostró la implicación del consumo de fármacos tranquilizantes como factor de riesgo de EOS. Sin embargo, el análisis de regresión logística multivariable no encontró resultados estadísticamente significativos que relacionaran el consumo de tranquilizantes como factor de riesgo de EOS.

Una de las principales limitaciones del presente estudio es que la frecuencia de factores de riesgo como la artritis reumatoide o el uso de diuréticos no son lo suficientemente representativos para cada condición; de hecho, no mostraron OR relevantes para ser considerados como posibles factores de riesgo de EOS. En futuros estudios se debería reclutar una muestra más representativa de sujetos con artritis reumatoide y de sujetos a tratamiento con diuréticos. Además, un estudio anterior ha encontrado relación entre pacientes con EOS severa y la presencia de artritis reumatoides, sin la necesidad de presentar Síndrome de Sjögren secundario; por lo que esta relación refuerza la necesidad de mayor investigación en la posible implicación de la artritis reumatoide como factor de riesgo de EOS.[251] Otra limitación es la posible clasificación errónea de sujetos con condiciones neurotróficas y dolor neuropático incluidos en los grupos de "EOS Preclínico" y "Predisposición a EOS", lo que puede alterar los resultados en los factores de riesgo de dichos grupos.

Futuras investigaciones en la prevalencia de la EOS podrían abordar la implicación de posibles factores de riesgo relacionados con los hábitos de la sociedad actual, como puede ser el uso excesivo de VDTs o profundizar en factores como son el tabaquismo o el alcohol en la

sociedad española,[252] siendo estas las drogas más consumidas y que generan los mayores problemas de salud pública en España.[252-254] Abordar estos hábitos y su relación con la EOS, así como si existe relación directa con algún subtipo de EOS (OSE o OSDA), pueden ser nuevas líneas de investigación necesarias para profundizar en el conocimiento de la enfermedad.

En resumen, la presente investigación estudió la posible asociación entre tres factores de riesgo no modificables y tres modificables con los tres estadios de la EOS propuesto por el DEWS II. Ningún factor de riesgo estuvo relacionado con el grupo de "EOS Preclínico", la hipertensión arterial mostró implicación con el grupo de "Predisposición a EOS" y el grupo de EOS; y los sujetos con enfermedades tiroideas o que consumían fármacos tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos) mostraron mayor probabilidad de desarrollar EOS cuando se analizan los datos mediante regresión logística univariada. Al realizarse de nuevo el análisis de la muestra clasificando a los sujetos que consumían antihistamínicos como sintomáticos, no se encontró ningún factor de riesgo relacionado con el grupo de "EOS Pre-clínico" ni con el grupo de "Predisposición a EOS"; pero si se identificó que las enfermedades tiroideas eran factor de riesgo de grupo de "EOS", tanto para los resultados mediante regresión logística univariada como multivariable.

6.2 ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN INTERSEMANA DE LA MEIBOMETRÍA Y EL TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL EN SUJETOS SANOS

La EOS y la DGM son condiciones que reducen la calidad de vida de los sujetos que las padecen, por lo que un diagnóstico precoz y un manejo adecuado puede influenciar en la mejora de la salud del paciente.[33] La pérdida de la homeostasis de la superficie ocular puede estar desencadenada por una película lagrimal inestable, generando una serie de síntomas de sequedad ocular, por lo que pruebas como la meibometría, TFBUT y MBI son importantes a la hora de categorizar la estabilidad de la película lagrimal. Actualmente aún no se han establecido con claridad si existen variaciones diurnas en los diferentes parámetros responsables de la estabilidad de la película lagrimal. Con todo, existen diversas publicaciones que corroboran que ciertas variables oculares y de la película lagrimal fluctúan a lo largo del día, como la presión intraocular, la sensibilidad corneal y el pH, la estabilidad y menisco lagrimal.[30,223,255-259] La variabilidad diurna existente debería tenerse en cuenta a la hora de realizar la medida de cualquier parámetro ocular, llegando a influenciar en el diagnóstico adecuado. La

Tabla 43 muestra una relación de artículos donde se emplea la técnica de meibometría y permite observar la variabilidad presente en dicha medida entre las diferentes publicaciones. El presente estudio analizó la variación intersemana de los parámetros de miebometría, TFBUT y MBI. No se encontró que alguno de estos tres parámetros presente cambios en sus resultados medidos con una semana de diferencia en sujetos sanos.

La técnica de meibometría recoge en su tira mate sintética el meibum secretado por las GM al reservorio del borde libre, pudiendo cuantificar la cantidad de lípido disponible en dicho reservorio y recogido por la tira. La meibometría puede ser una técnica interesante, ya que el meibum es el principal componente de la capa lipídica de la película lagrimal.[31,156] La disminución del espesor de la capa lipídica puede generar una película lagrimal inestable provocando una alta variabilidad en los valores de TFBUT. La realización de ambas técnicas en conjunto, meibometría y TFBUT, puede aportar información importante acerca del estado de la película lagrimal, ayudando al diagnóstico y categorización de una posible DGM o de un EOS de carácter evaporativo.[31,33,156] Investigaciones relacionadas con la secreción del meibum

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

y la estabilidad de la película lagrimal suelen enfocarse en la metodología y la efectividad diagnóstica de los procedimientos, por lo que no existen numerosas publicaciones a cerca de las variaciones en el tiempo de estos parámetros. La categorización de la posible variación diurna e intersemanal de parámetros como la secreción meibomiana y la estabilidad de la película lagrimal puede ayudar a minimizar los errores diagnósticos causados por valores mal interpretados a causa de la posible variación temporal.

El origen multifactorial de la EOS y de la DMG complica mucho el adecuado diagnóstico de ambas condiciones. Esto provoca que los clínicos tengan que emplear una larga batería de pruebas. Se han propuesto una gran cantidad de pruebas que pretenden evaluar la funcionalidad e integridad de las GM, como pueden ser la expresión de las GM, la meiboscopía, la meibografía, la meibometría y la microscopía confocal.[156,158,161,211-213,222,227,260] Con todo, no existe un consenso sobre una posible prueba diagnóstica *"gold estándar"*, por lo que siempre se necesitan desarrollar nuevos métodos diagnósticos. A pesar de que la secreción meibomiana es el principal componente de la capa lipídica de la película lagrimal y cuyo papel es reducir la evaporación del componente acuoso de esta, no existen numerosos estudios que empleen el meibómetro y no siempre en humanos.[156,161,222,227] Una de las primeras publicaciones en la que emplearon la técnica de meibometría fue llevado a cabo por Chew et al.,[161] los cuales trataron de evaluar la cantidad de lípidos presentes en el borde libre empleando una modificación del dispositivo Sebúmeter, usado para la medida de lípidos en la piel. En cuanto a la posible variación de los valores de meibometría en el tiempo, en una investigación posterior Chew et al.[160] observaron que en sujetos sanos no había cambios en los valores de meibometría de la mañana (10:30 a 13:30h) frente a los de la tarde (16:30 a 18:30h). Estos resultados están en concordancia con los obtenidos en el presente estudio, ya que no se observaron diferencias en los valores de meibometría medidos tras pasada una semana. Esto sugiere que la meibometría en sujetos sanos es estable en el tiempo, tanto diariamente como semanalmente.

Tabla 43 - Revisión de estudios en los que está implicada la técnica de meibometría. DE: Desviación Estándar; DGM: Disfunción de las Glándulas de Meibomio; EOS: Enfermedad de Ojo Seco; GM: Glándulas de Meibomio; IR: Infrarrojo; MU: Meibometer Units o Unidades meibométricas; OD: Ojo Derecho; OI: Ojo Izquierdo; OSDI: Ocular Surface Disease Index; RIQ: Rango Intercuartil; TFBUT: Tear Film Break Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal. *Valor otorgado por rango en la propia publicación. **Valor otorgado en mediana [RIQ] en la propia publicación.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Autor	Fecha	Instrumento / Técnica	n	Particularidad del estudio		Media ± DE [MU]	
Chew et al.[161]	1993	Sebumeter modificado (Meibometer)	19 sujetos (38 ojos)	Variación diurna	Hora medida - Mañana	132 ±15	
					Hora medida - Tarde	143 ± 13	
Chew et al.[160]	1993	Meibometer	421 sujetos (421 OD)	Variación entre grupos de edad y sexo	8 grupos según edad (años)	Mujeres	Hombres
					< 14	92 ± 11	89 ± 10
					20 – 29	115 ± 85	149 ± 10
					30 – 39	125 ± 12	151 ± 13
					40 – 49	147 ± 8,5	163 ± 14
					50 – 59	164 ± 12	186 ± 16
					60 – 69	175 ± 13	196 ± 11
					70 – 79	177 ± 13	179 ± 11
					> 79	171 ± 16	181 ± 15
Yokoi et al.[227]	1999	Meibometer MB550	75 sujetos (34 OI de pacientes con EOS (12 DGM, 10 OSDA, 12 "EOS incompleto" y 41 OI de sujetos sanos)	Variación entre diferentes condiciones de EOS	Sanos	268,5 ± 6,3	
					DGM	127,24 ± 24,4	
					OSA	306 ± 9,2	
					"EOS incompleto"	248,6 ± 13,2	
Nagymihalyi et al.[222]	2004	Meibometer MB550	20 sujetes (40 ojos de mujeres)	Cambios tras calentar el párpado con luz IR	Antes de calentar con IR	154 ± 12	
					Después de calentar con IR	203 ± 15	
Ofri et al.[213]	2007	Meibometer MB550	42 sujetos (84 ojos de perros)	Evaluación en perros sanos	-	179 ± 60	
Benz et al.[211]	2008	Meibometer MB550	10 sujetos (20 ojos de perros)	Evaluación en perros sanos	OD	211 ± 48	
					OI	205 ± 41	
Versura et al.[134]	2010	Meibometer MB550	193 ojos (55 sanos, 86 DGM alta secreción y 52 DGM baja secreción)	Variación entre tipos de DGM	Sanos	300 ± 121	
					DGM alta secreción	564 ± 115	
					DGM baja secreción	218 ± 122	
Nakayama et al.[214]	2015	Meibometer MB550	3 sujetos con DGM obstructiva (6 ojos)	Meibometría tras cirugía de sondaje intraductal de las GM	Pre-cirugía	396 – 757*	
					Post-cirugía	571 – 1376*	
Sebbag et al.[212]	2015	Meibometer MB550	120 sujetos (120 ojos de gatos)	Evaluación en gatos sanos	-	32 [11 – 114]**	
Garcia-Resua et al.	2017	Meibometer MB550	140 sujetos (140 OD)	Relación de la meibometría con síntomas y TFBUT	OSDI < 13	427,68 ± 136,44	
					OSDI [13 – 23)	364,19 ± 168,83	
					OSDI ≥ 23	354,17 ± 138,69	
					TFBUT ≥ 10 s	449,69 ± 137,39	
					TFBUT (10 – 5) s	398,14 ± 156,79	
					TFBUT ≤ 5 s	342,04 ± 170,27	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A pesar de no contar con más publicaciones en cuanto a la variabilidad en el tiempo de los valores de meibometría, otros investigadores observaron gran variabilidad respecto a otros parámetros como son la edad, el sexo, padecer DGM o padecer EOS. Chew et al.[160] también observaron variabilidad en función de la edad, donde obtuvieron que los valores más bajos de meibometría se encontraban en niños de edades inferiores a los 14 años, mientras que los valores más altos se alcanzaban entorno a los 60 – 69 años en hombres y 70 – 79 años en mujeres.[160] Por otro lado, Yokoi et al.[227] encontraron que los valores de meibometría eran inferiores en casos de DGM frente a casos de EOS y de sujetos sanos. La variabilidad en el tiempo, el género, la edad, entre observadores y entre ojos, son factores importantes a tener en cuenta en el estudio de la EOS y la DGM. En el presente trabajo, con intención de evitar mayor variabilidad, la temperatura del laboratorio se mantuvo siempre constante e igual para todas las medidas, ya que trabajos previos demostraron que el aumento o disminución de la temperatura externa puede variar la secreción de las GM debido a que se altera la viscosidad característica del meibum.[222] Debido al carácter multifactorial de la EOS, se espera que exista variación intersemana para los valores de meibometría en sujetos patológicos, por lo que este problema suscita mayor investigación en el campo de la meibometría.

El estudio de la repetibilidad de la estabilidad de la película lagrimal con el tiempo ya fue realizado por otros investigadores, como es el caso de Cox et al.[218] quienes midieron el TFBUT en lámpara de hendidura y el NIBUT con el instrumento OCULUS Keratograph 4, en dos sesiones separadas por 7 ± 2 días. Observaron que el NIBUT tenía mayor repetibilidad que el TFBUT, además de obtener un resultado similar al de la presente investigación donde tampoco se encontró variación intersemana en el TFBUT. Hay que puntualizar que, al igual que sucede en el presente estudio, estos investigadores obtuvieron mayor repetibilidad entre sesiones para valores bajos, es decir, cuando se sitúa un valor de corte inferior o igual a 15 s.[218] Otros autores como Fernández et al.[261] estudiaron la estabilidad de la película lagrimal analizado el NIBUT mediante dos técnicas diferentes, con videoqueratoscopio y mediante *Optical Quality Analysis System*. Encontraron que la técnica de NIBUT presentaba una buena repetibilidad intersesión; sin embargo, los valores no son intercambiables entre instrumentos y/o técnicas.[261]

Existe cierta controversia acerca de cómo varían los valores de estabilidad de la película lagrimal en sujetos sanos y patológicos.[121,223,225,258] Patel et al.[223] estudiaron la estabilidad de la película lagrimal y como esta podía variar en un periodo de 12 horas. Estos autores concluyeron que la estabilidad de la película lagrimal variaba a lo largo del día, basándose en el hecho de que tras el despertar los niveles de mucina son inferiores que en el resto del día; sin embargo, puntualizaron que, si excluían la medición realizada justo después de despertar, el TFBUT no variaba. Otros autores como Lira et al.[224] estudiaron 21 sujetos sanos y encontraron que los valores de TFBUT eran menores por la tarde (17:00 a 18:00h) que por la mañana (9:00h a 10:00h). Resultados similares obtuvieron Bitton et al.[225] en valores de NIBUT de sujetos con EOS. Además, Bitton et al.[225] y Walker et al.[258] encontraron que no había variación en los valores de NIBUT en sujetos sanos, ni tampoco en los valores de TFBUT de sujetos con EOS. Puinhas et al.[226] estudiaron los cambios en la concentración de proteínas y la estabilidad de la película lagrimal en 9 sujetos sanos, donde observaron que la estabilidad de la película lagrimal era mayor durante la mañana que por la tarde, ya que obtuvieron valores de tensión superficial superiores. En cuanto a la concentración de proteínas, observaron que la concentración de inmunoglobulina A era estadísticamente inferior por la tarde frente a la mañana; también observaron que la concentración del factor de necrosis tumoral α disminuía, pero este resultado no fue estadísticamente significativo. Begley et al.[205] estudiaron la dinámica de ruptura de la película lagrimal, lo cual incluye el

TFBUT y el área de ruptura de la película lagrimal, donde observaron que el TFBUT era menor en sujetos con EOS que en sujetos sanos, pero este resultado no fue estadísticamente significativo, el cual pudo estar influenciado por el pequeño tamaño de muestra (10 sujetos sanos y 10 sujetos con EOS). Sin embargo, observaron que las áreas de ruptura de la película lagrimal eran de mayor tamaño y se formaban más rápidamente en sujetos con EOS que en sujetos sanos. Wang et al.[262] observaron que los paciente que realizaban un mayor número de parpadeos incompletos, tenían valores de NIBUT inferiores y PLI de peor calidad. Los sujetos que realizan un mayor número de parpadeos incompletos pueden estar predispuestos a padecer OSE, ya que el meibum no se extiende adecuadamente sobre la superficie ocular provocando peores valores de NIBUT. Con todo, estos estudios muestran que el TFBUT puede variar debido a diferentes parámetros.[121,223,225,258,262] En estudios previos ya se reportó que no existen cambios en los valores de TFBUT de pacientes sanos durante el día, coincidiendo con el presente estudio, donde se encontró que tampoco existen cambios a una semana de diferencia.[121] Futuros estudios deberían abordar la variabilidad temporal, diaria y semanal del TFBUT en sujetos sanos y en sujetos con patología.

El MBI aporta información acerca de cuándo la ruptura de la película lagrimal genera malestar, encontrándose que su valor es mayor en sujetos sanos que en sujetos con EOS.[205] Los valores medios del MBI obtenidos en el presente estudio son similares a los obtenidos por Inomata et al.[263] y Pena-Verdeal et al.[121]; pero inferiores a los referidos por Liu et al.[206] y Begley et al.[205]. Esta controversia muestra la gran variabilidad del MBI, tanto en sujetos sanos como patológicos. Inomata et al.[263] observaron que los valores de MBI eran inferiores en sujetos con EOS que en sujetos sanos; además, concluyeron que la medición del MBI era una herramienta útil para diferenciar sujetos sanos de patológicos.

La principal fortaleza del presente estudio recae en que se realizaron todas las pruebas en un ambiente estable y controlado, además de realizar todas las pruebas a las mismas horas del día, evitando así cualquier posible variación en los valores. También se recogió la muestra siguiendo las recomendaciones de publicaciones previas, estudiando únicamente sujetos sanos y evitando así la posible influencia de sujetos patológicos.[33,177,194,197,208,221] Una posible limitación del estudio es la propia técnica de meibometría, ya que esta se realiza solo en el tercio central del borde libre palpebral, y no todas las GM secretan el meibum de forma simultánea, por lo que podría influir en la medida.[156] El meibómetro también tiene otras limitaciones, tal como las reportadas por Benz et al.[211], quienes emplearon el meibómetro para la medición del meibum en perros, y encontraron diferencias de los resultados entre observadores, lo cual puede cuestionar la fiabilidad del instrumento.

En resumen, los hallazgos del presente estudio indican que la secreción meibomiana determinada mediante la técnica de meibometría, así como la estabilidad de la película lagrimal, presentan buena repetibilidad intersemana en pacientes sanos. Futuras investigaciones deberían estudiar la repetibilidad del meibómetro en sujetos con EOS, para así profundizar en la relación entre la técnica y otros parámetros relacionados con las GM.

6.3 ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS EN EL DAÑO DE LA SUPERFICIE OCULAR Y LOS SIGNOS DE INFLAMACIÓN ENTRE SUJETOS SANOS Y CON OJO SECO EVAPORATIVO

Las mejoras tecnológicas que se llevaron a cabo para la observación de las GM han aumentado exponencialmente las investigaciones en el campo de la EOS, y concretamente aquellas relacionadas con el OSE y la DGM. Muchos investigadores han teorizado a cerca de los síntomas, signos y de las técnicas de exploración de la superficie ocular disponibles. Hasta la fecha, aún no hay consenso acerca de si los sujetos muestran diferencias en los valores de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

MGLA, hiperemia conjuntival o tinción corneal en base a la severidad de su sintomatología.[39,264] El presente estudio hizo especial hincapié en diferenciar sujetos con OSDA de OSE, por lo que se siguieron las recomendaciones de la TFOS en el DEWS II, donde reflejan necesaria la medición del PLI y la TMH como posibles criterios diferenciales. Un PLI categorizado como marmóreo abierto y cerrado puede estar originado por la alteración de las GM (generando OSE); y un menisco irregular o de TMH baja puede ser indicativo de deficiencia acuosa (tipo OSDA).[33,39,177]

Actualmente no existen muchas publicaciones que reflejen como varían diferentes parámetros entre sujetos sanos y sujetos con OSE, en muchos casos debido a la que la propia definición de EOS ha ido evolucionando con el tiempo.[30,31,265] La edad y el género son parámetros que pueden influir en los parámetros oculares, por lo que estos aspectos deben tenerse en cuenta.[238] El presente estudio encontró diferencias en la edad entre los sujetos estudiados en los distintos grupos. Estos hallazgos están en concordancia con la hipótesis de que la edad puede estar relacionada con la severidad de la enfermedad, como reflejaron Pult et al.[266]. En cuanto al género, esta investigación encontró de manera similar a Borrelli et al.,[267] un mayor número de mujeres que hombres en el Grupo de OSE con sintomatología severa, los cuales observaron que las mujeres reportaban sintomatología más severa que los hombres.

En la fisiología de la película lagrimal pueden existir múltiples desencadenantes de sintomatología compatible con sequedad ocular. El presente estudio buscaba aclarar si la pérdida de GM puede ser un desencadenante de la sintomatología compatible con EOS, o si simplemente está relacionado con el aumento de la severidad de esta. La reciente investigación de Crespo-Treviño et al.[268] mostró hallazgos similares a los del presente estudio, donde los sujetos con OSE mostraban mayores alteraciones en la morfología de las GM que los sujetos sanos. Actualmente existe cierta controversia en cómo influyen las alteraciones de las GM en el aumento de la sintomatología. En 2018, Pult[266] encontró una correlación positiva entre la sintomatología y los valores de MGLA. La relación existente entre la sintomatología de malestar ocular y la alteración de las GM se estableció antes de la implantación de la meibografía, la cual se corroboró años después de la llegada de esta.[35,266,269] Sin embargo, diferentes investigadores no encontraron dicha relación.[151,193,270,271] Si bien es cierto, existe una conclusión común entre todas estas publicaciones, la cuales demandan una mayor investigación para aclarar cómo funciona esta relación.[35,151,193,266,269-271]

El presente estudio observó que los pacientes sanos tenían valores de MGLA inferiores a los pacientes con OSE de sintomatología severa. La presencia de síntomas no sigue una distribución lineal con los signos en los casos de EOS.[33] Sin embargo, en el caso específico del subtipo OSE, la sintomatología de EOS severa está asociada con una mayor pérdida de GM.[238] Se sabe que la destrucción de las GM sucede habitualmente debido a la obstrucción de los orificios de las glándulas, ya que esto impide la liberación del meibum a la superficie ocular. La medición del MGLA se ha propuesto como una de las principales pruebas diagnósticas de la DGM, la cual es la principal causa del OSE.[94] Los hallazgos de la presente investigación puede hipotetizar que la pérdida de GM no es un desencadenante de la sintomatología de EOS, pero puede jugar un papel importante en aumentar la severidad de esta. Es por ello por lo que la medición del MGLA debe de tenerse en cuenta en la clínica diaria para el manejo adecuado del OSE.

Existen un gran número de pruebas a tener en cuenta a la hora de evaluar los múltiples signos que pueden ser potencialmente desencadenantes de sintomatología de EOS.[33] La hiperemia de la conjuntiva bulbar es un signo inespecífico que suele indicar inflamación de la superficie ocular, no un signo de específico de daño como es el caso de la tinción corneal.[156] La hiperemia conjuntival puede ser el resultado final de una película lagrimal inestable

originado por una secreción meibomiana ineficiente o por la falta de producción lagrimal. Los autores no han encontrado publicaciones donde se haya investigado las diferencias del grado de hiperemia conjuntival entre sujetos sanos y sujetos con OSE de diferentes niveles de sintomatología. El presente estudio encontró que los pacientes con OSE mostraban valores de hiperemia conjuntival superiores a los de los pacientes sanos, lo que podría dar a entender que la hiperemia conjuntival tenga implicación en los casos de OSE. Es necesaria una mayor investigación para clarificar esta relación en los sujetos con sintomatología EOS.

El parámetro principal que indica daño en la superficie ocular es la tinción corneal, siendo un parámetro muy importante a tener en cuenta en el propio diagnóstico de la EOS.[33] Múltiples investigadores han intentado probar si existe relación entre la severidad de sintomatología de EOS y la tinción corneal en sujetos con DGM.[54,150,193,269,270,272] Algunos estudios han encontrado una ligera correlación positiva entre la severidad de sintomatología de EOS y la tinción corneal;[269,270,272] sin embargo, otros investigadores no encontraron dicha relación entre ambos parámetros.[54,150,193] Llorens-Quintana et al.[150] estudiaron como la irregularidad en la morfología de las GM podía estar relacionada con la sintomatología de EOS y con diferentes parámetros de la superficie ocular, como es el caso de la tinción corneal. Observaron una correlación negativa entre la irregularidad de las GM y la sintomatología de sequedad ocular; puntualizando que la sintomatología de EOS solo se podía relacionar con la tortuosidad de las GM en pacientes que tuvieran menos de un 32% de pérdida (MGLA), ya que una pérdida mayor también indica acortamiento de las GM, lo cual impediría evaluar la tortuosidad de estas. Además, no encontraron relación entre la presencia de tinción corneal con el MGLA ni con la irregularidad de las GM. Xiao et al.[272] estudiaron una muestra compuesta por los dos principales estados secretores de DGM (alta secreción y baja secreción), y los agruparon en los cuatro grupos correspondientes a los cuatro estados de DGM (Hipersecretor, indefinido, hiposecretor y obstructivo). Encontraron que los grupos de baja secreción (Hiposecretor y obstructivo) mostraban valores de sintomatología de EOS y de tinción corneal mayores que los grupos de alta secreción. En el presente estudio se encontró que los pacientes sanos y los pacientes con OSE con baja sintomatología de EOS, presentaban valores bajos de tinción corneal; por lo que esta podría producirse a causa de una película lagrimal inestable, debido de una secreción meibomiana de baja calidad.[2,39]

Una de las principales limitaciones de este estudio es que solo se midió el MGLA y no otros parámetros de las GM, como pueden ser la expresividad de las GM, la alteraciones del borde libre o la obstrucción de los orificios de las GM; estos parámetros pueden estar más relacionados con valores severos de sintomatología de EOS.[273] Con todo, no se puede establecer una conclusión consistente a cerca de la funcionalidad de las GM analizando tan sólo su estado anatómico. Sin embargo, hay que puntualizar que la medición del MGLA es un procedimiento rápido y sencillo que aporta información útil a cerca del estado de las GM, la cual es de gran ayuda en la exploración rutinaria de la EOS. De hecho, entender como el MGLA pude influenciar o estar relacionada con otros parámetros de la superficie ocular, puede simplificar y acelerar el diagnóstico del subtipo OSE. Es necesaria una mayor investigación en el campo de las GM, centrando el protocolo de estudio en los diferentes parámetros de las GM, y buscar su relación con la sintomatología de EOS en participantes con OSE.

En conclusión, el presente estudio encontró que los participantes categorizados como OSE con sintomatología severa mostraban valores más elevados de MGLA, hiperemia conjuntival y tinción corneal, frente a los participantes sanos o con OSE de sintomatología baja o moderada.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6.4 Análisis de la calidad de la secreción de las glándulas de meibomio y su asociación con sintomatología, uso de video dispositivos digitales, alteraciones del borde libre palpebral y parámetros de la superficie ocular en estudiantes universitarios durante la COVID-19.

Los estudiantes universitarios han aumentado su número de horas delante de VDTs durante la pandemia por la COVID-19, lo cual puede alterar la salud de su superficie ocular.[274,275] El número de parpadeos completos que se producen delante de VDTs se ve disminuido,[276,277] y aumenta el número de parpadeos incompletos. La realización de parpadeos incompletos provocan que no se extienda bien el meibum sobre la superficie ocular y contribuyen a la acumulación de los ácidos grasos sobre el borde libre, provocando la obstrucción de los orificios de las GM y empeorando la calidad de dicha secreción.[10]

A pesar de que el principal objetivo del presente estudio fue analizar si la calidad de la secreción de las GM estaba asociada con otros parámetros oculares, los resultaros mostraron una correlación positiva entre las horas de uso de VDTs y la sintomatología ocular, corroborado por la regresión multivariable que mostró influencia de las horas de uso de VDTs en la sintomatología de EOS. Resultados similares fueron observados por García-Ayuso et al.[278], quienes estudiaron 676 estudiantes universitarios y obtuvieron elevados valores en OSDI debidos a la docencia síncrona durante la pandemia por la COVID-19. Otros investigadores también realizaron cuestionarios online a estudiantes universitarios durante la pandemia de COVID-19 y observaron un aumento en las molestias oculares compatibles con sintomatología de EOS.[274,279,280] Este hallazgo también fue observado por Fenga et al.[281] en una muestra de sujetos con y sin DGM. Wu et al.[282] estudiaron a 93 sujetos con sintomatología de quedad ocular repartidos en dos grupos de usuarios de VDTs, donde encontraron correlación positiva entre las horas de uso de VDTs con los valores de sintomatología evaluada mediante OSDI. De la misma forma, investigadores como Giannaccare et al.[274] realizaron un cuestionario a sujetos sanos, estudiantes universitarios, y observaron que el malestar ocular durante los confinamientos por la COVID-19 les llevo a emplear suplementos lagrimales. El malestar ocular puede estar originado por la alteración de la función normal de la película lagrimal a causa de los parpadeos incompletos usando VDTs. Esta hipótesis también la comparten investigadores como Portello et al.[283] , los cuales encontraron altos valores de sintomatología de EOS en sujetos con baja tasa de parpadeo y altos ratios de parpadeos incompletos durante diferentes tareas visuales.

Un ratio de parpadeo normal y la realización de parpadeos completos pueden ser factores que prevengan de la obstrucción de los orificios de las GM, ya que no permitirían la acumulación del meibum sobre el borde libre, provocando la consecuente alteración de la calidad de la secreción de las GM.[277] La presente investigación encontró una correlación positiva entre la calidad de la secreción de las GM y la hiperemia del borde libre, el taponamiento de los orificios de las GM y el MGLA. Además, el test exacto de Fisher encontró que había relación entre la hiperemia del borde libre, el taponamiento de los orificios de las GM y el MGLA cuando se distribuye la muestra en base a los grados de calidad de secreción de las GM. Los resultados obtenidos están corroborados por el análisis de regresión multivariable que identifica al taponamiento de los orificios de las GM como responsable de provocar mayor alteración en la calidad de la secreción de las GM. Estos hallazgos están en concordancia con los observados por Wu et al.[282], los cuales encontraron diferencias significativas en anormalidades del borde libre, calidad de la secreción de las MG y MGLA entre grupos. Con estos resultados, debe tenerse en cuenta la relación entre el MGLA, las anormalidades del borde libre y la calidad de la secreción de las GM;[10] porque los parpadeos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

incompletos pueden provocar la acumulación de lípidos sobre el borde libre, los cuales cambian sus propiedades químicas y obstruyen los orificios de las GM. Un meibum más espeso dificulta su extensión sobre la superficie ocular, impidiendo que alcance su principal función, evitar la evaporación de la película lagrimal. Estos hallazgos pueden explicar que el taponamiento de los orificios de las GM provoca cambios en la calidad de la secreción de estas glándulas y con ello, desencadenar la destrucción de las GM. El uso de VDTs reduce el ratio de parpadeos completos, hecho que puede influir en la calidad de la secreción de las GM y provocar la pérdida de la homeostasis de la superficie ocular.[283]

Los sujetos con valores más altos en la calidad de la secreción de las GM mostraron mayor hiperemia conjuntival, lo cual podría indicar que un meibum más espeso no llegue a alcanzar adecuadamente su función anti-evaporativa, ya que es más difícil esparcirlo sobre la superficie ocular. En el presente estudio se observó asociación entre la hiperemia de la conjuntiva bulbar, tanto nasal como temporal, con la calidad de la secreción de las GM (Correlación de Rho de Spearman y test exacto de Fisher). Los autores no han encontrado otros estudios que hayan evaluado la hiperemia conjuntival con la calidad de la secreción de las GM y el taponamiento de los orificios de las GM.

No se encontraron diferencias entre los valores de meibometría entre los grados de calidad de la secreción de las GM. Esto puede deberse a que la técnica de meibometría solo mide la cantidad de lípidos recogidos en el reverso mate de la tira, y no la calidad de estos;[120,162] por lo que no se tiene en cuenta el espesor del meibum, el cual está directamente relacionado con las propiedades químicas de los lípidos (polares o no polares). Además, los autores quieren indicar que las GM no secretan todas en el mismo momento del día y que el presente estudio se realizó entre las 10:00 y las 19:00h, siendo esto una limitación,[284] ya que no se realizó el estudio siempre a la misma hora. Sin embargo, la prueba de regresión multivariable identificó a la meibometría como factor causal de la alteración de la calidad de la secreción de los GM, lo cual puede explicar que valores inferiores de meibometría puedan deberse a un empeoramiento en la calidad de secreción de las GM y a un aumento en el taponamiento de los orificios de las GM.

En conclusión, los sujetos con valores más altos en la calidad de la secreción de las GM tienen valores superiores de hiperemia del borde libre, taponamiento de las GM, MGLA e hiperemia de la conjuntiva bulbar nasal y temporal. Por otro lado, los sujetos que emplean muchas horas los VDTs muestran valores más altos en OSDI, lo cual se puede explicar mediante las alteraciones que provocan los VDTs en el parpadeo completo, responsable de extender la secreción meibomiana sobre la superficie ocular para evitar la evaporación de la película lagrimal. Hay que puntualizar que, con intención de respaldar la hipótesis de cómo afecta el parpadeo completo y el uso de VDTs al borde libre palpebral y a las GM, en futuros estudios sería necesario medir otros parámetros como el ratio de parpadeo, el NIBUT o TFBUT, el tiempo de protección de la superficie ocular y los PLI.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7 CONCLUSIONES

A continuación, se exponen las conclusiones que se pueden deducir de las diferentes investigaciones realizadas e incluidas en la presente tesis doctoral:

1. Ninguno de los factores de riesgo modificables y no modificables estudiados estuvo relacionado con el grupo "EOS Preclínico" o el grupo de "Predisposición a EOS".
2. Los sujetos con enfermedades tiroideas o que consumían fármacos tranquilizantes (antidepresivos o ansiolíticos) mostraron mayor probabilidad de desarrollar EOS.
3. Al considerar los sujetos que consumían antihistamínicos como sujetos sintomáticos, no se encontró ningún factor de riesgo relacionado con el grupo de "EOS Preclínico" o el grupo de "Predisposición a EOS"; sin embargo, sujetos que padecían enfermedades tiroideas mostraron mayor probabilidad de desarrollar EOS.
4. La secreción meibomiana, medida mediante la técnica de meibometría, y la estabilidad de la película lagrimal mostraron ser parámetros que presentan buena repetibilidad entre sesiones separadas por un espacio temporal de una semana en pacientes sin EOS.
5. Los sujetos que padecían OSE con sintomatología severa mostraron valores de daño elevados en la superficie ocular en parámetros como la hiperemia de la conjuntiva bulbar nasal y temporal, la MGLA y la tinción corneal. Estos valores fueron superiores al compararlos con sujetos sanos y sujetos que padecían OSE con sintomatología baja o moderada.
6. La edad y el sexo son factores de riesgo que influyen notoriamente en múltiples aspectos de la superficie ocular, observándose mayor presencia en pacientes sintomáticos del sexo femenino y pacientes de edades más avanzadas en los grupos de OSE con sintomatología moderada o severa.
7. Los sujetos que mostraron una secreción de las GM de peor calidad también mostraron valores superiores en la hiperemia del borde libre palpebral, en el taponamiento de las GM, en la MGLA y en la hiperemia de la conjuntiva bulbar nasal y temporal.
8. Los sujetos que usaban un mayor número de horas los VDTs mostraron valores más elevados de OSDI e hiperemia del borde libre palpebral, lo cual pudo estar relacionado con la reducción de la tasa de parpadeo al usar VDTs demostrada por publicaciones previas.
9. Las mujeres mostraron mayor hiperemia del borde libre palpebral e hiperemia de la conjuntiva bulbar nasal y temporal que los hombres.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8 BIBLIOGRAFÍA

1 Nelson JD, Craig JP, Akpek EK et al. TFOS DEWS II Introduction. *The ocular surface* 2017; 15: 269-275.

2 Willcox MDP, Argueso P, Georgiev GA et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The ocular surface* 2017; 15: 366-403.

3 Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Experimental eye research* 2020; 197: 108115.

4 King-Smith E, Fink B, Hill R et al. The thickness of the tear film. *Current eye research* 2004; 29: 357-368.

5 Wolff E. The muco-cutaneous junction of the lidmargin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1946; 66: 291-308.

6 Holly F, Lemp M. Tear physiology and dry eyes. *Survey of ophthalmology* 1977; 22: 69-87.

7 Yokoi N, Georgiev GA. Tear Film-Oriented Diagnosis and Tear Film-Oriented Therapy for Dry Eye Based on Tear Film Dynamics. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; 59: DES13-DES22.

8 Cher I. A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. *The ocular surface* 2008; 6: 79-86.

9 King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. *Investigative ophthalmology visual science* 2010; 51: 2418-2423.

10 Knop E, Knop N, Millar T et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52: 1938-1978.

11 Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 1997; 74: 8-13.

12 Cwiklik L. Tear film lipid layer: A molecular level view. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1858: 2421-2430.

13 Tiffany JM. Composition and biophysical properties of the tear film: knowledge and uncertainty. *Lacrimal Gland, Tear Film, Dry Eye Syndromes* 1994: 231-238.

14 Dilly P. Structure and function of the tear film. *Lacrimal gland, tear film, dry eye syndromes* 1994: 239-247.

15 Ablamowicz AF, Nichols JJ. Ocular surface membrane-associated mucins. *The ocular surface* 2016; 14: 331-341.

16 Gipson IK, Hori Y, Argüeso P. Character of ocular surface mucins and their alteration in dry eye disease. *The ocular surface* 2004; 2: 131-148.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

17 Craig JP, Willcox MD, Argueso P et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens interactions with the tear film subcommittee. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54: TFOS123-156.
18 Dartt DA. Dysfunctional neural regulation of lacrimal gland secretion and its role in the pathogenesis of dry eye syndromes. *The ocular surface* 2004; 2: 76-91.
19 Brown SH, Kunnen CM, Papas EB et al. Intersubject and interday variability in human tear and meibum lipidomes: a pilot study. *The ocular surface* 2016; 14: 43-48.
20 Brown SH, Kunnen CM, Duchoslav E et al. A comparison of patient matched meibum and tear lipidomes. *Investigative ophthalmology visual science* 2013; 54: 7417-7423.
21 Butovich IA, Wojtowicz JC, Molai M. Human tear film and meibum. Very long chain wax esters and (O-acyl)-omega-hydroxy fatty acids of meibum. *Journal of lipid research* 2009; 50: 2471-2485.
22 Ivanova S, Tonchev V, Yokoi N et al. Surface properties of squalene/meibum films and NMR confirmation of squalene in tears. *International journal of molecular sciences* 2015; 16: 21813-21831.
23 Hattrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 431-457.
24 Corfield AP. Mucins: a biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochimica et Biophysica Acta -General Subjects* 2015; 1850: 236-252.
25 Gipson IK. Goblet cells of the conjunctiva: A review of recent findings. *Progress in retinal eye research* 2016; 54: 49-63.
26 Zhou L, Zhao SZ, Koh SK et al. In-depth analysis of the human tear proteome. *Journal of proteomics* 2012; 75: 3877-3885.
27 Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML et al. Dry eye disease and tear cytokine levels—a meta-analysis. *International journal of molecular sciences* 2020; 21: 3111.
28 Koo B-S, Lee D-Y, Ha H-S et al. Comparative analysis of the tear protein expression in blepharitis patients using two-dimensional electrophoresis. *Journal of Proteome Research* 2005; 4: 719-724.
29 Stapleton F, Alves M, Bunya VY et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The ocular surface* 2017; 15: 334-365.
30 The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The ocular surface* 2007; 5: 75-92.
31 Craig JP, Nichols KK, Akpek EK et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The ocular surface* 2017; 15: 276-283.
32 Lemp MA, Foulks GN. The definition and classification of dry eye disease. *The ocular surface* 2007; 5: 75-92.
33 Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The ocular surface* 2017; 15: 539-574.
34 Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: introduction. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52: 1917-1921.
35 Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Archives of ophthalmology* 1995; 113: 1266-1270.
36 Kim J, Kim JY, Seo KY et al. Location and pattern of non-invasive keratographic tear film break-up according to dry eye disease subtypes. *Acta ophthalmologica* 2019; 97: e1089-e1097.
37 Shimazaki J, Goto E, Ono M et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105: 1485-1488.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

38 Lee KW, Kim JY, Chin HS et al. Assessment of the tear meniscus by strip meniscometry and keratograph in patients with dry eye disease according to the presence of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2016; 36: 189-195.
39 Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The ocular surface* 2017; 15: 438-510.
40 Baudouin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. *Journal français d'ophtalmologie* 2007; 30: 239-246.
41 Baudouin C. The pathology of dry eye. *Survey of ophthalmology* 2001; 45: S211-S220.
42 De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Experimental eye research* 2006; 83: 526-535.
43 Li D-Q, Chen Z, Song XJ et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Investigative ophthalmology visual science* 2004; 45: 4302-4311.
44 Yeh S, Song X, Li D et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Investigative Ophthalmology Visual Science* 2002; 43: 3118-3118.
45 Argüeso P, Balaram M, Spurr-Michaud S et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren syndrome. *Investigative ophthalmology visual science* 2002; 43: 1004-1011.
46 Brignole F, Pisella P-J, Goldschild M et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Investigative ophthalmology visual science* 2000; 41: 1356-1363.
47 Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Archives of ophthalmology* 2002; 120: 330-337.
48 Baudouin C, Messmer EM, Aragona P et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *British Journal of Ophthalmology* 2016; 100: 300-306.
49 Vehof J, Snieder H, Jansonius N et al. Prevalence and risk factors of dry eye in 79,866 participants of the population-based Lifelines cohort study in the Netherlands. *The ocular surface* 2021; 19: 83-93.
50 Farrand KF, Fridman M, Stillman IÖ et al. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the United States among adults aged 18 years and older. *American journal of ophthalmology* 2017; 182: 90-98.
51 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 epidemiology* 2010; 17: 234-241.
52 Han SB, Hyon JY, Woo SJ et al. Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Archives of ophthalmology* 2011; 129: 633-638.
53 Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirkhah A et al. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clinical experimental ophthalmology* 2014; 42: 242-248.
54 Jie Y, Xu L, Wu Y et al. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye* 2009; 23: 688-693.
55 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: 545-551.
56 Malet F, Le Goff M, Colin J et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor Study. *Acta ophthalmologica* 2014; 92: e429-e436.
57 Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optometry Vision Science* 2008; 85: 668-674.
58 Na K-S, Han K, Park Y-G et al. Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women: a population-based study. *Cornea* 2015; 34: 733-738.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

59 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. *American journal of ophthalmology* 2014; 157: 799-806.
60 Tan LL, Morgan P, Cai ZQ et al. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clinical Experimental Optometry* 2015; 98: 45-53.
61 Tian Y-J, Liu Y, Zou H-D et al. Epidemiologic study of dry eye in populations equal or over 20 years old in Jiangning District of Shanghai. *Chinese Journal of Ophthalmology* 2009; 45: 486-491.
62 Tongg L, Saw S-M, Lamoureux EL et al. A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and lid margin disease in an Asian population. *Ophthalmic epidemiology* 2009; 16: 31-37.
63 Vehof J, Kozareva D, Hysi PG et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *British Journal of Ophthalmology* 2014; 98: 1712-1717.
64 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 epidemiology* 2009; 16: 15-21.
65 Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology* 2011; 118: 2361-2367.
66 Yang I, Wakamatsu T, Sacho IBI et al. Prevalence and associated risk factors for dry eye disease among Brazilian undergraduate students. *PloS one* 2021; 16: e0259399.
67 Sherry A, Aridi M, Ghach W. Prevalence and risk factors of symptomatic dry eye disease in Lebanon. *Contact Lens Anterior Eye* 2020; 43: 355-358.
68 Kobia-Acquah E, Ankamah-Lomotey S, Owusu E et al. Prevalence and associated risk factors of symptomatic dry eye in Ghana: a cross-sectional population-based study. *Contact Lens Anterior Eye* 2021; 44: 101404.
69 Magno MS, Daniel T, Morthen MK et al. The relationship between alcohol consumption and dry eye. *The ocular surface* 2021.
70 Magno MS, Utheim TP, Morthen MK et al. The Relationship Between Caffeine Intake and Dry Eye Disease. *Cornea* 2022.
71 Nguyen L, Magno MS, Utheim TP et al. The relationship between habitual water intake and dry eye disease. *Acta ophthalmologica* 2022.
72 Ismail OM, Poole ZB, Bierly SL et al. Association between dry eye disease and migraine headaches in a large population-based study. *JAMA ophthalmology* 2019; 137: 532-536.
73 García-Marqués JV, Talens-Estarelles C, García-Lázaro S et al. Systemic, environmental and lifestyle risk factors for dry eye disease in a mediterranean caucasian population. *Contact Lens Anterior Eye* 2021: 101539.
74 Millán A, Viso E, Gude F et al. Incidence and risk factors of dry eye in a Spanish adult population: 11-year follow-up from the Salnes Eye Study. *Cornea* 2018; 37: 1527-1534.
75 Ferrero A, Alassane S, Binquet C et al. Dry eye disease in the elderly in a French population-based study (the Montrachet study: Maculopathy, Optic Nerve, nuTRition, neurovAsCular and HEarT diseases): Prevalence and associated factors. *The ocular surface* 2018; 16: 112-119.
76 Shanti Y, Shehada R, Bakkar MM et al. Prevalence and associated risk factors of dry eye disease in 16 northern West bank towns in Palestine: a cross-sectional study. *BMC ophthalmology* 2020; 20: 1-8.
77 Tandon R, Vashist P, Gupta N et al. Association of dry eye disease and sun exposure in geographically diverse adult (≥ 40 years) populations of India: The SEED (sun exposure, environment and dry eye disease) study-Second report of the ICMR-EYE SEE study group. *The ocular surface* 2020; 18: 718-730.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

78 Donthineni PR, Kammari P, Shanbhag SS et al. Incidence, demographics, types and risk factors of dry eye disease in India: electronic medical records driven big data analytics report I. *The ocular surface* 2019; 17: 250-256.
79 Yusufu M, Liu X, Zheng T et al. Hydroxypropyl methylcellulose 2% for dry eye prevention during phacoemulsification in senile and diabetic patients. *International Ophthalmology* 2018; 38: 1261-1273.
80 Yan Y, Zhou Y, Zhang S et al. Impact of full-incision double-eyelid blepharoplasty on tear film dynamics and dry eye symptoms in young Asian females. *Aesthetic Plastic Surgery* 2020; 44: 2109-2116.
81 Wang A, Gu Z, Liao R et al. Dry eye indexes estimated by keratograph 5M of systemic lupus erythematosus patients without secondary Sjögren's syndrome correlate with lupus activity. *Journal of Ophthalmology* 2019; 2019.
82 Cai Y, Wei J, Zhou J et al. Prevalence and incidence of dry eye disease in Asia: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Research* 2022.
83 Hackett KL, Newton JL, Frith J et al. Impaired functional status in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis care research* 2012; 64: 1760-1764.
84 Almutairi K, Nossent J, Preen D et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatology international* 2021; 41: 863-877.
85 Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2014; 99: 923-931.
86 Baxter AJ, Scott KM, Vos T et al. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychological medicine* 2013; 43: 897-910.
87 Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology* 2020; 16: 223-237.
88 Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE et al. Trends in worldwide asthma prevalence. *European Respiratory Journal* 2020; 56.
89 Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of nutrition metabolism* 2015; 66: 8-16.
90 Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52: 1994-2005.
91 Mathers WD, Stovall D, Lane JA et al. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998; 17: 353-358.
92 Bergmann MT, Newman BL, Johnson Jr NC. The effect of a diuretic (hydrochlorothiazide) on tear production in humans. *American journal of ophthalmology* 1985; 99: 473-475.
93 Korb DR, Henriquez A. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *Journal of the American Optometric Association* 1980; 51: 243-251.
94 Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52: 1930-1937.
95 Knop N, Knop E. Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands. *Der Ophthalmologe* 2009; 106: 872-883.
96 Nicolaides N, Kaitaranta JK, Rawdah TN et al. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Investigative ophthalmology visual science* 1981; 20: 522-536.
97 Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi B. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. *American journal of ophthalmology* 1998; 4: 571-572.
98 Greiner JV, Glonek T, Korb DR et al. Volume of the human and rabbit meibomian gland system. In: *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2*: Springer, 1998. p 339-343.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

99 Arita R, Itoh K, Maeda S et al. Association of contact lens-related allergic conjunctivitis with changes in the morphology of meibomian glands. *Japanese journal of ophthalmology* 2012; 56: 14-19.

100 Arita R, Itoh K, Inoue K et al. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 2009; 116: 379-384.

101 Landthaler M, Kummermehr J, Wagner A et al. Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid on human sebaceous glands. *Archives of dermatological research* 1980; 269: 297-309.

102 Yasar E, Kemeriz F, Gurlevik U. Evaluation of dry eye disase and meibomian gland dysfunction with meibography in seborrheic dermatitis. *Contact Lens and Anterior Eye* 2019; 42: 675-678.

103 McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982; 89: 1173-1180.

104 Kozak I, Bron AJ, Kucharova K et al. Morphologic and volumetric studies of the meibomian glands in elderly human eyelids. *Cornea* 2007; 26: 610-614.

105 McMonnies CW, Ho A. Patient history in screening for dry eye conditions. *Journal of the American Optometric Association* 1987; 58: 296-301.

106 Tang F, Wang J, Tang Z et al. Accuracy of McMonnies questionnaire as a screening tool for Chinese ophthalmic outpatients. *PloS one* 2016; 11: e0153047.

107 Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Archives of ophthalmology* 2000; 118: 615-621.

108 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: 664-670.

109 Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001; 20: 610-618.

110 Chalmers RL, Begley CG, Caffery BJCL et al. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. 2010; 33: 55-60.

111 Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *The ocular surface* 2007; 5: 50-57.

112 Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: a review. *Experimental eye research* 2013; 117: 28-38.

113 Turner AW, Layton CJ, Bron AJ. Survey of eye practitioners' attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Clinical experimental ophthalmology* 2005; 33: 351-355.

114 Graham JE, McGilligan VE, Berrar D et al. Attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Ophthalmic research* 2010; 43: 11-17.

115 Smith J, Nichols KK, Baldwin EK. Current patterns in the use of diagnostic tests in dry eye evaluation. *Cornea* 2008; 27: 656-662.

116 Downie LE, Keller PR, Vingrys A. An evidence-based analysis of Australian optometrists' dry eye practices. *Optometry Vision Science* 2013; 90: 1385-1395.

117 Cardona G, Serés C, Quevedo L et al. Knowledge and use of tear film evaluation tests by spanish practitioners. *Optometry Vision Science* 2011; 88: 1106-1111.

118 Mooi JK, Wang MT, Lim J et al. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Contact Lens Anterior Eye* 2017; 40: 170-174.

119 Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR et al. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Current eye research* 1985; 4: 9-12.

120 Garcia-Queiruga J, Pena-Verdeal H, Giraldez MJ et al. Inter-week variation of meibometry and tear break-up time in healthy subjects. *Clinical & experimental optometry* 2021: 1-7.

121 Pena-Verdeal H, Garcia-Resua C, Ramos L et al. Diurnal variations in tear film break-up time determined in healthy subjects by software-assisted interpretation of tear film video recordings. *Clinical & experimental optometry* 2016; 99: 142-148.

UDC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

122 Pena-Verdeal H, Ramos L, Garcia-Queiruga J et al. Validation of a New Software Application for Tear Break-up Measurement. 2021.
123 Johnson ME, Murphy P. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *Investigative ophthalmology visual science* 2007; 48: 4451-4458.
124 Sullivan BD, Crews LA, Sönmez B et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea* 2012; 31: 1000-1008.
125 Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *American journal of ophthalmology* 2011; 151: 792-798. e791.
126 Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Investigative ophthalmology visual science* 2010; 51: 6125-6130.
127 Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clinical Ophthalmology* 2015; 9: 2039.
128 Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006; 47: 4309-4315.
129 Garcia-Resua C, Pena-Verdeal H, Remeseiro B et al. Correlation between tear osmolarity and tear meniscus. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2014; 91: 1419-1429.
130 Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. In: surface To ed: Elsevier, 2014. p 2-9.
131 Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A et al. Dry eye diagnosis. *Investigative ophthalmology visual science* 2008; 49: 1407-1414.
132 Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI. Comparison of human tear film osmolarity measured by electrical impedance and freezing point depression techniques. *Cornea* 2010; 29: 1036-1041.
133 Schargus M, Meyer-ter-Vehn T, Menrath J et al. Correlation between tear film osmolarity and the disease score of the international chronic ocular graft-versus-host-disease consensus group in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Cornea* 2015; 34: 911-916.
134 Versura P, Profazio V, Campos E. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Current eye research* 2010; 35: 553-564.
135 Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE et al. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea* 2011; 30: 1289-1292.
136 Rocha G, Gulliver E, Borovik A et al. Randomized, masked, in vitro comparison of three commercially available tear film osmometers. *Clinical Ophthalmology* 2017: 243-248.
137 Tavakoli A, Markoulli M, Flanagan J et al. The validity of point of care tear film osmometers in the diagnosis of dry eye. *Ophthalmic Physiological Optics* 2022; 42: 140-148.
138 Park J, Choi Y, Han G et al. Evaluation of tear osmolarity measured by I-Pen osmolarity system in patients with dry eye. *Scientific Reports* 2021; 11: 1-7.
139 Benelli U, Nardi M, Posarelli C et al. Tear osmolarity measurement using the TearLab™ Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Contact Lens Anterior Eye* 2010; 33: 61-67.
140 Argüeso P, Spurr-Michaud S, Tisdale A et al. Characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude rose bengal. *The ocular surface* 2005: S44.
141 Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992; 99: 605-617.
142 Manning FJ, Wehrly SR, Foulks GN. Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus rose bengal. *Ophthalmology* 1995; 102: 1953-1957.
143 Bron AJ, Argueso P, Irkec M et al. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Progress in retinal and eye research* 2015; 44: 36-61.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

144 Peterson RC, Wolffsohn JS, Fowler CW. Optimization of anterior eye fluorescein viewing. *American journal of ophthalmology* 2006; 142: 572-575.
145 Hamrah P, Alipour F, Jiang S et al. Optimizing evaluation of Lissamine Green parameters for ocular surface staining. *Eye (Lond)* 2011; 25: 1429-1434.
146 Arita R, Itoh K, Inoue K et al. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008; 115: 911-915.
147 Pult H, Nichols JJ. A review of meibography. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2012; 89: E760-769.
148 Pult H, Riede-Pult BH. Non-contact meibography: keep it simple but effective. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association* 2012; 35: 77-80.
149 Srinivasan S, Menzies K, Sorbara L et al. Infrared imaging of meibomian gland structure using a novel keratograph. *Optometry Vision Science* 2012; 89: 788-794.
150 Llorens-Quintana C, Rico-del-Viejo L, Syga P et al. Meibomian gland morphology: the influence of structural variations on gland function and ocular surface parameters. 2019; 38: 1506-1512.
151 Rico-del-Viejo L, Benítez-del-Castillo JM, Gómez-Sanz FJ et al. The influence of meibomian gland loss on ocular surface clinical parameters. *Contact Lens and Anterior Eye* 2019; 42: 562-568.
152 El Shami M, Maroun A, Hoyek S et al. Optimized combined low level light therapy and intense pulsed light therapy for the treatment of dry eye syndrome caused by Meibomian glands dysfunction. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2022; 45: 1126-1136.
153 Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association* 2013; 36: 22-27.
154 Arita R, Morishige N, Koh S et al. Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: a multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology* 2015; 122: 925-933.
155 Arita R, Minoura I, Morishige N et al. Development of Definitive and Reliable Grading Scales for Meibomian Gland Dysfunction. *American journal of ophthalmology* 2016; 169: 125-137.
156 Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52: 2006-2049.
157 Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond)* 1991; 5 (Pt 4): 395-411.
158 Pflugfelder SC, Tseng S, Sanabria O et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. 1998; 17: 38-56.
159 Foulks GN, Bron AJJTos. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. 2003; 1: 107-126.
160 Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Current eye research* 1993; 12: 255-259.
161 Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM et al. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Current eye research* 1993; 12: 247-254.
162 Garcia-Resua C, Pena-Verdeal H, Giraldez MJ et al. Clinical relationship of meibometry with ocular symptoms and tear film stability. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association* 2017; 40: 408-416.
163 Green-Church KB, Butovich I, Willcox M et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

interactions in health and disease. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; 52: 1979-1993.
164 Garcia-Resua C, Pena-Verdeal H, Minones M et al. Interobserver and intraobserver repeatability of lipid layer pattern evaluation by two experienced observers. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association* 2014; 37: 431-437.
165 Remeseiro B, Penas M, Barreira N et al. Automatic classification of the interferential tear film lipid layer using colour texture analysis. *Computer methods and programs in biomedicine* 2013; 111: 93-103.
166 Guillon J-P. Non-invasive tearscope plus routine for contact lens fitting. *Contact Lens and Anterior Eye* 1998; 21: S31-S40.
167 Blackie CA, Solomon JD, Scaffidi RC et al. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. *Cornea* 2009; 28: 789-794.
168 Finis D, Pischel N, Schrader S et al. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2013; 32: 1549-1553.
169 Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Archives of ophthalmology* 2003; 121: 173-180.
170 Olsen T. Reflectometry of the precorneal film. *Acta ophthalmologica* 1985; 63: 432-438.
171 Yoon DY, Hee Eun J, Hyon JY. Correlation between tear film lipid layer thickness and transepidermal water loss from the ocular area in patients with dry eye disease and in healthy controls. *PloS one* 2022; 17: e0270810.
172 Kim WJ, Ahn YJ, Kim MH et al. Lipid layer thickness decrease due to meibomian gland dysfunction leads to tear film instability and reflex tear secretion. *Annals of Medicine* 2022; 54: 893-899.
173 Wang Y, Xu Z, Gong Q et al. The Role of Different Tear Volume Detection Methods in the Evaluation and Diagnosis of Mild Dry Eye Disease. *Transl Vis Sci Technol* 2022; 11: 15.
174 Tian L, Qu JH, Zhang XY et al. Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 8013621.
175 Niedernolte B, Trunk L, Wolffsohn JS et al. Evaluation of tear meniscus height using different clinical methods. *Clinical & experimental optometry* 2021; 104: 583-588.
176 Lam AK, Tai SK, Chan JK et al. Lower Tear Meniscus Height Measurements Using Keratography and Swept-Source Optical Coherence Tomography and Effect of Fluorescein Instillation Methods. *Current eye research* 2019; 44: 1203-1208.
177 Garcia-Resua C, Santodomingo-Rubido J, Lira M et al. Clinical assessment of the lower tear meniscus height. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians* 2009; 29: 487-496.
178 Fodor E, Hagyo K, Resch M et al. Comparison of Tearscope-plus versus slit lamp measurements of inferior tear meniscus height in normal individuals. *European journal of ophthalmology* 2010; 20: 819-824.
179 Pena-Verdeal H, Garcia-Resua C, Barreira N et al. Interobserver variability of an open-source software for tear meniscus height measurement. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association* 2016; 39: 249-256.
180 Golding TR, Bruce AS, Mainstone JC. Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup. *Cornea* 1997; 16: 649-661.
181 Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Current eye research* 1996; 15: 653-661.
182 Sabucedo-Villamarin B, Pena-Verdeal H, Garcia-Queiruga J et al. Categorization of the Aqueous Deficient Dry Eye by a Cut-Off Criterion of TMH Measured with Tearscope. *Life* 2022; 12: 2007.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

183 García-Resúa C, Pena-Verdeal H, Lira M et al. Comparison between three methods to value lower tear meniscus measured by image software. 8th Iberoamerican Optics Meeting and 11th Latin American Meeting on Optics, Lasers, and Applications; 2013: SPIE.
184 Tittler EH, Bujak MC, Nguyen P et al. Between-grader repeatability of tear meniscus measurements using Fourier-domain OCT in patients with dry eye. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retina* 2011; 42: 423-427.
185 Qiu X, Gong L, Lu Y et al. The diagnostic significance of Fourier-domain optical coherence tomography in Sjogren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency patients. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: e359-366.
186 Singh A, Vanathi M, Kishore A et al. Evaluation of strip meniscometry, tear meniscus height and depth in the diagnosis of dry eye disease in asian Indian eyes. *The ocular surface* 2019; 17: 747-752.
187 Terry RL, Schnider CM, Holden BA et al. CCLRU standards for success of daily and extended wear contact lenses. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 1993; 70: 234-243.
188 Efron N, Pritchard N, Brandon K et al. A survey of the use of grading scales for contact lens complications in optometric practice. *Clinical & experimental optometry* 2011; 94: 193-199.
189 Pérez-Bartolomé F, Sanz-Pozo C, Martínez-de la Casa J et al. Assessment of ocular redness measurements obtained with keratograph 5M and correlation with subjective grading scales. *Journal francais d'ophtalmologie* 2018; 41: 836-846.
190 Nakamura S. Approach to dry eye in video display terminal workers (basic science). *Investigative ophthalmology visual science* 2018; 59: DES130-DES137.
191 Chan C, Ziai S, Myageri V et al. Economic burden and loss of quality of life from dry eye disease in Canada. *BMJ open ophthalmology* 2021; 6: e000709.
192 McDonald M, Patel DA, Keith MS et al. Economic and humanistic burden of dry eye disease in Europe, North America, and Asia: a systematic literature review. *The ocular surface* 2016; 14: 144-167.
193 Viso E, Gude F, Rodríguez-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: 1-6.
194 Miller KL, Walt JG, Mink DR et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Archives of ophthalmology* 2010; 128: 94-101.
195 Izadyar N, Miller W. Ventilation strategies and design impacts on indoor airborne transmission: A review. *Building environment* 2022: 109158.
196 Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. In: *Research Projects in Dry Eye Syndrome*: Karger Publishers, 2010. p 129-138.
197 Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clinical Experimental Optometry* 2012; 95: 3-11.
198 Eperjesi F, Aujla M, Bartlett HJGsAfC et al. Reproducibility and repeatability of the OcuSense TearLab™ osmometer. 2012; 250: 1201-1205.
199 Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6125-6130.
200 Yoon D, Gadaria-Rathod N, Oh C et al. Precision and accuracy of TearLab osmometer in measuring osmolarity of salt solutions. *Current eye research* 2014; 39: 1247-1250.
201 Ogasawara K, Tsuru T, Mitsubayashi K et al. Electrical conductivity of tear fluid in healthy persons and keratoconjunctivitis sicca patients measured by a flexible conductimetric sensor. 1996; 234: 542-546.
202 Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN et al. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *The ocular surface* 2014; 12: S1-S31.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

203 Arita R, Itoh K, Maeda S et al. Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Japanese journal of ophthalmology* 2010; 54: 387-391.
204 Johnson ME, Murphy PJ. The Effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea* 2005; 24: 811-817.
205 Begley CG, Himebaugh N, Renner D et al. Tear breakup dynamics: a technique for quantifying tear film instability. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2006; 83: 15-21.
206 Liu H, Begley CG, Chalmers R et al. Temporal progression and spatial repeatability of tear breakup. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2006; 83: 723-730.
207 Cho P, Brown B. Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 1993; 70: 30-38.
208 Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003; 22: 640-650.
209 Guillon JP. Non-invasive Tearscope Plus routine for contact lens fitting. *Cont Lens Anterior Eye* 1998; 21 Suppl 1: S31-S40.
210 Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KWJNm. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. 2012; 9: 671-675.
211 Benz P, Tichy A, Nell B. Review of the measuring precision of the new Meibometer MB550 through repeated measurements in dogs. *Veterinary ophthalmology* 2008; 11: 368-374.
212 Sebbag L, Kass PH, Maggs DJ. Reference values, intertest correlations, and test-retest repeatability of selected tear film tests in healthy cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2015; 246: 426-435.
213 Ofri R, Orgad K, Kass PH et al. Canine meibometry: establishing baseline values for meibomian gland secretions in dogs. *Veterinary journal* 2007; 174: 536-540.
214 Nakayama N, Kawashima M, Kaido M et al. Analysis of Meibum Before and After Intraductal Meibomian Gland Probing in Eyes With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2015; 34: 1206-1208.
215 Gothwal VK, Pesudovs K, Wright TA et al. McMonnies questionnaire: enhancing screening for dry eye syndromes with Rasch analysis. *Investigative ophthalmology visual science* 2010; 51: 1401-1407.
216 Pena-Verdeal H, García-Resúa C, Vazquez-Sanchez C et al. Inter-eye osmolarity differences in patients with symptomatic and non-symptomatic dry eyes. *Arquivos brasileiros de oftalmologia* 2020; 83: 103-108.
217 Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Archives of ophthalmology* 2000; 118: 615-621.
218 Cox SM, Nichols KK, Nichols JJ. Agreement between Automated and Traditional Measures of Tear Film Breakup. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2015; 92: e257-263.
219 Armstrong RA, Davies LN, Dunne MC et al. Statistical guidelines for clinical studies of human vision. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians* 2011; 31: 123-136.
220 Schober P, Vetter TR. Logistic regression in medical research. *Anesthesia analgesia* 2021; 132: 365.
221 Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. *Ocul Surf* 2014; 12: 2-9.
222 Nagymihalyi A, Dikstein S, Tiffany JM. The influence of eyelid temperature on the delivery of meibomian oil. *Experimental eye research* 2004; 78: 367-370.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

223 Patel S, Bevan R, Farrell JC. Diurnal variation in precorneal tear film stability. *American journal of optometry and physiological optics* 1988; 65: 151-154.
224 Lira M, Oliveira ME, Franco S. Comparison of the tear film clinical parameters at two different times of the day. *Clinical & experimental optometry : journal of the Australian Optometrical Association* 2011; 94: 557-562.
225 Bitton E, Keech A, Jones L et al. Subjective and objective variation of the tear film pre- and post-sleep. *Optom Vis Sci* 2008; 85: 740-749.
226 Puinhas A, Sampaio P, Castanheira EM et al. Comparison of IgA, TNF-alpha and surface tension of the tear film in two different times of the day. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association* 2013; 36: 140-145.
227 Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM et al. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Archives of ophthalmology* 1999; 117: 723-729.
228 Ray WA, O'Day DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. *Investigative ophthalmology & visual science* 1985; 26: 1186-1188.
229 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310.
230 Dunn G. Design and analysis of reliability studies. *Stat Methods Med Res* 1992; 1: 123-157.
231 Supiyaphun C, Jongkhajornpong P, Rattanasiri S et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease among University Students in Bangkok, Thailand. *PloS one* 2021; 16: e0258217.
232 Choi HR, Kim NH, Lee J-M et al. Risk Factors Influencing the Occurrence and Severity of Symptomatic Dry Eye Syndrome: A Cross-sectional Study. 2021: 1-7.
233 Garza-León M, Valencia-Garza M, Martínez-Leal B et al. Prevalence of ocular surface disease symptoms and risk factors in group of university students in Monterrey, Mexico. 2016; 6: 1-7.
234 Choi JH, Li Y, Kim SH et al. The influences of smartphone use on the status of the tear film and ocular surface. *PloS one* 2018; 13: e0206541.
235 Galor A, Moein H-R, Lee C et al. Neuropathic pain and dry eye. *The ocular surface* 2018; 16: 31-44.
236 Vehof J, Smitt-Kamminga NS, Nibourg SA et al. Predictors of discordance between symptoms and signs in dry eye disease. *Ophthalmology* 2017; 124: 280-286.
237 Galor A, Feuer W, Lee DJ et al. Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *American journal of ophthalmology* 2011; 152: 377-384. e372.
238 Yu K, Bunya V, Maguire M et al. Systemic Conditions Associated with Severity of Dry Eye Signs and Symptoms in the Dry Eye Assessment and Management Study. *Ophthalmology* 2021; 128: 1384-1392.
239 Carey RM, Whelton PK, medicine AAHGWCJAoi. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. 2018; 168: 351-358.
240 Wolffsohn JS, Wang MT, Vidal-Rohr M et al. Demographic and lifestyle risk factors of dry eye disease subtypes: a cross-sectional study. 2021; 21: 58-63.
241 Jones L, Downie LE, Korb D et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The ocular surface* 2017; 15: 575-628.
242 Wong J, Lan W, Ong LM et al. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *The ocular surface* 2011; 9: 212-226.
243 Dua HS, Said DG, Messmer EM et al. Neurotrophic keratopathy. *Progress in retinal eye research* 2018; 66: 107-131.
244 Hashemipour M, Rad AH, Dalili SJIJoPM. Guideline for the Treatment of Hypothyroidism in Prematurity. 2021; 12.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

245 Martins JRM, Villagelin DG, Carvalho GA et al. Management of thyroid disorders during the COVID-19 outbreak: a position statement from the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). 2021; 65: 368-375.
246 Kashkouli MB, Alemzadeh SA, Aghaei H et al. Subjective versus objective dry eye disease in patients with moderate-severe thyroid eye disease. *The ocular surface* 2018; 16: 458-462.
247 Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *The ocular surface* 2017; 15: 284-333.
248 Taylor PN, Albrecht D, Scholz A et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. 2018; 14: 301-316.
249 Vai B, Mazza MG, Colli CD et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. 2021; 8: 797-812.
250 Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*, 11th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2009.
251 Abd-Allah NM, Hassan AA, Omar G et al. Dry eye in rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Immunological Medicine* 2020; 43: 92-97.
252 Llamosas-Falcón L, Manthey J, Rehm J. Cambios en el consumo de alcohol en España de 1990 a 2019 Changes in alcohol consumption in Spain between 1990 and 2019. *adicciones* 2022; 34: 61-72.
253 Safiri S, Nejadghaderi SA, Karamzad N et al. Global, regional, and national cancer deaths and disability-adjusted life-years (DALYs) attributable to alcohol consumption in 204 countries and territories, 1990-2019. *Cancer* 2022; 128: 1840-1852.
254 Bryazka D, Reitsma MB, Griswold MG et al. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *The Lancet* 2022; 400: 185-235.
255 Carney LG, Hill RM. Human tear pH: diurnal variations. *Archives of ophthalmology* 1976; 94: 821-824.
256 du Toit R, Vega JA, Fonn D et al. Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. *Cornea* 2003; 22: 205-209.
257 Pointer JS. The diurnal variation of intraocular pressure in non-glaucomatous subjects: relevance in a clinical context. *Ophthalmic Physiological Optics* 1997; 17: 456-465.
258 Walker PM, Lane KJ, Ousler III GW et al. Diurnal variation of visual function and the signs and symptoms of dry eye. 2010; 29: 607-612.
259 Shen M, Wang J, Tao A et al. Diurnal variation of upper and lower tear menisci. 2008; 145: 801-806. e802.
260 Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM et al. The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. 2008; 14: 1263.
261 Fernandez J, Rodriguez-Vallejo M, Martinez J et al. Agreement and repeatability of objective systems for assessment of the tear film. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2018; 256: 1535-1541.
262 Wang MTM, Tien L, Han A et al. Impact of blinking on ocular surface and tear film parameters. *The ocular surface* 2018; 16: 424-429.
263 Inomata T, Iwagami M, Hiratsuka Y et al. Maximum blink interval is associated with tear film breakup time: A new simple, screening test for dry eye disease. *Scientific Reports* 2018; 8: 1-6.
264 Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004; 23: 762-770.
265 Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995; 21: 221-232.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

266 Pult H. Relationships Between Meibomian Gland Loss and Age, Sex, and Dry Eye. *Eye & contact lens* 2018; 44 Suppl 2: S318-S324.
267 Borrelli M, Frings A, Geerling G et al. Gender-Specific Differences in Signs and Symptoms of Dry Eye Disease. 2021; 46: 294-301.
268 Crespo-Treviño RR, Salinas-Sánchez AK, Amparo F et al. Comparative of meibomian gland morphology in patients with evaporative dry eye disease versus non-dry eye disease. 2021; 11: 1-8.
269 Alghamdi YA, Mercado C, McClellan AL et al. The epidemiology of meibomian gland dysfunction in an elderly population. *Cornea* 2016; 35: 731.
270 Galor A, Feuer W, Lee DJ et al. Ocular surface parameters in older male veterans. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54: 1426-1433.
271 Robin M, Liang H, Rabut G et al. The Role of Meibography in the Diagnosis of Meibomian Gland Dysfunction in Ocular Surface Diseases. *Translational vision science & technology* 2019; 8: 6-6.
272 Xiao J, Adil MY, Chen X et al. Functional and morphological evaluation of meibomian glands in the assessment of meibomian gland dysfunction subtype and severity. 2020; 209: 160-167.
273 Song H, Zhang M, Hu X et al. Correlation analysis of ocular symptoms and signs in patients with dry eye. 2017; 2017.
274 Giannaccare G, Vaccaro S, Mancini A et al. Dry eye in the COVID-19 era: how the measures for controlling pandemic might harm ocular surface. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2020; 258: 2567-2568.
275 Jonuscheit S, Lam AK, Schmid KL et al. COVID-19: ensuring safe clinical teaching at university optometry schools. 2021; 41: 144-156.
276 Freudenthaler N, Neuf H, Kadner G et al. Characteristics of spontaneous eyeblink activity during video display terminal use in healthy volunteers. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2003; 241: 914-920.
277 Patel S, Henderson R, Bradley L et al. Effect of visual display unit use on blink rate and tear stability. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 1991; 68: 888-892.
278 García-Ayuso D, Di Pierdomenico J, Moya-Rodríguez E et al. Assessment of dry eye symptoms among university students during the COVID-19 pandemic. *Clinical Experimental Optometry* 2021: 1-7.
279 Talens-Estarelles C, García-Marqués JV, Cervino A et al. Online vs in-person education: evaluating the potential influence of teaching modality on dry eye symptoms and risk factors during the COVID-19 pandemic. *Eye & contact lens* 2021; 47: 565-572.
280 Cartes C, Segovia C, Salinas-Toro D et al. Dry eye and visual display terminal-related symptoms among university students during the coronavirus disease pandemic. *Ophthalmic Epidemiology* 2021: 1-7.
281 Fenga C, Aragona P, Cacciola A et al. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye (Lond)* 2008; 22: 91-95.
282 Wu H, Wang Y, Dong N et al. Meibomian gland dysfunction determines the severity of the dry eye conditions in visual display terminal workers. *PloS one* 2014; 9: e105575.
283 Portello JK, Rosenfield M, Bababekova Y et al. Computer-related visual symptoms in office workers. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians* 2012; 32: 375-382.
284 Blackie CA, Korb DR, Knop E et al. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010; 29: 1333-1345.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

9 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama de la película lagrimal con modelo de 3 capas de Wolff (A) y modelo 2 dos capas de Cher (B).[7] Con permiso de la editorial Association for Research in Vision & Ophthalmology. 15
Figura 2 - Clasificación de los estados y tipos de Enfermedad de Ojo Seco.[31] Con permiso de la editorial Elsevier. 19
Figura 3 - Fisiopatología de la Enfermedad de Ojo Seco.[39] Con permiso de la editorial Elsevier. 21
Figura 4 - Diagrama de la distribución de estudios epidemiológicos de la Enfermedad de Ojo Seco en Europa. 22
Figura 5 - Diagrama de la distribución de estudios epidemiológicos de la Enfermedad de Ojo Seco en el continente asiático. 23
Figura 6 - Diagrama de una única Glándula de Meibomio. A: Diagrama anatómico de la GM. B: Diagrama del proceso de secreción del meibum.[10] Con permiso de la editorial Association for Research in Vision & Ophthalmology. 25
Figura 7 - Disposición de los orificios de las Glándulas de Meibomio a lo largo del borde libre palpebral. A: orificios en el borde libre del párpado superior; B: orificios en el borde libre del párpado inferior. 26
Figura 8 - Disposición de las Glándulas de Meibomio en los tarsos palpebrales. A: tarso superior; B: tarso inferior. 27
Figura 9 - Clasificación de las Disfunción de las Glándulas de Meibomio.[94] Con permiso de la editorial Association for Research in Vision & Ophthalmology. 28
Figura 10 - Fisiopatología de la obstrucción de las Glándulas de Meibomio en la Disfunción de las Glándulas de Meibomio.[10] Con permiso de la editorial Association for Research in Vision & Ophthalmology. 29
Figura 11 - Pruebas diagnósticas y de categorización de la Enfermedad de Ojo Seco.[33] Con permiso de la editorial Elsevier. 30
Figura 12 – Tira de fluoresceína. 32
Figura 13 - Instrumentos TearLab (TearLab, San Diego, CA, Estados Unidos) y I-PEN (I-MED Pharma Inc., Montreal, Quebec, Canadá). A: Base de carga y lectura de tarjetas; B: Lápiz del instrumento con tarjeta de captura de menisco para lectura de osmolaridad; C: Dispositivo I-PEN. 34
Figura 14 - Tintes vitales en formato tira para evaluación del daño en la superficie ocular. A: Tira de fluoresceína; B: Tira de verde lisamina. 35
Figura 15 - Captura de imágenes de meibografía con instrumento OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania). A: Imagen de meibografía de párpado inferior; B: Instrumento OCULUS Keratograph 5M. 36
Figura 16 - Escala de gradación Meiboscale de Pult.[147,153] Con permiso de la editorial Wolters Kluwer. 37
Figura 17 - Altura de menisco lagrimal mediante lámpara de hendidura con la propia iluminación de instrumento. 40
Figura 18 – Escalas de gradación de la hiperemia conjuntival. A: Escala de Efron; B: Escala del Brien Holden Vision Institute. Con permiso de la editorial Elsevier y con premiso del “Brien Holden Vision Institute”. 41
Figura 19 - Cuestionario de sintomatología de malestar ocular. Preguntas del cuestionario Ocular Surface Disease Index. 48
Figura 20 - Cuestionario de sintomatología de malestar ocular. Preguntas relacionadas con hábitos e historia clínica. 49

USC DE COMPOSTELA

Figura 21 - Medición de la osmolaridad lagrimal con el instrumento TearLab (TearLab, San Diego, California, Estados Unidos). 50
Figura 22 - Lámpara de hendidura Topcon SL-D4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón) con cámara de vídeo Topcon DC-4. 51
Figura 23 - Categorías y niveles de hiperemia según la escala de gradación Brien Holden Visión Institute. 52
Figura 24 - Hiperemia e irregularidad del borde libre. A: Hiperemia generalizada del borde libre (Grado 3); B: Telangiectasia que atraviesa los orificios de las GM; C: Irregularidades en el borde libre. 53
Figura 25 - Observación inicial y captura de imágenes del borde libre en modo múltiple de la cámara DC-4 montada en la lámpara de hendidura SL-D4. 54
Figura 26 - Taponamiento y sobre elevación de los orificios de las glándulas de meibomio. A: Taponamiento párpado inferior (Grado 3) con hiperemia (Grado 3). B: Taponamiento superior (Grado 2) con hiperemia (Grado 2); C: Taponamiento inferior (Grado 2); D: Taponamiento superior (Grado 2). 55
Figura 27 - Calidad de la secreción durante la expresión de las glándulas de meibomio. A: Grado 1 (Meibum transparente); B: Grado 2 (Meibum turbio); C: Grado 3 (Meibum turbio granular/semisólido); D: Grado 4 (Meibum sólido con aspecto de pasta de dientes) 56
Figura 28 - Tiempo de ruptura de la película lagrimal mediante instilación de fluoresceína. 57
Figura 29 - Escala de gradación Oxford para la tinción corneal en los niveles encontrados en la presente tesis doctoral. No se localizaron sujetos compatibles con el Grado 5 de la escala Oxford. A: Grado 0 (tinción ausente); B: Grado 1 (tinción mínima); C: Grado 2 (tinción media); D: Grado 3 (tinción moderada); E: Grado 4 (tinción marcada). 58
Figura 30 - Patrón lipídico interferencial con instrumento Tearscope (Keeler, Windsor, Reino Unido). 59
Figura 31 - Menisco lagrimal bajo lampara de hendidura, magnificación 40x e iluminación de instrumento Tearscope (Keeler, Windsor, Reino Unido) A: Imagen antes de ser medida; B: Medición del TMH con el software ImageJ (Wayne Rasband, Research Services Branch, NIMH, Bethesda). TMH: *Tear Meniscus Height* o Altura del menisco lagrimal 60
Figura 32 - Meibometer MB550 (Courage-Khazaka electronic GmbH, Cologne, Alemania). 61
Figura 33 - Casete de cita sintética mate y regla para elaborar los lazos del mismo tamaño. 62
Figura 34 - Curvas de meibometría proporcionadas en el software del fabricante tras la lectura. 62
Figura 35 - Unidad Meibometer MB560 (Courage-Khazaka electronic GmbH, Colonia, Alemania) y tira sintética con muestra meibométrica recolectada. 63
Figura 36 - Unidad Meibometer MB560 (Courage-Khazaka electronic GmbH, Colonia, Alemania) conectada a un equipo para la realización de la lectura meibométrica. 63
Figura 37 – Topógrafo TOPCON CA-800 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón). 64
Figura 38 – Captura de la interfaz del software i-Map (TOPCON Corporation, Tokyo, Japón). 65
Figura 39 - Topógrafo OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania). 66
Figura 40 - Software OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) en su sección de gestión de la base de datos de sujetos. 67
Figura 41 - Software OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) en su sección de captura de imágenes de las glándulas de meibomio (Meibografía). 67
Figura 42 - Mejora del contraste y medición de las áreas para el cálculo de la pérdida de Glándulas de Meibomio. A: Imagen antes de ser tratada con el software Imagen para el mejorado de su contraste. B: Imagen con contraste mejorado y medición del área total del tarso. C: Imagen con contraste mejorado y medición del área que ocupan las glándulas de meibomio. 68
Figura 43 - Selección del servicio "Estudo de Ollo Seco" para marcar la cita en el Servicio de Optometría. 70
Figura 44 - Resumen del protocolo llevado a cabo en el estudio 3. GM: Glándulas de Meibomio; OSDA: Ojo Seco por Deficiencia Acuosa; OSDI: Ocular Surface Disease Index. 78
Figura 45 - Resumen de protocolo llevado a cabo en el estudio 4. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; GM: Glándulas de Meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales. 81
Figura 46 - Gráfico Bland-Altman (Media vs. Diferencias) para los valores de meibometría entre sesiones. MU: Meibometer Units o Unidades Meibométricas. 89
Figura 47 - Gráfico Bland-Altman (Media vs. Diferencias) para los valores de TFBUT entre sesiones. TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal. 90

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 48 - Gráfico Bland-Altman (Media vs. Diferencias) para los valores de MBI entre sesiones. MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos. 91
Figura 49 - Gráfico Bland-Altman (Media vs. Diferencias) para los valores de TFBUT ≤ 15s entre sesiones. TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal. 92
Figura 50 - Gráfico Bland-Altman (Media vs. Diferencias) para los valores de MBI ≤ 15s entre sesiones. MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos. 92
Figura 51 - Gráficos de frecuencia de la muestra. A: Frecuencias del MGLA; B: Frecuencias de la hiperemia de la conjuntiva nasal; C: Frecuencia de la hiperemia de la conjuntiva temporal; D: Frecuencia de la tinción corneal. BHVI: Brien Holden Vision Institute; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio. 94
Figura 52 - Gráficos de las frecuencias de los diferentes parámetros de estudio en base a la distribución de la muestra según la calidad de secreción de las GM. BHVI: Brien Holden Vision Institute; GM: Glándulas de meibomio;OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales. 102

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

10 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 - Resumen de la función y características de cada capa de la película lagrimal. 16
Tabla 2 - Factores de riesgo de Enfermedad de Ojo Seco propuesta por el DEWS II 24
Tabla 3 - Escala de gradación para la evaluación de la Disfunción de las Glándulas de Meibomio propuesta por Arita et al.[155] GM: Glándulas de Meibomio. 38
Tabla 4 - Tabla categorización y gradación de las anormalidades del borde libre palpebral. GM: Glándulas de Meibomio. 54
Tabla 5 - Tabla con diagrama de la escala de gradación Oxford. 58
Tabla 6 - Posibles factores de riesgo de ojo seco a estudiar en el estudio 1. 70
Tabla 7 - Parámetros, material, método y categorización de las pruebas realizadas en la sesión de revisión de la superficie ocular. OSDI: Ocular Surface Disease Index; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal. 71
Tabla 8 - Diagnóstico diferencial propuesto por el DEWS II. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OSDI: Ocular Surface Disease Index; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal. 71
Tabla 9 - Parámetros, material, método, categorización y valores de corte de las pruebas realizadas en la revisión para la valoración de inclusión en el estudio 2. OSDI: Ocular Surface Disease Index; TMH: Tear Meniscus Height o Altura del menisco lagrimal 73
Tabla 10 - Parámetros, material y método llevado a cabo en cada una de las dos sesiones de estudio. TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal; MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos. 74
Tabla 11 - Parámetros, material, método y categorización de las pruebas realizadas en la sesión de screening. OSDA: Ojo Seco por Deficiencia Acuosa; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PLI: Patrón Lipídico Interferencial; TMH: Tear Meniscus Height o Altura del menisco lagrimal; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal. 76
Tabla 12 - Categorización de los grupos de estudio del estudio 3. OSDI: Ocular Surface Disease Index; OSE: Ojo Seco Evaporativo; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal. 77
Tabla 13 - Parámetros, material, método y categorización de las pruebas realizadas en la sesión de estudio. BHVI: Brien Holden Vision Institute; GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las Glándulas de Meibomio. 78
Tabla 14 - Parámetros, material, método y categorización de las pruebas realizadas en la sesión clínica. GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio. 80
Tabla 15 – Valores demográficos de los sujetos que componen la muestra del estudio 1. OSDI: Ocular Surface Disease Index; DE: Desviación Estándar; RIQ: Rango Intercuartil. 82
Tabla 16 – Distribución y valores demográficos de los sujetos que componen la muestra del estudio 1 distribuidos en los diferentes estadios de EOS. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OSDI: Ocular Surface Disease Index; DE: Desviación Estándar; RIQ: Rango Intercuartil. 82
Tabla 17 - Distribución de los sujetos “Sanos” y “EOS Preclínico” en función de los factores de riesgo a estudiar. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. 83
Tabla 18 - Distribución de los sujetos “Sanos” y “EOS Preclínico” en función de los factores de riesgo a estudiar ajustado para el uso de antihistamínicos. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. 83

Tabla 19 - Distribución de los sujetos “Sanos” y “Predisposición a EOS” en función de los factores de riesgo a estudiar. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza..... 84
Tabla 20 - Distribución de los sujetos “Sanos” y “Predisposición a EOS” en función de los factores de riesgo a estudiar ajustado para el uso de antihistamínicos. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza..... 85
Tabla 21 - Distribución de los sujetos “Sanos” y “EOS” en función de los factores de riesgo a estudiar. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza..... 86
Tabla 22 - Distribución de los sujetos “Sanos” y “EOS” en función de los factores de riesgo a estudiar ajustado para el uso de antihistamínicos. EOS: Enfermedad de Ojo Seco; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. . 87
Tabla 23 - Demográficos de los parámetros de la superficie ocular de la muestra del estudio 2; DE: Desviación Estándar; RIQ: Rango Intercuartil..... 88
Tabla 24 - Valores de los estadísticos descriptivos para meibometría, TFBUT y MBI. DE: Desviación Estándar; MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos; MU: Meibometer Units o Unidades Meibométricas; RIQ: Rango Intercuartil; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal..... 88
Tabla 25 - Correlaciones entre los valores de Meibometría, TFBUT y MBI en las dos sesiones. MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal. 88
Tabla 26 - Análisis de las diferencias, diferencia media y 95 % IC entre los valores de meibometría, TFBUT y MBI para n = 40 sujetos. DE: Desviación Estándar; IC: Intervalo de Confianza; MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos; MU: Meibometer Units o Unidades meibométricas; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal..... 90
Tabla 27 – Análisis de diferencias, diferencia media y 95% IC entre cada sesión intersemana para TFBUT (n = 33) y MBI (n = 28), considerando para ambos parámetros solo los valores ≤ 15 s. DE: Desviación Estándar; IC: Intervalo de Confianza; MBI: Maximum Blink Interval o Intervalo máximo entre parpadeos; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal..... 93
Tabla 28 – Valores demográficos de la muestra del estudio 3. DE: Desviación Estándar; OSDI: Ocular Surface Disease Index; RIQ: Rango Intercuartil; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal..... 93
Tabla 29 – Valores demográficos de la muestra del estudio 3 en base a los diferentes grupos estudiados. DE: Desviación Estándar; OSDI: Ocular Surface Disease Index; RIQ: Rango Intercuartil; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal..... 93
Tabla 30 – Correlaciones entre los parámetros de estudio: MGLA, hiperemia de la conjuntival nasal, hiperemia de la conjuntiva temporal y tinción corneal. BHVI: Brien Holden Vision Institute; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio. 94
Tabla 31 - Estadísticos descriptivos y análisis de diferencias (Test de Kruskal-Wallis) para la muestra dividida acorde a los grupos elaborados. Los datos se muestran en mediana (RIQ) (variables no paramétricas). BHIV: Brien Holden Vision Institute; DE: Deviación Estándar; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; RIQ: Rango Intercuartil; TFBUT: Tear Film Break-Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal. 95
Tabla 32 - Diferencias de MGLA entre grupos mediante el test U de Mann-Whitney. MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio. 95
Tabla 33 - Diferencias de hiperemia conjuntival nasal entre grupos mediante el test U de Mann-Whitney. BHIV: Brien Holden Vision Institute..... 96
Tabla 34 - Diferencias de hiperemia conjuntival temporal entre grupos mediante el test U de Mann-Whitney. BHIV: Brien Holden Vision Institute..... 96
Tabla 35 - Diferencias de tinción corneal entre grupos mediante el test U de Mann-Whitney. 96
Tabla 36 - Valores demográficos de la muestra trabajada en el estudio 4. MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales..... 97
Tabla 37 – Estadísticos descriptivos de la muestra trabajada en el estudio 4. DE: Desviación Estándar; GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; RIQ: Rango Intercuartil; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales. 98

Tabla 38 - Análisis por regresión múltiple realizado para la sintomatología de EOS (OSDI) como variable dependiente y los parámetros de estudio como covariables. Análisis ajustado para edad y sexo. DE: Desviación Estándar; EOS: Enfermedad de Ojo Seco; GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales. 99
Tabla 39 – Distribución de la muestra en base al sexo y a todas las categorías de los parámetros estudiados. GM: Glándulas de meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales. 99
Tabla 40 - Descriptivos de los valores de meibometría en función de los grados de calidad de secreción de las GM. GM: Glándulas de Meibomio; MU: Meibometer Units o Unidades meibométricas. 100
Tabla 41 - Distribución de la calidad de secreción de las GM en todas las categorías de los parámetros estudiados. Valores de p determinados por el test exacto de Fisher. GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular surface disease index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales. 101
Tabla 42 - Análisis por regresión múltiple realizado para la calidad de la secreción de las GM como variable dependiente y los parámetros de estudio como covariables. Análisis ajustado para edad y sexo. DE: Desviación estándar; GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales. 103
Tabla 43 - Revisión de estudios en los que está implicada la técnica de meibometría. DE: Desviación Estándar; DGM: Disfunción de las Glándulas de Meibomio; EOS: Enfermedad de Ojo Seco; GM: Glándulas de Meibomio; IR: Infrarrojo; MU: Meibometer Units o Unidades meibométricas; OD: Ojo Derecho; OI: Ojo Izquierdo; OSDI: Ocular Surface Disease Index; RIQ: Rango Intercuartil; TFBUT: Tear Film Break Up Time o Tiempo de ruptura de la película lagrimal. *Valor otorgado por rango en la propia publicación. **Valor otorgado en mediana [RIQ] en la propia publicación. 109
Tabla 44 – Tabla de correlaciones entre los parámetros del estudio 4 "*Análisis de la calidad de la secreción de las glándulas de meibomio y su asociación con sintomatología, uso de video dispositivos digitales, alteraciones del borde libre palpebral y parámetros de la superficie ocular en estudiantes universitarios durante la COVID-19.* OSDI: *Ocular Surface Disease Index*; VDTs: *Video Display Terminals* o Video dispositivos digitales; GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: *Meibomian Gland Loss Area* o Área de pérdida de las glándulas de meibomio. 160

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

11 ANEXOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

11.1 ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

SERVIZO DE OPTOMETRÍA

FACULTADE DE ÓPTICA E OPTOMETRÍA

FOLLA DE INFORMACIÓN AO/Á PARTICIPANTE NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO:

Avances na Avaliación do Síndrome de Ollo Seco Evaporativo. Disfunción das Glándulas de Meibomio.

INVESTIGADOR:
Eva Yebra-Pimentel Vilar, Catedrática de Escola Universitaria. Directora do Servizo de Optometría, Facultade de Óptica e Óptica e Optometría da USC.

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un **estudo de investigación** no que se lle invita a participar. Este estudo se está a realizar no Servizo de Optometría (Servizo Sanitario da Comunidade Autónoma de Galicia - Nº Rexistro: C-15-00243) da Facultade de Óptica e Optometría da USC e foi aprobado polo Comité de Bioética da USC. O estudo realizarase de conformidade coas normas de Boa Práctica Clínica e segundo os postulados éticos fundamentados na declaración de Helsinki na súa última actualización.

Se decide participar no mesmo, debe recibir información personalizada do investigador, **ler antes este documento** e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consultalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudo é completamente **voluntaria**. Vd. pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación cos optometristas do centro nin á asistencia sanitaria á que Vd. ten dereito.

Cal é o propósito do estudo?

Na práctica clínica diaria, no campo da optometría, oftalmoloxía e contactoloxía, utilízanse diferentes técnicas para a avaliación do estado da película lacrimal dos pacientes co fin de valorar diferentes situacións como a intolerancia ao uso de lentes de contacto ou o diagnóstico do ollo seco.

Actualmente un dos maiores retos é dispor de técnicas de avaliación obxectiva da película lacrimal para poder evitar ou minimizar a subxectividade do explorador na valoración e diagnóstico dos pacientes. Esta subxectividade na interpretación das probas clínicas foi sinalada como un dos principais factores a corrixir por diferentes paneis de expertos e

reflexado no taller "*International Dry Eye Workshop*" (DEWS II-2017) da Sociedade "*Tear Film Ocular Surface*" (2010).

Existen dous tipos principais de Síndrome de Ollo Seco (SOS): SOS hiposecretorio (insuficiencia na produción de lágrimas) e SOS evaporativo (excesiva evaporación da película lacrimal). O SOS evaporativo é o máis prevalente de todos os tipos e a súa causa principal é a Disfunción das Glándulas de Meibomio (DGM), onde a capa lipídica, encargada de retardar a evaporación lacrimal e secretada por estas glándulas, vese alterada.

O obxectivo principal deste proxecto de investigación é a avaliación do SOS evaporativo e da DGM, analizando os síntomas e signos asociados a estas condicións. Conseguindo obxectivizar os tests clínicos mais usados no diagnóstico do ollo seco e desenvolvendo técnicas automáticas de procesado de imaxe e vídeo, para valorar de maneira obxectiva o enroxecimento ocular, as glándulas de Meibomio das pálpebras, e establecer a relación entre todos os tests clínicos do ollo seco. Todo isto para o seu uso e aplicación na exploración de persoas con diferentes graos de ollo seco evaporativo e pacientes con enfermidades dermatolóxicas (dermatite seborreica, acne rosácea, rosácea, etc.).

Para acadar os obxectivos do estudo solicitamos a súa colaboración.

Por que me ofrecen participar a min?

A selección das persoas invitadas a participar depende duns criterios que están descritos no protocolo da investigación. Estes criterios serven para seleccionar á poboación na que se responderá o interrogante da investigación. Vd. é convidado a participar porque cumpre os criterios de inclusión correspondentes a algún dos grupos de estudo.

En que consiste a miña participación?

Faráselle un exame completo da súa película lacrimal, incluíndo as probas estándar que se realizan na rutina clínica habitual, ás que se engadirá a gravación da súa película lacrimal, e toma de imaxe da conxuntiva do ollo e da cara interna das pálpebras. Tanto a exploración como gravación e toma de imaxe son procesos non invasivos que non supoñen risco para a saúde ocular e que se realizan en diferentes exploracións clínicas en pacientes e estudios clínicos.

A súa participación terá unha duración total estimada dunha hora nunha única visita.

O promotor ou o investigador poden decidir finalizar o estudo antes do previsto ou interromper a súa participación por aparición de nova información relevante, por motivos de seguridade, ou por incumprimento dos procedementos do estudo.

Que riscos ou inconvenientes ten?

Como xa se comentou no apartado anterior, os procesos utilizados no estudo son non invasivos, e non supoñen risco algún para a saúde ocular.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Se durante o transcurso do estudo se coñecera información relevante que afecte á relación entre o risco e o beneficio da participación, se lle transmitirá para que poida decidir abandonar ou continuar.

Obterei algún beneficio por participar?

Non se espera que Vd. obteña beneficio directo por participar no estudo. A investigación pretende descubrir aspectos descoñecidos ou pouco claros sobre a condición de ollo seco. No futuro, é posíbel que estes descubrimentos sexan de utilidade para coñecer mellor as anomalías da película lacrimal e quizá poidan beneficiar a persoas como Vd., pero non se prevén aplicacións inmediatas deles.

Recibirei a información que se obteña do estudo?

Se Vd. o desexa, facilitaráselle un resumo dos resultados do estudo.

Tamén poderá recibir os resultados das probas que se lle practiquen se así o solicita. Estes resultados poden non ter aplicación clínica nin unha interpretación clara, polo que, se quere dispor deles, deberían ser comentados co investigador do estudo.

Publicaranse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán publicados en publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos participantes.

Como se protexerá a confidencialidade dos meus datos?

O investigador principal comprométese a garantir a confidencialidade dos seus datos, así como a disociación dos datos clínicos persoais en cumprimento da lexislación vixente (Lei 41/2002), de xeito que na folla de recollida de datos só serán incluídos os necesarios para o estudo.

O tratamento, comunicación e cesión dos seus datos e historia clínica, que inclúe imaxes, farase coa garantía e compromiso de cumprir coa normativa vixente en materia de protección de datos conforme ao disposto pola Lei Orgánica 3/2018, do 5 de decembro, de Protección de Datos Persoais e garantía dos dereitos dixitais, e de conformidade co Regulamento UE 2016/679, os datos recollidos serán tratados pola Universidade de Santiago de Compostela (USC) no tratamento http://www.usc.es/export9/sites/webinstitucional/gl/normativa/descargas/documentos/Resolucixn_do_30_de_maio_de_2013_pola_que_se_crean_e_regulan_os_ficheiros_de_datos_de_carxcter_persoal_denominados_Sede_electrxnica_e_Actividades_de_investigacixn_da_USC_se_modifica_o_ficheiro_Xestixn_de_datos_de_usua.pdf ", coa finalidade de "Xestión de datos da historia clínica nos exames optométricos dos usuarios do Servizo de Optometría para a xestión da actividade optométrica, docente, de investigación así como o estudio, e produción estatística e de xestión." O responsable deste tratamento é o Vicerreitor de Investigación e Innovación, Edificio CACTUS 1ª Planta, 15782- Santiago de Compostela (España). En todo momento, Vd. poderá acceder aos seus datos, corrixilos ou cancelalos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Só o equipo investigador, os monitores do estudo en representación do promotor, e as autoridades sanitarias, que teñen deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos polo estudo. Poderase transmitir a terceiros información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección dos datos equivalente, como mínimo, ao esixido pola normativa do noso país.

Existen intereses económicos neste estudo?

Esta investigación é promovida por a Doutora Eva Yebra-Pimentel Vilar e non se atopa financiada por ningún medio externo.

O investigador non recibirá retribución específica pola dedicación ao estudo.

Vd. non será retribuído por participar.

Quen me pode dar máis información?

Pode contactar con a Dra Eva Yebra-Pimentel Vilar, Directora do Servizo de Optometría, no teléfono 881813522 para máis información.

Moitas grazas pola súa colaboración.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: **Avances na Avaliación do Síndrome de Ollo Seco Evaporativo. Disfunción das Glándulas de Meibomio.**

Eu, _____

☐ Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con _____ [nome do investigador] e facer todas as preguntas sobre o estudo necesarias para comprender as súas condicións e considero que recibín suficiente información sobre o estudo.

☐ Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podo retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.

☐ Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.

☐ Presto libremente a miña conformidade para participar no estudo.

Respecto á conservación e utilización futura dos datos e/ou mostras detallada na folla de información ao participante,

☐ NON accedo que os meus datos e/ou mostras sexan conservados unha vez terminado o presente estudo

☐ Accedo que os meus datos e/ou mostras se conserven unha vez terminado o estudo, sempre e cando sexa imposíbel, mesmo para os investigadores, identificalos por ningún medio

☐ SI accedo que os datos e/ou mostras se conserven para usos posteriores en liñas de investigación relacionadas coa presente, e nas condicións mencionadas.

En canto aos resultados das probas realizadas,

☐ DESEXO coñecer os resultados das miñas probas

☐ NON DESEXO coñecer os resultados das miñas probas

O/a participante, O/a investigador/a,

Asdo.: **Asdo.:**
Data: **Data:**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

SERVIZO DE OPTOMETRÍA
Servizo Sanitario da Comunidade Autónoma de Galicia
Nº Rexistro: C-15-00243

PROTECCIÓN DE DATOS
Don/na_____, con DNI nº _____,

☐ Consinto o uso dos meus datos persoais no marco de actuación do Servizo de Optometría da USC.

De conformidade co Regulamento UE 2016/679, os datos recollidos serán tratados pola Universidade de Santiago de Compostela (USC) no tratamento "Xestión de datos de usuarios e historias clínicas de exames optométricos realizados no Servizo de Optometría da Escola de Óptica e Optometría", coa finalidade de "Xestión de datos da historia clínica nos exames optométricos dos usuarios do Servizo de Optometría para a xestión da actividade optométrica, docente, de investigación así como o estudio, e produción estatística e de xestión.".

O responsable deste tratamento é o Vicerreitor de Investigación e Innovación, Edificio CACTUS 1ª Planta, 15782- Santiago de Compostela (España)

O Delegado de Protección de Datos é José Julio Fernández Rodríguez, dpd@usc.es.

A base de xustificación deste tratamento é o consentimento expresado polas persoas interesadas.

As persoas interesadas poden exercer os dereitos de acceso, rectificación, supresión, limitación de tratamento oposición e portabilidade a través da Sede Electrónica da USC: https://sede.usc.es/sede/publica/catalogo/procedemento/55/ver.htm.

Tamén poden dirixirse á Agencia Española de Protección de Datos para realizar a reclamación que considere oportuna.

No caso de non facilitar o consentimento, os datos non serán tratados, pero non se poderá ofertar o servicio.

Os datos se conservarán durante o período no que se realice a finalidade para a que foron recollidos, ou o tempo necesario para cumprir coas obrigas legais. Cumprida a finalidade, se bloquearán ata que transcorran os prazos de prescrición aplicables.

A política de privacidade e protección de datos da USC pódese consultar en http://www.usc.es/es/normativa/protecciondatos/index.html."

_____, ___ de _____ de 20__

Asdo. D/Dona: _____

11.2 ANEXO II: COMITÉ BIOÉTICO

VICERREITORÍA DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN
Oficina de Investigación e Tecnoloxía
Servizo de Convocatorias e Recursos Humanos de I+S
Edificio CACTUS – Campus Vida
15782 Santiago de Compostela
Tel. 981 547 040 - Fax 981 547 077
Correo electrónico: citiinfo@usc.es
http://imaisd.usc.es

JOSÉ MANUEL CIFUENTES MARTÍNEZ, PRESIDENTE DO COMITÉ DE BIOÉTICA DA UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA,

INFORMA:

Que o proxecto de investigación con rexistro **USC-40/2020** titulado **"Avances na Avaliación do Síndrome do Ollo Seco Evaporativo. Disfunción das Glándulas de Meibomio. ",** do que é investigadora responsable Dona. **Eva Yebra-Pimentel Vilar,** ten sido examinado por o Comité de Bioética desta Universidade, cumprindo o seu protocolo experimental os requisitos éticos esixidos.

Este documento non exime da obtención de permisos ou autorizacións e do cumprimento de outras normativas de aplicación.

Lugo, 19 de xaneiro de 2021.

11.3 ANEXO III: TEST DE MCMONNIES

Cuestionario de ollo seco (Mc Monnies)

Nome: _____ **Data:** ___/___/___

Por favor, marque cunha cruz a opción correcta:

Home: ☐ Muller: ☐

Idade: Menos de 25 anos ☐ 25- 45 anos ☐ Máis de 45 anos ☐

Actualmente usuario de lentes de contacto?

non☐ si, lentes de contacto ríxidas ☐ si, lentes de contacto blandas☐

1) Padece algún dos seguintes síntomas oculares?:
   Picor: ☐ Sequidade: ☐ Sensación de arenilla:☐
   Queimazón: ☐ Molestia/ dor: ☐
   Con que frecuencia?:
   Sempre: ☐ Case sempre: ☐ Algunhas veces:☐ Nunca: ☐
2) Prescribíronlle algunha vez tratamento para ollo seco?:
   Si: ☐ Non: ☐ Non o sei: ☐ Cal?:☐
3) Padece artrite?
   Si: ☐ Non:☐ Non o sei:☐
4) Ten problemas de tiroides?
   Si: ☐ Non: ☐ Non o sei: ☐
5) Ten problemas de sequidade das mucosas (nariz, boca, garganta, peito ou vaxina)?
   Nunca: ☐ As veces: ☐ A miúdo: ☐ Constantemente: ☐

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6) Cree que os seus ollos son especialmente sensibles o fume, aire acondicionado ou calefacción?:

Si: ☐ Non: ☐ As veces: ☐

7) Póñenselle os ollos moi vermellos e irritados o nadar en piscinas?

Si: ☐ Non: ☐ As veces: ☐ No aplicable: ☐

8) Toma algún medicamento?:

Antihistamínicos (gotas ou pastillas): ☐

Diuréticos: ☐

Tranquilizantes: ☐

Pastillas para durmir: ☐

Anticonceptivos orais: ☐

Pastillas para a presión do sangue: ☐

Pastillas para problemas dixestivos ou intestinais: ☐

Outro: ☐ Cal?

9) Están os seus ollos secos e irritados o día despois de beber alcohol?

Si: ☐ Non: ☐ As veces: ☐ Non aplicable: ☐

10) Sabe si durme cos ollos abertos?

Si: ☐ Non: ☐ As veces: ☐ Non o sei: ☐

11) Moléstanlle os ollos o levantarse pola mañá?:

Si: ☐ No: ☐ A veces: ☐

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A continuación presentaremos una serie de síntomas que clasificará según la gravedad que tuvo durante la última semana según la siguiente escala:

0: No tiente síntoma

1: Pocas veces tiene ese síntoma

2: A veces tiene ese síntoma pero no le molesta

3: Frecuentemente tiene ese síntoma, le molesta, pero no interfiere en sus actividades.

4: Frecuentemente tiene ese síntoma, le molesta e interfiere en sus actividades

Enrojecimiento ocular
Borde de párpados inflamados
Escamas o costras en párpados
Ojos pegados al levantarse
Secreciones (legañas)
Sequedad de ojo
Sensación de arenilla
Sensación de cuerpo extraño
Ardor/Quemazón
Picor
Malestar de ojo
Dolor agudo (pinchazos en los ojos)
Lagrimeo
Ojos llorosos
Sensibilidad a la luz (fotofobia)
Visión borrosa transitoria que mejora con parpadeo
Cansancio de ojos o párpados
Sensación de pesadez ocular o palpebral

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.4 ANEXO IV: CUESTIONARIO DE SINTOMATOLOGÍA DE MALESTAR OCULAR



Español (España, alfa...

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Servizo de Optometría

Cuestionario de sintomatología de malestar ocular

La encuesta tardará aproximadamente 5 minutos en completarse.
Complete los primeros apartados con sus datos personales, para así poder ponernos en contacto con usted y concretar una cita para el estudio. A continuación, lea detenidamente y cubra el cuestionario sobre sintomatología.

* Obligatorio

1. Nombre y Apellidos *

Escriba su respuesta

2. Fecha de nacimiento: *

Especifique la fecha (dd/MM/yyyy)

3. Teléfono de contacto o extensión: *

Escriba su respuesta

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4. Correo electrónico: *

Escriba su respuesta

5. ¿Ha experimentado cualquiera de los siguientes síntomas durante la última semana? *

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
Los ojos sensibles a la luz	◯	◯	◯	◯	◯
Ojos con sensación arenosa	◯	◯	◯	◯	◯
Ojos doloridos o inflamados	◯	◯	◯	◯	◯
Visión borrosa	◯	◯	◯	◯	◯
Visión pobre, de mala calidad, que tiene que realizar más parpadeos (no relacionado con la graduación)	◯	◯	◯	◯	◯

6. ¿Ha experimentado problema con sus ojos que le impiden realizar alguna de las siguientes actividades durante la última semana? *

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca	No sabe/ No contesta
Leer	◯	◯	◯	◯	◯	◯
Conducir	◯	◯	◯	◯	◯	◯
Trabajar con el ordenador	◯	◯	◯	◯	◯	◯
Ver la televisión	◯	◯	◯	◯	◯	◯

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7. ¿Ha experimentado incomodidad en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana? *

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca	No sabe/ No contesta
Condiciones de viento	◯	◯	◯	◯	◯	◯
Zonas de baja humedad o secas (ambiente controlado ej. hospitales)	◯	◯	◯	◯	◯	◯
Zonas con aire acondicionado (ej. oficinas)	◯	◯	◯	◯	◯	◯

8. ¿Cuántas horas de media emplea al día delante de dispositivos digitales (ordenadores, smartphones, etc.)? *

- ◯ Menos de 4 horas
- ◯ Entre 4 y 6 horas
- ◯ Entre 6 y 8 horas
- ◯ Más de 8 horas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

9. Responda las siguientes preguntas: *

	Si	No	No sabe / No contesta
¿Es usuario de lente de contacto de forma habitual o esporádica?	◯	◯	◯
Usa algún suplemento lagrimal (lágrima artificial, suero fisiológico, etc.)	◯	◯	◯
¿Padece artritis reumatoide?	◯	◯	◯
¿Padece problemas de tiroides?	◯	◯	◯

10. Indique si toma alguno de los siguientes medicamentos: *

	Si	No	No sabe/ No contesta
Antihistamínicos	◯	◯	◯
Diuréticos	◯	◯	◯
Tranquilizantes o pastillas para dormir	◯	◯	◯
Anticonceptivos orales	◯	◯	◯
Pastillas para la tensión sanguínea	◯	◯	◯
Pastillas para problemas digestivos o intestinales	◯	◯	◯

No revele nunca su contraseña. Notificar abuso

11.5 ANEXO V: E-MAILS CITA ESTUDIO DE OJO SECO

Cita Revisión Estudio Ojo Seco – Servicio de Optometría

Buenos días,

Entramos en contacto con usted porque figura en nuestra base de datos como pendiente de revisión para una evaluación del estado de la sequedad ocular dentro del Servicio de Optometría de la USC. Necesitamos que nos complete el siguiente cuestionario y en las próximas semanas nos volveremos a dirigir a usted para fijar una fecha de revisión.

https://forms.office.com/Pages/ResponsePage.aspx?id=LEUNj6S3ZEm4EIw5c3RHe4D82m7Ab_NIqb6YJT-zWl1UOVZMNk4wU0VVWlRZV1VMSDhNQUlLQjU2MSQlQCN0PWcu

Un cordial saludo,

Los datos contenidos en la presente comunicación son confidenciales y se encuentran protegidos por la Ley Orgánica 15/1999, del 13, de protección de datos de carácter personal. En cumplimiento de lo dispuesto en la antes citada Ley se le notifica que el presente mensaje y, en su caso, los ficheros que lleve adjuntos van dirigidos de manera exclusiva a su destinatario y puede contener información confidencial. Si usted no es el destinatario de este mensaje (o la persona responsable de su entrega), se considera advertido de que lo recibió por error, así como la prohibición legal de hacer cualquier tipo de uso, difusión, envío, impresión o copia de este. Si recibió este mensaje por error, por favor, notifíqueselo al remitente y proceda a destruirlo inmediatamente. Así mismo, en cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y en la Ley 34/2002, del 11 de Julio, de Servicios de Información y Comercio Electrónico, le informamos de que sus datos se encuentran en nuestra base de datos para el envío de comunicaciones, formando parte de un fichero informatizado. De la misma forma, le informamos de la posibilidad de ejercer en todo momento los derechos de rectificación, cancelación y oposición, comunicándolo por escrito a este Servicio, en la dirección de correo electrónico o número de teléfono antes indicado.

Servicio de Optometría – Cita Estudio de Ojo Seco

Buenos días,

Nos ponemos nuevamente en contacto con usted para fijar la cita en el Servicio de Optometría dentro del programa de Estudio de Ojo Seco. Para ello, deberá acceder al siguiente enlace, donde tras seleccionar ***Estudo de Ollo Seco*** podrá escoger un día y hora de entre las disponibles. Le recordamos no acudir con sus lentes de contacto el día de la revisión, ya que estas no son compatibles con las pruebas que se van a realizar.



La duración de la cita es aproximadamente de 40 minutos, rogamos la reserve con antelación.

https://outlook.office365.com/owa/calendar/ServiciodeOptometraEstudiodeOjoSeco@usc.es/bookings/

En el siguiente enlace podrá descargar el consentimiento informado y la ley de protección de datos: https://cutt.ly/4j2q50d. Por favor, el día de la cita ***acuda con estos documentos impresos*** y debidamente cumplimentados. El documento de consentimiento informado contiene información sobre el estudio y sólo es necesario que traiga completadas ***las dos últimas hojas***.

Cualquier cuestión no dude en ponerse en contacto con nosotros.

Un cordial saludo,

Los datos contenidos en la presente comunicación son confidenciales y se encuentran protegidos por la Ley Orgánica 15/1999, del 13, de protección de datos de carácter personal. En cumplimiento de lo dispuesto en la antes citada Ley se le notifica que el presente mensaje y, en su caso, los ficheros que lleve adjuntos van dirigidos de manera exclusiva a su destinatario y puede contener información confidencial. Si usted no es el destinatario de este mensaje (o la persona responsable de su entrega), se considera advertido de que lo recibió por error, así como la prohibición legal de hacer cualquier tipo de uso, difusión, envío, impresión o copia de este. Si recibió este mensaje por error, por favor, notifíqueselo al remitente y proceda a destruirlo inmediatamente. Así mismo, en cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y en la Ley 34/2002, del 11 de Julio, de Servicios de Información y Comercio Electrónico, le informamos de que sus datos se encuentran en nuestra base de datos para el envío de comunicaciones, formando parte de un fichero informatizado. De la misma forma, le informamos de la posibilidad de ejercer en todo momento los derechos de rectificación, cancelación y oposición, comunicándolo por escrito a este Servicio, en la dirección de correo electrónico o número de teléfono antes indicado.

11.6 Anexo VI: Cartel estudio ojo seco – Estudio 4

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Servizo de Optometría

¿TES ALGÚN DESTES SÍNTOMAS USANDO DISPOSITIVOS DIXITAIS?



1. Picor ou quemazón ao final do día
2. Sensibilidade a correntes de aire e ao fume
3. Incomodidade en ambientes secos ou con calefacción

Completa o cuestionario do QR para entrar na listaxe de citas.
Poñerémonos en contacto!

Servizo de Optometría
Nº de Rexistro Sanitario:
C-15-002430

Completa o cuestionario!

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.7 ANEXO VII: TABLA DE CORRELACIONES ESTUDIO 4

Tabla 44 – Tabla de correlaciones entre los parámetros del estudio 4. GM: Glándulas de Meibomio; MGLA: Meibomian Gland Loss Area o Área de pérdida de las glándulas de meibomio; OSDI: Ocular Surface Disease Index; VDTs: Video Display Terminals o Video dispositivos digitales.

		OSDI	Horas de uso de VDTs	Meibometría	Irregularidad del borde libre	Hiperemia del borde libre	Taponamiento de los orificios de las GM	Calidad de la secreción de las GM	Hiperemia conjuntival nasal	Hiperemia conjuntival temporal
Horas de uso de VDTs	**r**	0,235								
	p	0,010*								
Meibometría	**r**	-0,074	0,034							
	p	0,424	0,711							
Irregularidad del borde libre	**r**	0,093	0,110	-0,103						
	p	0,311	0,234	0,263						
Hiperemia del borde libre	**r**	0,257	0,002	-0,011	0,287					
	p	0,005*	0,984	0,908	0,001*					
Taponamiento de los orificios de las GM	**r**	0,172	0,141	-0,032	0,248	0,325				
	p	0,060	0,123	0,731	0,006	<0,001*				
Calidad de la secreción de las GM	**r**	0,085	0,104	-0,170	0,141	0,217	0,372			
	p	0,356	0,261	0,063	0,124	0,017*	<0,001*			
Hiperemia conjuntival nasal	**r**	0,098	-0,046	0,056	0,181	-0,080	0,314	0,186		
	p	0,285	0,616	0,547	0,048*	0,383	<0,001*	0,042*		
Hiperemia conjuntival temporal	**r**	0,141	-0,013	0,174	0,151	0,128	0,383	0,217	0,430	
	p	0,125	0,891	0,058	0,099	0,163	<0,001*	0,017*	<0,001*	
MGLA	**r**	-0,002	-0,023	-0,152	0,079	0,099	0,058	0,187	0,058	0,092
	p	0,979	0,803	0,098	0,389	0,283	0,528	0,041*	0,528	0,315

11.8 ANEXO VIII: AUTORIZACIÓN EDITORIAL Y CONTRIBUCIÓN A LOS TRABAJOS

Título Publicación	Año Publicación	Revista	Factor de impacto (Año)	Cuartil (Posición)	Autorización Editorial
A cross-sectional study of non-modifiable and modifiable risk factors of dry eye disease	2022	Contact Lens & Anterior Eye	3,946 (2021)	Q2 (20/62)	Gold Open Access
Inter-week variation of meibometry and tear break-up time in healthy subjects	2021	Clinical and Experimental Optometry	3,143 (2021)	Q2 (29/62)	Suscripción
Analysis of the Differences in Ocular Surface Damage and Inflammatory Signs between Healthy and Evaporative Dry Eye Participants	2022	Ocular Immunology and Inflammation	3,728 (2021)	Q2 (24/94)	Suscripción
Meibomian gland secretion quality association with ocular parameters in university students during COVID-19 restrictions	2023	International Ophthalmology	2,029 (2021)	Q3 (42/62)	Gold Open Access

Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Sabucedo-Villamarin, B., Giraldez, M. J., Garcia-Resua, C., & Yebra-Pimentel, E. (2022). A cross-sectional study of non-modifiable and modifiable risk factors of dry eye disease states. *Contact Lens and Anterior Eye*, 101800.

Aportaciones de Jacobo García Queiruga: Conceptualización; investigación; redacción de la versión original del manuscrito; redacción y edición de manuscrito tras revisión por pares.

Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Giraldez, M. J., Garcia-Resua, C., & Yebra-Pimentel, E. (2021). Inter-week variation of meibometry and tear break-up time in healthy subjects. *Clinical and Experimental Optometry*, *104*(6), 691-697.

Aportaciones de Jacobo García Queiruga: Conceptualización; investigación; redacción de la versión original del manuscrito; redacción y edición de manuscrito tras revisión por pares.

Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Sabucedo-Villamarin, B., Garcia-Resua, C., Giraldez, M. J., & Yebra-Pimentel, E. (2022). Analysis of the Differences in Ocular Surface Damage and Inflammatory Signs between Healthy and Evaporative Dry Eye Participants. *Ocular Immunology and Inflammation*, 1-8.

Aportaciones de Jacobo García Queiruga: Conceptualización; investigación; redacción de la versión original del manuscrito; redacción y edición de manuscrito tras revisión por pares.

Garcia-Queiruga, J., Pena-Verdeal, H., Sabucedo-Villamarin, B., Giraldez, M. J., Garcia-Resua, C., & Yebra-Pimentel, E. (2023). Meibomian gland secretion quality association with ocular parameters in university students during COVID-19 restrictions. *International Ophthalmology*, 1-14.

Aportaciones de Jacobo García Queiruga: Conceptualización; investigación; redacción de la versión original del manuscrito; redacción y edición de manuscrito tras revisión por pares.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.8.1 Sherpa Romeo - Publicación en Editorial Elsevier: Contact Lens & Anterior Eye – Modalidad Gold Open Access

Publication Information

Title	Contact Lens & Anterior Eye [English]
ISSNs	Print: 1367-0484 Electronic: 1476-5411
URL	https://www.sciencedirect.com/journal/contact-lens-and-anterior-eye
Publishers	Elsevier [Commercial Publisher]
Notes	Official Journal of the British Contact Lens Association

Published Version
[pathway b]

£ | None | CC BY
Any Website, Journal Website, +5

£ OA Fee	This pathway has an Open Access fee associated with it
OA Publishing	This pathway includes Open Access publishing
Embargo	No Embargo
Licence	CC BY
Location	Any Website Institutional Repository Named Repository (PubMed Central, Research for Development Repository, ESRC Research Catalogue) Subject Repository Journal Website
Conditions	Published source must be acknowledged with citation

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.8.1.1 Autorización Editorial Elsevier: Contact Lens & Anterior Eye

ELSEVIER

Publishing Agreement

British Contact Lens Association

A cross-sectional study of non-modifiable and modifiable risk factors of dry eye disease states

Corresponding author	Mr. Jacobo Garcia-Queiruga
E-mail address	jacobogarcia.queiruga@usc.es
Journal	Contact Lens and Anterior Eye
Article number	101800
Our reference	CLAE_101800
PII	S1367-0484(22)00276-4

Your Status

- I am one author signing on behalf of all co-authors of the manuscript

License of Publishing Rights

I hereby grant to British Contact Lens Association an exclusive publishing and distribution license in the manuscript identified above and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in print, electronic and all other media (whether now known or later developed), in any form, in all languages, throughout the world, for the full term of copyright, and the right to license others to do the same, effective when the Article is accepted for publication. This license includes the right to enforce the rights granted hereunder against third parties. British Contact Lens Association

Supplemental Materials

"Supplemental Materials" shall mean materials published as a supplemental part of the Article, including but not limited to graphical, illustrative, video and audio material.

With respect to any Supplemental Materials that I submit, British Contact Lens Association shall have a perpetual worldwide non-exclusive right and license to publish, extract, reformat, adapt, build upon, index, redistribute, link to and otherwise use all or any part of the Supplemental Materials, in all forms and media (whether now known or later developed) and permit others to do so. The publisher shall apply the same end user license to the Supplemental Materials as to the Article where it publishes the Supplemental Materials with the Article in the journal on its online platforms on an Open Access basis.

Research Data

"Research Data" shall mean the result of observations or experimentation that validate research findings and that are published separate to the Article, which can include but are not limited to raw data, processed data, software, algorithms, protocols, and methods.

With respect to any Research Data that I wish to make accessible on a site or through a service of British Contact Lens Association, British Contact Lens Association shall have a perpetual worldwide, non-exclusive right and license to publish, extract, reformat, adapt, build upon, index, redistribute, link to and otherwise use all or any part of the Research Data in all forms and media (whether now known or later developed), and to permit others to do so. Where I have selected a specific end user license under which the Research Data is to be made available on a site or through a service, the publisher shall apply that end user license to the Research Data on that site or service.

Scholarly Communication Rights

I understand that I retain the copyright in the Article and that no rights in patents, trademarks or other intellectual property rights are transferred to British Contact Lens Association. As the author of the Article, I understand that I shall have the same rights to

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

reuse the Article as those allowed to third party users (and British Contact Lens Association) of the Article under the CC BY License.

User Rights

The publisher will apply the *Creative Commons Attribution 4.0 International License* (CC BY) to the Article where it publishes the Article in the journal on its online platforms on an Open Access basis. For further information, see http://www.elsevier.com/about/open-access/open-access-options.

The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by/4.0.

Reversion of Rights

Articles may sometimes be accepted for publication but later rejected in the publication process, even in some cases after public posting in "Articles in Press" form, in which case all rights will revert to the author. See https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/article-withdrawal.

Revisions and Addenda

I understand that no revisions, additional terms or addenda to this License Agreement can be accepted without British Contact Lens Association's express written consent. I understand that this License Agreement supersedes any previous agreements I have entered into with British Contact Lens Association in relation to the Article from the date hereof.

Copyright Notice

The publisher shall publish and distribute the Article with the appropriate copyright notice.

Author Representations / Ethics and Disclosure / Sanctions

I affirm the Author Representations noted below, and confirm that I have reviewed and complied with the relevant Instructions to Authors, Ethics in Publishing policy, Declarations of Interest disclosure and information for authors from countries affected by sanctions. Please note that some journals may require that all co-authors sign and submit Declarations of Interest disclosure forms. I am also aware of the publisher's policies with respect to retractions and withdrawal (https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/article-withdrawal).

For further information see the publishing ethics page at https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/publishing-ethics and the journal home page. For further information on sanctions, see https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/trade-sanctions

Author representations

- The Article I have submitted to the journal for review is original, has been written by the stated authors and has not been previously published.
- The Article was not submitted for review to another journal while under review by this journal and will not be submitted to any other journal.
- The Article and the Supplemental Materials do not infringe any copyright, violate any other intellectual property, privacy or other rights of any person or entity, or contain any libellous or other unlawful matter.
- I have obtained written permission from copyright owners for any excerpts from copyrighted works that are included and have credited the sources in the Article or the Supplemental Materials.
- Except as expressly set out in this License Agreement, the Article is not subject to any prior rights or licenses.
- If I and/or any of my co-authors reside in Iran, Cuba, or Syria, the Article has been prepared in a personal, academic or research capacity and not as an official representative or otherwise on behalf of the relevant government or institution.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- If I am using any personal details or images of patients, research subjects or other individuals, I have obtained all consents required by applicable law and complied with the publisher's policies relating to the use of such images or personal information. See https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/patient-consent for further information.
- Any software contained in the Supplemental Materials is free from viruses, contaminants or worms.
- If the Article or any of the Supplemental Materials were prepared jointly with other authors, I have informed the co-author(s) of the terms of this License Agreement and that I am signing on their behalf as their agent, and I am authorized to do so.

Governing Law and Jurisdiction

This License Agreement will be governed by and construed in accordance with the laws of the country or state of British Contact Lens Association ("the Governing State"), without regard to conflict of law principles, and the parties irrevocably consent to the exclusive jurisdiction of the courts of the Governing State.

For information on the publisher's copyright and access policies, please see http://www.elsevier.com/copyright.

I have read and agree to the terms of the License Agreement.

23 December 2022 T-copyright license-v5/2017

Copyright © 2022 Elsevier, except certain content provided by third parties.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.8.2 Sherpa Romeo - Publicación en Editorial Taylor & Francis: Clinical and Experimental Optometry – Modalidad Suscripción

Publication Information

Title	Clinical and Experimental Optometry [English]
ISSNs	Print: 0816-4622 Electronic: 1444-0938
URL	https://www.tandfonline.com/journals/TCEO
Publishers	Taylor and Francis Group [Commercial Publisher] Taylor and Francis [Imprint]

Accepted Version
[pathway a]

12m | CC BY-NC | PMC
Institutional Repository, Subject Repository, PMC, +4

Embargo	12 Months
Licence	CC BY-NC CC BY-NC-ND
Publisher Deposit	PubMed Central
Location	Academic Social Network Institutional Repository Named Academic Social Network (Mendeley, ResearchGate, Academia.edu) Named Repository (PubMed Central) Subject Repository
Conditions	Published source must be acknowledged Must link to publisher version Set statements to accompany deposits (see policy) The publisher will deposit in on behalf of authors to a designated institutional repository, where a deposit agreement exists with the repository

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.8.2.1 Autorización Editorial Taylor & Francis: Clinical & Experimental Optometry

PUBLISHING AGREEMENT

This is an agreement under which you, the author, assign copyright in your article to Optometry Australia, Suite 101, Level 1, 68-72 York St, South Melbourne VIC 3205, Australia (hereinafter 'the Society') to allow us and our publisher Informa UK Limited registered in England under no. 1072954 trading as Taylor & Francis Group, Registered Office: 5 Howick Place, London, SW1P 1WG (hereinafter 'Taylor & Francis') to publish your article, including abstract, tables, figures, data, and supplemental material hosted by our publisher, as the Version of Record (VoR) in the Journal for the full period of copyright throughout the world, in all forms and all media, subject to the Terms & Conditions below.

ARTICLE TITLE ('Article'):	Inter-week variation of meibometry and break-up time in healthy subjects
ARTICE DOI:	10.1080/08164622.2021.1878815
AUTHOR(S):	Jacobo Garcia-Queiruga, Hugo Pena-Verdeal, MARIA JESUS GIRALDEZ, Carlos Garcia-Resua, Eva Yebra-pimentel
JOURNAL TITLE ('Journal'):	Clinical and Experimental Optometry
JOURNAL ISSN:	1444-0938

In consideration of the publication of the Article, you hereby grant with full title guarantee all rights of copyright and related rights in the above specified Article as the Version of Scholarly Record which is intended for publication in all forms and all media (whether known at this time or developed at any time in the future) throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, to take effect if and when the Article is accepted for publication in the Journal.

ASSIGNMENT OF PUBLISHING RIGHTS

I hereby assign the Society with full title guarantee all rights of copyright and related publishing rights in my article, in all forms and all media (whether known at this time or developed at any time in the future) throughout the world, in all languages, where our rights include but are not limited to the right to translate, create adaptations, extracts, or derivative works and to sub-license such rights, for the full term of copyright (including all renewals and extensions of that term), to take effect if and when the article is accepted for publication. If I am one of several co-authors, I hereby confirm that I am authorized by my co-authors to make this assignment as their agent on their behalf. For the avoidance of doubt, this assignment includes the rights to supply the article in electronic and online forms and systems. If a statement of government or corporate ownership appears above, that statement modifies this assignment as described.

I confirm that I have read and accept the full Terms & Conditions below including my author warranties, and have read and agree to comply with the Journal's policies on peer review and publishing ethics.

Signed and dated: Jacobo Garcia-Queiruga, 19 January 2021 11:24 (UTC Europe/London)

Optometry Australia, 19 January 2021 11:24 (UTC Europe/London)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

THIS FORM IS A LEGALLY BINDING DOCUMENT. WE RECOMMEND THAT YOU RETAIN A COPY OF IT AND CONSULT A LEGAL ADVISOR IF YOU HAVE ANY QUESTIONS.

ASSIGNMENT OF COPYRIGHT: TERMS & CONDITIONS

DEFINITION

1. Your article is defined as comprising (a) your Accepted Manuscript (AM) in its final form; (b) the final, definitive, and citable Version of Record (VoR) including the abstract, text, bibliography, and all accompanying tables, illustrations, data, and media; and (c) any supplemental material hosted by our publisher. This assignment and these Terms & Conditions constitute the entire agreement and the sole understanding between you and us ('agreement'); no amendment, addendum, or other communication will be taken into account when interpreting your and our rights and obligations under this agreement, unless amended by a written document signed by both of us.

TAYLOR & FRANCIS' RESPONSIBILITIES

2. If deemed acceptable by the Editors of the Journal, we shall prepare and publish your article in the Journal. We may post your accepted manuscript in advance of the formal publication of the VoR. We reserve the right to make such editorial changes as may be necessary to make the article suitable for publication, or as we reasonably consider necessary to avoid infringing third-party rights or breaching any laws; and we reserve the right not to proceed with publication for whatever reason.
3. Taylor & Francis will deposit your Accepted Manuscript (AM) to any designated institutional repository including PubMedCentral (PMC) with which Taylor & Francis has an article deposit agreement; see 4 iv (a) below.

RIGHTS RETAINED BY YOU AS AUTHOR

4. These rights are personal to you, and your co-authors, and cannot be transferred by you to anyone else. Without prejudice to your rights as author set out below, you undertake that the fully reference-linked VoR will not be published elsewhere without our prior written consent. You assert and retain the following rights as author(s):
    i. The right to be identified as the author of your article, whenever and wherever the article is published, such rights including moral rights arising under § 77, Copyright, Designs & Patents Act 1988, and, so far as is legally possible, any corresponding rights we may have in any territory of the world.
    ii. The right to retain patent rights, trademark rights, or rights to any process, product or procedure described in your article.
    iii. The right to post and maintain at any time the Author's Original Manuscript (AOM; your manuscript in its original and unrefereed form; a 'preprint').
    iv. The right to post at any time after publication of the VoR your AM (your manuscript in its revised after peer review and accepted for publication form; a 'postprint') as a digital file on your own personal or departmental website, provided that you do not use the VoR published by us, and that you include any amendments or deletions or warnings relating to the article issued or published by us; and with the acknowledgement: 'The Version of Record of this manuscript has been published and is available in <JOURNAL TITLE> <date of publication> http://www.tandfonline.com/<Article DOI>.'
        a. Please note that embargoes apply with respect to posting the AM to an institutional or subject repository. For further information, please see our list of journals with applicable embargo periods. For the avoidance of doubt, you are not permitted to post the final published paper, the VoR published by us, to any site, unless it has been published as Open Access on our website.
        b. If, following publication, you or your funder pay an Article Publishing Charge for retrospective Open Access publication, you may then opt for one of three licenses: CC BY, CC BY-NC, or CC BY-NC-ND; if you do not respond, we shall assign a CC BY licence. All rights in the article will revert to you as author.
    v. The right to share with colleagues copies of the article in its published form as supplied to you by the publisher as a digital eprint or printed reprint on a non-commercial basis.
    vi. The right to make printed copies of all or part of the article on a non-commercial basis for use by you for lecture or classroom purposes provided that such copies are not offered for sale or distributed in any systematic way, and provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is given.
    vii. The right, if the article has been produced within the scope of your employment, for your employer to use all or part of the article internally within the institution or company on a non-commercial basis provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is given.
    viii. The right to include the article in a thesis or dissertation that is not to be published commercially, provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is given.
    ix. The right to present the article at a meeting or conference and to distribute printed copies of the article to the delegates attending the meeting provided that this is not for commercial purposes and provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is given.
    x. The right to use the article in its published form in whole or in part without revision or modification in personal compilations, or other publications of your own work, provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is given.
    xi. The right to expand your article into book-length form for publication provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is made explicit (see below). Where permission is sought to re-use an article in a book chapter or edited collection on a commercial basis a fee will be due, payable by the publisher of the new work. Where you as the author of the article have had the lead role in the new work (i.e., you are the author of the new work or the editor of the edited collection), fees will be waived. Acknowledgement to prior publication in the Journal should be made explicit (see below):

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Acknowledgement: This <chapter or book> is derived in part from an article published in <JOURNAL TITLE> <date of publication> <copyright <the Society>, available online: http://www.tandfonline.com/<Article DOI>

If you wish to use your article in a way that is not permitted by this agreement, please contact permissionrequest@tandf.co.uk

WARRANTIES MADE BY YOU AS AUTHOR

5. You warrant that:
   i. All persons who have a reasonable claim to authorship are named in the article as co-authors including yourself, and you have not fabricated or misappropriated anyone's identity, including your own.
   ii. You have been authorized by all such co-authors to sign this agreement as agent on their behalf, and to agree on their behalf the priority of the assertion of copyright and the order of names in the publication of the article.
   iii. The article is your original work, apart from any permitted third-party copyright material you include, and does not infringe any intellectual property rights of any other person or entity and cannot be construed as plagiarizing any other published work, including your own published work.
   iv. The article is not currently under submission to, nor is under consideration by, nor has been accepted by any other journal or publication, nor has been previously published by any other journal or publication, nor has been assigned or licensed by you to any third party.
   v. The article contains no content that is abusive, defamatory, libellous, obscene, fraudulent, nor in any way infringes the rights of others, nor is in any other way unlawful or in violation of applicable laws.
   vi. Research reported in the article has been conducted in an ethical and responsible manner, in full compliance with all relevant codes of experimentation and legislation. All articles which report in vivo experiments or clinical trials on humans or animals must include a written statement in the Methods section that such work was conducted with the formal approval of the local human subject or animal care committees, and that clinical trials have been registered as applicable legislation requires.
   vii. Any patient, service user, or participant (or that person's parent or legal guardian) in any research or clinical experiment or study who is described in the article has given written consent to the inclusion of material, text or image, pertaining to themselves, and that they acknowledge that they cannot be identified via the article and that you have anonymized them and that you do not identify them in any way. Where such a person is deceased, you warrant you have obtained the written consent of the deceased person's family or estate.
   viii. You have complied with all mandatory laboratory health and safety procedures in the course of conducting any experimental work reported in your article; your article contains all appropriate warnings concerning any specific and particular hazards that may be involved in carrying out experiments or procedures described in the article or involved in instructions, materials, or formulae in the article; your article includes explicitly relevant safety precautions; and cites, if an accepted Standard or Code of Practice is relevant, a reference to the relevant Standard or Code.
   ix. You have acknowledged all sources of research funding, as required by your research funder, and disclosed any financial interest or benefit you have arising from the direct applications of your research.
   x. You have obtained the necessary written permission to include material in your article that is owned and held in copyright by a third party, which shall include but is not limited to any proprietary text, illustration, table, or other material, including data, audio, video, film stills, screenshots, musical notation and any supplemental material.
   xi. You have read and complied with our policy on publishing ethics.
   xii. You have read and complied with the Journal's Instructions for Authors.
   xiii. You have read and complied with our guide on peer review.
   xiv. You will keep us and our affiliates indemnified in full against all loss, damages, injury, costs and expenses (including legal and other professional fees and expenses) awarded against or incurred or paid by us as a result of your breach of the warranties given in this agreement.
   xv. You consent to allowing us to use your article for marketing and promotional purposes.

GOVERNING LAW

6. This agreement (and any dispute, proceeding, claim or controversy in relation to it) is subject to English law and the parties hereby submit to the exclusive jurisdiction of the Courts of England and Wales.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.8.3 Sherpa Romeo - Publicación en Editorial Taylor & Francis: Ocular Immunology and Inflamation – Modalidad Suscripción

Publication Information

Title	Ocular Immunology and Inflammation [English]
ISSNs	Print: 0927-3948 Electronic: 1744-5078
URL	https://www.tandfonline.com/journals/IOII
Publishers	Taylor and Francis Group [Commercial Publisher] Taylor and Francis [Imprint]

Accepted Version
[pathway a]

12m · CC BY-NC · PMC
Institutional Repository, Subject Repository, PMC, +4

Embargo	12 Months
Licence	CC BY-NC CC BY-NC-ND
Publisher Deposit	PubMed Central
Location	Academic Social Network Institutional Repository Named Academic Social Network (Mendeley, ResearchGate, Academia.edu) Named Repository (PubMed Central) Subject Repository
Conditions	Published source must be acknowledged Must link to publisher version Set statements to accompany deposits (see policy) The publisher will deposit in on behalf of authors to a designated institutional repository, where a deposit agreement exists with the repository

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.8.3.1 Autorización Editorial Taylor & Francis: Ocular Immunology and Inflammation



PUBLISHING AGREEMENT

This is an agreement under which you, the author, assign copyright in your article to Taylor & Francis Group, LLC (hereinafter 'Taylor & Francis') to allow us to publish your article, including abstract, tables, figures, data, and supplemental material hosted by us, as the Version of Record (VoR) in the Journal for the full period of copyright throughout the world, in all forms and all media, subject to the Terms & Conditions below.

Article (the "Article") entitled:	Analysis of the differences in ocular surface damage and inflammatory signs between healthy and evaporative dry eye participants
Article DOI:	10.1080/09273948.2022.2075398
Author(s):	Jacobo Garcia-Queiruga, Hugo Pena-Verdeal, Belen Sabucedo-Villamarin, Carlos Garcia-Resua, MARIA JESUS GIRALDEZ, Eva Yebra-pimentel
To publish in the Journal:	Ocular Immunology and Inflammation
Journal ISSN:	1744-5078

STATEMENT OF ORIGINAL COPYRIGHT OWNERSHIP / CONDITIONS

In consideration of the publication of the Article, you hereby grant with full title guarantee all rights of copyright and related rights in the above specified Article as the Version of Scholarly Record which is intended for publication in all forms and all media (whether known at this time or developed at any time in the future) throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, to take effect if and when the Article is accepted for publication in the Journal.

ASSIGNMENT OF PUBLISHING RIGHTS

I hereby assign Taylor & Francis with full title guarantee all rights of copyright and related publishing rights in my article, in all forms and all media (whether known at this time or developed at any time in the future) throughout the world, in all languages, where our rights include but are not limited to the right to translate, create adaptations, extracts, or derivative works and to sub-license such rights, for the full term of copyright (including all renewals and extensions of that term), to take effect if and when the article is accepted for publication. If a statement of government or corporate ownership appears above, that statement modifies this assignment as described.

I confirm that I have read and accept the full Terms & Conditions below including my author warranties, and have read and agree to comply with the Journal's policies on peer review and publishing ethics.

Signed and dated: **Jacobo Garcia-Queiruga, 06 May 2022 09:30 (UTC Europe/London)**

Taylor & Francis Group, LLC, 06 May 2022 09:30 (UTC Europe/London)

THIS FORM WILL BE RETAINED BY THE PUBLISHER.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ASSIGNMENT OF COPYRIGHT: TERMS & CONDITIONS

DEFINITION

1. Your article is defined as comprising (a) your Accepted Manuscript (AM) in its final form; (b) the final, definitive, and citable Version of Record (VoR) including the abstract, text, bibliography, and all accompanying tables, illustrations, data, and media; and (c) any supplemental material hosted by Taylor & Francis. This assignment and these Terms & Conditions constitute the entire agreement and the sole understanding between you and us ('agreement'); no amendment, addendum, or other communication will be taken into account when interpreting your and our rights and obligations under this agreement, unless amended by a written document signed by both of us.

TAYLOR &FRANCIS' RESPONSIBILITIES

2. If deemed acceptable by the Editors of the Journal, we shall prepare and publish your article in the Journal. We may post your accepted manuscript in advance of the formal publication of the VoR. We reserve the right to make such editorial changes as may be necessary to make the article suitable for publication, or as we reasonably consider necessary to avoid infringing third-party rights or breaching any laws; and we reserve the right not to proceed with publication for whatever reason.
3. Taylor & Francis will deposit your Accepted Manuscript (AM) to any designated institutional repository including PubMedCentral (PMC) with which Taylor & Francis has an article deposit agreement; see 4 iv (a) below.

RIGHTS RETAINED BY YOU AS AUTHOR

4. These rights are personal to you, and your co-authors, and cannot be transferred by you to anyone else. Without prejudice to your rights as author set out below, you undertake that the fully reference-linked Version of Record (VOR) will not be published elsewhere without our prior written consent. You assert and retain the following rights as author(s):
    i. The right to be identified as the author of your article, whenever and wherever the article is published, as defined in US Law 94-553 (Copyright Act) and, so far as is legally possible, any corresponding rights we may have in any territory of the world.
    ii. The right to retain patent rights, trademark rights, or rights to any process, product or procedure described in your article.
    iii. The right to post and maintain at any time the Author's Original Manuscript (AOM; your manuscript in its original and unrefereed form; a 'preprint').
    iv. The right to post at any time after publication of the VoR your AM (your manuscript in its revised after peer review and accepted for publication form; a 'postprint') as a digital file on your own personal or departmental website, provided that you do not use the VoR published by us, and that you include any amendments or deletions or warnings relating to the article issued or published by us; and with the acknowledgement: 'The Version of Record of this manuscript has been published and is available in <JOURNAL TITLE> <date of publication> http://www.tandfonline.com/<Article DOI>.'
        a. Please note that embargoes apply with respect to posting the AM to an institutional or subject repository. For further information, please see our list of journals with applicable embargo periods. For the avoidance of doubt, you are not permitted to post the final published paper, the VoR published by us, to any site, unless it has been published as Open Access on our website.
        b. If, following publication, you or your funder pay an Article Publishing Charge for retrospective Open Access publication, you may then opt for one of three licenses: CC BY, CC BY-NC, or CC BY-NC-ND; if you do not respond, we shall assign a CC BY licence. All rights in the article will revert to you as author.
    v. The right to share with colleagues copies of the article in its published form as supplied to you by Taylor & Francis as a digital eprint or printed reprint on a non-commercial basis.
    vi. The right to make printed copies of all or part of the article on a non-commercial basis for use by you for lecture or classroom purposes provided that such copies are not offered for sale or distributed in any systematic way, and provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is given.
    vii. The right, if the article has been produced within the scope of your employment, for your employer to use all or part of the article internally within the institution or company on a non-commercial basis provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is given.
    viii. The right to include the article in a thesis or dissertation that is not to be published commercially, provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is given.
    ix. The right to present the article at a meeting or conference and to distribute printed copies of the article to the delegates attending the meeting provided that this is not for commercial purposes and provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is given.
    x. The right to use the article in its published form in whole or in part without revision or modification in personal compilations, or other publications of your own work, provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is given.
    xi. The right to expand your article into book-length form for publication provided that acknowledgement to prior publication in the Journal is made explicit (see below). Where permission is sought to re-use an article in a book chapter or edited collection on a commercial basis a fee will be due, payable by the publisher of the new work. Where you as the author of the article have had the lead role in the new work (i.e., you are the author of the new work or the editor of the edited collection), fees will be waived. Acknowledgement to prior publication in the Journal should be made explicit (see below):

        Acknowledgement: This <chapter or book> is derived in part from an article published in <JOURNAL TITLE> <date of publication> <copyright Taylor & Francis>, available online: http://www.tandfonline.com/<Article DOI>

If you wish to use your article in a way that is not permitted by this agreement, please contact permissionrequest@tandf.co.uk

WARRANTIES MADE BY YOU AS AUTHOR

5. You warrant that:
    i. All persons who have a reasonable claim to authorship are named in the article as co-authors including yourself, and you have not fabricated or misappropriated anyone's identity, including your own.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ii. You have been authorized by all such co-authors to sign this agreement as agent on their behalf, and to agree on their behalf the priority of the assertion of copyright and the order of names in the publication of the article.
iii. The article is your original work, apart from any permitted third-party copyright material you include, and does not infringe any intellectual property rights of any other person or entity and cannot be construed as plagiarizing any other published work, including your own published work.
iv. The article is not currently under submission to, nor is under consideration by, nor has been accepted by any other journal or publication, nor has been previously published by any other journal or publication, nor has been assigned or licensed by you to any third party.
v. The article contains no content that is abusive, defamatory, libelous, obscene, fraudulent, nor in any way infringes the rights of others, nor is in any other way unlawful or in violation of applicable laws.
vi. Research reported in the article has been conducted in an ethical and responsible manner, in full compliance with all relevant codes of experimentation and legislation. All articles which report in vivo experiments or clinical trials on humans or animals must include a written statement in the Methods section that such work was conducted with the formal approval of the local human subject or animal care committees, and that clinical trials have been registered as applicable legislation requires.
vii. Any patient, service user, or participant (or that person's parent or legal guardian) in any research or clinical experiment or study who is described in the article has given written consent to the inclusion of material, text or image, pertaining to themselves, and that they acknowledge that they cannot be identified via the article and that you have anonymized them and that you do not identify them in any way. Where such a person is deceased, you warrant you have obtained the written consent of the deceased person's family or estate.
viii. You have complied with all mandatory laboratory health and safety procedures in the course of conducting any experimental work reported in your article; your article contains all appropriate warnings concerning any specific and particular hazards that may be involved in carrying out experiments or procedures described in the article or involved in instructions, materials, or formulae in the article; your article includes explicitly relevant safety precautions; and cites, if an accepted Standard or Code of Practice is relevant, a reference to the relevant Standard or Code.
ix. You have acknowledged all sources of research funding, as required by your research funder, and disclosed any financial interest or benefit you have arising from the direct applications of your research.
x. You have obtained the necessary written permission to include material in your article that is owned and held in copyright by a third party, which shall include but is not limited to any proprietary text, illustration, table, or other material, including data, audio, video, film stills, screenshots, musical notation and any supplemental material.
xi. You have read and complied with our policy on publishing ethics.
xii. You have read and complied with the Journal's Instructions for Authors.
xiii. You have read and complied with our guide on peer review.
xiv. You will keep us and our affiliates indemnified in full against all loss, damages, injury, costs and expenses (including legal and other professional fees and expenses) awarded against or incurred or paid by us as a result of your breach of the warranties given in this agreement.
xv. You consent to allowing us to use your article for marketing and promotional purposes.

GOVERNING LAW

6. This agreement (and any dispute, proceeding, claim or controversy in relation to it) is subject to US copyright law.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

11.8.4 Sherpa Romeo - Publicación en Editorial Springer Nature: International Ophthalmology – Modalidad Gold Open Access

Publication Information

Title	International Ophthalmology [English]
ISSNs	Print: 0165-5701 Electronic: 1573-2630
URL	https://www.springer.com/journal/10792
Publishers	Springer [Commercial Publisher]
TJ Status	Plan S Approved Jisc Approved

Published Version

£ | None | CC BY | PMC | Any Website, Journal Website, +3

£ OA Fee	This pathway has an Open Access fee associated with it
OA Publishing	This pathway includes Open Access publishing
Embargo	No Embargo
Licence	CC BY
© Copyright Owner	Authors
Publisher Deposit	PubMed Central
Location	Any Website Institutional Repository Named Repository (PubMed Central) Subject Repository Journal Website

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.8.4.1 Autorización Editorial Springer Nature: International Ophthalmology

Licence to Publish - Open Access

SPRINGER NATURE

Licensee:	Springer Nature B.V.	(the 'Licensee')
Journal Name:	International Ophthalmology	(the 'Journal')
Manuscript Number:	f6804579-f3f9-4e6c-b998-4b69254a0bb4	
Proposed Title of Article:	Meibomian gland secretion quality association with ocular parameters in university students during COVID- 19 restrictions	(the 'Article')
Author(s) [Please list all named Authors]:	Jacobo Garcia-Queiruga	(the 'Author')
Corresponding Author Name:	Jacobo Garcia-Queiruga	

Licence Applicable to the Article:

Creative Commons licence CC BY: This licence allows readers to copy, distribute and transmit the Article as long as it is attributed back to the author. Readers are permitted to alter, transform or build upon the Article, and to use the Article for commercial purposes. Please read the full licence for further details at - http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Subject to editorial acceptance of the Article, it will be published under the Creative Commons licence shown above.

1 Grant of Rights

a) For good and valuable consideration, the Author hereby grants to the Licensee the perpetual, non-exclusive, irrevocable, world-wide, assignable, sublicensable and unlimited right to: publish, reproduce, copy, distribute, communicate, display publicly, sell, rent and/ or otherwise make available the article identified above, including any supplementary information and graphic elements therein (e.g. illustrations, charts, moving images) (the "Article") in any language, in any versions or editions in any and all forms and/or media of expression (including without limitation in connection with any and all end-user devices), whether now known or developed in the future. Without limitation, the above grant includes: (i) the right to edit, alter, adapt, adjust and prepare derivative works; (ii) all advertising and marketing rights including without limitation in relation to social media; (iii) rights for any training, educational and/or instructional purposes; (iv) the right to add and/or remove links or combinations with other media/works; and (v) the right to create, use and/or license and/or sublicense content data or metadata of any kind in relation to the Article (including abstracts and summaries) without restriction. The above rights are granted in relation to the Article as a whole or any part and with or in relation to any other works.

b) Without limiting the rights granted above, Licensee is granted the rights to use the Article for the purposes of analysis, testing, and development of publishing- and research-related workflows, systems, products, projects, and services; to confidentially share the Article with select third parties to do the same; and to retain and store the Article and any associated correspondence/files/forms to maintain the historical record, and to facilitate research integrity investigations. The grant of rights set forth in this clause (b) is irrevocable.

c) The Licensee will have the right, but not the obligation, to exercise any or all of the rights granted herein. If the Licensee elects not to publish the Article for any reason, all publishing rights under this Agreement as set forth in clause 1.a) above will revert to the Author.

2 Copyright

Ownership of copyright in the Article will be vested in the name of the Author. When reproducing the Article or extracts from it, the Author will acknowledge and reference first publication in the Journal.

3 Use of Article Versions

a) For purposes of this Agreement: (i) references to the "Article" include all versions of the Article; (ii) "Submitted Manuscript" means the version of the Article as first submitted by the Author; (iii) "Accepted Manuscript" means the version of the Article accepted for publication, but prior to copy-editing and typesetting; and (iv) "Version of Record" means the version of the Article published by the Licensee, after copy-editing and typesetting. Rights to all versions of the Manuscript are granted on a non-exclusive basis.

b) The Author may make the Submitted Manuscript available at any time and under any terms (including, but not limited to, under a CC BY licence), at the Author's discretion. Once the Article

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

has been published, the Author will include an acknowledgement and provide a link to the Version of Record on the publisher's website: "This preprint has not undergone peer review (when applicable) or any post-submission improvements or corrections. The Version of Record of this article is published in [insert journal title], and is available online at https://doi.org/[insert DOI]".

c) Immediately after acceptance the Author may deposit the Accepted Manuscript to any location, and under any terms (including, but not limited to, under a CC BY licence), provided it is not made publicly available until after publication. The Author will include an acknowledgement in the Accepted Manuscript, together with a link to the Version of Record on the publisher's website: "This version of the article has been accepted for publication, after peer review (when applicable) but is not the Version of Record and does not reflect post-acceptance improvements, or any corrections. The Version of Record is available online at: http://dx.doi.org/[insert DOI]".

4 Warranties & Representations

Author warrants and represents that:

a)

i. the Author is the sole copyright owner or has been authorised by any additional copyright owner(s) to grant the rights defined in clause 1,

ii. the Article does not infringe any intellectual property rights (including without limitation copyright, database rights or trade mark rights) or other third party rights and no licence from or payments to a third party are required to publish the Article,

iii. the Article has not been previously published or licensed, nor has the Author committed to licensing any version of the Article under a licence inconsistent with the terms of this Agreement,

iv. if the Article contains materials from other sources (e.g. illustrations, tables, text quotations), Author has obtained written permissions to the extent necessary from the copyright holder(s), to license to the Licensee the same rights as set out in clause 1 and has cited any such materials correctly;

b) all of the facts contained in the Article are according to the current body of research true and accurate;

c) nothing in the Article is obscene, defamatory, violates any right of privacy or publicity, infringes any other human, personal or other rights of any person or entity or is otherwise unlawful and that informed consent to publish has been obtained for any research participants;

d) nothing in the Article infringes any duty of confidentiality owed to any third party or violates any contract, express or implied, of the Author;

e) all institutional, governmental, and/or other approvals which may be required in connection with the research reflected in the Article have been obtained and continue in effect;

f) all statements and declarations made by the Author in connection with the Article are true and correct; and

g) the signatory who has signed this agreement has full right, power and authority to enter into this agreement on behalf of all of the Authors.

5 Cooperation

a) The Author will cooperate fully with the Licensee in relation to any legal action that might arise from the publication of the Article, and the Author will give the Licensee access at reasonable times to any relevant accounts, documents and records within the power or control of the Author. The Author agrees that any Licensee affiliate through which the Licensee exercises any rights or performs any obligations under this Agreement is intended to have the benefit of and will have the right to enforce the terms of this Agreement.

b) Author authorises the Licensee to take such steps as it considers necessary at its own expense in the Author's name(s) and on their behalf if the Licensee believes that a third party is infringing or is likely to infringe copyright in the Article including but not limited to initiating legal proceedings.

6 Author List

Changes of authorship, including, but not limited to, changes in the corresponding author or the sequence of authors, are not permitted after acceptance of a manuscript.

7 Post Publication Actions

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The Author agrees that the Licensee may remove or retract the Article or publish a correction or other notice in relation to the Article if the Licensee determines that such actions are appropriate from an editorial, research integrity, or legal perspective.

8 Controlling Terms

The terms of this Agreement will supersede any other terms that the Author or any third party may assert apply to any version of the Article.

9 Governing Law

This Agreement will be governed by, and construed in accordance with, the laws of The Netherlands. The courts of Amsterdam, The Netherlands will have exclusive jurisdiction.

Signed for and on behalf of the Author(s)
Corresponding Author: Jacobo Garcia-Queiruga
Email: jacobogarcia.queiruga@usc.es
IP Address: 193.144.82.16

Time Stamp: 2023-01-17 09:49:01

Springer Nature B.V., Van Godewijckstraat 30, 3311 GX Dordrecht, The Netherlands
v.3.3 - (01_2022)-SNBV

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.9 Anexo IX: Artículo Publicación Estudio 1

ARTICLE IN PRESS

Contact Lens and Anterior Eye xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Contact Lens and Anterior Eye

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clae

A cross-sectional study of non-modifiable and modifiable risk factors of dry eye disease states

Jacobo Garcia-Queiruga *, Hugo Pena-Verdeal, Belén Sabucedo-Villamarin, Maria J. Giraldez, Carlos Garcia-Resua, Eva Yebra-Pimentel

Departamento de Física Aplicada (Área de Optometría), Facultade de Óptica e Optometría, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (Galicia), Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Arterial hypertension
Dry eye
Odds ratio
Risk factor
Thyroid disease
Tranquilizers

ABSTRACT

Purpose: The present study aimed to determine the relationship of non-modifiable (rheumatoid arthritis, thyroid diseases, and arterial hypertension) and modifiable risk factors (diuretics, antidepressants, or anxiolytics tranquilizers) with the different Dry Eye Disease (DED) diagnostics in a sample adjusted by antihistamines intake.
Methods: A total of 400 participants were included in a cross-sectional study. Before a dry eye examination, participants completed an online self-administered OSDI questionnaire with six additional questions about possible DED risk factors. The Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS-II) diagnostic criteria of DED was used. Based on signs and/or symptoms, participants were divided into 4 groups: No DED, Pre-clinical DED, Predisposition to DED and DED. Since the symptom scores would have been altered by the use of antihistamines, the analysis of each outcome was adjusted for this factor, where those participants were assumed to be symptomatic.
Results: Multivariable logistic regression found thyroid disease as a possible risk factor for DED (OR 4.53, 95 % CI 1.04–19.73; Fisher's exact, $p = 0.044$; Crameŕs V = 0.140, $p = 0.024$). No association was found between the studied parameters and Pre-clinical DED (Fisher's exact, all $p \geq 0.398$; Crameŕs V, all $p \geq 0.242$) or Predisposition to DED (Fisher's exact, all $p \geq 0.065$; Crameŕs V, all $p \geq 0.031$).
Conclusion: Participants with thyroid disease were more likely to develop DED, therefore, thyroid disease could be a risk factor for DED.

The Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop (TFOS DEWS-II) has defined dry eye disease (DED) as a"*multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles*" [1]. The prevalence range of DED based on symptoms and signs has been estimated to vary between 8.7 and 42.0 %; although if studies that involve symptomatic participants with or without DED signs were considered, the range varies between 5.0 and 50.0 % [2–4].

An extensive list of DED risk factors has been reported by the literature, including age, sex, video displays use, Sjögren syndrome, environmental pollution, low humidity, systemic diseases, and many medications like antihistamines or anxiolytics among others [2]. Researchers like McMonnies and Ho in 1987 designed a dry eye questionnaire that involves items about age, sex, primary and secondary dry eye symptomatology frequency and medication intake [5]. Those authors were concerned that the origin of DED could be influenced by systemic factors and their medical management [5]. The physiopathology and treatment of systemic diseases like rheumatoid arthritis, and thyroid disease can impact the normal function of the ocular surface [2,6], while medication for treating common diseases like allergy or depression has side effects that affect the ocular surface function [2,7]. These disorders and the medication for their treatment are commonly prescribed in daily clinical practice and may be important risk factors for DED due to their high prevalence: 6.7 % for thyroid diseases and between 0.5 and 0.7 % for rheumatoid arthritis, 31.5 % for high blood pressure, and 0.9 to 28.3 % for anxiety [8–11]. Moreover, asthma and atopic dermatitis are the two most prevalent disorders in the field of allergies, with prevalence values of 4.3 % for children, and 8.6 % for

* Corresponding author at: Facultad de Óptica y Optometría, Campus Vida s/n, Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, A Coruña, Galicia, Spain.
E-mail address: jacobogarcia.queiruga@usc.es (J. Garcia-Queiruga).

https://doi.org/10.1016/j.clae.2022.101800
Received 28 June 2022; Received in revised form 8 December 2022; Accepted 21 December 2022
1367-0484/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of British Contact Lens Association. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Please cite this article as: Jacobo Garcia-Queiruga, *Contact Lens and Anterior Eye*, https://doi.org/10.1016/j.clae.2022.101800

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

adults with asthma symptoms, and a prevalence of atopic dermatitis in children between 15.0 and 20.0 %, and in adults between 1.0 and 3.0 % [12,13].

The present study aimed to establish if there is a link between DED and its risk factors, whether non-modifiable (rheumatoid arthritis, thyroid diseases, and arterial hypertension) or modifiable (diuretics, antidepressants, or anxiolytics tranquilizers) in a sample adjusted by antihistamines intake.

1. Methods

1.1. Study and sample design

A total sample of 400 participants was analysed in a cross-sectional study. All attended the Optometry Clinic referred by the Medical Service of the institution to examine their dry eye-related complaints. Before referral, the Medical Service screened for dry eye symptoms using the McMonnies questionnaire, which is an easy-to-use tool to identify patients at risk for DED [5,14].

Prospective participants were contacted by the Optometry Clinic via mail and, after completing an online, self-administered, OSDI questionnaire with six additional questions, an appointment was scheduled. The six additional questions were about possible clinical risk factors for DED, as suggested by McMonnies and others [5,14]: rheumatoid arthritis, thyroid diseases, arterial hypertension, use of antihistamines, use of diuretics, and use of tranquilizers (antidepressants or anxiolytics). All participants signed an informed consent form to be included in the study. The present study adhered to the tenants of the Declaration of Helsinki and was approved by the Bioethics Committee of the institution. Based on the criteria of the TFOS DEWS-II Diagnostic Methodology Subcommittee, a battery of tests was performed to discriminate the possible diagnosis in each participant: OSDI questionnaire, tear osmolarity, tear film break-up time (TFBUT), and corneal staining [1,15,16]. All procedures were performed by the same observer, who was unaware of the results of the questionnaire. The data were masked by an alphanumeric code for subsequent analysis.

1.2. TFOS DEWS-II tests battery and diagnostic

The OSDI questionnaire was self-administered by an online form [17]. A TearLab osmometer (TearLab, San Diego, USA) was used to measure the tear film osmolarity [18]. Slit-lamp Topcon® SL-D4 with a DC-4 video camera (TOPCON Corporation, Tokyo Japan) attached, and non-preserved fluorescein was used for measuring TFBUT and corneal staining [19,20]. A video of each slit-lamp procedure performed was recorded for the post-analysis. Both eyes of every participant were measured in all procedures.

The diagnostic tests cut-off values for the DED diagnosis were OSDI $\geq$ 13, tear osmolarity $\geq$ 308 mOsm/L, TFBUT $<$ 10 s, and corneal staining (Oxford grade) $\geq$ 2 [15].

Following TFOS DEWS-II diagnostic criteria, participants were divided into four possible diagnoses based on the presence of the different combinations of signs and symptoms: No DED, Pre-clinical DED, Predisposition to DED or DED (Table 1).

1.3. Statistical analysis

SPSS statistical software v.25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) was used for data analyses. Significance was set at a $p \leq 0.05$ for all the analyses. Participants were grouped depending on their diagnosis based on TFOS DEWS-II criteria and included in the corresponding groups (Table 1). Odds ratios (OR) along with 95 % Confidence Intervals (CI) were estimated to represent the magnitude of the identified associations between the risk factors studied and the differential diagnosis groups established. Due to the categorical nature of the data, a Chi-squared design was used to compare by pairs the outcomes of the risk factors presented in the different diagnostics; Fisher's exact test was performed to assess the association between risk factors and the differential diagnosis [21]. Multivariable logistic regression was conducted. Crameís V was calculated to evaluate correlations with categorical data. Since the symptom scores could have been altered by antihistamine use (therefore potentially lowering the diagnostic classification of patients), the analysis was adjusted for this factor by assuming these participants to be symptomatic.

Table 1
TFOS DEWS-II criteria. DED = Dry eye Disease.

Differential diagnosis	Symptoms	Signs	
No DED	OSDI score $<$ 13	All conditions must be filled	- Osmolarity in one eye $<$ 308 mOsm/l- Osmolarity difference between eyes $<$ 8 mOsm/l- TFBUT $\geq$ 10 s- Corneal staining (Oxford Scale) $<$ 2 grade
Pre-clinical dry eye state	OSDI score $\geq$ 13		
Predisposition to dry eye	OSDI score $<$ 13	Only one condition must be filled	- Osmolarity in one eye $\geq$ 308 mOsm/l- Osmolarity difference between eyes $\geq$ 8 mOsm/l- TFBUT $<$ 10 s- Corneal staining (Oxford Scale) $\geq$ 2 grade
DED	OSDI score $\geq$ 13		

2. Results

From the 400 recruited participants, the distributions of the differential diagnoses were: 56 participants as No DED (14 % of the total; Mean age ± SD = 24.3 ± 10.6 years; 46.4 % men; OSDI score ± SD = 6.0 ± 3.6), 30 participants as pre-clinical DED (7.5 % of the total; Mean age ± SD = 32.6 ± 16.3 years; 30 % men; OSDI score ± SD = 26.4 ± 12.6), 107 participants as predisposed to DED (26.75 % of the total; Mean age ± SD = 35.1 ± 17.4 years; 27.1 % men; OSDI score ± SD = 7.0 ± 3.5) and, 207 participants as DED (51.75 % of the total; Mean age ± SD = 46.2 ± 15,2 years; 18.8 % men; OSDI score ± SD = 31.7 ± 14.3).

2.1. Risk factors analyses on No DED vs Pre-clinical DED participants

Table 2 shows the distribution of the No DED and Pre-clinical DED participants, adjusted by antihistamine intake, based on the presence or absence of risk for the studied risk factors. Both univariate and multivariable regression showed that Pre-clinical DED participants were not likely to be under any of the risk factors studied compared to the No DED group (Fisher's exact test, all $p \geq 0.257$, Table 2). In addition, no correlation between any of the studied risk factors with a Pre-clinical DED differential diagnosis was obtained (Crameís V analyses, all $p \geq 0.281$, Table 2).

2.2. Risk factor analyses on No DED vs Predisposition to DED participants

Table 3 shows the distribution of the No DED and DED participants, adjusted by antihistamines intake, based on the presence or absence of risk for the studied risk factors. Only on the univariate comparison was it found that participants in the Predisposition to DED group were more likely to have arterial hypertension (OR 7.16, 95 % CI 0.91–56.19; Fisher's exact test $p = 0.023$) than the No DED group. In addition, a correlation was obtained between arterial hypertension and Predisposition to DED differential diagnosis (Crameís V = 0.177, p = 0.031, Table 3). No correlation was obtained between the other studied risk factors and a Predisposition to DED differential diagnosis (Crameís V analyses, all $p \geq 0.500$, Table 5).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ARTICLE IN PRESS

Table 2
Distribution of the No DED and Pre-clinical DED participants adjusted by antihistamine intake based on the presence or absence of risk for the studied risk factors. DED = Dry eye Disease. OR = Odds Ratio. CI = Confidence Intervals.

				Univariate logistic regression		Multivariable logistic regression		Cramér's V	
		No DED	Pre-clinical DED	OR (95 % CI)	p	OR (95 % CI)	p	Value	p
Risk Factor		n = 46	n = 40						
Rheumatoid Arthritis	Yes	1	3	3.65 (0.36, 36.56)	0.257	2.64 (0.29, 30.43)	0.436	0.124	0.242
	No	45	37						
Thyroid Disease	Yes	2	4	2.44 (0.42, 14.12)	0.274	2.30 (0.33, 15.80)	0.398	0.111	0.305
	No	44	36						
Arterial Hypertension	Yes	1	2	2.37 (0.21, 27.15)	0.447	1.53 (0.10, 23.42)	0.751	0.077	0.476
	No	45	38						
Use of diuretics	Yes	1	1	1.15 (0.07, 19.07)	0.465	–	1.000	0.116	0.281
	No	45	39						
Use of tranquilizers (antidepressants or anxiolytics)	Yes	1	2	2.37 (0.21, 27.15)	0.447	1.32 (0.79, 21.93)	0.846	0.077	0.476
	No	45	38						

Table 3
Distribution of the No DED and Predisposition to DED participants adjusted by antihistamines intake based on the presence or absence of risk for the studied risk factors. DED = Dry eye Disease. OR = Odds Ratio. CI = Confidence Intervals.

				Univariate logistic regression		Multivariable logistic regression		Cramér's V	
		No DED	Predisposition to DED	OR (95 % CI)	p	OR (95 % CI)	p	Value	p
Risk Factor		n = 46	n = 102						
Rheumatoid Arthritis	Yes	1	2	0.90 (0.08, 10.18)	0.676	0.28 (0.14, 5.80)	0.413	0.007	0.932
	No	45	100						
Thyroid Disease	Yes	2	6	1.38 (0.27, 7.09)	0.523	0.97 (0.17, 5.53)	0.974	0.031	0.702
	No	44	96						
Arterial Hypertension	Yes	1	14	7.16 (0.91, 56.19)	0.023	8.70 (0.87, 86.81)	0.065	0.177	0.031
	No	45	88						
Use of diuretics	Yes	1	1	0.01 (0.03, 7.28)	0.689	–	1.000	0.055	0.500
	No	45	101						
Use of tranquilizers (antidepressants or anxiolytics)	Yes	1	6	2.81 (0.33, 24.06)	0.301	2.71 (0.31, 24,06)	0.372	0.081	0.436
	No	45	96						

2.3. Risk factor analyses on No DED vs DED participants

Table 4 shows the distribution of the No DED and DED participants, adjusted by antihistamines intake, based on the presence or absence of risk for the studied risk factors. Compared to the No DED group, DED participants were more likely to have thyroid diseases when both univariate (OR 4.65, 95 % CI 1.08–20.04; Fisher's exact test $p = 0.014$) and multivariable (OR 4.53, 95 % CI 1.04–19.73; Fisher's exact test $p = 0.044$) regressions were performed. Also, on univariate analysis, the number of participants with arterial hypertension and using tranquilizers (antidepressants or anxiolytics) seemed to be statistically higher in the DED, than the No DED group (Fisher's exact test, both $p \leq 0.048$, Table 4). A weak correlation was obtained between thyroid disease and a DED differential diagnosis (Cramér's $V = 0.140$, $p = 0.024$, Table 4). No correlation was obtained between the other risk factors studies with a DED differential diagnosis (Cramér's V analyses, all $p \geq 0.057$, Table 4).

3. Discussion

Antihistamines are usually prescribed in conditions such as allergic rhinitis and conjunctivitis, where previous reports have found that they decrease TFBUT values and increase conjunctival staining by lowering

Table 4
Distribution of the No DED and DED participants adjusted by antihistamines intake based on the presence or absence of risk for the studied risk factors. DED = Dry eye Disease. OR = Odds Ratio. CI = Confidence Intervals.

				Univariate logistic regression		Multivariable logistic regression		Cramér's V	
		No DED	DED	OR (95 % CI)	p	OR (95 % CI)	p	Value	p
Risk Factor		n = 46	n = 212						
Rheumatoid Arthritis	Yes	1	9	2.00 (0.25, 16.15)	0.441	1.49 (0.17, 12.94)	0.771	0.041	0.696
	No	45	203						
Thyroid Disease	Yes	2	37	4.65 (1.08, 20.04)	0.014	4.53 (1.04, 19.73)	0.044	0.140	0.024
	No	44	175						
Arterial Hypertension	Yes	1	25	6.02 (0.79, 45.58)	0.033	5.06 (0.66, 39.07)	0.120	0.049	0.057
	No	45	187						
Use of diuretics	Yes	1	8	1.76 (0.22, 14.47)	0.203	–	1.000	0.083	0.181
	No	45	204						
Use of tranquilizers (antidepressants or anxiolytics)	Yes	1	23	6.29 (0.83, 47.59)	0.048	4.36 (0.56, 33.87)	0.160	0.114	0.090
	No	45	181						

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ARTICLE IN PRESS

the aqueous and mucin production of the lacrimal glands and goblet cells [22,23]. Since antihistamines intake can also affect symptomatology, participants in the present study could be miscategorized, if their symptoms are supressed by antihistamine use. To address this, data were analysed after including all these participants in the symptomatic group.

In the present research, only thyroid disease was found to be a risk factor for DED when the univariate and the multivariable logistic regressions were performed, with ORs of 4.65 (95 % CI 1.08–20.04) and 4.53 (95 % CI 1.04–19.73) respectively. Thyroid disorders are highly prevalent, endocrine conditions that affect the function of most organs in the body, and it is one of the most frequent complications of pregnancy and endocrine disorder in infants or children [24,25]. This condition did not seem to be a non-modifiable risk factor in the Pre-clinical or Predisposition DED status groups however.

Researchers like Galor et al. [26] also found thyroid disease to be a DED risk factor and together with the present results, this could imply that thyroid disease has more effect during advanced dry eye conditions, rather than in the early stages of the disease [27,28]. It has already been stated that gender plays an important role as a risk factor for DED and as thyroid hormones are implicated in the development of DED it is noteworthy that female gender is also a risk factor for thyroid disease [9,29,30].

No other potential risk factors for DED were identified in the current research after performing multivariable logistic regression. Other work in this area has been equivocal, with some studies showing that arterial hypertension could be a potential risk factor for DED [26,31,32], while others, such as Yu et al., [27] did not find an association between arterial hypertension and severe dry eye signs.

Tranquilizers include antidepressants and anxiolytics, both of which are antimuscarinic agents that have been shown to affect aqueous and mucous secretions, leading to an alteration of tear film stability [23]. Previous reports found the use of tranquilizers to be a risk factor for DED [26,32,33]. Nevertheless, the multivariable logistic regression of the present study did not show statistically significant results for this risk factor.

A principal limitation of the study could be that factors like rheumatoid arthritis and the use of diuretics were not well represented among the study data. In both cases, the sample size showed few cases for each condition, therefore there was low power to generate significant ORs as possible risk factors of DED. A larger, representative sample in which participants with rheumatoid arthritis and diuretics intake are more strongly represented, should be recruited in future studies.

Another limitation could be the possible misclassification of participants with a neurotrophic condition or neuropathic pain in the Pre-Clinical and Predisposition to DED groups, which could have influenced risk factor identification in those groups. Moreover, Pre-clinical DED participants are "healthy" individuals that have dry eye symptomatology (OSDI $\geq$ 13), but these may be due to other common, external factors such as the overuse of video display terminals, smartphones, etc [1,34] and so not directly DED related.

4. Conclusion

In conclusion, a group of non-modifiable and modifiable, possible risk factors of DED and their association with its three possible states, as proposed by the TFOS DEWS-II Diagnostic Methodology Subcommittee, were studied in the present research: no risk factor was identified in the Pre-clinical DED or Predisposition to DED groups, whereas participants with thyroid disease were at greater risk of being included in the DED group.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

[1] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. Ocul Surf 2017;15(3):276–83. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008.

[2] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. Ocul Surf 2017;15(3):334–65. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003.

[3] Akowuah PK, Kobia-Acquah EJO. Prevalence of dry eye disease in Africa: a systematic review and meta-analysis. Optomet Vis Sci 2020;97(12):1089–98. https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001610.

[4] Cai Y, Wei J, Zhou J, Zou W. Prevalence and incidence of dry eye disease in Asia: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmic Res 2022. https://doi.org/10.1159/000525696.

[5] McMonnies CW, Ho A. Patient history in screening for dry eye conditions. J Am Optom Assoc 1987;58(4):296–301.

[6] Hackett KL, Newton JL, Frith J, Elliott C, Lendrem D, Foggo H, et al. Impaired functional status in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Care Res 2012;64(11):1760–4. https://doi.org/10.1002/acr.21738.

[7] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf 2017;15(3):438–510. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011.

[8] Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. Rheumatol Int 2021;41(5):863–77.

[9] Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(3):923–31. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409.

[10] Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol 2020;16(4):223–37. https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2.

[11] Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. Psychol Med 2013;43(5):897–910. https://doi.org/10.1017/S003329171200147X.

[12] Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab 2015;66(Suppl. 1):8–16. https://doi.org/10.1159/000370220.

[13] Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. Eur Respir J 2020;56(6). https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020.

[14] Gothwal VK, Pesudovs K, Wright TA, McMonnies CW. McMonnies questionnaire: enhancing screening for dry eye syndromes with Rasch analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51(3):1401–7. https://doi.org/10.1167/iovs.09-4180.

[15] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. Ocul Surf 2017;15(3):539–74. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.001.

[16] Wolffsohn JS, Wang MTM, Vidal-Rohr M, Menduni F, Dhallu S, Ipek T, et al. Demographic and lifestyle risk factors of dry eye disease subtypes: A cross-sectional study. Ocul Surf 2021;21:58–63. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.05.001.

[17] Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. Arch Ophthalmol 2010;128(1):94–101. https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.356.

[18] Pena-Verdeal H, García-Resúa C, Vazquez-Sanchez C, Garcia-Queiruga J, Giráldez MJ, Yebra-Pimentel E. Inter-eye osmolarity differences in patients with symptomatic and non-symptomatic dry eyes. Arq Bras Oftalmol 2020;83:103–8. https://doi.org/10.5935/0004-2749.20200024.

[19] Pena-Verdeal H, Garcia-Resua C, Ramos L, Yebra-Pimentel E, Giraldez MJ. Diurnal variations in tear film break-up time determined in healthy subjects by software-assisted interpretation of tear film video recordings. Clin Exp Optom 2016;99(2):142–8. https://doi.org/10.1111/cxo.12324.

[20] Pena-Verdeal H, Ramos L, García-Queiruga J, García-Resúa C, Giráldez MJ, Yebra-Pimentel EJO, et al. Validation of a New Software Application for Tear Break-up Measurement. 2021.

[21] Armstrong RA, Davies LN, Dunne MC, Gilmartin B. Statistical guidelines for clinical studies of human vision. Ophthalmic Physiol Opt 2011;31(2):123–36. https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2010.00815.x.

[22] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. Ocul Surf 2017;15(3):575–628. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006.

[23] Wong J, Lan W, Ong LM, Tong LJTos. Non-hormonal systemic medications and dry eye. Ocul Surf 2011;9(4):212-26. 10.1016/s1542-0124(11)70034-9.

[24] Hashemipour M, Rad AH, Dalili S. Guideline for the treatment of hypothyroidism in prematurity. Int J Prev Med 2021;12:123. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_424_20.

[25] Martins JRM, Villagelin DGP, Carvalho GA, Vaisman F, Teixeira PFS, Scheffel RS, et al. Management of thyroid disorders during the COVID-19 outbreak: a position statement from the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). Arch. Endocrinol Metab 2021;65(3):368–75. https://doi.org/10.20945/2359-3997000000352.

[26] Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Carter D, Pouyeh B, 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. 10.1016/j.ajo.2011.02.026.

[27] Yu K, Bunya V, Maguire M, Asbell P, Ying G-S, Assessment DE, et al. Systemic Conditions Associated with Severity of Dry Eye Signs and Symptoms in the Dry Eye

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ARTICLE IN PRESS

Assessment and Management Study. Ophthalmology 2021;128(10):1384-92. 10.1016/j.ophtha.2021.03.030.
[28] Kashkouli MB, Alemzadeh SA, Aghaei H, Pakdel F, Abdolalizadeh P, Ghazizadeh M, et al. Subjective versus objective dry eye disease in patients with moderate-severe thyroid eye disease. Ocul Surf 2018;16(4):458–62. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.07.003.
[29] Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II sex, gender, and hormones report. Ocul Surf 2017;15(3):284–333. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.04.001.
[30] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol 2018;14(5):301–16.
[31] Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. Ophthalmology 2011;118(12):2361–7. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.05.029.
[32] Ferrero A, Alassane S, Binquet C, Bretillon L, Acar N, Arnould L, et al. Dry eye disease in the elderly in a French population-based study (the Montrachet study: Maculopathy, Optic Nerve, nuTRition, neurovAsCular and HEarT diseases): Prevalence and associated factors. Ocul Surf 2018;16(1):112–9. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.09.008.
[33] García-Marqués JV, Talens-Estarelles C, García-Lázaro S, Wolffsohn JS, Cerviño A. Systemic, environmental and lifestyle risk factors for dry eye disease in a mediterranean caucasian population. Contact Lens Anterior Eye 2021::101539. https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.101539.
[34] Choi JH, Li Y, Kim SH, Jin R, Kim YH, Choi W, et al. The influences of smartphone use on the status of the tear film and ocular surface. PLoS One 2018;13(10):e0206541.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.10 ANEXO X: ARTÍCULO PUBLICACIÓN ESTUDIO 2

Clinical and Experimental Optometry



Inter-week variation of meibometry and break-up time in healthy subjects

Journal:	*Clinical and Experimental Optometry*
Manuscript ID	CEOptom-19-459-OP.R1
Manuscript Type:	Original Research Paper
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Garcia-Queiruga, Jacobo; Universidade de Santiago de Compostela, Fisica Aplicada (Área de Optometría) Pena-Verdeal, Hugo; Universidade de Santiago de Compostela, Departamento de Física Aplicada (Area Optometria) GIRALDEZ, MARIA JESUS; UNIVERSITY OF SANTIAGO DE COMPOSTELA, APPLIED PHYSICS (OPTOMETRY GROUP) Garcia-Resua, Carlos; UNIVERSTITY OF SANTIAGO DE COMPOSTELA, APPLIED PHYSICS (OPTOMETRY GROUP) Yebra-pimentel, Eva; University of Santiago de Compostela, Optics
Keywords:	meibometry, meibum, break-up time, repeatability, inter-week variation
Abstract:	Clinical relevance: Variation with time in the tear film parameters should be considered by the clinician, since the time when measurements are made can influence in a proper diagnosis. Background: A hallmark of dry eye is an unstable tear film associated with variability in objective daily measures. The purpose of the present study was to evaluate the inter-week repeatability of meibometry, Break-up Time (BUT) and Maximum Blink Interval (MBI) in healthy subjects. Methods: Forty healthy subjects were recruited for the study. Meibometry, BUT and MBI were performed two times in two sessions one-week apart. Meibum from the lower eyelid was collected and quantified with the Meibometer® MB550. Five meibomian curves were generated by tape and each peak value was averaged as a mean value per session. BUT and MBI were performed after fluorescein instillation three times recorded by a DV-3 camera attached to the slit-lamp. BUT and MBI videos were analysed by a second masked observer who quantified their values in frames. Both BUT and MBI values were calculated by averaging only the two most similar measurements of the three evaluated. Results: No statistical difference between inter-week sessions was obtained for the meibometry ($p > 0.340$; Wilcoxon test), BUT ($p > 0.326$; Wilcoxon test) and MBI values ($p \geq 0.248$; Wilcoxon test). Inter-week differences were low for BUT and MBI when times analysed were no longer than 15 seconds (both $p \geq 0.586$; Wilcoxon test). There was found a correlation between BUT and MBI ($r \geq 0.668$, $p < 0.001$; Spearman Rho), while a no statistical correlation was obtained between Meibometry results and BUT or MBI (all $p \geq 0.194$; Spearman Rho).

Clinical and Experimental Optometry

This is an Accepted Manuscript of an article published by Taylor & Francis in CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPTOMETRY on Mar. 3, 2021, available at: http://www.tandfonline.com/10.1080/08164622.2021.1878815

	Conclusion: The present study showed that meibum secretion and the tear film stability present good intersession repeatability, and are stable along with sessions in healthy patients.

SCHOLARONE™
Manuscripts

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESEARCH

Title: Inter-week variation of meibometry and break-up time in healthy subjects

Authors:

*Garcia-Queiruga, J. MSc, OD

*Pena-Verdeal, H. PhD, MSc, OD

*Giraldez, MJ. PhD, MSc, OD

*Garcia-Resua, C. PhD, MSc, OD

*Yebra-Pimentel, E. PhD, MSc, OD

Author institutions:

*Departamento de Física Aplicada (Area de Optometría), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (Galicia), Spain.

Running title: Inter-week variation of meibometry and BUT

Key Words: Meibometry, meibum, break-up time, repeatability, inter-week variation

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Clinical relevance: Variation with time in the tear film parameters should be considered by the clinician, since the time when measurements are made can influence in a proper diagnosis.

Background: A hallmark of dry eye is an unstable tear film associated with variability in objective daily measures. The purpose of the present study was to evaluate the inter-week repeatability of meibometry, Break-up Time (BUT) and Maximum Blink Interval (MBI) in healthy subjects.

Methods: Forty healthy subjects were recruited for the study. Meibometry, BUT and MBI were performed two times in two sessions one-week apart. Meibum from the lower eyelid was collected and quantified with the Meibometer® MB550. Five meibomian curves were generated by tape and each peak value was averaged as a mean value per session. BUT and MBI were performed after fluorescein instillation three times recorded by a DV-3 camera attached to the slit-lamp. BUT and MBI videos were analysed by a second masked observer who quantified their values in frames. Both BUT and MBI values were calculated by averaging only the two most similar measurements of the three evaluated.

Results: No statistical difference between inter-week sessions was obtained for the meibometry ($p > 0.340$; Wilcoxon test), BUT ($p > 0.326$; Wilcoxon test) and MBI values ($p \geq 0.248$; Wilcoxon test). Inter-week differences were low for BUT and MBI when times analysed were no longer than 15 seconds (both $p \geq 0.586$; Wilcoxon test). There was found a correlation between BUT and MBI ($r \geq 0.668$, $p < 0.001$; Spearman Rho), while a no statistical correlation was obtained between Meibometry results and BUT or MBI (all $p \geq 0.194$; Spearman Rho).

Conclusion: The present study showed that meibum secretion and the tear film stability present good intersession repeatability, and are stable along with sessions in healthy patients.

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Many tests have been developed to examine different aspects of the ocular surface, such as the physiology of the tear film or corneal and conjunctival integrity. The tear film lipid layer is principally compounded by meibomian glands lipid secretion.[1-3] This lipid secretion is a clear liquid fluid called meibum, secreted over the lower and upper eyelid margins, composed by a mixture of cholesterol, wax, hydrocarbons, and phospholipids. Meibum is spread over the ocular surface forming the Tear film lipid layer, which performs an important role in reducing the aqueous layer evaporation.[1-3] Tear film stability plays an important role in the diagnosis and management the dry eye disease. It can be measured by many different techniques, being the most popular the Break-Up Time (BUT) test with fluorescein instillation into the ocular surface.[4,5] Additionally to this test, the Maximum Blink Interval (MBI) parameter, defined as the time that subjects are able to keep the eyes open, has also been proposed as an indicator of tear film quality.[5-7] Abnormal production of the meibomian glands lipid secretion could also lead to a tear film instability, and therefore, to an alteration of the BUT or the MBI tests. In this sense, meibum secretion can be quantified by the meibometry technique,[1,2,8-13] so evaluation of the tear film stability and meibomian gland secretion can play an important role in the early diagnosis of the dry eye disease. The most prevalent dry eye type is originated by the meibomian gland dysfunction,[14] being defined by Tear Film & Ocular Surface Society as “a chronic, diffuse abnormality of the meibomian glands, commonly characterized by terminal duct obstruction and/or qualitative/quantitative changes in the glandular secretion. It may result in alteration of the tear film, symptoms of the eye irritation, clinically apparent inflammation, and ocular surface disease.”[15]

Ocular surface parameters and tear film characteristics could oscillate due to the environmental influence, such as humidity and temperature, or physiological variations.[3,6,16,17] The possibility of the variations over time in the tear film parameters should be considered by the clinician, since the time when tear film measurements are made can be critical for the proper diagnosis. A hallmark of dry eye is an unstable tear film, which is associated with variability in objective measures of signs and symptoms on this disease.[16,18] Indeed, the variability of some parameters has been recommended as a feature that clinicians should specifically be looking on diagnosis as a representation of the loss of tear film homeostasis that occurs during the disease.[19,20] Because of the enormous interest in the evaluation of the functionality and integrity of the meibomian glands, a wide number of tests and instruments have been proposed such as the Meibomian Gland Expression evaluation, Meiboscopy, Meibography or

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Confocal microscopy.[3,15,21,22] However, most clinical tests based on determining tear quality and quantity show high variability. This determines that clinicians recommend a large number of tests and currently there is no gold standard diagnostic method. Therefore, there is always a need to develop and study new diagnostic methods. Meibometry allows a rapid and in situ evaluation of meibomian gland secretion.[2,8,10-12,23] This technique is little used in the general clinic because it is not standardized and more investigation is necessary as has been proposed by The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction.[3] To our knowledge, there are no studies about meibometry and BUT by video-analysis technique[7] inter-week repeatability done in the same population. Therefore, the present study aimed to analyse the inter-week repeatability of meibometry, BUT and the MBI in healthy subjects.

METHODS

Sample size calculation and recruitment

For the sample size calculation, PS Power and Sample Size Calculations Version 3.1.2 (Copyright © by William D. Dupont and Walton D. Plummer) was used. The study was planned as a continuous dependent response variable from paired measurements of subjects. The sample size was estimated about the meibum secretion (meibometry).[1,2,8-13] The literature review showed that meibometry mean standard deviation (SD) of repeated measures is normally distributed with a mean value of 133,8 Meibometer units and a difference in the mean response of matched pairs is 63 Meibometer units.[2,9,13,23] So, to be able to reject the null hypothesis that this response difference is zero with probability (power) of 0.80, a minimum of 37 pairs of subjects were needed to study; the Type I error probability associated with this test was 0.05. To accomplish a more reliable study, a larger population was recruited.

A total of 40 volunteer subjects (28 women and 12 men) of mean age 21.7 ± 4.53 (from 18 to 40 years) were recruited from subjects attending to the Optometry Clinic of the Optometry Faculty (USC). Since the aim of the study was to evaluate the inter-session repeatability of the studied test, only healthy subjects were recruited and scheduled for the study; therefore, following DEWS II report,[16,19] during recruitment process subjects excluded if they failed to fulfil more than one of these criteria: a score < 13 for Surface Disease Index (OSDI) questionnaire,[16,24] tear film osmolarity < 316 mOsm/l,[16,25] corneal staining grade ≤ 1 on the Oxford Grading Scale,[16,26] and a central tear meniscus height without fluorescein ≥ 0.20mm[16,27] (Table 1 shows ocular surface demographics characteristic of subjects who participated in this study). Subjects were also excluded if

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

they had a history of a conjunctival, scleral or corneal disease, an active ocular disease (including dry eye disease and meibomian gland dysfunction) or ocular allergy, prior eye surgery (including refractive surgery or eyelid tattooing), glaucoma, diabetes mellitus, thyroid disorders, were pregnant or breast-feeding, wore contact lenses or had a systemic inflammatory/autoimmune disease. No participant was under any type of medication or used artificial tears at the time of the testing session. All patients gave their written informed consent to be included in the study. The study protocol followed the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the University of Santiago de Compostela.

Study design

The qualified subjects were scheduled for measurements of meibometry, BUT and MBI two times in two sessions with an interval of one week between them. In order to minimize the possible influence of fluorescein over the meibomian gland secretion, meibometry and BUT were always obtained following the same sequence; In each session, meibometry was always obtained first, and 10 to 15 minutes later, the BUT was recorded after fluorescein instillation. To avoid the effects of overstating the precision of statistical estimates, only the right eye was examined.[28] To minimize the possible diurnal variation all the study sessions were made at the same time of day (between 4.00 and 6.00 pm), while environmental conditions of the clinic were always controlled and maintained under similar conditions of temperature (20-23°C) and humidity (50-60%) to avoid any influence in the meibomian gland delivery or tear film stability.[20,23,29-31]

Meibometry

The meibomian secretion value was obtained by using the Meibometer® MB550 (Courage-Khazaka electronic GmbH, Cologne, Germany).[8,9,11-13] This device is based on a photometer unit, which was connected to a computer in order to show the recorded data in tables and curve graphs. To collect a meibomian dropout, a matt synthetic tape was used. A 17 cm length marked at 3 cm and 6 cm portion of the tape was cut to make a loop with always the same shape. The lower eyelid was everted, tape's loop got in contact in the central portion for 10 seconds and the sample collected. A minute was taken to let the meibomian secretion dried in the tape, and then the loop was introduced in the instrument. Following previous reports and pretending to reduce possible variability per session,[9,11] a total of five meibomian curves were generated by analysing each tape five times by the photometer. Data were

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

provided in Meibometer units,[8,9,11,12] Once the curves were obtained, the highest value of each curve was taken, and the mean was calculated for each patient per session.[9,11]

Break-up time and Maximum blink interval calculation

A volume of 2 µl of non-preserved 2% sodium fluorescein was instilled on the inferotemporal bulbar conjunctiva with a micropipette. The patient was requested to place on the chinrest of Topcon slit-lamp and the ocular surface was examined with 16x magnification, Wratten 12 yellow filter, and cobalt blue light.[32] Room light conditions were always kept constant in order to not generate differences between video recordings and possible influence in the evaluation of the test. Patients were instructed to blink 3 times and then keep the eyes open for as long as possible.[5-7] During all the processes, the tear film stability was recorded by a DV-3 camera attached to the Topcon slit-lamp connected to a computer. Stability recording was always performed 3 times per patient and per session by the same observer.

From each video, two parameters were extracted: 1) the tear film BUT, defined as the time calculated between the last blink and the first black spot or line,[4,7] and 2) the MBI, defined as the maximum time that a patient was able to keep his eyes opened after the last blink.[5-7] Video recordings were analysed later by a second masked observer who counted the frames for each value with the software VirtualDub. These frames were converted into seconds (15 frames per second). As was previously recommended to reduce variability, BUT and MBI values were calculated by averaging only the two most similar measurements of the three evaluated.[4,7]

Statistical analysis

IBM SPSS Statistics v.23 software (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for the data analysis. Significance was set at $p \leq 0.05$ for all tests.

Before any analysis, the normal distribution of the data was checked using the Shaphiro-Wilk test. Meibometry, BUT and MBI did not follow a normal distribution (all $p \leq 0.002$). Therefore, non-parametric descriptive statistics were showed (median, inter-quartile range (IQR)). However, mean and standard deviation (SD), as well as maximum and minimum values, were also provided to enable comparisons with other studies.

For all parameters, a non-parametric Wilcoxon test was used to analyse the differences between the first and the second session.[33] Also, plots of Bland-Altman were used to examine repeatability across the entire range measured. This method describes the similarity between both sessions by representing mean versus differences. Therefore,

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

the mean of the difference and the 95% limits of repeatability (mean difference ± 1.96 x standard deviation) were also calculated.

The relationship between the variables tested was assessed through the Spearman Rho correlation for non-parametric data.

RESULTS

Descriptive statistics of each session and test (meibometry, BUT and MBI) are shown in Table 2 (n = 40 each session).

Inter-week repeatability of meibometry

Differences calculated by a Wilcoxon test between the meibometry values obtained in each session showed no significant difference between sessions (p = 0.340, Table 3). These results are graphically represented by a Bland and Altman plot in Figure 1 (Mean vs. differences between sessions).

Inter-week repeatability of BUT and MBI

Differences between the results of BUT and MBI obtained in each session were calculated. Similar to meibometry, the Wilcoxon test showed no significant difference between sessions on both BUT and MBI measurements (both p ≥ 0.248, Table 3) indicating no inter-week variation in both tests. Figures 2 and 3 shows the Bland-Altman plot of means versus differences between sessions for BUT and MBI results, respectively. MBI showed a higher bias range than BUT.

Figures 2 and 3 show that bias was higher for BUT measurements greater than 15 seconds, therefore a higher difference between means and differences calculated between the values obtained in each session. Based on these results and according to previous reports,[4,7] the BUT and MBI variability between inter-week sessions was re-analysed by considering only a mean ≤ 15 seconds (Table 4). Similarly, on the total sample analysis, there was no difference in the BUT results between sessions (Wilcoxon test p = 0.586, Table 4) as well as in the MBI results between sessions (Wilcoxon test p = 0.733, Table 4). Furthermore, in both cases, the mean difference between measurements performed on each session (close to 0) and bias according to the 95% confidence interval was remarkably lower (Table 3, Figures 2 and 3).

Correlation between parameters

There was found a positive correlation between BUT and MBI parameter both in the first (Spearman Rho Correlation; r = 0.668, p < 0.001) and the second session (Spearman Rho Correlation; r = 0.848, p < 0.001). However, it was not found a statistically correlation between Meibometry results and BUT or MBI, neither in the first

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

or the second session (Spearman Rho Correlation; Meibometry vs. BUT, all $p \geq 0.202$; Meibometry vs. MBI, all $p \geq 0.194$).

DISCUSSION

Variations over time in tear film variables have not been clearly established yet. The present study analyses the inter-week repeatability of meibometry, BUT and MBI. It was found that none of these three tests showed variation in their results between the values recorded in two sessions (one week apart) on healthy subjects.

Dry eye disease and meibomian gland dysfunction greatly reduce the quality of life of the patient, therefore early diagnosis and management should be performed in order to improve the health of the patient.[16,34] The homeostasis loss triggered by an unstable tear film generates many dry eye symptoms; hence tests like meibometry (meibum secretion) and BUT/MBI are important for categorizing the tear film stability.

Meibometry measures the quantity of meibum secreted by the meibomian gland, which is the main component of the tear film lipid layer.[3,14] The lack of tear film lipid layer generates an unstable tear film leading to low or high variability in BUT values. Both techniques performed together give important information about tear film status and help in the categorization of meibomian gland dysfunction.[3,14,16] Commonly, meibum secretion and stability studies have focused only on the diagnosis performance of the test. In addition to the cut-off limitation or differences between measurements, the variations with time of those parameters should be assessed and established in order to minimize possible diagnosis misleading.

Due to the multifactorial aetiology of the dry eye or the MGD, its diagnosis is extremely difficult. This determines that clinicians recommend a large number of tests and currently there is no gold standard diagnostic method. Many tests have been proposed in order to evaluate the functionality and integrity of the meibomian glands like the Meibomian Gland Expression evaluation, Meiboscopy, Meibography, Confocal microscopy or Meibometry.[2,3,8,10-12,15,21-23] However, there is no consensus on the diagnostic gold standard, so there is always a need to develop and study new diagnostic methods. It has been hypostatized that the lipid secretion of the meibomian glands (meibum) is the main composition of the tear film lipid layer and has an important role in reducing the aqueous layer evaporation.[3] In order to measure that secretion, Chew et al.[10] implemented the meibometry technique, oriented to evaluate the amount of meibomian lipids. The device used for meibometry is a modification from an instrument used for measure skin lipids, Sebumeter, which was formed by two

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

parts; first, a photometer and second, a measuring head with a plastic loop where the meibum was collected. The device uses photometry to quantify the casual level or amount of lipids on the lid margins in the interblink period.[2,8,10,12,23] At present, there are few studies that addressed the Meibometer,[2,10,23] and not all were in humans.[8,12]

Regarding the variation with time of this technique, other Chew et al.[1] report found no significant difference in meibometry results between morning (10.30 h – 13.30 h) and afternoon (16.30 h –18.30 h) on non-dry subjects. Those results are in concordance with the present study where no variation between inter-week sessions was found so it seems that meibometry measurements are timely stable both daily and weekly on healthy subjects. Despite the stability between sessions, they found age and gender variations: lowest values of meibometry were obtained in children under 14 years old and the highest values were reached in the 60-69 years old for males and 70-79 years old for females. Yokoi et al.[2] showed that meibometry values were significantly lower in meibomian gland dysfunction patients than both other dry eye disease patients and control subjects. Time variability, gender, age, between observers and inter-eye variations have their importance in dry eye disease and meibomian gland dysfunction diagnosis. To avoid more possible variations in our study, temperature maintenance on the laboratory was necessary because previous meibometry studies have shown that external heating or cooling affect meibomian gland delivery by its effect on the viscosity and flow characteristics of the oil.[23] Because of the many forms of presentation of the dry eye, it is expected that will not exist inter-week repeatability in the meibometry values; this issue will need future investigation.

Other authors studied BUT repeatability, Cox et al.[35] measured the BUT (slit-lamp) and Non-invasive BUT (Keratograph 4 instrument) in two sessions separated by 7 (±2) days. While they concluded that Non-invasive BUT had a better agreement between sessions than BUT, in concordance with the present study, there was found no inter-week variation in the BUT value. Besides, they also observed better agreement between sessions for lower measures, similar to the present study when cut-off values of ≤ 15 seconds were implemented. Fernández et al.[36] studied BUT repeatability using two different technics, Non-invasive BUT measured by videokeratoscope and with Optical Quality Analysis System, showing that No-Invasive BUT values cannot be used interchangeably but there was good intersession repeatability in both techniques.

On the other hand, there is some controversy in how the tear film stability value changes over time in both healthy and pathological subjects.[7,29,31,37] Patel et al.[29] studied precorneal tear film stability and how it oscillates among a 12-hour period, they

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

concluded that precorneal tear film stability varies through all day. This conclusion is based on the fact that after waking the mucin levels are lower than on the rest of the day; so, Patel observed that if he excluded the measure after awakening, BUT does not vary. Moreover, Lira et al.[30] reported a decrease in BUT values in 21 healthy subjects between the afternoon (5 - 6 pm) compared to the morning (9 - 10 am). Similarly, Bitton et al.[31] observed NIBUT differences during the day in dry eye patients. Contrary to pathological subjects, the same study of Bitton et al.[31], and a study of Walker et al.[37] reported no variation between this two points of the day on NIBUT values of 15 healthy subjects, or in BUT values of dry eye subjects. Puinhas et al.[20] studied the changes during the day in the protein concentration and tear film stability of 9 healthy subjects. They observed that the tear film stability was higher in the morning than in the afternoon, according to the superior value of surface tension obtained. For protein concentration, immunoglobulin A showed significant statistical differences between the morning and the afternoon decreasing its concentration, tumour necrosis factor α also decreased but not statistically significant. Authors like Begley et al.[5] studied the tear break-up dynamics, which involves BUT and the area of film break-up. They observed that BUT tends to be shorter in dry eye patients than in controls, but the difference was not significant which could be influenced by the small sample (10 controls and 10 dry eye subjects). Nevertheless, their measure of the area of film break-up, defined as the dark area observed in the BUT before the MBI, showed that these areas were bigger (biggest extension), and formed more rapidly, in dry eye patients than in controls. Wang et al.[38] studied the influence of incomplete blinking on the ocular surface. They showed that patients who have incomplete blinking have worse Non-invasive BUT and poorer tear film lipid layer. Likewise, incomplete blinking could predispose patients to an evaporative dry eye caused by greater levels of meibum not distributed over the ocular surface resulting in low Non-invasive BUT. Overall, these studies showed that BUT could vary by many parameters.[7,29,31,37,38] In a previous report,[7] we found that there were no daily variations in healthy patients, similar to the present study where no week-variation between session was found in the same type of sample. Both the variation with time analysis studies, daily and weekly, should be performed in a pathological group sample.

The MBI parameter[5-7] adds information to that offered by BUT because it indicates when tear film break-up causes discomfort; it has been shown to be longer in controls than in patients with dry eye.[5] The mean/median MBI values obtained in the present study (Tables 2 and 4) were similar to that obtained by Inomata et al.[39] and in one of

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

our previous report,[7] but lower than those reported by Liu at al.[6] and Begley et al.[5] This discrepancy could reflect the high variation in MBI observed both in controls and dry eye subjects.[5-7] As previous,[5,7,40] it was found a strong correlation between BUT and MBI (Spearman Rho Correlation; $r = 0.668$, $p < 0.001$). Similar to the BUT, MBI showed no variation between session (Tables 3 and 4), and a positive correlation with the Meibometry results. Inomata et al.[39] studied a total of 294 subjects (194 with dry eye and 98 without dry eye) and observed that MBI values were significantly shortened in the dry eye group compared to the non- dry eye group. They concluded that MBI is a useful technique for the screening of dry eye although MBI values could not distinguish between evaporative or obstructive dry eye.

The strength of this study lies in the fact that the ambient temperature remained stable during the evaluation, while additionally all of the measurements were performed at the same point of the day, further reducing any potential variation in values. In addition, the screening of the sample was exhaustive and supported by the literature recommendations,[16,19,24-27] in order to focus only on healthy patients and avoid any interference of pathological subjects. A limitation of the study was that the technique only takes a sample of one-third of the free eyelid margin, as known, not all the sebaceous glands secret at the same time and this could influence the measure of the meibum.[3] The Meibometer shows other limitations, such as one example reported by Benz et al.[8], who used the Meibometer to perform the technique in the lower eyelids of dogs and found a significant difference in right eye measures between examiners, which could make questionable the precision of the instrument. Future studies might focus on analyzing differences in meimobetry values, BUT and MBI between groups of dry eye and non- dry eye disease patients also could analyse different dry eye subgroups like evaporative dry eye or dry eye disease caused by meibomian gland dysfunction. Repeatability of meibometry in dry eye disease groups should be studied and its relationship, if it exists, with other techniques for meibomian gland evaluation like meibography. As mentioned in the limitations of the study, not all sebaceous glands secret at the same time so future studies should analyse how to change the meibometry values along the day, implementing the measures always in the same zone of the free eyelid margin.

In summary, our findings indicate that meibomium secretion measured by meibometry, as well as the tear film stability, present good intersession repeatability and are stable along with sessions in healthy patients.

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by the Spanish Ministry of Science and Education and the Institute of Health Carlos III (ISCIII) through research project PI10/01098.

REFERENCES

1 Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993; 12: 255-259.

2 Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM et al. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 723-729.

3 Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2006-2049.

4 Cho P, Brown B. Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese. *Optom Vis Sci* 1993; 70: 30-38.

5 Begley CG, Himebaugh N, Renner D et al. Tear breakup dynamics: a technique for quantifying tear film instability. *Optom Vis Sci* 2006; 83: 15-21.

6 Liu H, Begley CG, Chalmers R et al. Temporal progression and spatial repeatability of tear breakup. *Optom Vis Sci* 2006; 83: 723-730.

7 Pena-Verdeal H, Garcia-Resua C, Ramos L et al. Diurnal variations in tear film break-up time determined in healthy subjects by software-assisted interpretation of tear film video recordings. *Clin Exp Optom* 2016; 99: 142-148.

8 Benz P, Tichy A, Nell B. Review of the measuring precision of the new Meibometer MB550 through repeated measurements in dogs. *Vet Ophthalmol* 2008; 11: 368-374.

9 Garcia-Resua C, Pena-Verdeal H, Giraldez MJ et al. Clinical relationship of meibometry with ocular symptoms and tear film stability. *Cont Lens Anterior Eye* 2017; 40: 408-416.

10 Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM et al. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res* 1993; 12: 247-254.

11 Sebbag L, Kass PH, Maggs DJ. Reference values, intertest correlations, and test-retest repeatability of selected tear film tests in healthy cats. *J Am Vet Med Assoc* 2015; 246: 426-435.

12 Ofri R, Orgad K, Kass PH et al. Canine meibometry: establishing baseline values for meibomian gland secretions in dogs. *Vet J* 2007; 174: 536-540.

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

13 Nakayama N, Kawashima M, Kaido M et al. Analysis of Meibum Before and After Intraductal Meibomian Gland Probing in Eyes With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2015; 34: 1206-1208.

14 Craig JP, Nichols KK, Akpek EK et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017; 15: 276-283.

15 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: 1930-1937.

16 Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 539-574.

17 Li M, Du C, Zhu D et al. Daytime variations of tear osmolarity and tear meniscus volume. *Eye Contact Lens* 2012; 38: 282-287.

18 Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 792-798 e791.

19 Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. *Ocul Surf* 2014; 12: 2-9.

20 Puinhas A, Sampaio P, Castanheira EM et al. Comparison of IgA, TNF-alpha and surface tension of the tear film in two different times of the day. *Cont Lens Anterior Eye* 2013; 36: 140-145.

21 Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998; 17: 38-56.

22 Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM et al. The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. *Mol Vis* 2008; 14: 1263-1271.

23 Nagymihalyi A, Dikstein S, Tiffany JM. The influence of eyelid temperature on the delivery of meibomian oil. *Exp Eye Res* 2004; 78: 367-370.

24 Miller KL, Walt JG, Mink DR et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 94-101.

25 Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom* 2012; 95: 3-11.

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

27 Garcia-Resua C, Santodomingo-Rubido J, Lira M et al. Clinical assessment of the lower tear meniscus height. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009; 29: 487-496.

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

28 Ray WA, O'Day DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1186-1188.

29 Patel S, Bevan R, Farrell JC. Diurnal variation in precorneal tear film stability. *Am J Optom Physiol Opt* 1988; 65: 151-154.

30 Lira M, Oliveira ME, Franco S. Comparison of the tear film clinical parameters at two different times of the day. *Clin Exp Optom* 2011; 94: 557-562.

31 Bitton E, Keech A, Jones L et al. Subjective and objective variation of the tear film pre- and post-sleep. *Optom Vis Sci* 2008; 85: 740-749.

32 Johnson ME, Murphy PJ. The Effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea* 2005; 24: 811-817.

33 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310.

34 Craig JP, Nelson JD, Azar DT et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf* 2017; 15: 802-812.

35 Cox SM, Nichols KK, Nichols JJ. Agreement between Automated and Traditional Measures of Tear Film Breakup. *Optom Vis Sci* 2015; 92: e257-263.

36 Fernandez J, Rodriguez-Vallejo M, Martinez J et al. Agreement and repeatability of objective systems for assessment of the tear film. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256: 1535-1541.

37 Walker PM, Lane KJ, Ousler GW, 3rd et al. Diurnal variation of visual function and the signs and symptoms of dry eye. *Cornea* 2010; 29: 607-612.

38 Wang MTM, Tien L, Han A et al. Impact of blinking on ocular surface and tear film parameters. *Ocul Surf* 2018; 16: 424-429.

39 Inomata T, Iwagami M, Hiratsuka Y et al. Maximum blink interval is associated with tear film breakup time: A new simple, screening test for dry eye disease. *Sci Rep* 2018; 8: 13443.

40 Goto T, Zheng X, Klyce SD et al. A new method for tear film stability analysis using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 607-612.

Corresponding Author: Jacobo Garcia-Queiruga. Facultad de Óptica y Optometría, Campus Vida s/n, Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Galicia, Spain. Tel.: +34 881813610; e-mail: jacobogarcia.queiruga@usc.es

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 1 - Ocular surface demographics characteristics of subjects who participated in this study.

Factor		Value
OSDI score (Median (IQR))		8.30 (4.17 - 12.50)
Osmolarity (Mean ± SD) [mOsm/l]		303.7 ± 11.86
Tear meniscus height (Mean ± SD) [mm]		0.210 ± 0.045
Corneal fluorescein Staining (Oxford scale). n (%)	**0**	33 (82.5 %)
	1	4 (10.0 %)
	2	3 (7.5%)

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 2 – Descriptive statistics of meibometry, Break-up Time (BUT) and Maximum Blink Interval (MBI) obtained on each inter-week session in n = 40 subjects. SD: Standard Deviation, IQR: Interquartile Range, MU: Meibometer Units, s: seconds.

		Mean	SD	Median	IQR	Minimum	Maximum
Meibometry [MU]	Session 1	452.38	168.53	497.90	331.75 – 559.35	59.80	724.40
	Session 2	428.24	128.95	467.70	321.70 – 513.35	63.80	650.60
BUT [s]	Session 1	9.70	5.69	7.93	4.49 – 11.60	2.83	29.17
	Session 2	11.05	9.29	8.03	5.95 – 10.91	2.37	47.43
MBI [s]	Session 1	12.77	8.19	10.88	7.68 – 15.25	2.07	42.03
	Session 2	15.07	11.32	10.07	8.68 – 15.77	3.55	49.35

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 3 – Analysis of differences, mean difference and 95% CI between meibometry, Break-up Time (BUT) and Maximum Blink Interval (MBI) results on each inter-week session in n = 40 subjects. SD: Standard Deviation, CI: Confidence Interval, s: seconds.

	Mean difference ± SD	p	95% CI Minimum	Maximum
Meibometry [MU] Session 1 – Session 2	24.14 ± 125.07	0.340	245.14	-221.00
BUT [s] Session 1 – Session 2	-1.98 ± 9.57	0.326	18.75	-20.74
MBI [s] Session 1 – Session 2	-2.30 ± 13.06	0.248	25.59	-27.89

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 4 - Analysis of differences, mean difference and 95% CI between each inter-week session of Break-up Time (BUT) in n = 33 subjects, considering only BUT values ≤ 15 seconds; and Maximum Blink Interval (MBI) in n = 28, considering only MBI values ≤ 15 seconds. SD: Standard Deviation, CI: Confidence Interval, s: seconds.

		Mean ± SD	Mean difference ± SD	p	95% CI Minimum	Maximum
BUT < 15 s [s]	Session 1	7.34 ± 3.39	-0.75 ± 5.33	0.586	10.44	-11.19
	Session 2	8.10 ± 3.75				
MBI < 15 s [s]	Session 1	9.62 ± 3.48	0.04 ± 4.87	0.733	9.55	-9.51
	Session 2	9.58 ± 2.81				

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figure 1 – Bland-Altman plot (Mean vs. Differences) of meibometry between the values obtained in the two inter-week sessions in n = 40 subjects. The solid horizontal line indicates the Mean Difference. The two dashed horizontal lines indicate the upper and lower 95% limits of agreement (mean difference ± 1.96xSD). SD: Standard Deviation, MU: Meibometer Units.

Figure 2 – Bland-Altman plot (Mean vs. Differences) of Break-up Time (BUT) between the values obtained in the two inter-week sessions. The solid horizontal line indicates the Mean Difference. The two dashed horizontal lines indicate the upper and lower 95% limits of agreement (mean difference ± 1.96xSD). A) Plot considering all the studied sample (n = 40 subjects); the vertical discontinuous line indicates the limit of 15 seconds. B) Plot considering only BUT values ≤ 15 seconds (n = 33). SD: Standard Deviation, s: seconds.

Figure 3 – Bland-Altman plot (Mean vs. Differences) of Maximum Blink Interval (MBI) between the values obtained in the two inter-week sessions. The solid horizontal line indicates the Mean Difference. The two dashed horizontal lines indicate the upper and lower 95% limits of agreement (mean difference ± 1.96xSD). A) Plot considering all the studied sample (n = 40 subjects); the vertical discontinuous line indicates the limit of 15 seconds. B) Plot considering only MBI values ≤ 15 seconds (n = 28). SD: Standard Deviation, s: seconds.

For Review

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

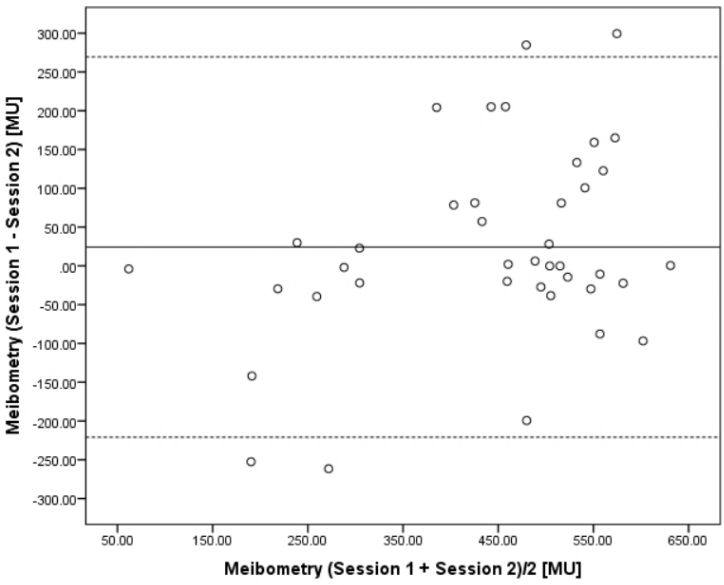


Figure 1

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

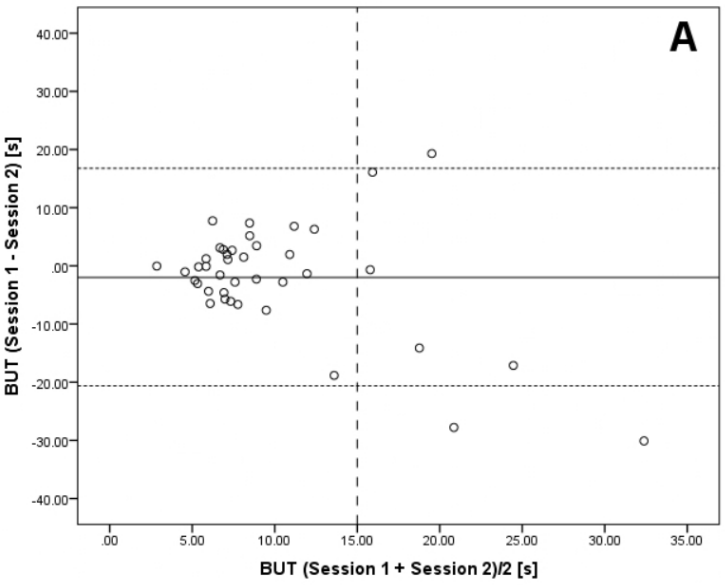


Figure 2A

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

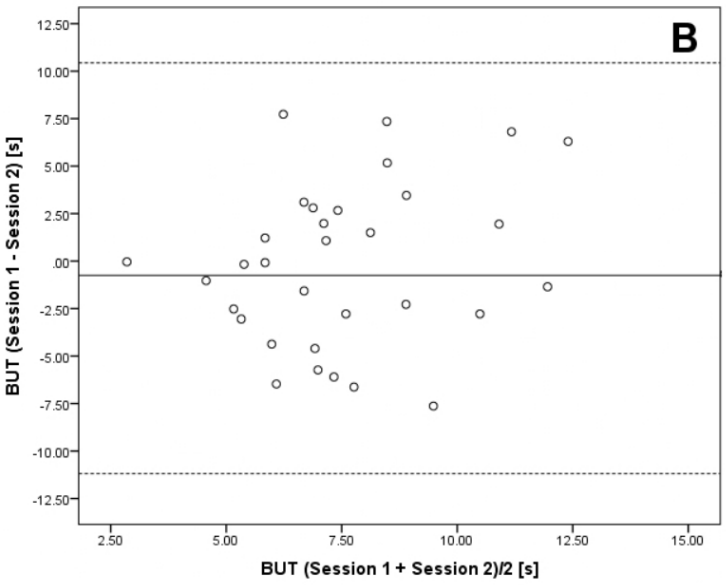


Figure 2B

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

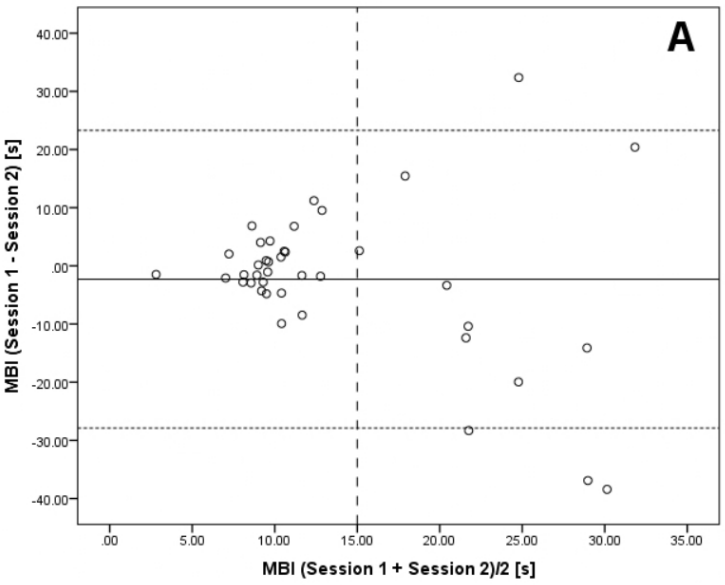


Figure 3A

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

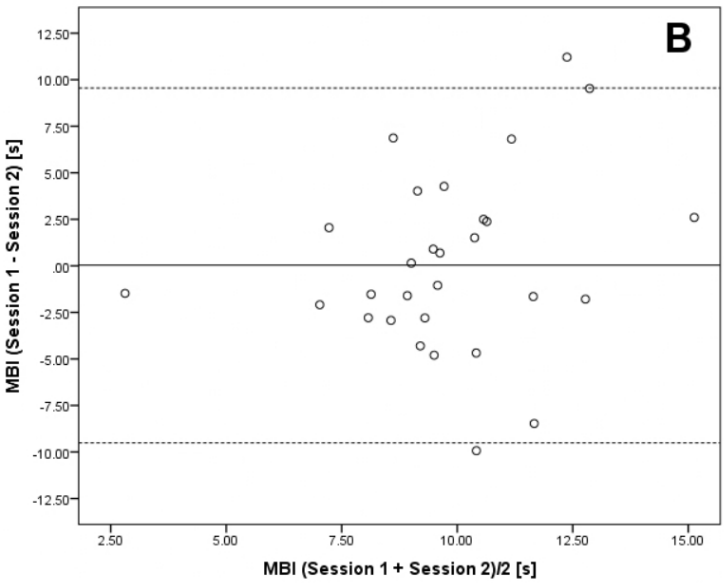


Figure 3B

This is an Accepted Manuscript of an article published by Taylor & Francis in CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPTOMETRY on Mar. 3, 2021, available at: http://www.tandfonline.com/10.1080/08164622.2021.1878815

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11.11 ANEXO XI: ARTÍCULO PUBLICACIÓN ESTUDIO 3

Title: Analysis of the differences in ocular surface damage and inflammatory signs between healthy and evaporative dry eye participants.

Running short title: Comparison of MGLA and OS alterations between healthy and EDE.

Authors: Jacobo Garcia-Queiruga, Hugo Pena-Verdeal, Belén Sabucedo-Villamarin, Carlos Garcia-Resua, Maria J. Giraldez, Eva Yebra-Pimentel

Garcia-Queiruga, J. OD, MSc – Faculty Member
Pena-Verdeal, H. OD, MSc, PhD - Faculty Member
Sabucedo-Villamarin, B. OD, MSc – Post-graduate student
Garcia-Resua, C. OD, MSc, PhD - Faculty Member
Giraldez, MJ. OD, MSc, PhD - Faculty Member
Yebra-Pimentel, E. OD, PhD - Faculty Member

Authors institutions: Departamento de Física Aplicada (Área de Optometría), Facultad de Óptica y Optometría Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (Galicia), Spain.

Corresponding author: Jacobo Garcia-Queiruga. Facultad de Óptica y Optometría, Campus Vida s/n, Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, A Coruña, Galicia, Spain. Tel.: +34 981 881813610; e-mail: jacobogarcia.queiruga@usc.es

The authors declare that they have no conflict of interest in the present study and that they received no specific funding for this study.

This is an Accepted Manuscript of an article published by Taylor & Francis in OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION on May. 6, 2022, available at: http://www.tandfonline.com/10.1080/09273948.2022.2075398

ABSTRACT

Objective: To distinguish between EDE severity levels by analysing the MGLA, conjunctival hyperemia and corneal staining in healthy and EDE participants.

Methods: 100 participants were recruited based on OSDI, TO, TFBUT, TMH, and LLP to be categorised as healthy (Group 1) or EDE (Group 2). Group 2 was divided into Group 2A (mild symptoms), 2B (moderate symptoms), and 2C (severe symptoms). In a second session, MGLA, conjunctival hyperemia, and corneal staining were measured.

Results: Positive correlation between MGLA, conjunctival hyperemia, and corneal staining were found (all $r \geq 0.221, p \leq 0.027$). Significant differences were found: MGLA between Group 1 vs. 2C and 2C vs. 2A or 2B; conjunctival hyperemia between Group 1 vs. 2A, 2B or 2C; corneal staining between Group 1 vs. 2B or 2C and 2A vs. 2B or 2C (all $p \leq 0.049$).

Conclusion: Severe EDE participants have higher MGLA, conjunctival hyperemia, and corneal staining values than healthy, mild, or moderate EDE participants.

Keywords: Evaporative dry eye, Meibography, Meibomian gland loss area, Conjunctival hyperemia.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Since the mid-90s the Dry Eye Disease (DED) has been in the spotlight for many clinicians and remains poorly understood. DED is a global issue that affects between 5 to 50% of the population, with a prevalence of 75% in studies that only involve signs and between 8.7% to 30.1% in studies that combine signs and symptoms.[1-3] The Tear Film & Ocular Surface Society in the Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS-II)[4] has defined the DED as *"a multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles".* According to the classification of the DEWS-II report, there are two main DED types: aqueous deficient dry eye (ADDE), often related to the Sjögren Syndrome, and evaporative dry eye (EDE).[4] It is important to differentiate between both DED types due to the subsequent management that will be different for each. EDE by meibomian gland dysfunction (MGD) is the most prevalent DED type,[2] being defined by TFOS as "*a chronic, diffuse abnormality of the meibomian glands, commonly characterized by terminal duct obstruction and/or qualitative/quantitative changes in the glandular secretion. It may result in alteration of the tear film, symptoms of the eye irritation, clinically apparent inflammation, and ocular surface disease*".[5] Many tests have been carried out and proposed to examine the ocular surface as a part of the test battery to diagnose or grade the severity of EDE,[6] such as the evaluation of the physiology of the tear film, meibomian glands (MG) anatomy or corneal and conjunctival integrity. Non-contact infra-red meibography is a non-invasive technique that provides the observer with an in-vivo image of the MG structure, roughly localized in the dimensions of the tarsal plate of both eyelids;[6] conjunctival hyperemia is a non-specific sign that usually indicates inflammation which can occur with tear film disorders, like excessive evaporation due to an altered lipid

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

layer produced by the MG;[6] and finally, corneal staining is an important marker of disease severity in DED patients and is observed with instillation of sodium fluorescein dye, which stains cells that have their integrity compromised.[6-8] Abnormalities in the MG function could lead to a tear film instability, causing corneal staining and conjunctival hyperemia.[6,8] Despite their habitual clinical use, it remains unclear whether one or more of these procedures can distinguish between the severity levels of either dry eye subtype.[6] To provide insight into this problem, the current work focused on EDE and aimed to investigate differences in meibomian gland loss area (MGLA), conjunctival hyperemia and corneal staining in a sample containing healthy as well as various levels of disease severity participants.

METHODS

Study and sample design

This cross-sectional study was formed by volunteers who attended the Optometry Service for an ocular surface exploration or visual examination. The present study was approved by the Bioethics Committee of the institution (approval number: USC-40/2020), the study protocol had adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and every participant has signed an informed consent to be included. Participants were excluded if they had a history of a conjunctival, scleral, or corneal disease, active ocular disease or ocular allergy, prior eye surgery (including refractive surgery or eyelid tattooing), glaucoma, diabetes mellitus, thyroid disorders, were pregnant or breast-feeding, wore contact lenses, had a systemic inflammatory/autoimmune disease or were following any pharmacological treatment/systemic drug that can disturb the normal function of the ocular surface.

The sample was determined whether participants presented a DED compatibility diagnostic based on DEWS-II criteria.[6,9] On a first screening session, the following

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

parameters were measured: OSDI questionnaire, tear osmolarity (TO), tear meniscus height (TMH), lipid layer patterns (LLP) and Tear film break-up time (TFBUT). Based on the DEWS-II diagnostic guidelines,[6,10,11] participants were categorized as dry eye if they accomplish the following criteria: OSDI score > 12, TO > 308 mOsm/L and/or a TFBUT < 10 s. To be ensured of the inclusion of only EDE and the exclusion of possible ADDE participants in the study, only those that had a LLP < Wave category in a Guillon scale and a TMH ≥ 0.2 mm were included in the study.[6,9,12] A LLP lower than Wave category indicate a thinner lipid layer usually related with EDE type.[6,12] The quantitative assessment of the tear menisci is the most direct approach to studying the tear film volume; this test was proposed as the main method to diagnose the presence of ADDE subtype in DED participants.[6,9]

A total of 208 participants were primarily screened but only 100 (mean ± SD of 43.4 ±16.5 years old) met the exhaustive inclusion and exclusion criteria. The sample was recruited into two main groups: Group 1 (Healthy) and Group 2 (EDE). Group 2 was then divided into 3 subgroups according to their OSDI score: Group 2A – EDE with mild symptoms [12, 22), Group 2B – EDE with moderate symptoms [22, 32), and Group 2C – EDE with severe symptoms [32, 100). The four groups were conformed by 25 participants each. Participants were scheduled for a second session, where study parameters were evaluated: MGLA, nasal and temporal conjunctival hyperemia and corneal staining. The sample and study design were summarized in Figure 1.

Procedures

All procedures were performed by the same observer and only the right eye of each participant was examined to avoid overstating the precision of statistical estimates.[13] To mask the data, measurements were associated with an alphanumeric code for the later randomised analysis by a second observer. All the videos recorded, both in the

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

screening session and the study session, were captured by a DC-4 camera attached to a Topcon SL-D2 slit-lamp. Throughout the study, laboratory conditions of temperature, light, and humidity were within the following range: temperature 20-23°C, humidity 50-60%.

The present study includes many day-to-day clinical procedures; therefore, all tests are summarised in Table 1. MGLA, conjunctival hyperemia and corneal staining procedures have been described in detail to facilitate the study reproducibility.

Topcon CA-800 meibography and meibomian gland loss area evaluation

Meibography images were captured by the Topcon® CA-800 topographer (TOPCON Corporation, Tokyo, Japan) by using an infra-red camera which allows to observe the MG in-vivo.[14-16] Participants were requested to look up, lower eyelid was everted, and several images of the total tarsus were taken.

All the meibography images were evaluated with the open-source software ImageJ to calculate the MGLA.[17] First, the images were exported from the CA-800 topographer to a computer. Then, ImageJ software was used to enhance contrast and to measure the following areas (Figure 2A). For calculating the MGLA, two areas were measured: the total tarsus area (Figure 2B) and the MG area (Figure 2C). After defining the area and clicking on *Analyse* > *Measure* in the ImageJ, the number of pixels of each area measured was provided. These values were exported to an excel sheet and the difference between the pixels of both areas was calculated. The result obtained was the MGLA expressed as a percentage. The MGLA data were categorised into 4 subgroups depending on the severity of the loss according to the Meiboscale proposed by Pult et al.:[17] MGLA 1 (<25%), MGLA 2 (25 – 50%), MGLA 3 (50 – 75%) and MGLA 4 (>75%).

Conjunctival redness

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Ocular surface and conjunctival images were captured under 16x magnification with diffuse white light. Participants were instructed to look to the right and to the left for capturing images of the nasal and temporal bulbar conjunctiva. Images were categorised following the Brien Holden Vision Institute (BHVI) grading scale (4 severity subgroups): 1 (very slight hyperemia), 2 (slight hyperemia), 3 (moderate hyperemia), and 4 (severe hyperemia).[7]

Corneal staining

Corneal staining was performed by instilling non-preserved 2% sodium fluorescein dye onto inferotemporal bulbar conjunctiva. Videos of the ocular surface were captured with 16x magnification, Wratten 12 yellow filter and cobalt blue light.[18] A video of the cornea was recorded in all the gaze positions. Corneal staining images were extracted from the recorded videos and analysed following the Oxford grading scale.[19]

Statistical analysis

IBM SPSS Statistics v.23 software (SPSS Inc., IL) was used for the data analysis. A significance value of $p < 0.05$ was used for all statistical tests. The normality of the data was checked using the Kolmogorov–Smirnov test; all parameters were not normally distributed (Kolmogorov–Smirnov, all $p \leq 0.001$).[20,21]

Due to the non-continuous distribution of the data, correlations between values were assessed by performing the Spearman Rho Correlation test.[20,21] Since data showed a non-continuous distribution, differences in the value among groups were obtained by a Kruskal-Wallis test, while differences by pairs were assessed using the Mann-Whitney U test.[20]

RESULTS

Descriptive statistics of the studied parameters expressed as median (IQR) for the whole sample were the following values: the MGLA was 2 (2-3) (range between 1 to 4), the

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

nasal and temporal conjunctival hyperemia was 2 (2-2) and 2 (2-3) (range between 1 to 4) respectively, and 1(1-2) (range between 0 to 4) for the corneal staining values. The frequency distribution of the data is shown in Figure 3.

Correlations between MGLA, conjunctival hyperemia and corneal staining

Spearman Rho test showed a positive correlation between the MGLA and the nasal conjunctival hyperemia ($r = 0.368$; $p < 0.001$), temporal conjunctival hyperemia ($r = 0.221$; $p = 0.027$), and corneal staining ($r = 0.276$; $p = 0.005$). No correlations between the corneal staining and the nasal or temporal conjunctival hyperemia were found ($p \geq 0.070$).

Differences in MGLA, conjunctival hyperemia and corneal staining between groups

Descriptive statistics according to the groups established on the sample design are shown in Table 2. Participant distribution of the studied parameters expressed as a percentage for the whole sample was the following: for the MGLA parameter 12% in Garde 1, 51% in Grade 2, 32% in Grade 3, and 5% in Grade 4; for the nasal conjunctival hyperemia parameter 5% in Garde 1, 48% in Grade 2, 37% in Grade 3, and 10% in Grade 4; for the temporal conjunctival hyperemia parameter 1% in Garde 1, 57% in Grade 2, 32% in Grade 3, and 10% in Grade 4; for the corneal staining parameter 31% in Garde 0, 44 % in Grade 1, 16% in Grade 2, 8 % in Grade 3 and 1 % in Grade 4.

Age and Gender differences among groups

Significant differences in both age and gender among groups were obtained (both, $p \leq 0.038$). Paired analysis showed significant differences in age category when Group 1 was compared versus Group 2B or Group 2C (both, $p \leq 0.011$). Regarding gender, significant differences were found between Group 1 versus Group 2C ($p = 0.025$) and between Grupo 2A versus 2C ($p = 0.024$).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

193 *MGLA differences among groups*

194 Significant differences in MGLA values among groups were obtained ($p = 0.007$).
195 Paired analysis showed significant differences in the MGLA category when Group 1
196 was compared versus Group 2C ($p = 0.001$); also, significant differences were obtained
197 when Group 2C was confronted with Group 2A ($p = 0.028$), or Group 2B ($p = 0.049$).
198 No significant differences in MGLA were found when Group 1 was compared to Group
199 2A or Group 2B (both $p \geq 0.073$).

200 *Conjunctival hyperemia differences among groups*

201 Significant differences in conjunctival hyperemia both, nasal ($p = 0.047$) and temporal
202 ($p = 0.024$), among groups were found. Nevertheless, the paired analysis only showed
203 statistically significant differences in conjunctival hyperemia for both areas (nasal and
204 temporal) when comparing Group 1 versus Group 2A, Group 2B and Group 2C (all $p \leq$
205 0.044). No statistically significant differences were found when the pairing analysis was
206 performed between Group 2A with Group 2B and Group 2C, or Group 2B versus Group
207 2C (all $p \geq 0.077$).

208 *Corneal staining differences among groups*

209 Significant differences in corneal staining values among groups were found ($p = 0.047$).
210 However, pairwise comparison only showed significant differences when Group 1 was
211 confronted with Group 2B or Group 2C (both $p \leq 0.013$). Also, significant differences
212 were found when comparing Group 2A versus Group 2B and Group 2C (both $p \leq$
213 0.041). No significant differences were found when Group 1 was compared to Group
214 2A, and between Group 2B versus Group 2C (both $p \geq 0.339$).

215 **DISCUSSION**

216 Technology improvements made on the MG observation techniques have boosted
217 investigations in the DED field. Many researchers have theorised about symptoms and

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

218 signs and their relationship with different ocular surface assessment tests. Nowadays,
219 there is no consensus on whether comparing participants severity status grouped
220 according to their DED symptomatology severity shows different values in MGLA,
221 conjunctival hyperemia or corneal staining.[22,23]
222 To the author's knowledge, there are not many publications about how ocular surface
223 parameters vary in healthy participants or participants with EDE. Age and gender are
224 parameters that could influence ocular surface aspects so their implication must be
225 considered. The present study found differences in age between the studied groups
226 (Table 2). These findings corroborate the hypothesis that age is associated with the
227 severity of the disease, as Pult et al.[24] have postulated. Regarding gender, the present
228 study observed more women than men in Group 2C (EDE severe symptomatology
229 group), similar to Borrelli et al.[25] findings where women reported highly dry eye
230 symptomatology than men.
231 Recent research performed by Crespo-Treviño et al.[26] showed similar findings that the
232 observed in the present study, where EDE participants showed more MG morphological
233 alterations than healthy ones. In the present study, a special emphasis was made to
234 differentiate ADDE from EDE. Measurement of the LLP and TMH was considered as
235 inclusion criteria according to DEWS-II, due to a LLP lower than Wave category could
236 be potentially originated by MG alterations (therefore, EDE type) or a lower and
237 irregular meniscus potentially could be considered indicative of tear film aqueous
238 deficiency.[6,9,12]
239 In tear film physiology there can be many triggers related to initiate symptomatology
240 compatible with DED. It is important to find out whether the MG loss could be one of
241 those triggers, or simply a factor that increases symptomatology severity. There is some
242 controversy on how MG alterations contribute to increasing ocular surface

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

243 symptomatology. Pult et al.[24] found a positive correlation between symptomatology and
244 MGLA values. The relationship between the alteration of the MG and ocular discomfort
245 was set earlier to the meibography implementation and corroborated by investigators
246 years later.[24,27,28] Nevertheless, researchers found no relationship between
247 symptomatology and MG alterations.[29-32] There is something in common between these
248 publications, all of them request a further investigation to clarify how this relationship
249 works.[24,27-32] The present study found that healthy participants had less MG loss than
250 EDE participants with severe DED symptomatology. The presence of symptoms does
251 not follow a linear distribution with signs of DED.[6] Nonetheless, in the case of the EDE
252 subtype, severe DED symptomatology is associated with higher MG loss. It is known
253 that the destruction of the MG habitually happens by the obstruction of the MG orifices
254 and the impossibility to excrete the meibum. MGLA has been proposed as one of the
255 main tests for MGD diagnosis, which is the principal cause of the EDE subtype.[5] With
256 the present findings, it could be hypothesised that MG loss is not a trigger that initiates
257 the DED symptomatology, but it plays an important role in the enhancement of it. MG
258 loss must be considered in the daily clinic for EDE management.
259 At the time of assessing the multiple signs that can be potential triggers of DED
260 symptomatology, many procedures can be performed.[6] Conjunctival redness is a non-
261 specific sign that usually indicates inflammation of the ocular surface, not a sign of
262 specific damage as it occurs with corneal staining.[8] Conjunctival hyperemia can be a
263 consequence of an unstable tear film that could be originated by an inefficient MG
264 secretion or deficient tear film production. To the author's knowledge, there are no
265 investigations that have assessed whether differences in conjunctival hyperemia exist
266 between healthy and EDE participants grouped by their symptomatology severity. The
267 present study found that EDE participants presented higher values of conjunctival

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

268 redness than healthy participants, so conjunctival hyperemia could play a possible role
269 in EDE cases. Further investigation is needed to clarify the relationship between the
270 DED symptomatology severity and conjunctival redness in EDE participants.
271 The principal parameter that indicates ocular surface damage is the corneal staining,
272 being considered as an important parameter to consider in the DED diagnosis.[6] Many
273 researchers have tried to prove if a relationship between DED symptomatology severity
274 and corneal staining in MGD participants exists: some studies have found weak positive
275 correlations between symptomatology severity and corneal staining were
276 obtained,[27,28,31,33] while other authors' showed that there is no relationship between both
277 parameters.[29,34,35] In a recent research, Llorens-Quintana et al.[35] studied how MG
278 irregularity could be associated with dry eye symptomatology and various ocular
279 surface parameters like corneal staining. They found an inverse correlation between MG
280 irregularity and dry eye symptomatology, but they observed that MG irregularity only
281 could be studied in patients with less than 32% of MG loss because shortened glands are
282 rarely tortuous. Also, they have found no relationship between corneal staining and MG
283 irregularity or MG loss. Xiao et al.[33] studied a sample of the two main delivery MGD
284 categories (high-delivery and low-delivery) segregated into the four MGD states
285 (Hypersecretory MGD, undefined MGD, hyposecretory MGD, and obstructive MGD);
286 they found that low-delivery groups (Hyposecretory and obstructive MGD) showed
287 worse dry eye symptoms and ocular surface staining scores than the high-delivery MGD
288 groups. The present study found that healthy and EDE participants with lower values of
289 symptomatology showed lower values of corneal staining. However corneal staining
290 could be originated from an unstable tear film due to the poor quality of the MG
291 secretion.[22,36]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The principal study limitation of the present study was that only the MGLA was measured and no other MG parameters (MG expressibility, free eyelid border and MG orifices alteration) could more likely be indicatives of being the cause of higher symptomatology values.[37] Anyway, not a consistent conclusion could be formed about how the MG function is altered by only analysing its anatomy. Nevertheless, the MGLA measurement is an easier and faster procedure that supplies useful information about the MG status than analysing other MG parameters in dry eye routine assessments. In fact, understanding how MGLA influences or is related to other ocular surface parameters could clarify and simplify the EDE subtype diagnosis. Further investigation with a complete battery of tests focused on all MG aspects will be interesting, orientated to find the MG parameter that originates the DED symptomatology in EDE participants.

In conclusion, the present study shows that EDE participants with severe symptomatology have higher values of MGLA, conjunctival hyperemia, and corneal staining than healthy participants or EDE participants with mild or moderate symptomatology.

DECLARATION OF INTEREST

The authors report there are no competing interests to declare.

REFERENCES

1 Stapleton F, Alves M, Bunya VY *et al.* TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* 2017; 15: 334-365.

2 Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS *et al.* Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 3449-3454.

3 Lemp MA, Crews LA, Bron AJ *et al.* Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012; 31: 472-478.

4 Craig JP, Nichols KK, Akpek EK *et al.* TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017; 15: 276-283.

5 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: 1930-1937.

6 Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R *et al.* TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 539-574.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7 Terry RL, Schnider CM, Holden BA *et al.* CCLRU standards for success of daily and extended wear contact lenses. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 1993; 70: 234-243.

8 Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2006-2049.

9 Garcia-Resua C, Santodomingo-Rubido J, Lira M *et al.* Clinical assessment of the lower tear meniscus height. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009; 29: 487-496.

10 Garcia-Resua C, Pena-Verdeal H, Remeseiro B *et al.* Correlation between tear osmolarity and tear meniscus. *Optom Vis Sci* 2014; 91: 1419-1429.

11 Miller KL, Walt JG, Mink DR *et al.* Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 94-101.

12 Guillon J-P. Non-invasive tearscope plus routine for contact lens fitting. *Contact Lens and Anterior Eye* 1998; 21: S31-S40.

13 Ray WA, O'Day DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1186-1188.

14 Pult H, Riede-Pult BH. Non-contact meibography: keep it simple but effective. *Cont Lens Anterior Eye* 2012; 35: 77-80.

15 Arita R, Itoh K, Inoue K *et al.* Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008; 115: 911-915.

16 Arita R, Itoh K, Maeda S *et al.* Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2010; 54: 387-391.

17 Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Cont Lens Anterior Eye* 2013; 36: 22-27.

18 Johnson ME, Murphy PJ. The Effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea* 2005; 24: 811-817.

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

20 Armstrong RA, Davies LN, Dunne MC *et al.* Statistical guidelines for clinical studies of human vision. *Ophthalmic and physiological optics* 2011; 31: 123-136.

21 Dunn G. Design and analysis of reliability studies. *Statistical Methods in Medical Research* 1992; 1: 123-157.

22 Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 438-510.

23 Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004; 23: 762-770.

24 Pult H. Relationships Between Meibomian Gland Loss and Age, Sex, and Dry Eye. *Eye Contact Lens* 2018; 44 Suppl 2: S318-S324.

25 Borrelli M, Frings A, Geerling G *et al.* Gender-Specific Differences in Signs and Symptoms of Dry Eye Disease. 2021; 46: 294-301.

26 Crespo-Treviño RR, Salinas-Sánchez AK, Amparo F *et al.* Comparative of meibomian gland morphology in patients with evaporative dry eye disease versus non-dry eye disease. 2021; 11: 1-8.

27 Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Archives of ophthalmology* 1995; 113: 1266-1270.

28 Alghamdi YA, Mercado C, McClellan AL *et al.* The epidemiology of meibomian gland dysfunction in an elderly population. *Cornea* 2016; 35: 731.

29 Viso E, Gude F, Rodríguez-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: 1-6.

30 Rico-del-Viejo L, Benítez-del-Castillo JM, Gómez-Sanz FJ *et al.* The influence of meibomian gland loss on ocular surface clinical parameters. *Contact Lens and Anterior Eye* 2019; 42: 562-568.

31 Galor A, Feuer W, Lee DJ *et al.* Ocular surface parameters in older male veterans. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54: 1426-1433.

32 Robin M, Liang H, Rabut G *et al.* The Role of Meibography in the Diagnosis of Meibomian Gland Dysfunction in Ocular Surface Diseases. *Translational vision science & technology* 2019; 8: 6-6.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

33 Xiao J, Adil MY, Chen X *et al.* Functional and morphological evaluation of meibomian glands in the assessment of meibomian gland dysfunction subtype and severity. 2020; 209: 160-167.

34 Jie Y, Xu L, Wu Y *et al.* Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye* 2009; 23: 688-693.

35 Llorens-Quintana C, Rico-del-Viejo L, Syga P *et al.* Meibomian gland morphology: the influence of structural variations on gland function and ocular surface parameters. 2019; 38: 1506-1512.

36 Willcox MDP, Argueso P, Georgiev GA *et al.* TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf* 2017; 15: 366-403.

37 Song H, Zhang M, Hu X *et al.* Correlation analysis of ocular symptoms and signs in patients with dry eye. 2017; 2017.

38 Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G *et al.* Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 615-621.

39 Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN *et al.* Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *The ocular surface* 2014; 12: S1-S31.

40 Begley CG, Himebaugh N, Renner D *et al.* Tear breakup dynamics: a technique for quantifying tear film instability. *Optom Vis Sci* 2006; 83: 15-21.

41 Cox SM, Nichols KK, Nichols JJ. Agreement between Automated and Traditional Measures of Tear Film Breakup. *Optom Vis Sci* 2015; 92: e257-263.

42 Garcia-Resua C, Pena-Verdeal H, Minones M *et al.* Interobserver and intraobserver repeatability of lipid layer pattern evaluation by two experienced observers. *Cont Lens Anterior Eye* 2014; 37: 431-437.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

403 Table 1 – Test procedures, method and categorization performed. MGLA: Meibomian
404 gland loss area; OSDI: Ocular surface disease index; TFBUT: Tear film break-up time;
405 BHVI: Brien Holden vision institute. ADDE: Aqueous deficient dry eye.

Procedures performed on the screening session			
Parameter	**Material**	**Method**	**Categorization**
Dry eye symptomatology	OSDI questionnaire	Self-administered by an informatized OSDI questionnaire.	Categorized into 4 groups: [11,38] • Normal [0, 12) • Mild [12, 22) • Moderate [22, 32) • Severe [32, 100)
Osmolarity	TearLab (TearLab, San Diego, CA, USA)	Following manufacturer's protocol.	Values > 308 mOsm/l use to be related to an altered ocular surface.[6,39]
Tear film break-up time	SL-D2 and DC-4 camera (TOPCON Corporation, Tokyo Japan)	Fluorescein instillation onto inferotemporal bulbar conjunctiva. Performed under slit-lamp with 16x magnification, Wratten 12 yellow filter and cobalt blue light during the TBUT video recording.[18,40] Videos were analysed by counting frames with the VirtualDub software; these frames were converted into seconds (15 frames per second).[41]	Values < 10 s use to be related to an altered ocular surface.
Lipid layer pattern	Tearscope (Keeler, Windsor, UK) SL-D2 and DC-4 camera (TOPCON Corporation, Tokyo Japan)	Instrument attached to a slit-lamp with the video recording system.	Cut-off value < Wave to exclude possible ADDE participants. Categorized following the Guillon categories:[12,42] • Open Meshwork • Close Meshwork • Wave • Amorphous Colour Fringe
Tear meniscus height	Tearscope (Keeler,	Instrument attached to a slit-lamp with the video recording system	Cut-off value ≥ 0.2 mm to exclude possible ADDE participants.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

	Windsor, UK) SL-D2 and DC-4 camera (TOPCON Corporation, Tokyo Japan)	Measured the lower meniscus height with ImageJ software.[9]	
Procedures performed on the study session			
Parameter	**Material**	**Method**	**Categorization**
Meibography	Topcon CA-800 topographer (TOPCON Corporation, Tokyo Japan)	The lower eyelid was everted, and several images of the total tarsus were taken. Images were evaluated with ImageJ software, and two areas were measured: the total tarsus area and the meibomian gland area. The difference between both areas (expressed as a percentage) is the MGLA.	Categorized following the Pult et al.[17] Meiboscale: • MGLA 1 (<25%) • MGLA 2 (25-50%) • MGLA 3 (50-75%) • MGLA 4 (>75%)
Conjunctival redness	SL-D2 and DC-4 camera (TOPCON Corporation, Tokyo Japan)	Nasal and temporal conjunctiva images were captured under 16x magnification with diffuse white light.	Categorized following the BHVI grading scale:[7] • 1 (very slight hyperemia) • 2 (slight hyperemia) • 3 (moderate hyperemia) • 4 (severe hyperemia)
Corneal staining	SL-D2 and DC-4 camera (TOPCON Corporation, Tokyo Japan)	Fluorescein instillation onto inferotemporal bulbar conjunctiva. Performed under slit-lamp with 16x magnification, Wratten 12 yellow filter and cobalt blue light. A video of the cornea was recorded in all the gaze positions.	Graded according to the Oxford staining score.[19] • 0 (Absent) • 1 (Minimal) • 2 (Mild) • 3 (Moderate) • 4 (Severe)

406

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

407 Table 2 – Descriptive statistics and analysis of differences (Kruskal-Wallis test)
408 between age, gender and the studied parameter divided by group severity categories.
409 Data are expressed as mean ± SD (Range) (parametric variables) or median (IQR) (non-
410 parametric variables). OSDI: Ocular surface disease index; MGLA: Meibomian gland
411 loss area; TFBUT: Tear film break-up time; IQR: Interquartile range; BHVI: Brien
412 Holden vision institute; SD: Standard deviation.

Study Group		**Age (Years)**	**Gender (Male 1 - Female 2)**	**Studied parameters**			
Number	**Characteristics**			**MGLA (Meiboscale)**	**Nasal Conjunctival Hyperemia (BHVI)**	**Temporal Conjunctival Hyperemia (BHVI)**	**Corneal Staining (Oxford Grade)**
Group 1	OSDI 1 Normal (0 – 12), + Osmolarity < 308 mOsm/l and TFBUT ≥ 10 s	36.6 ± 17.3 (20 – 63)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (2-3)	2 (2-2.5)	0 (0-1)
Group 2A	OSDI 2 Mild (13 – 22) + Osmolarity ≥ 308 mOsm/l and/or TFBUT < 10 s	45.0 ± 15.7 (21 – 68)	2 (1-2)	2 (2-2)	3 (2-3)	3 (2-3)	0 (0-1)
Group 2B	OSDI 3 Moderate (23 – 32) + Osmolarity ≥ 308 mOsm/l and/or TFBUT < 10 s	47.7 ± 16.6 (20 – 70)	2 (1-2)	2 (2-2)	3 (2-3)	3 (2-3)	1 (1-2)
Group 2C	OSDI 4 Severe (> 33) + Osmolarity ≥ 308 mOsm/l and/or TFBUT < 10 s	49.8 ± 14.9 (20 – 70)	2 (2-2)	3 (2-3)	3 (2-3)	2 (2-3)	1 (1-2)
Analysis of differences		p = 0.038	p = 0.035	p = 0.007	p = 0.047	p = 0.024	p = 0.010

413
414

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figure 1 – Summary of the study design, sample size and clinical procedure.

Figure 2 – The procedure of the contrast enhancement on tarsus images, measurement of the total tarsus area and measurement of meibomian glands area for the MGLA calculation. A: Inferior tarsus image before contrast enhancement; B: Total tarsus area after contrast enhancement. C: Meibomian glands area after contrast enhancement.

Figure 3 – Frequency distribution of the data. The p value reported in the figure is from Kruskal-Wallis analysis. A: MGLA (Meiboscale); B: Nasal Hyperemia (BHVI); C: Temporal Hyperemia (BHVI); D: Corneal Staining (Oxford grade). *$p < 0.05$ versus Group 1 (Mann-Whitney U test), **$p < 0.05$ versus Grupo 2A 1 (Mann-Whitney U test), ***$p < 0.05$ versus Group 2B 1 (Mann-Whitney U test).

This is an Accepted Manuscript of an article published by Taylor & Francis in OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION on May. 6, 2022, available at: http://www.tandfonline.com/10.1080/09273948.2022.2075398

11.12 ANEXO XII: ARTÍCULO PUBLICACIÓN ESTUDIO 4

Int Ophthalmol
https://doi.org/10.1007/s10792-023-02632-2

ORIGINAL PAPER



Meibomian gland secretion quality association with ocular parameters in university students during COVID- 19 restrictions

Jacobo Garcia-Queiruga · Hugo Pena-Verdeal · Belén Sabucedo-Villamarin · Maria J. Giraldez · Carlos Garcia-Resua · Eva Yebra-Pimentel

Received: 2 August 2022 / Accepted: 10 January 2023
© The Author(s) 2023

Abstract
Purpose To determine if the Meibomian Gland (MG) secretion quality is associated with symptoms of ocular discomfort, hours of Video Display Terminals (VDT) use, eyelid margin abnormalities, conjunctival hyperemia, and Meibomian Gland Loss Area (MGLA) in a sample of university students.
Methods An online survey that included an Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire and an extra question about hours of VDT use recruited an initial sample of 183 participants. Only 120 participants that fulfilled the inclusion criteria were scheduled for a battery of ocular surface and MG specific exam. The tests include: 1) meibometry, 2) slit lamp exploration of eyelid margin abnormalities (irregularity, hyperemia and MG orifices plugging), MG secretion quality and conjunctival hyperemia, and 3) Meibography.
Results Significant positive correlations between the MG secretion quality and eyelid margin hyperemia, MG orifices plugging, MGLA, nasal conjunctival hyperemia, and temporal conjunctival hyperemia (Spearman Rho; all $r>0.186$, $p<0.042$) were found. Multivariate regression found association between OSDI with hours of VDT use (B=0.316, p=0.007), and eyelid hyperemia (B=0.434, $p\leq 0.001$). A statistical association between MG secretion quality and eyelid margin hyperemia, MG orifices plugging, MGLA and conjunctival hyperemia (Fisher's exact; all $p<0.039$) were found. Multivariate regression found association between MG secretion quality with MG orifices plugging (B=0.295, p=0.004) and meibometry (B=-0.001, p=0.029).
Conclusion Participants with higher values in MG secretion quality have higher values in eyelid margin hyperemia, MG plugging, MGLA, and conjunctival hyperemia. No direct relationship between MG secretion quality and hours of VDT use or OSDI were found.

Keywords Meibomian gland secretion quality · Meibomian gland orifice plugging · Video display terminals · Eyelid abnormalities · Meibomian gland loss area

J. Garcia-Queiruga (✉) · H. Pena-Verdeal · B. Sabucedo-Villamarin · M. J. Giraldez · C. Garcia-Resua · E. Yebra-Pimentel
GI-2092 - Optometry, Department of Applied Physics (Optometry Area), Universidade de Santiago de Compostela, Campus Vida s/n, Santiago de Compostela, Spain
e-mail: jacobogarcia.queiruga@usc.es

Introduction

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has caused many lifestyle changes in the worldwide population [1, 2]. In particular, university students were affected in the way they received their lessons, which were telematic during the lockdowns [3]. The number of hours using Video Display Terminals

Published online: 24 January 2023

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(VDT) by university students has risen from 4 h to more than 8 h per day due to limitations on face-to-face lessons [2]. Ocular discomfort is highly correlated with the hours of VDT use because of the reduction of complete blinks, which are important to maintain the ocular surface homeostasis [4–7]. When a complete blink occurs, the apposition of the lower and the upper eyelid borders spread the tear film lipid layer all over the ocular surface [8]. The Meibomian Glands (MG) are located in the superior and inferior tarsal plate along the upper and lower eyelids with their orifices along the free eyelid margins [8]. These sebaceous glands produce the meibum, the main component of the tear film lipid layer, which plays an important role in avoiding tear film evaporation and maintaining a smooth optical surface [8, 9]. Incomplete blinking reduces the meibum spreading over the ocular surface, contributes to an accumulation of fatty acids over the eyelids free border, and provokes obstruction of the MG orifices with the subsequent reduction of the MG secretion quality [10, 11]. Therefore, the aim of the present study was to determine if the quality of the MG secretion is associated with symptoms of ocular discomfort, hours of VDT use, eyelid margin abnormalities, conjunctival hyperemia, and Meibomian Gland Loss Area (MGLA) in a sample of university students.

Methods

Study design

All participants were between 19 and 32 years old and were recruited from students and attendants to the Optometry Faculty to be involved in a cross-sectional study. The present study was adhered to the tents of the Declaration of Helsinki and was approved by the Bioethics Committee of the institution. Informed consent was signed by every participant to be included in the study. All participants who wanted to participate have completed an online form which could be accessed by scanning a QR code. The self-administered survey form was formed by a full Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire and an extra question about hours of VDT use (*"How many hours do you use video electronic displays during a day?"*) [12].

A total of 183 volunteers completed the online self-administered survey. Volunteers were scheduled for an eye examination but first underwent an oral history taking to check if they could be included in the study. To be included in the study, participants had to have no history of a conjunctival, scleral, or corneal disease, active ocular disease or ocular allergy, prior eye surgery (including refractive surgery or eyelid tattooing), glaucoma, diabetes mellitus, thyroid disorders, were pregnant or breast-feeding, wore contact lenses, had a systemic inflammatory/autoimmune disease or were following any pharmacological treatment/systemic drug that can disrupt the normal function of the ocular surface. Also, participants had to be between the ages 18 and 35 years old and enrolled in the university before march of 2020. The study design was planned to create 3 groups of 40 participants each (depending on their responses about the VDT extra question): group 1– < 6 h/day; group 2–6 to < 8 h/day; and group 3 – > 8 h/day. The study design and protocol session are summarized in Fig. 1.

120 out of the 183 volunteers (mean ± Standard Deviation [SD] age 22.5 ± 2.32 years) who met the inclusion criteria were scheduled for the study session. All tests were performed in a single appointment. These tests included: meibometry, eyelid margin abnormalities, quality of the MG secretion, conjunctival hyperemia, and meibography were measured. To avoid any possible alteration, less invasive tests were performed first (Fig. 1) [13]. All measurements were performed in the morning from 10.00 a.m. to 1.00 p.m. by the same observer. Data were masked with an alphanumeric code for the analysis by a second experienced observer.

Ocular discomfort symptomatology and hours of video displays terminals use

Symptomatology of ocular surface discomfort was quantified by an online self-administered OSDI questionnaire [14, 15]. Participants were categorized into 4 severity grades depending on their OSDI values [15]. For the hours of VDT use quantification, participants have completed an extra question in the online self-administered survey and were categorized into three grades. The categorization of OSDI and hours of VDT use are summarized in Table 1.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

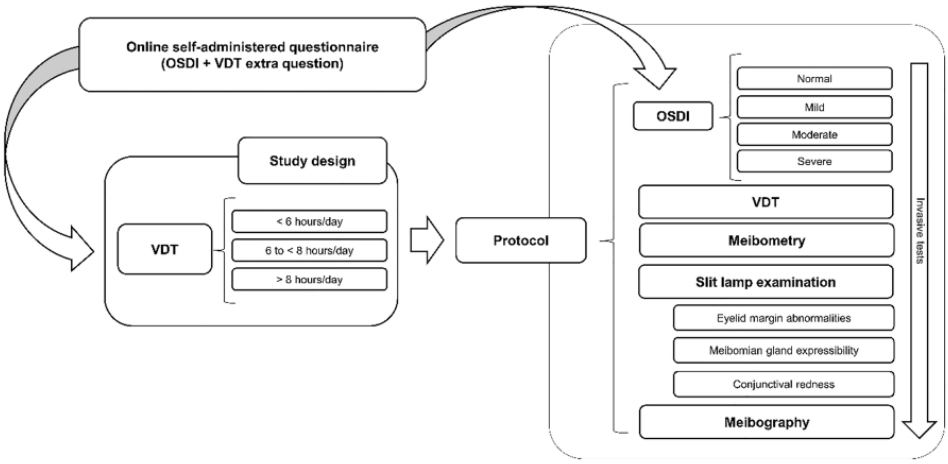


Fig. 1 Summary of the study design and protocol session. *OSDI*—ocular surface disease index, *VDT*—video display terminals

Meibometry

Meibometry was performed with the Meibometer MB 560 (Courage-Khazaka electronic GmbH, Cologne, Germany) [16–19]. This device is a photometer unit connected to a computer that shows the recorded data. To collect the meibomian secretion, the manufacturer`s protocol was followed by using a matt synthetic tap which is also provided by them. The matt synthetic tape was bent and brought in contact with the central portion of the eyelid margin for 10 s. The meibomian secretion sample collected on the matt synthetic tape was let to dry for 1 min before it was introduced into the meibometer for measurement. Average mean was calculated from three readings of the same tape on the photometry unit. Data was measured in Meibometer Units (MU) [16, 18].

Ocular surface examination under slit lamp

An exhaustive ocular surface examination under a Topcon SL-D4 (TOPCON Corporation, Tokyo, Japan) slit lamp with a video camera DC-4 attached was performed on every participant. Videos of each participants' ocular surface were recorded for the posterior analysis by the second masked observer. Ocular surface exploration examined the eyelid abnormalities, quality of the MG secretion and conjunctival hyperemia. Different settings were used on the slit lamp for the thorough examination of each ocular structure.

Eyelid margin abnormalities

For the eyelid margin observation, white diffuse light and 16×magnification were used on the slit lamp. A video of the lower eyelid was recorded, and the following parameters were analyzed: eyelid margin irregularity, hyperemia, and plugging of the MG orifices. Eyelid abnormalities were categorized using the Arita et al.[20] grading scale (Table 1).

Meibomian gland secretion quality

To stimulate the MG secretion, digital pressure was applied for 30 s along the length of the lower eyelid where the MG are located [21]. For video capturing, 16×and 25×magnification, and diffuse white light were set on the slit lamp. A single video was recorded to capture the examination of the quality of the MG secretion of the lower eyelid. The quality of the MG secretion was analyzed following Bron et al.[22] grading scale (Table 1 and Fig. 2).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 1 Summary of the test procedures, material, method, and categorization performed

Parameter	Material	Method	Categorization
OSDI	OSDI questionnaire	Online self – administered questionnaire. Access to the survey by QR code	Distributed in 4 grades [14, 15]: Grade 1 (Normal [0, 12)) Grade 2 (Mild [12, 22)) Grade 3 (Moderate [22, 32)) Grade 4 (Severe [32, 100))
Hours of VDT use	Extra question in online questionnaire *("How many hours do you use video electronic displays during a day?")*	Online self – administered questionnaire. Access to the survey by QR code	Distributed in 3 grades: Grade 1 (< 6 h/day) Grade 2 (6 to < 8 h/day) Grade 3 (> 8 h/day)
Meibometry	Meibometer MB560	Matt synthetic tape in contact with the eyelid margin during 10 s	No categorization stabilized. This parameter follows a linear distribution [18]
Eyelid margin irregularity	Topcon SL – D2 slit lamp with DC4 video recording system attached	1 video was recorded Settings on 16× and white diffuse light	Arita et al. [20] grading scale: Grade 0 (No irregularity) Grade 1 (Fewer than 3 irregularities with shallow notching) Grade 2 (Three or more irregularities or deep notching)
Eyelid margin hyperemia	Topcon SL-D2 slit lamp with DC4 video recording system attached	1 video was recorded settings on 16× and white diffuse light	Arita et al. [20] grading scale: Grade 0 (No or slight redness and no telangiectasia crossing MG orifices) Grade 1 (Redness and no telangiectasia crossing MG orifices) Grade 2 (Redness and telangiectasia crossing MG orifices, less than half of the full length of the lid) Grade 3 (Redness and telangiectasia crossing MG orifices, half or more of the full length of the lid)
Plugging of the MG orifices	Topcon SL-D2 slit lamp with DC4 video recording system attached	1 video was recorded Settings on 16× and white diffuse light	Arita et al. [20] grading scale: Grade 0 (No plugging) Grade 1 (Fewer than 3 pluggings) Grade 2 (Three or more pluggings, less than half of the full length of the lid) Grade 3 (Three or more pluggings, half or more of the full length of the lid)

Table 1 (continued)

Parameter	Material	Method	Categorization
Quality of the MG secretion	Topcon SL-D2 slit lamp with DC4 video recording system attached	1 video was recorded Settings on 16× or 25× and white diffuse light	Bron et al. [22] quality of meibum grading scale: Grade 0 (clear) Grade 1 (cloudy) Grade 2 (granular) Grade 3 (opaque solid/toothpaste)
Conjunctival hyperemia	Topcon SL-D2 slit lamp with DC4 video recording system attached	2 videos were recorded (nasal and temporal conjunctiva) Settings on 16× and white diffuse light	BHVI grading scale [24]: Grade 1 (very slight hyperemia) Grade 2 (slight hyperemia) Grade 3 (moderate hyperemia) Grade 4 (severe hyperemia)
Meibography	Oculus Keratograph 5 M	Eversion of the lower eyelid and several images were taken MGLA analyzed with ImageJ	Pult et al. [26] Meiboscale: Grade 1 (< 25%) Grade 2 (25–50%) Grade 3 (50–75%) Grade 4 (> 75%)

OSDI—ocular surface disease index, *VDT*—video display terminals, *MG*—meibomian glands

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

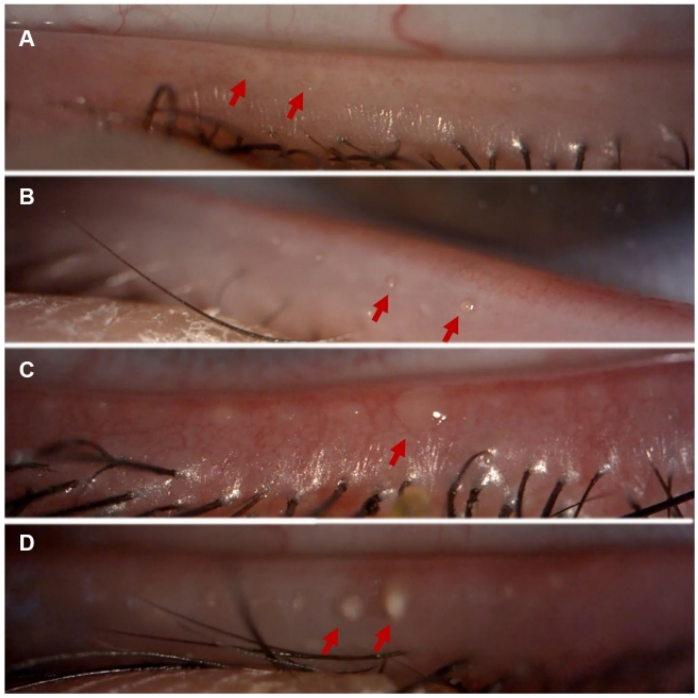


Fig. 2 Classification of the MG secretion quality. A: grade 0 (clear); B: grade 1 (cloudy); C: grade 2 (granular); D: grade 3 (opaque solid/ toothpaste). *MG*—meibomian glands

Conjunctival hyperemia

A total of two videos of the bulbar conjunctiva were captured on the slit lamp with 16× magnification and diffuse white light [23]. One video of the nasal and another of the temporal area of the bulbar conjunctiva. Videos were analyzed and categorized according to the Brien Holden Vision Institute (BHVI) grading scale [24] (Table 1).

Meibography

Meibography images were captured by the Keratograph 5 M topographer (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) which uses an infrared camera for the MG in-vivo observation [25]. MGLA was measured by the difference between the total tarsus area and the MG area measured with the ImageJ open-source software (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) [25–27]. Lower tarsus images were taken by everting lower eyelids while the participants were instructed to look to the ceiling. The MGLA data were graded according to the Meiboscale proposed by Pult et al.[26] (Table 1).

Statistical analysis

IBM SPSS Statistics v.25 software (SPSS Inc., Illinois, USA) was used for the data statistical analysis. A significance value of $p < 0.05$ was used for all statistical tests. Data normality was checked using the Kolmogorov–Smirnov test; all parameters were not normally distributed (Kolmogorov–Smirnov, all $p \leq 0.001$), except the meibometry (Kolmogorov–Smirnov, $p = 0.188$) [28, 29].

Due to the non-continuous distribution of the data, correlations between values were assessed by performing the Spearman Rho Correlation test [28]. Since data were categorical variables, Fisher's exact test was performed to assess the association between them [28, 29]. Differences in meibometry between quality of the MG secretion groups were studied by

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 2 Correlations between all the studied parameters. *p* value were determined by Spearman Rho test

		OSDI	Hours of VDT use	Meibometry	Eyelid margin irregularity	Eyelid margin hyperemia	Plugging of the MG offices	Quality of the MG secretion	Nasal conjunctival hyperemia	Temporal conjunctival hyperemia
Hours of VDT use	*r*	0.235								
	p	0.010*								
Meibometry	*r*	−0.074	0.034							
	p	0.424	0.711							
Eyelid margin irregularity	*r*	0.093	0.110	−0.103						
	p	0.311	0.234	0.263						
Eyelid margin hyperemia	*r*	0.257	0.002	−0.011	0.287					
	p	0.005*	0.984	0.908	0.001*					
Plugging of the MG offices	*r*	0.172	0.141	−0.032	0.248	0.325				
	p	0.060	0.123	0.731	0.006	<0.001*				
Quality of the MG secretion	*r*	0.085	0.104	−0.170	0.141	0.217	0.372			
	p	0.356	0.261	0.063	0.124	0.017*	<0.001*			
Nasal conjunctival hyperemia	*r*	0.098	−0.046	0.056	0.181	−0.080	0.314	0.186		
	p	0.285	0.616	0.547	0.048*	0.383	<0.001*	0.042*		
Temporal conjunctival hyperemia	*r*	0.141	−0.013	0.174	0.151	0.128	0.383	0.217	0.430	
	p	0.125	0.891	0.058	0.099	0.163	<0.001*	0.017*	<0.001*	
MGLA	*r*	−0.002	−0.023	−0.152	0.079	0.099	0.058	0.187	0.058	0.092
	p	0.979	0.803	0.098	0.389	0.283	0.528	0.041*	0.528	0.315

*Statistically significant ($p < 0.05$)

OSDI—ocular surface disease index, *VDT*—video display terminals, *MG*—meibomian glands, *MGLA*—meibomian gland loss area

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

a Kruskal–Wallis test, while differences by pairs were assessed using the Mann–Whitney *U* test [28]. Multivariate linear regression was performed on the studied parameters and expressed with the coefficients B and *p* value.

Results

Descriptive and demographic statistics of the sample

The present study analyzed a total sample of 120 participants with a mean age (±SD) of 22.5 ± 2.32 years, of whom 32 (26.7%) were male and 88 (73.3%) were female. OSDI questionnaire showed a median (Interquartile Range [IQR]) of 2 (1–3) and a distribution of 52 (43.3%) participants were grade 1 (Normal group), 36 (30.0%) grade 2 (Mild group), 20 (16.7%) grade 3 (Moderate group), and 12 (10.0%) grade 4 (Severe group). Hours of VDT use showed a median (IQR) of 2 (1–3) and a distribution of 40 (33.3%) participants were in the < 6 h/day group, 40 (33.3%) were in the 6–8 h/day group, and 40 (33.3%) were in the > 8 h/day group. Meibometry showed a mean (±SD) value of 283.88 ± 128.36 MU. Eyelid margin irregularity showed a median (IQR) of 0 (0–0) and a distribution of 100 (83.3%) participants were grade 0, and 20 (16.7%) grade 1. Eye lid margin hyperemia showed a median (IQR) of 1 (0–2) and a distribution of 41 (34.2%) participants were grade 0, 43 (35.8%) grade 1, 30 (25.0%) grade 2, and 6 (5.0%) grade 3. Plugging of the MG orifices showed a median (IQR) of 0 (0–1) and a distribution of 80 (66.7%) participants were grade 0, 30 (25.0%) grade 1, 6 (5.0%) grade 2, and 4 (3.3%) grade 3. Quality of the MG secretion showed a median (IQR) of 0 (0–1) and a distribution of 63 (52.5%) participants were grade 0, 46 (38.3%) grade 1, 7 (5.8%) grade 2, and 4 (3.3%) grade 3. Nasal conjunctival hyperemia showed a median (IQR) of 2 (2–3) and a distribution of 13 (10.8%) participants were grade 1, 67 (55.8%) grade 2, 37 (30.8%) grade 3, and 3 (2.5%) grade 4. Temporal conjunctival hyperemia showed a median (IQR) of 2 (2–3) and a distribution of 20 (16.7%) participants were grade 1, 69 (57.5%) grade 2, 29 (24.2%) grade 3, and 2 (1.7%) grade 4. MGLA showed a median (IQR) of 2 (2–2) and a distribution of 19 (15.8%) participants who were grade 1, 76 (63.3%) grade 3, 22 (18.3%) grade 3, and 3 (2.5%) grade 4.

Correlations between studied parameters

Table 2 shows the correlations obtained between all the studied parameters. OSDI showed a statistically significant positive correlation with hours of VDT use (Spearman Rho test; $r = 0.235$, $p = 0.010$), and eyelid margin hyperemia (Spearman Rho test; $r = 0.257$, $p = 0.005$). A statistically significant correlation was found between the quality of the MG secretion, eyelid margin hyperemia (Spearman Rho test; $r = 0.217$, $p = 0.017$), plugging of the MG orifices (Spearman Rho test; $r = 0.0372$, $p < 0.001$), nasal conjunctival hyperemia (Spearman Rho test; $r = 0.186$, $p = 0.042$), temporal conjunctival hyperemia (Spearman Rho test; $r = 0.217$, $p = 0.017$), and MGLA (Spearman Rho test; $r = 0.187$, $p = 0.041$). Eyelid margin irregularity showed a statistical correlation with eyelid margin hyperemia (Spearman Rho test; $r = 0.287$, $p = 0.001$) between plugging of the MG orifices (Spearman Rho test; $r = 0.248$, $p = 0.006$). Also, plugging of the MG orifices was significantly correlated with nasal conjunctival hyperemia (Spearman Rho test; $r = 0.314$, $p < 0.001$), and temporal conjunctival hyperemia (Spearman Rho test; $r = 0.383$, $p < 0.001$).

Association between the DED symptomatology and studied parameters

Multivariate regression showed that the DED symptomatology was significantly associated with higher values of hours of VDT use (coefficients $B = 0.316$, $p = 0.007$) and higher values of eyelid margin hyperemia (coefficients $B = 0.434$, $p \leq 0.001$). No other studied parameter showed any association (Table 3).

Association between the gender and studied parameters

Table 4 shows the gender association among studied parameters, where the distribution of the female sample showed statistical association with the eyelid margin hyperemia (Fisher's exact test; $p < 0.001$), MGLA (Fisher's exact test; $p = 0.015$), nasal (Fisher's exact test; $p = 0.014$) and temporal (Fisher's exact test; $p = 0.006$) conjunctival hyperemia. No other parameter showed statistical association with the female or male gender.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 3 Multivariate regression analysis performed for the OSDI score as the dependent variable and studied parameters as the covariables

	Coefficients		Standardized coefficients	*T*	*p*
	B	SD	β		
Constant	−0.518	1.277	–	−0.406	0.686
Age	0.034	0.044	0.078	0.766	0.446
Sex	0.434	0.236	0.192	1.835	0.069
Hours of VDT use	0.316	0.114	0.258	2.765	0.007*
Meibometry	−0.001	0.001	−0.132	−1.415	0.160
Eyelid margin irregularity	−0.236	0.260	−0.088	−0.905	0.367
Eyelid margin hyperemia	0.434	0.119	0.387	3.665	<0.001*
Plugging of the MG orifices	−0.109	0.151	−0.081	−0.723	0.471
Quality of the MG secretion	−0.144	0.139	−0.107	−1.029	0.306
Nasal conjunctival hyperemia	0.170	0.153	0.115	1.111	0.269
Temporal conjunctival hyperemia	0.183	0.158	0.125	1.156	0.250
MGLA	0.001	0.143	<0.001	0.004	0.997

Analysis was adjusted for age and sex

SD—standard deviation, *MG*—meibomian glands, *OSDI*—ocular surface disease index, *VDT*—video display terminals, *MGLA*—meibomian gland loss area

p values were determined by multivariate regression analysis

*Statistically significant ($p < 0.05$)

Association and differences between the quality of the MG secretion and studied parameters

The mean ± SD values of meibometry for each MG secretion quality grade were measured as: grade 0 (299.83 ± 131.48 MU), grade 1 (280.93 ± 125.12 MU), grade 2 (203.81 ± 123.34 MU), and grade 3 (206.83 ± 51.38 MU). No statistical differences were found in meibometry values between the MG secretion quality grades (Kruskal–Wallis test; $p = 0.125$). Additionally, differences by pairs were performed and no statistical differences were found (Mann-Witney *U* test; all $p \geq 0.055$).

The relationship between the quality of the MG secretion and OSDI, hours of VDT use, eyelid margin abnormalities, conjunctival hyperemia, and MGLA are reported as a contingency table (Table 5). No statistical relationship was found between the quality of the MG secretion and OSDI (Fisher's exact test; $p = 0.238$), and hours of VDT use (Fisher's exact test; $p = 0.392$). Although, a statistical association between eyelid margin hyperemia (Fisher's exact test; $p = 0.027$) and plugging of the MG orifices (Fisher's exact test; $p < 0.001$) was found; when these parameters vary the MG secretion quality grade varied too. No statistical relationship was found between the quality of the MG secretion and eyelid margin irregularity (Fisher's exact test; $p = 0.139$). Contingency Table 5 shows significant variation in nasal and temporal conjunctival hyperemia among the different MG secretion quality grades, it occurs in both areas: nasal (Fisher's exact test; $p = 0.023$), and temporal (Fisher's exact test; $p = 0.039$). MGLA grade significantly varied as the quality of the MG secretion varied (Fisher's exact test; $p = 0.013$).

Multivariate regression showed that the quality of the MG secretion was significantly associated with higher values of the MG orifice plugging (coefficients $B = 0.295$, $p = 0.004$) and lower values of meibometry (coefficients $B = -0.001$, $p = 0.029$). No other studied parameter showed any association (Table 6).

Discussion

The number of hours using VDT by university students during the COVID-19 pandemic increased substantially and could influence their ocular surface health [2, 3]. In fact, the number of complete blinks during the use of VDT was measured to be reduced

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 4 Distribution of the data according to gender and all the categorical studied parameters

Parameter	Category	Gender		Total	*p*
		Male	Female		
OSDI	Grade 1	14	38	52	0.904
	Grade 2	10	26	36	
	Grade 3	6	24	20	
	Grade 4	2	10	12	
Hours of VDT use	Grade 1	12	28	40	0.536
	Grade 2	12	28	40	
	Grade 3	8	32	40	
Eyelid margin irregularity	Grade 0	26	74	100	0.783
	Grade 1	6	14	20	
	Grade 2	0	0	0	
Eyelid margin hyperemia	Grade 0	8	31	41	<0.001*
	Grade 1	7	36	43	
	Grade 2	11	19	30	
	Grade 3	6	0	6	
Plugging of the MG orifices	Grade 0	20	60	80	0.077
	Grade 1	9	21	30	
	Grade 2	0	6	6	
	Grade 3	3	1	4	
Quality of the MG secretion	Grade 0	16	47	63	0.435
	Grade 1	11	35	46	
	Grade 2	3	4	7	
	Grade 3	2	2	4	
MGLA	Grade 1	3	16	19	0.015*
	Grade 2	23	53	76	
	Grade 3	3	19	22	
	Grade 4	3	0	3	
Nasal conjunctival hyperemia	Grade 1	1	12	13	0.014*
	Grade 2	20	47	67	
	Grade 3	8	29	37	
	Grade 4	3	0	3	
Temporal conjunctival hyperemia	Grade 1	1	19	20	0.006*
	Grade 2	18	51	69	
	Grade 3	11	18	29	
	Grade 4	2	0	2	

MG—meibomian glands, *OSDI*—ocular surface disease index, *VDT*—video display terminals, *MGLA*—meibomian gland loss area

p values were determined by Fisher's exact test

*Statistically significant ($p < 0.05$)

[4, 5]; incomplete blinking reduces the meibum spreading over the ocular surface, leading to the accumulation of fatty acids over the eyelids free border, and causing MG orifices obstruction with the subsequent reduction of the MG secretion quality [8].

Although the main objective of this research was to analyze if the quality of the MG secretion was associated with other ocular surface parameters, results showed a positive correlation between VDT use and ocular symptomatology as well as multivariate regression showed an influence of the hours of VDT use in the DED symptomatology. Similar results to the present study were observed by García-Ayuso et al.[30] who studied 676 university students and observed higher OSDI values due to synchronous hybrid learning during the COVID-19 pandemic. Also, other researchers performed only surveys in healthy university students during the COVID-19 pandemic and observed an increase in ocular

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 5 Distribution of the data according to the quality of the MG secretion and all the categorical studied parameters

Parameter	Category	Quality of the MG secretion				Total	*p*
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4		
OSDI	Grade 1	31	17	3	1	52	0.238
	Grade 2	15	16	2	3	36	
	Grade 3	13	5	2	0	20	
	Grade 4	4	8	0	0	12	
Hours of VDT use	Grade 1	25	13	2	0	40	0.392
	Grade 2	17	19	3	1	40	
	Grade 3	21	14	2	3	40	
Eyelid margin irregularity	Grade 0	55	38	4	3	100	0.139
	Grade 1	8	8	3	1	20	
	Grade 2	0	0	0	0	0	
Eyelid margin hyperemia	Grade 0	24	16	1	0	41	0.027*
	Grade 1	25	15	2	1	43	
	Grade 2	14	11	2	3	30	
	Grade 3	0	4	2	0	6	
Plugging of the MG orifices	Grade 0	51	26	2	1	80	< 0.001*
	Grade 1	10	16	4	0	30	
	Grade 2	2	3	0	1	6	
	Grade 3	0	1	1	2	4	
MGLA	Grade 1	12	6	1	0	19	0.013*
	Grade 2	41	30	3	2	76	
	Grade 3	10	10	2	0	22	
	Grade 4	0	0	1	2	3	
Nasal conjunctival hyperemia	Grade 1	8	5	0	0	13	0.023*
	Grade 2	39	21	5	2	67	
	Grade 3	16	19	0	2	37	
	Grade 4	0	1	2	0	3	
Temporal conjunctival hyperemia	Grade 1	12	8	0	0	20	0.039*
	Grade 2	40	23	4	2	69	
	Grade 3	11	15	2	1	29	
	Grade 4	0	0	1	1	2	

MG—meibomian glands, *OSDI*—ocular surface disease index, *VDT*—video display terminals, *MGLA*—meibomian gland loss area

p values were determined by Fisher's exact test

*Statistically significant ($p < 0.05$)

discomfort consistent with DED symptomatology [3, 31, 32]. Fenga et al. [6] also observed differences in symptomatology values in a sample of participants that use VDT with and without MG dysfunction. Wu et al. [33] studied 93 participants with dry eye symptomatology distributed into two VDT users groups, a positive correlation between hours of VDT use and OSDI was found. Ocular discomfort could also be due to incomplete blinks during the use of VDT; this hypothesis was supported by Portello et al.[7] which found higher values of dry eye symptomatology in participants with lower blink rates and high ratios of incomplete blinks during different visual tasks.

A normal blink rate and complete blinking could be factors that do not allow the obstruction of the MG orifices by the meibum accumulated over the eyelid border, with the consequent alteration of the quality of the MG secretion [4]. The present study found positive correlations between the quality of the MG secretion and eyelid margin hyperemia, plugging of

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Table 6 Multivariate regression analysis performed for quality of the MG secretion as the dependent variable and studied parameters as the covariables. Analysis was adjusted for age and sex

SD—standard deviation, *MG*—meibomian glands, *OSDI*—ocular surface disease index, *VDT*—video display terminals, *MGLA*—meibomian gland loss area

p values were determined by multivariate regression analysis

*Statistically significant ($p < 0.05$)

	Coefficients		Standardized coefficients	*T*	*p*
	B	SD	β		
Constant	−0.140	0.878	–	−0.159	0.874
Age	−0.004	0.030	−0.012	−0.129	0.898
Sex	0.041	0.165	0.025	0.251	0.802
OSDI	−0.068	0.066	−0.091	−1.029	0.306
Hours of VDT use	0.103	0.081	0.112	1.273	0.206
Meibometry	−0.001	< 0.001	−0.188	−2.217	0.029*
Eyelid margin irregularity	−0.076	0.179	−0.038	−0.424	0.672
Eyelid margin hyperemia	0.147	0.085	0.175	1.725	0.087
Plugging of the MG orifices	0.295	0.100	0.292	2.948	0.004*
Nasal conjunctival hyperemia	0.066	0.106	0.060	0.629	0.531
Temporal conjunctival hyperemia	0.140	0.109	0.128	1.288	0.200
MGLA	0.155	0.097	0.137	1.600	0.113

the MG orifices, and MGLA. Besides, Fisher's exact test showed a relationship between eyelid margin hyperemia, plugging of the MG orifices, and MGLA when were distributed by grades of the MG secretion quality. All these results are corroborated by the multivariate regression analysis where plugging of the MG orifices was shown to cause a greater alteration in the MG secretion. These findings are in concordance with Wu et al.[33], who found significant differences between groups for eyelid margin abnormalities, quality of the MG secretion, and MGLA. Also, Zhou et al. [34] stated that lid margin score was a useful predictor for MG loss depending on the obstruction of the MG orifices. The relationship between MGLA, eyelid margin abnormalities, and the quality of the MG secretion must be considered [8], because incomplete blinking could accumulate lipids over the eyelid margin, which may change their chemical proprieties, and obstruct the MG orifices. A thicker MG secretion is more difficult to be spread over the ocular surface, and therefore cannot reach its anti-evaporative function which is the main purpose of the lipids secreted by the MGs. This finding could explain why the obstruction of the MGs orifices altered the quality of the MGs secretion and triggers the MGs destruction, which is in concordance with previous reports [34]. The use of VDT reduces the rate of complete blinks which may influence the quality of the MG secretion with the subsequent loss of ocular surface homeostasis [7].

Also, a significant relationship between nasal and temporal conjunctival hyperemia with quality of the MG secretion was found by both, Spearman Rho correlation and Fisher's exact test. Participants with thicker MG secretion showed higher values of conjunctival hyperemia, which could be due to an inefficient evaporative function of the thicker meibum because of its difficulty to be spread over the ocular surface. To the authors' knowledge, there are no other studies that evaluated conjunctival hyperemia and its relationship with the quality of the MG secretion and plugging of the MG orifices.

No differences were reported in meibometry values between the quality of the MG secretion grades. This could be because the meibometry technique only measures the quantity of lipids present on the matt synthetic tape and not their quality [16, 18]. It also does not consider the thickness of the meibum which depends of the chemical quality of the lipids (polar or not). Additionally, the authors noticed that MGs does not yield all at the same time point of the day and the present study was carried out from 10 am to 7 pm, not always at the same day hour [35], which could be a limitation of the study. Nevertheless, multivariate regression identified the meibometry as a causative factor for the alteration of the quality of the MG secretion, which could explain that lower meibometry values could be due to a worse quality of the MG secretion and higher values of plugging of the MG orifices.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Conclusion

In conclusion, participants with higher values in the quality of the MG secretion have higher values in eyelid margin hyperemia, plugging of the MG orifices, MGLA, nasal conjunctival hyperemia, and temporal conjunctival hyperemia. No direct relationship between the quality of the MG secretion and hours of VDT use, or OSDI was found. Participants that spend long hours using VDT had higher values in OSDI, which can be explained by the impact of VDT in complete blinking, responsible for spreading the MG secretion over the ocular surface to avoid tear evaporation. To support the hypothesis proposed on how to complete blinking and VDT use affect the eyelid border and MGs, other parameters like blink rates, tear film break-up time, ocular protection index, and tear film lipid layer interference patterns should be measured in future research.

Author contribution JG-Q contributed to conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, writing—original draft, writing—review & amp, editing. BS-V contributed to conceptualization, data curation, investigation, methodology, writing—original draft. HP-V contributed to conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, supervision, writing—original draft, writing—review & amp, editing. MJG contributed to conceptualization, methodology, project administration, writing—review & amp, editing. CG-R contributed to conceptualization, methodology, project administration, writing—review & amp, editing. EY-P contributed to conceptualization, methodology, project administration, writing—review & amp, editing.

Funding Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature. The authors have not disclosed any funding.

Declarations

Conflict of interests The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. Romero-Blanco C, Rodríguez-Almagro J, Onieva-Zafra MD, Parra-Fernández ML, Prado-Laguna MDC, Hernández-Martínez A (2020) Physical activity and sedentary lifestyle in university students: changes during confinement due to the COVID-19 pandemic. Int J Environ Res 17:6567
2. Jonuscheit S, Lam AKC, Schmid KL, Flanagan J, Martin R, Troilo D (2021) COVID-19: ensuring safe clinical teaching at university optometry schools. Ophthalmic Physiol Opt J British Coll Ophthalmic Opticians 41:144–156
3. Giannaccare G, Vaccaro S, Mancini A, Scorcia V (2020) Dry eye in the COVID-19 era: how the measures for controlling pandemic might harm ocular surface. Graefe's Archive Clin Exp Ophthalmol Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie 258:2567–8
4. Patel S, Henderson R, Bradley L, Galloway B, Hunter L (1991) Effect of visual display unit use on blink rate and tear stability. Optometry Vision Sci Off Publ Am Acad Optom 68:888–892
5. Freudenthaler N, Neuf H, Kadner G, Schlote T (2003) ophthalmology e. characteristics of spontaneous eyeblink activity during video display terminal use in healthy volunteers. Graefe's Archive Clin Exp Ophthalmol Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 241:914–20
6. Fenga C, Aragona P, Cacciola A, Spinella R, Di Nola C, Ferreri F et al (2008) Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. Eye (Lond) 22:91–95
7. Portello JK, Rosenfield M, Bababekova Y, Estrada JM, Leon A (2012) Computer-related visual symptoms in office workers. Ophthalmic Physiol Opt J British Coll Ophthalmic Opticians 32:375–382
8. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci 52:1938–1978
9. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K et al (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. Invest Ophthalmol Vis Sci 52:1922–1929
10. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA et al (2017) TFOS DEWS II pain and sensation report. Ocul Surf 15:404–437
11. Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for. MGD Investig Ophthalmol Vis Sci 52:1994–2005

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

12. Supiyaphun C, Jongkhajornpong P, Rattanasiri S, Lekhanont K (2021) Prevalence and risk factors of dry eye disease among University Students in Bangkok Thailand. PloS one 16:e0258217
13. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K et al (2017) TFOS DEWS II diagnostic methodology report. Ocul Surf 15:539–574
14. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL (2000) Reliability and validity of the ocular surface disease index. Arch Ophthalmol 118:615–621
15. Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD et al (2010) Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. Arch Ophthalmol 128:94–101
16. Garcia-Queiruga J, Pena-Verdeal H, Giraldez MJ, Garcia-Resua C, Yebra-Pimentel E (2021) Inter-week variation of meibometry and tear break-up time in healthy subjects. Clin Exp Optom 104(6):1–7
17. Benz P, Tichy A, Nell B (2008) Review of the measuring precision of the new Meibometer MB550 through repeated measurements in dogs. Veterinary Ophthalmol 11:368–374
18. Garcia-Resua C, Pena-Verdeal H, Giraldez MJ, Yebra-Pimentel E (2017) Clinical relationship of meibometry with ocular symptoms and tear film stability. Contact Lens Anterior Eye J British Contact Lens Assoc 40:408–416
19. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ (1999) Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. Arch Ophthalmol 117:723–729
20. Arita R, Minoura I, Morishige N, Shirakawa R, Fukuoka S, Asai K et al (2016) Development of definitive and reliable grading scales for meibomian gland dysfunction. Am J Ophthalmol 169:125–137
21. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI et al (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci 52:2006–2049
22. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR (1991) Meibomian gland disease. classification and grading of lid changes. Eye (Lond) 5:395–411
23. Sánchez Brea ML, Barreira Rodríguez N, Mosquera González A, Evans K, Pena-Verdeal H (2016) Defining the optimal region of interest for hyperemia grading in the bulbar conjunctiva. Comput Math Method Med. https://doi.org/10.1155/2016/3695014
24. Terry RL, Schnider CM, Holden BA, Cornish R, Grant T, Sweeney D et al (1993) CCLRU standards for success of daily and extended wear contact lenses. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom 70:234–243
25. Pult H, Riede-Pult BH (2012) Non-contact meibography: keep it simple but effective. Contact Lens Anterior Eye J British Contact Lens Assoc 35:77–80
26. Pult H, Riede-Pult B (2013) Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. Contact Lens Anterior Eye J British Contact Lens Assoc 36:22–27
27. Garcia-Queiruga J, Pena-Verdeal H, Sabucedo-Villamarin B, Garcia-Resua C, Giraldez MJ, Yebra-Pimentel E (2022) Analysis of the differences in ocular surface damage and inflammatory signs between healthy and evaporative dry eye participants. Ocul Immunol Inflamm. https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2075398
28. Armstrong RA, Davies LN, Dunne MC, Gilmartin B (2011) Statistical guidelines for clinical studies of human vision. Ophthalm Physiol Opt J British Coll Ophthalm Opt 31:123–136
29. Dunn G (1992) Design and analysis of reliability studies. Stat Method Med Res 1:123–157
30. García-Ayuso D, Di Pierdomenico J, Moya-Rodríguez E, Valiente-Soriano FJ, Galindo-Romero C, Sobrado-Calvo P (2021) Assessment of dry eye symptoms among university students during the COVID-19 pandemic. Clin Exp Optom. https://doi.org/10.1080/08164622.2021.1945411
31. Talens-Estarelles C, García-Marqués JV, Cervino A, García-Lázaro S (2021) Online vs in-person education: evaluating the potential influence of teaching modality on dry eye symptoms and risk factors during the COVID-19 pandemic. Eye Contact Lens 47:565–572
32. Cartes C, Segovia C, Salinas-Toro D, Goya C, Alonso MJ, Lopez-Solis R et al (2021) Dry eye and visual display terminal-related symptoms among university students during the coronavirus disease pandemic. Ophthalmic Epidemiol. https://doi.org/10.1080/09286586.2021.1943457
33. Wu H, Wang Y, Dong N, Yang F, Lin Z, Shang X et al (2014) Meibomian gland dysfunction determines the severity of the dry eye conditions in visual display terminal workers. PLoS ONE 9:e105575
34. Zhou N, Edwards K, Colorado LH, Schmid KLJC (2022) Lid margin score is the strongest predictor of meibomian area loss. Cornea 41:699–708
35. Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ (2010) Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. Cornea 29:1333–1345

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La Enfermedad del Ojo Seco (EOS) es un problema de salud pública y sus síntomas un motivo de consulta habitual a profesionales de la visión. El objetivo de esta tesis fue estudiar la relación entre los cambios en las Glándulas Meibomio (GM) y los parámetros de la superficie ocular, así como estudiar posibles factores de riesgo de EOS. El estudio epidemiológico desarrollado mostró la implicación de enfermedades tiroideas como factor de riesgo de EOS. Las pruebas de meibometría y estabilidad de la película lagrimal mostraron buena repetibilidad intersemana. Los sujetos con EOS evaporativo y síntomas severos mostraron valores elevados en hiperemia conjuntival, pérdida de GM y tinción corneal. El uso dispositivos digitales durante más horas generó mayor sintomatología de EOS e hiperemia del borde libre palpebral.