

**“Determinación de la producción lagrimal en mujeres que
utilizan métodos anticonceptivos hormonales y no
hormonales en CESFAM San Felipe El Real mediante test de
cuantificación lagrimal de Schirmer II”**

Seminario de Grado
Presentado en conformidad a los requisitos para obtener
el Grado Académico de
Licenciado en Tecnología Médica con mención en Oftalmología

Javier Díaz Ulloga
Erick Sanhueza Zelaya

Profesor guía: Michael Muñoz Padilla
Profesores coguía: Zahira Tapia Espinoza
Ana Zepeda Ortega

2018

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a nuestros profesor guía Michael Muñoz por su gran ayuda y apoyo.

Asimismo agradecer a la profesora Ana Zepeda por ayudarnos a salir adelante luego de las dificultades acaecidas en nuestros proyectos.

Del mismo modo queremos dar nuestro reconocimiento a la profesora Zahira Tapia y Pamela López por su apoyo clave para la realización del proyecto.

Al personal del CESFAM San Felipe el Real, especialmente Juan Carlos Oyarzún, por su acogida cálida y desinteresada.

Agradecimiento eterno a familias, amigos y novias por su incondicional apoyo para terminar la tesis.

Gracias totales

RESUMEN

Introducción: La síntesis y producción de los componentes de la película lagrimal se encuentran regulados en gran medida por los niveles de hormonas sexuales séricas. Esta investigación se enfoca en los efectos de los métodos anticonceptivos hormonales y no hormonales en la producción lagrimal en mujeres.

Metodología: Un total de 88 ojos en 44 mujeres sanas con un promedio de edad de 25 años fueron sometidos a Test de Schirmer II con ojos cerrados y sin estimulación de reflejo nasal. El valor de corte se estableció en ≥ 10 mm en 5 minutos.

Resultados: El promedio de producción lagrimal en mujeres usuarias de métodos anticonceptivos hormonales y no hormonales, fue de 16.9 y 17.1 mm respectivamente.

Conclusión: Se observa que las mujeres usuarias de métodos anticonceptivos hormonales muestran una tendencia de disminución de producción lagrimal comparada con aquellas que utilizan métodos anticonceptivos no hormonales.

Palabras clave: Anticonceptivos – Test de Schirmer – Producción lagrimal – Ojo Seco

ABSTRACT

Introduction: Synthesis and production of tear film components is highly regulated by serum levels of sexual hormones. This investigation focuses in the effects of hormonal contraceptives on tear production of females.

Methods: Eighty eight eyes of forty four healthy women aged approximately twenty five years were recruited for the study. They were subjected to Schirmer's Test II with closed eyes and without nasolacrimal stimulation.

Results: Tear production average in hormonal contraceptives users was 16.9 mm and non-hormonal contraceptives had an average of 17.1 mm.

Conclusion: A tendency of lower tear production average in women on hormonal contraceptives compared to women on non-hormonal contraceptives

Keywords: Contraceptives – Schirmer's Test – Tear production – Dry Eye

LISTA DE ACRÓNIMOS

MAC: Métodos anticonceptivos
MAC-NH: Métodos Anticonceptivos no Hormonales
GM: Glándula de Meibomio
GL: Glándula Lagrimal Principal
EOS: Enfermedad del Ojo Seco
NEI: Instituto Nacional del Ojo
SS: Síndrome de Sjögren
TBUT: Test de Tiempo de Ruptura de Lágrima
FL: Fluoresceína
PL: Película Lagrimal
TS: Test de Schirmer
TS I: Test de Schirmer uno
TSa: Test de Schirmer con anestesia
TS II: Test de Schirmer dos
RB: Rosa de Bengala
LH: Lámpara de Hendidura
VL: Verde de Lisamina
DHT: Dihidrotestosterona
DIU: Dispositivo Intrauterino
DIUI: Dispositivo Intrauterino con Levonorgestrel
AB: Anticonceptivo de Barrera
Mabs: Método de Abstinencia Periódica
ACO: Anticonceptivo Oral
ACI: Anticonceptivo Inyectable
AVC: Anillo Vaginal
PTC: Parche Transdérmico
VEGF: Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

ERa: Estrógeno alfa

ERb: Estrógeno beta

LH: Hormona Luteinizante

FSH: Hormona Folículo Estimulante

DIUc: Dispositivo Intrauterino de Cobre

AQ: Anticoncepción Quirúrgica

TMO: Tecnólogo Médico en Oftalmología

CI: Consentimiento Informado

mm: Milímetro

CESFAM: Centro De Salud Familiar

OD: Ojo Derecho

OI: Ojo Izquierdo

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	i
RESUMEN	ii
ABSTRACT	ii
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	iii
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 APARATO LAGRIMAL.....	2
1.1.1 Aparato secretor.....	2
1.1.2 Aparato excretor.....	8
1.2 FILM LAGRIMAL	10
1.2.1 Componentes.....	10
1.2.2 Bioquímica de la lágrima	11
1.3 ENFERMEDAD DEL OJO SECO	15
1.3.1 Definición y generalidades.....	15
1.3.2 Epidemiología.....	16
1.3.3 Clasificación.....	17
1.3.4 Manifestaciones clínicas.....	30
1.3.5 Métodos diagnósticos.....	30
1.4 ROL DE LAS HORMONAS SEXUALES Y LOS MAC EN LA COMPOSICIÓN DEL FILM LAGRIMAL Y EN LA FISIOLOGÍA DE LA EOS	35
1.4.1 Hormonas sexuales y su efecto en el aparato lagrimal.....	35
1.4.2 Tratamientos anticonceptivos y su relación con la EOS.....	39
CAPÍTULO 2 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	41
2.2 OBJETIVO GENERAL.....	41
2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
2.4 HIPÓTESIS.....	41
CAPÍTULO 3 MATERIALES Y MÉTODOS	42
3.1 TIPO DE ESTUDIO	42
3.1.1 Población en estudio.....	42

3.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	42
3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión	43
3.3 LUGAR.....	43
3.4 RECURSOS	44
3.4.1 Recursos humanos.....	44
3.4.2 Recursos materiales.....	44
3.5 VARIABLES EN ESTUDIO.....	45
3.6 FUENTES Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	45
3.7 PROCEDIMIENTOS Y ACTIVIDADES	46
3.8 ANÁLISIS DE DATOS.....	47
3.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS	47
3.9.1 Principio de Autonomía.....	47
3.9.2 Principio de no Maleficencia.....	47
3.9.3 Principio de Beneficencia	48
3.9.4 Principio de Justicia.....	48
CAPÍTULO 4 . RESULTADOS.....	49
4.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	49
4.2 RESULTADOS GENERALES	51
4.2.1 Resultados según tipo de MAC.....	52
4.2.2 Resultados según rango etario.....	53
4.2.3 Resultados según mecanismo de MAC	54
CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN	55
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES	57
CAPÍTULO 7 BIBLIOGRAFÍA	58
Bibliografía	58
CAPÍTULO 8 ANEXOS	72
ANEXO N°1 Consentimiento Informado.....	72
ANEXO N°2 Cuestionario.....	74
ANEXO N°3 Protocolo Test De Schimer	75
ANEXO N°4 Formulario de resultado.....	76
ANEXO N°5 Boletín de información para el paciente	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1.Glándula lagrimal.....	2
Figura 1-2.Aparato secretor del ojo humano	7
Figura 1-3.Aparato excretor y sus estructuras	9
Figura 1-4.Clasificación del Ojo Seco según TFOS 2017	18
Figura 1-5. Test de BUT en sus diferentes fases	31
Figura 1-6.Test de Schirmer	32
Figura 1-7.Tinción con Fluoresceína	33
Figura 1-8.Tinción con Rosa de Bengala en un ojo seco severo	34
Figura 1-9.Tinción con Verde de Lisamina en una ojo seco severo.....	35
Figura 1-10.Receptores de estrógeno (A) y progesterona (B) en las células acinares de la glándula lagrimal.....	38
Figura 3-1.Test de Schirmer TearFlo™	44
Figura 4-1.Distribución de la muestra según rango etario.....	49
Figura 4-2.Distribución según resultados del Test de Schirmer	51
Figura 4-3.Distribución de la muestra según tipo de MAC.....	52
Figura 4-4.Distribución de la producción lagrimal por rango etario	53
Figura 4-5.Distribución de producción lagrimal según tipo de MAC	54

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1. Clasificación según Murube (2008)	19
Tabla 1-2. Orquiectomía y el efecto de andrógenos como tratamiento	36
Tabla 3-1. Variables en estudio	45
Tabla 4-1. Distribución de la población según MAC	50

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN

Los métodos anticonceptivos (MAC) son ampliamente usados en la población femenina chilena, el MAC más utilizado es el método hormonal oral combinado (30,6%), seguido del método D.I.U. (26%), método hormonal inyectable combinado (14%), implante (9,7%), oral progestágeno (7,8%), inyectable progestágeno (7,6%) (1). En contraste, en el sistema de salud público durante los años 2005/2006, menos de un 1% de los métodos entregados fueron recibidos por la población masculina (2).

Estas estadísticas revelan una realidad desequilibrada, donde la responsabilidad anticonceptiva recae principalmente en las mujeres y, junto con esto, todas las posibles consecuencias de cada tratamiento. De esta problemática surge la idea de evaluar el impacto resultante de los tratamientos que tienen en común la utilización de hormonas para evitar la concepción, y cómo estos pueden tener repercusiones a nivel ocular. Una de las diferencias evidentes en la fisiología del sistema ocular entre hombres y mujeres tiene que ver con la producción y mantenimiento del flujo lagrimal, el cual se ve mucho más disminuido en el segundo grupo. Estudios recientes atribuyen estas diferencias a las hormonas sexuales y cómo estas influyen y regulan la película lagrimal (3) (4) (5) (6) (7).

Una de las características más llamativas de la enfermedad de ojo seco es que se da con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, incluso al punto de que el sexo femenino es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de dicha patología (8). Por varias décadas investigadores han descrito numerosas diferencias oculares relacionadas a la sexualidad de la persona, y gran parte de estas han sido atribuidas a los esteroides sexuales (andrógenos, estrógenos y progestinas), lo cual se traduce en diferencias no solo funcionales, sino que también estructurales, de la superficie ocular y sus estructuras anexas (8).

La pregunta de investigación del proyecto: “¿Cuáles son los valores de cuantificación lagrimal medidos en mujeres usuarias de métodos anticonceptivos hormonales y no hormonales pertenecientes al CESFAM de San Felipe El Real?”, busca relacionar el posible efecto negativo de los MAC en cuanto a la homeostasis de la película lagrimal, y junto con esto, como posible causante de ojo seco.

1.1 APARATO LAGRIMAL

El aparato o sistema nasolagrimal contiene estructuras para la producción y el drenaje de lágrimas.

1.1.1 Aparato secretor

Este se encuentra compuesto por las glándulas lagrimales principal y accesorias, la glándula de Meibomio (GM) y las células caliciformes de la conjuntiva (9).

Una correcta función de este sistema de glándulas confluye en una película lagrimal (PL) normal. Sus componentes son los siguientes:

a) **Glándula lagrimal principal:** La principal de las glándulas conjuntivales, fue descrita por S. Ernerst Whitnall como una pequeña masa lobulada, rosado-amarillenta y difícil de diferenciar de la grasa orbital en la cual se encuentra embebida (10). Está formada por dos lóbulos, uno orbital y otro palpebral, separados parcialmente por la aponeurosis del músculo elevador del párpado y se ubica en la parte temporal del párpado superior, en la fosa lagrimal del hueso frontal (10). El tamaño de la GL es relativamente variable, con el lóbulo orbital siendo el más grande. La glándula mide en un promedio aproximado, 20 mm de largo y 12 mm de ancho con los lóbulos palpebral y orbitario teniendo un grosor de 5 mm y 3 mm respectivamente (11).

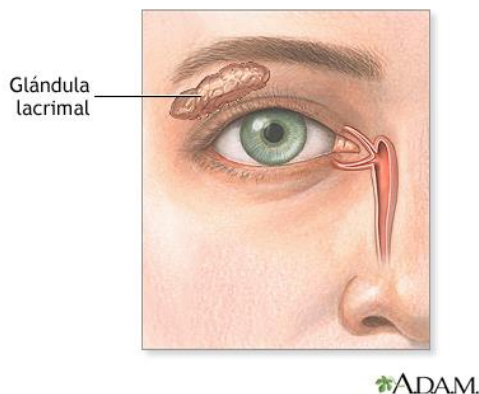


Figura 1-1. Glándula lagrimal (12).

El aporte de esta glándula a la PL es crítico en un gran número de procesos que contribuyen a la funcionalidad de la superficie ocular. Primeramente, en la protección de la parte anterior del ojo frente a la invasión de patógenos, ya que dentro de ella residen células plasmáticas secretoras de IgA (11).

En la PL existen otros tipos de inmunoglobulinas, pero el anticuerpo predominante es la IgA y es la única cuya concentración aumenta de manera considerable durante la mayoría de procesos infecciosos (13).

La GL incluso secreta distintos tipos de agentes bactericidas (específicamente, fosfolipasa A2, una enzima antiestafilocócica muy efectiva) (14) y fungicidas como peroxidasa, prealbúmina específica, lisozimas, y lactoferrinas a la composición lagrimal (11). Estas sustancias presentan una citotoxicidad elevada contra los patógenos que invaden la superficie ocular, disminuyendo así la susceptibilidad de esta. Aunque se considera un tema controversial, puede que la GL también ayude en la secreción de mucina, la cual ayuda a limpiar desechos y mantener fluidos en la superficie del ojo (15).

La segunda gran contribución de la GL está en el componente acuoso de la PL, producido por células acinares que aumentan el volumen de esta de manera considerable. Estos fluidos, pasan mediante osmosis desde el espacio intersticial hacia el lumen de la glándula lagrimal, y esta los libera a la superficie del ojo (16). La adición de altos volúmenes de fluido acuoso otorga claros beneficios a la parte anterior del ojo. Mantiene la superficie ocular húmeda e hidratada, otorga un componente refractivo al paso de la luz por la interfase córnea-agua-aire, y solubiliza las proteínas lagrimales al diluirlas (16).

La GL también produce varias proteínas, que mayoritariamente son factores de crecimiento, entre los cuales se encuentran; fibroblastos, hepatocitos, factores de crecimiento epidérmicos, queratinocitos y factor de crecimiento transformante beta. A pesar de que el funcionamiento específico de cada una de estas proteínas en la regeneración corneal no está definido totalmente, estos factores estimulan la proliferación y transporte de células epiteliales luego de una disrupción de la parte anterior de la córnea y también mantienen la vascularización de esta, manteniendo así su transparencia (17) (18) (19) (20). La disminución o reemplazo de estos factores, resulta en neovascularización corneal (21) (22).

La secreción de retinol también es una función de la glándula lagrimal. El retinol es un derivado de la vitamina D y es de alta importancia en la mantención de las células caliciformes dentro de la conjuntiva y controla la descamación, queratinización y metaplasia del epitelio corneal (23) (24) (25). La deficiencia de vitamina D puede ocasionar úlceras, derretimiento, e incluso perforación corneal (26).

Resumiendo, la GL secreta un medio acuoso, complejo y rico en agentes citotóxicos, anticuerpos, y factores de crecimiento a la superficie del ojo para proteger la córnea de desecación, infección y vascularización, mientras promueve regeneración tisular y transparencia (11).

Considerando las numerosas variaciones anatómicas y fisiológicas con origen en el sexo de los humanos, no sorprende que por décadas se discutiera de las posibles diferencias que se podrían observar entre hombres y mujeres a nivel ocular. A nivel de la glándula lagrimal existen estudios que demuestran la diferencia de concentración de IgA en la secreción de ratas, siendo mucho mayor la de machos que de sus contrapartes femeninas (27). Por casi 80 años, investigadores han evidenciado las marcadas diferencias entre glándulas lagrimales femeninas y masculinas en ratas, las cuales incluyen los siguientes parámetros: Forma de la membrana, contenido de ADN y ARN, volumen y morfología nuclear, tamaño acinar, actividad enzimática, niveles de proteínas y glicoproteínas, área de tejido conectivo y cantidad de nucléolos (28) (29) (30).

A mediados de la década de los 80, un grupo de científicos estadounidenses realizaron un estudio con la finalidad de determinar si este dimorfismo sexual era exclusivo de ratas, o se manifestaba también en otras especies. Evaluaron las diferencias de tamaño de los acinos glandulares de machos y hembras de conejos, cuyes, ratones, ratas y humanos. Concluyendo que, existían diferencias significativas relacionadas ligadas al género en las glándulas lagrimales de todas las especies estudiadas. Estos resultados, sugieren que las diferencias en la morfología de la glándula lagrimal por diferencias sexuales, son un fenómeno general en una gran variedad de especies (31).

b) Glándula de Meibomio: Las GM son glándulas sebáceas que yacen embebidas en los tarsos palpebrales (porción de tejido conectivo denso del párpado). Hay aproximadamente 25 en el párpado superior y 20 en el párpado inferior. Consisten de un largo canal o ducto central rodeado

de numerosos ácidos redondeados con forma de uva que secretan lípidos y son de orientación vertical (32). Estos ácidos están llenos de meibocitos secretores y se conectan al canal central por ductos más pequeños, los cuales entregan el líquido secretado por los meibocitos al lumen del canal central (33). Durante el pestañeo, los músculos de Riolan dentro del párpado se relajan, y el músculo orbicular aplica una fuerza de compresión a estas glándulas, provocando la secreción de los lípidos por los orificios meibomianos (34). Dichos orificios se ubican en los márgenes palpebrales, dispuestos anterior a la unión mucocutánea (35) (36).

El líquido secretado por las GM se almacena en el margen palpebral, para luego ser distribuido sobre la superficie ocular durante el parpadeo, de esta manera ayudando a la estabilidad del fluido lagrimal evitando su evaporación (32) (36) (37).

La capa lagrimal lipídica es una mezcla de lípidos polares (con carga) y neutros (sin carga). Los lípidos además actúan como lubricante, facilitando el pestañeo (38). Los lípidos polares crean enlaces entre los lípidos neutros y el componente acuoso, mejorando la estabilidad (39).

c) Glándulas lagrimales accesorias de Krause y Wolfring: Existen dos tipos de glándulas lagrimales accesorias. La glándula de Krause se ubica alrededor del punto de unión entre la conjuntiva bulbar y palpebral (fórnix conjuntival), y la glándula de Wolfring está situada rodeando el borde del tarso palpebral (40) (9). Estas glándulas son de tipo seroso, y muy similares, se diferencian principalmente en su ubicación (9). Los ductos de ambas glándulas lagrimales accesorias abren hacia la superficie palpebral de la conjuntiva (9). Secretan componente acuoso de la lágrima, tanto refleja como basal. Hay aproximadamente 40 glándulas de Krause en el párpado superior y de 6 a 8 en el párpado inferior (41). Las glándulas de Wolfring son menos numerosas, con solo 3 en el borde superior del tarso palpebral superior y uno en el borde inferior del tarso palpebral inferior. Mientras la glándula lagrimal principal es encargada de producir el 95% del componente acuoso de la lágrima, las glándulas accesorias secretan el 5% restante (42). Las glándulas lagrimales (principal y accesorias) no solo producen el componente acuoso de las lágrimas, sino que además secretan electrolitos, factores de crecimiento, hormonas, mucinas, inmunoglobulinas, citoquinas y sustancias antibacterianas, como lisozimas, beta lisina y lactoferrina (43) (44) (45)

d) Glándulas de Zeiss: Las glándulas de Zeiss son glándulas sebáceas unilobulares de secreción holocrina (46). Estas se encuentran en el margen palpebral y liberan su contenido, mediante ruptura holocrina de sebocitos individuales, a los folículos de las pestañas (47).

No se tiene certeza sobre las funciones específicas de estas glándulas, pero si se ha teorizado al respecto (48). Como primera característica, el sebo secretado muestra propiedades auto-esterilizantes, esto disminuye la viabilidad de ciertos tipos de bacterias (48). Segundo, destaca el contenido de vitamina E en estos lípidos (sebo) secretados, que ralentiza el envejecimiento de la piel y la ayuda a mantenerse como una barrera saludable (48). Tercero, el glicerol producido en los folículos pilosebáceos tiene un rol en la hidratación de la piel (48). Cuarto, una disfunción en estas glándulas provoca una insuficiente función de las células de los folículos pilosos, sugiriendo así, que las glándulas sebáceas son esenciales para un funcionamiento adecuado de estos (48).

e) Glándulas de Moll: Las glándulas de Moll son glándulas apocrinas (46). Ubicadas en el margen de los párpados se abren hacia los folículos pilosos de las pestañas (47).

La glándula de Moll tiene reacciones inmunohistoquímicas positivas mediante la producción de componentes secretados, tales como IgA, mucina 1 y lisozimas en sus células glandulares. Se podría deducir de esto que la glándula de Moll es un componente crítico en la defensa inmunitaria contra microorganismos patógenos en los párpados y en la superficie ocular (49). Esta glándula completa su desarrollo durante la infancia, a pesar de esto, el efecto para defensa inmune se encuentra activado desde el nacimiento (49).

f) Células caliciformes: Células encargadas de la producción de mucina (Glicoproteínas de alto peso molecular) a nivel ocular (50), las cuales son secretadas principalmente por el epitelio conjuntival, la córnea (39) y en menor medida por la glándula lagrimal (45).

Las células caliciformes se encuentran mayoritariamente distribuidas a lo largo de las zonas cubiertas del globo ocular, incluyendo la conjuntiva bulbar y palpebral, anterior y superior (51) (52).

Aunque se ha considerado la mucina como el componente principal de la capa más profunda de la lágrima, es complicado diferenciar estrictamente estas capas, debido a que la mucina se disuelve en la parte acuosa (38). Dependiendo de la estructura, la mucina se divide en “secretada” y “ligada a membrana” (50) (39).

La mucina de tipo “secretada” es producida por las células caliciformes de la conjuntiva y se mueve libremente en el fluido lagrimal (15). La de tipo “ligada a membrana”, es secretada desde el epitelio conjuntival y corneal, y cubre la superficie ocular uniéndose a sus membranas citoplasmáticas (15). La de tipo “secretada”, asiste en la difusión del fluido lagrimal. Mientras que la “ligada a membrana”, mantiene la estabilidad de este (53). Otras funciones de la mucina son, prevención de infecciones y evitar la adhesión entre los epitelios mucosos (15)

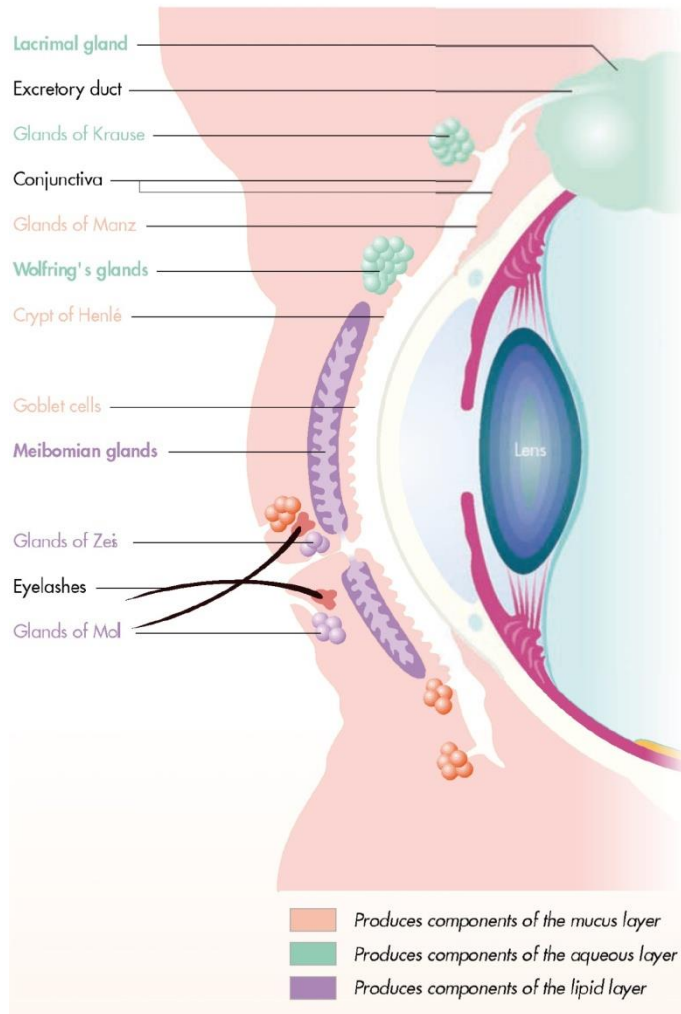


Figura 1-2. Aparato secretor del ojo humano (54).

1.1.2 Aparato excretor

Las lágrimas son llevadas a los puntos lagrimales mediante fuerzas combinadas de atracción capilar y gravedad, junto al parpadeo. Luego el músculo de Horner (extensión del músculo orbicular) bombea para que las lágrimas sigan su camino hasta el conducto nasolagrimal. El sistema excretor se compone de las siguientes estructuras:

a) **Puntos lagrimales:** Son dos pequeños orificios de aproximadamente 0.3 mm de diámetro que se ubican en el extremo medial del margen palpebral posterior tanto en el párpado superior como en el inferior. Cada punto es rodeado por su ampolla respectiva, una elevación carnosita orientada perpendicularmente al margen del párpado (55).

Se encargan de conducir la lágrima acumulada en cada saco palpebral a la siguiente estructura de drenaje.

b) **Canalículos:** Cada punto lagrimal desemboca en dos respectivos canales, compuestos por un epitelio estratificado no queratinizado el cual no produce material mucínico sino que colágeno y fibras elásticas. Ambos discurren 2 mm de manera vertical, luego rotan en 90°, y avanzan de 8 a 10 mm de manera horizontal hasta alcanzar el saco lagrimal. En más del 90% de las personas, ambos canalículos forman un conducto común que se abre en la pared lateral del saco (55).

La válvula de Rosenmuller es un pequeño pliegue en la mucosa ubicado en la unión del canalículo común con el saco lagrimal cuya función es prevenir el reflujo lagrimal.

c) **Saco lagrimal:** Mide aproximadamente 12 mm de longitud y se encuentra entre las crestas lagrimales anterior y posterior. El hueso lagrimal y el proceso frontal del maxilar separan el saco lagrimal del meato medio de la cavidad nasal (56). Actúa como una “bomba” conduciendo las lágrimas hacia la nariz.

d) **Conducto nasolagrimal:** Mide 12 mm de largo aproximadamente. Discurre de manera curva, inferior y lateral para abrirse en el meato nasal inferior a través de un pliegue de mucosa llamado válvula de Hasner (55).

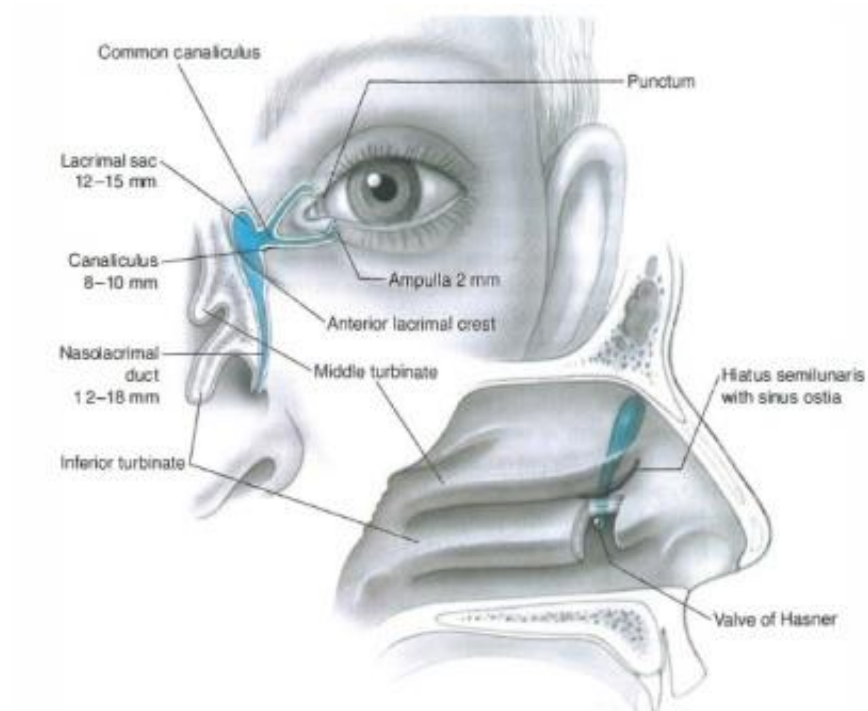


Figura 1-3. Aparato excretor y sus estructuras (57).

1.2 FILM LAGRIMAL

La Película o Film lagrimal es una estructura que recubre la conjuntiva y la córnea cuya principal función es dar protección al ojo en su contacto con el medio exterior. Está formada y mantenida por el aparato lagrimal formado por componentes secretores, excretores y de distribución (58).

1.2.1 Componentes

El FL es una estructura trilaminar, por lo tanto, cuenta con 3 fases o capas distintas secretadas por diversas glándulas, las cuales son:

a) Fase acuosa: Es la capa media de la PL, representa aproximadamente el 98% del espesor total. Las glándulas encargadas de su secreción son la GL, accesorias de Krause y Wolfring y en menor proporción se constituye por líquido atraído por la hiperosmolaridad que ocurre en la cuenca de la lágrima. Su composición es de sales inorgánicas, proteínas, enzimas, glucosa, glucoproteínas y biopolímeros superficiales activos (59).

Funciones (60):

1. Brindar oxígeno del medio al epitelio corneal.
2. Lubricante.
3. Ayuda a mantener una superficie anterior lisa, permitiendo una refracción de luz correcta.
4. Combatir contra infecciones mediante lisozimas, múltiples patógenos suelen afectar la conjuntiva, los más comunes son: Pseudomonas Aeruginosa/Serratia/Marcescens, Staphylococcus Aureus/Epidermidis y Streptococcus Pneumoniae.

b) Fase mucínica: Corresponde al 0.2% del total de la PL. Es la capa más interna, por lo que se encuentra en contacto directo con el epitelio corneal. Su estructura está dada por la secreción de las glándulas mucínicas que se encuentran repartidas durante toda la conjuntiva, por las células caliciformes y las criptas de Henle, su composición es de glucoproteínas y electrolitos. Sus funciones son:

1. Acción bacteriostática mediante las glucoproteínas.
2. Evitar desecación del epitelio corneal.

c) Fase lipídica: Es la capa más externa por lo que está en contacto con el medio externo, su grosor medio es de aproximadamente 42 nm (61). Sus componentes son secretados en casi su totalidad por la GM y se corresponden de esteres cerosos, lípidos polares, colesterol y ácidos grasos (58).

Sus funciones son:

1. Retrasar la evaporación de la lágrima.
2. Lubricar los párpados.
3. Aumentar la estabilidad vertical evitando que las lágrimas se derramen por el borde palpebral inferior.

Históricamente se creía que la capa lipídica era una barrera efectiva contra la evaporación lagrimal, estudios recientes destacan que solo la retrasa en un 10% como máximo (62).

1.2.2 Bioquímica de la lágrima

Existen una vasta cantidad de compuestos en las lágrimas de los humanos. En términos generales proteínas (enzimas, mucinas, inmunoglobulinas, glicoproteínas, etc.), lípidos, agua, electrolitos y otras sustancias orgánicas pueden encontrarse en la PL (63) (64) (65) (66). La capa acuosa lagrimal contiene mayoritariamente proteínas, electrolitos y agua (67), mientras que la capa oleosa más externa se compone de varios tipos de lípidos (triglicéridos, ácidos grasos libres, ésteres cerosos y lípidos polares) y ésteres neutros (68) (69), y la capa mucínica contiene tipos de mucina que son considerados “secretados” o “asociados a membrana” (70) (71) (15).

Con el fin de describir la bioquímica lagrimal se realiza la división por componentes, en proteínas, lípidos y mucinas. Cabe destacar que esta división es simplemente por propósitos descriptivos y que además existe superposición entre estos.

1.2.2.1 Proteínas

Se ha determinado la existencia de alrededor de 500 proteínas en las lágrimas del ojo al estar cerrado (72). Estudios electroforéticos de hace casi 40 años ya demostraban la presencia de al menos 60 tipos de proteínas distintas presentes en la lágrima humana, de los cuales al menos 20 eran secretados por la glándula lagrimal (73). También se descubrió en un estudio de un periodo similar que estas proteínas no provenían de la circulación sanguínea, sino que tenían su origen en un proceso de síntesis local (74).

Las tres proteínas principales presentes en las lágrimas son lisozima, lactoferrina y lipocalina, una prealbúmina específica a la lágrima (64) (74) (75).

La lisozima es una enzima con la capacidad de destruir enlaces glicosídicos entre unidades de carbohidratos en la pared celular de peptidoglicanos de bacterias, así destruyendo dicha pared (76) (77). Por lo tanto, se puede deducir que en cierta medida la actividad bacteriolítica de la lágrima es gracias a la presencia de lisozima (78). La lactoferrina también cumple un rol antimicrobiano, además de otorgar protección a la superficie ocular de envejecimiento y daño por radicales libres (64). La acción de la lipocalina no se encuentra completamente esclarecida. Protección corneal mediante la limpieza de varias sustancias lipofílicas de este tejido es una teoría (79), o también pueden contribuir a una distribución efectiva de los lípidos en la superficie del ojo (80).

La electroforesis en conjunto con identificación inmunológica fue utilizada a finales de la década de los ochenta por un grupo de científicos en New York para demostrar la presencia de proteínas como inmunoglobulina A y G, albúmina, componente secretor y transferrina (81). Muchas otras proteínas han sido identificadas mediante la adaptación de tecnologías de matrices de anticuerpos ligados a membrana, tales como factor de crecimiento epidérmico (EGF), proteína quimioteca de monocitos 1 (MCP-1), inhibidor tisular de metaloproteínasa (ITMP), citoquinas, proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP), angiogenina, quimiocina y oncogén relacionado al crecimiento (82) (83).

Los factores de crecimiento, incluyendo los EGF han sido descritos ampliamente en su capacidad de regular la glándula lagrimal en sí, como también la superficie ocular. La actividad de estos factores no solo comprende la estimulación de la actividad secretora de la glándula

lagrimal, sino que también modifica la regulación neuronal de la secreción de proteínas por esta glándula (67). Los “TIMPs” son necesarios para mantener la homeostasis de la lágrima y tejidos subyacentes (84), ya que neutralizan el efecto de las metaloproteinasas de matriz (MMP), las cuales tienen la capacidad de regenerar todo tipo de proteínas extracelulares (66).

Las inmunoglobulinas o anticuerpos tienen un rol importante en el sistema inmunológico, al unirse a organismos invasores (antígenos) identificando y neutralizando estos elementos (85) (86). Existen 5 clases principales: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE (87).

Las citocinas son glicoproteínas con una gran variedad de funciones, secretadas por células T y otras células inmunes y no inmunes, en respuesta a estímulos específicos (66) (85). Tienen un papel importante en la comunicación intercelular y pueden gatillar crecimiento, diferenciación y/o citotoxicidad celular (85). Las quimiocinas o quimioquinas corresponden a una pequeña agrupación de citocinas, cuya función es la atracción química de linfocitos, monocitos y neutrófilos, los cuales cumplen un rol agonista en la respuesta inmunitaria (85).

Insulina y factor de crecimiento insulínico han logrado ser aislados en las lágrimas de humanos (88). Existe una clara relación descrita entre diabetes, ojo seco y alteraciones en la recuperación ante daño ocular, por lo que se deduce que la insulina cumple una función destacada en la fisiología de la superficie ocular (88).

1.2.2.2 Lípidos

Aunque no existe un completo acuerdo en la comunidad oftalmológica sobre las funciones de los lípidos en la lágrima se teorizan las siguientes propiedades: evitar la destrucción progresiva de la piel de los párpados (conocida como maceración), formar una capa protectora en las partes del ojo que se ven expuestas durante el sueño, establecer una barrera húmeda y mantener las lágrimas dentro de los límites palpebrales, otorgar estabilidad a la lágrima aumentando su resistencia a la evaporación, proporcionar un porcentaje de la actividad antimicrobial al segmento anterior, actuar como lubricante en la interacción del párpado y la córnea, proveer una superficie óptica lisa y limitar la contaminación de las lágrimas por lípidos sebáceos (68) (89).

La capa lipídica lagrimal es producida casi en su totalidad por las GM de los párpados, descritas anteriormente en el aparato secretor. Los componentes más abundantes de los lípidos provenientes de la GM incluyen a los ésteres cerosos, colesterol y ésteres de colesterol (lípidos neutros), componiendo alrededor del 70% de los lípidos que pueden ser encontrados en las lágrimas. Los lípidos con carga (polares) también existen en la lágrima y corresponden en su mayoría a fosfolípidos y glucolípidos (68) (89). Además han sido detectados hidrocarburos, alcoholes, ácidos grasos libres, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos (68) (89). Una característica particular de los lípidos presentes en la lágrima (secretados por las GM) a diferencia de los que se encuentran en el resto del cuerpo, es la presencia de cadenas ramificadas en los primeros (68). Otra diferencia entre estos es que los lípidos de la lágrima tienen un mayor rango de tamaños en lo que al largo de las cadenas de carbono que los componen, comparado con los existentes en lípidos de otros tejidos (68). Estas diferencias pueden tener su origen en el proceso de biosíntesis de formación de estos (68).

El año 2008, Igor Butovich propuso que “la gran diversidad de lípidos encontrados en las glándulas de Meibomio y en las lágrimas, que estimadamente pueden llegar a miles en ciertas especies, hace prácticamente imposible evaluar, identificar y cuantificar todos en un solo artículo científico” (90). Teniendo esto en cuenta se finalizará esta descripción nombrando otros lípidos que se encuentran en menor medida que los ya mencionados en este escrito.

En las lágrimas y superficie ocular podemos encontrar lípidos como oleamida, fosfocolina, palmitamida, estearamida, erucamida (91) (92), escualeno, esteroides, ésteres de cerosos, diglicéridos y triglicéridos (90).

1.2.2.3 Mucinas

Las mucinas son glicoproteínas, de naturaleza hidrofílica, conformadas en alrededor de 50-80% por hidratos de carbono (93). El número de genes que codifican para síntesis de mucinas aumentó considerablemente, en la medida que las tecnologías capaces de detectarlos mejoró, de 9 genes detectados en el año 2000 (94) a 20 genes el 2007 (71). Estos genes se clasifican conforme a su fecha de descubrimiento de manera cronológica, de la siguiente manera MUC1, MUC2, MUC3, etc (95). De acuerdo a la composición de sus moléculas, las mucinas pueden ser

clasificadas como mucinas secretadas (esto incluye a las mucinas solubles y formadoras de gel) y mucinas extensoras de membrana (95) (93). Las propiedades reológicas características de la mucosa se deben a las mucinas secretadas por las células caliciformes, mientras que la interacción entre mucinas extensoras de membrana y las proteínas intercelulares aún está siendo estudiada (95).

Las mucinas MUC 1,3A, 3B, 4,12,13,15,16,17 y 20 son clasificadas como extensoras de membrana, mientras que las MUC 2, 5AC, 5B, 6, 7 y 19 como mucinas secretadas (71). Las mucinas MUC 1, 2, 4, 5AC y 16 han sido identificadas en la película lagrimal (71). Se cree que las mucinas MUC 4 y 16 tienen una función importante en mantener una superficie ocular saludable (96) (97).

1.3 ENFERMEDAD DEL OJO SECO

1.3.1 Definición y generalidades

Durante la historia, la Enfermedad del Ojo Seco (EOS) ha recibido una gran cantidad de definiciones, la primera de estas publicada en el año 1995 está basada en el consenso del grupo de trabajo del Instituto Nacional del Ojo (NEI) en EEUU, en su investigación denominada “Clinical Trials in Dry Eye” la definición es la siguiente (98):

“El ojo seco es un desorden del film lagrimal debido a una deficiencia de la lágrima o una evaporación excesiva lo cual causa un daño a la superficie ocular interpalpebral y se asocia con síntomas de incomodidad ocular”

Esta temprana definición le otorga una importancia a la PL y a la cantidad de lágrima producida y fue por más de una década el estándar aceptado por el NEI. En el año 2007 el TFOS DEWS publicó una nueva definición que logró luego de 3 años de consenso internacional (99) en donde se reemplazó la palabra “desorden” por “enfermedad multifactorial”, además se incluyeron los principales signos y síntomas asociados a EOS, emplazando el cuadro a una enfermedad propiamente tal con una causa plurietiológica.

En el año 2017, el TFOS Dry Eye Report II, en base a la nueva evidencia recopilada en todos los años de su investigación, unificando el nuevo estatus de enfermedad del Ojo Seco junto al elemento de pérdida de homeostasis de la PL creó una nueva y completa definición (100):

“Enfermedad multifactorial de la superficie ocular, caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y acompañada de síntomas oculares, en la cual la inestabilidad e hiperosmolaridad, inflamación y daño de la superficie ocular y anomalías neurosensoriales cumplen roles etiológicos”

1.3.2 Epidemiología

No es fácil determinar la prevalencia de la EOS, esto debido a la ausencia de una prueba de diagnóstico que pueda distinguir de una manera confiable a los pacientes con ojo seco con los que no lo tienen. A su vez, existen un arsenal de exámenes que ayudan a confirmar la sospecha de la enfermedad, pero hasta el día de hoy, no hay mayor consenso en cuanto a la combinación de pruebas para el diagnóstico definitivo. Otra razón es la falta de correlación entre los resultados de los test y los síntomas variables propios de la evolución natural de la enfermedad, además de los distintos umbrales de dolor en cada individuo.

1.3.2.1 Prevalencia

La prevalencia de la enfermedad varía según su definición operacional y las características de la población estudiada.

En el Women's Health Study (WHS) se recopilaron en total 6 estudios, 5 de ellos en Asia y el restante en hombres de Estados Unidos. En los primeros, el promedio de la prevalencia de la EOS basado en la sintomatología varió entre 14.4% y 24.4% (101) (102). En estudios realizados en Universidades de Japón y China los síntomas de la EOS fueron descritos entre un 21% y un 24% de los encuestados (103) (104). Las mujeres tienen una considerable mayor prevalencia de la enfermedad en cada estudio de 1.33 a 1.74 en promedio, diferencia que se marca aún más con el aumento de la edad.

Otros estudios realizados en el sudeste asiático, muestran una gran prevalencia de la enfermedad variando del 20 al 52.4% (105) (106) (107). Otro realizado en España estableció la

prevalencia en 18.4% en sujetos sintomáticos pero no precisamente con EOS diagnosticado en base a la clínica.

La prevalencia de la EOS es difícil de establecer, esto debido a la utilización de distintos criterios para categorizar la enfermedad, a la distribución geográfica y la edad de la población estudiada.

1.3.3 Clasificación

Durante las décadas recientes han surgido diversos tipos de clasificaciones que reflejan cómo los conceptos sobre la EOS han ido mutando con el paso del tiempo. A continuación presentaremos dos tipos de clasificaciones que se ajustan a la investigación y ayudan a comprender a grandes rasgos la patología.

1.3.3.1 Clasificación clásica

El subcomité de clasificación del taller de ojo seco realizado por la sociedad de película lagrimal y superficie ocular (TFOS) presentó en 2007 un esquema de clasificación, basado en parte en el trabajo de Michael A. Lemp publicado en 1995 (98). En la versión 2017 (Figura 4) del taller antes mencionado, esta clasificación se mantiene casi en su totalidad. Divide al ojo seco en evaporativo y por falta de secreción acuosa, este punto es el más discutido de este esquema ya que se sugiere que esta división establece la exclusión de mutua de estos conceptos, siendo que en la realidad la mayoría de los casos tienen matices de ambas. El esquema continúa describiendo las causas de LA EOS por falta de secreción acuosa, separando entre el presente en pacientes con síndrome de Sjogren (SS) y sin este síndrome, listando las causas posibles. Las causas del EOS evaporativo son divididas por el lugar de origen de estas en extrínsecas e intrínsecas al ojo.

Cabe mencionar que en el taller de ojo seco de la TFOS de 2017 presentan otra clasificación que tiene una orientación mayor al tratamiento de la enfermedad pero no se considera necesario profundizar en este estudio.



Figura 1-4. Clasificación del Ojo Seco según TFOS 2017 (100).

1.3.3.2 Clasificación triple de ojo seco

El segundo esquema clasificativo (Tabla N°1) fue propuesto el año 2008 por Juan Murube, que buscó un enfoque más amplio, considerando como criterios la etiopatogenia, las glándulas afectadas y la gravedad del cuadro.

Tabla 1-1. Clasificación según Murube (2008)

Etiopatogenia	Glándulas afectadas	Gravedad
Etario	Acuodeficiencia	Grado 1 o leve
Hormonal	Lipo-deficiencia	Grado 2 o medio
Farmacológico	Mucin-deficiencia	Grado 3 o grave
Inmunopático	Epiteliopatía	
Hiponutricional	No-ocular deficiencias exocrinas	
Disgenético		
Adenítico		
Traumático		
Neurológico		
Tantálico		

1.3.3.2.1 Clasificación por etiopatogenia

La EOS es multifactorial. Sus causas pueden ser agrupados por sus características etiopatogénicas. Los primeros 5 grupos observados en la tabla se ven asociados con hiposecreción en diferentes glándulas exocrinas (lagrimales, nasales, salivales, etc.) debido a que el daño se da en estructuras celulares comunes para estas. En los otros 5 grupos la sequedad se ve confinada a los ojos, e incluso solo a uno de estos.

1.3.3.2.1.1 Relacionado a la edad o etario

El envejecimiento significa una gran cantidad de cambios para todos los tejidos corporales, este fenómeno afecta a las glándulas exocrinas produciendo sequedad generalizada y progresiva de las superficies del cuerpo humano y las glándulas oculares no son excepción. La producción lagrimal comienza a disminuir a partir de los 30 años de edad, aunque esta disminución no es suficiente para producir síntomas en condiciones normales. Entre los 40 y 50 años de edad la producción lagrimal es crítica en relación a las necesidades de la superficie ocular. Sobre los 60 años de edad la producción lagrimal sigue disminuyendo, llegando al punto de manifestarse sintomáticamente en situaciones ambientales normales.

1.3.3.2.1.2 Hormonal

Como sea ha mencionado antes en este documento, la producción lagrimal está regulada por la actividad de ciertas secreciones endocrinas, siendo las más importantes las de andrógenos, estrógenos y prolactina.

La EOS también ha sido relacionado con hormonas como progestágenos, tiroestimulantes, aldosterona, gonadotropinas (Como la hormona foliculo estimulante y la hormona luteinizante) e insulina.

Las secreciones que se ven afectadas por la acción de hormonas endocrinas es principalmente de tipo acuoso y lipídico. Aunque la severidad de la EOS en estos casos se limita a los grados leve y medio.

1.3.3.2.1.3 Farmacológico

Ciertas medicaciones sistémicas pueden tener efectos colaterales en las secreciones exocrinas, produciendo sequedad ocular. Los principales asociados a EOS son las drogas ansiolíticas (bromazepam, diazepam, clorazepato), antidepresivas (imipramina, fluoxetina), sedantes (diazepam, hidrocloreuro de difenhidramina), antiparkinsonianos (biperideno, benzotropina), diuréticos (clortalidona, flurosemida), antihipertensivos vasculares (clorotiazida, clonidina), antiarrítmicos (disopiramida, mexiletina), anti muscarínicos (atropina, trihexifenidilo) y antihistamínicos (dexclorfeniramina, cetirizina). Algunos de estos medicamentos son

consumidos por la población de tercera edad, aumentando la sequedad exocrina ocasionada por la edad y por niveles hormonales.

La sequedad por fármacos sistémicos es típicamente multiexocrina, y su gravedad en la EOS se mantiene en leve o media. Generalmente estos efectos desaparecen cuando el uso del fármaco es finalizado.

1.3.3.2.1.4 Inmunopático

a) Síndrome de Sjögren: Las inmunopatías que afectan la secreción exocrina de las células acinares se corresponden en general con lo que se conoce como síndrome de Sjögren. El SS fue descrito por primera vez en la década de 1930, como la asociación sindrómica de keratoconjunctivitis sicca, sequedad bucal, climaterio, fiebre reumática, presión ocular baja e hiposensibilidad corneal. Aunque sólo a finales de la década de los 60 el mismo autor sugeriría un origen común de carácter autoinmune.

La sequedad ocular causada por el SS es comúnmente multiexocrina y su gravedad llega a ser media en la mayoría de los casos.

b) Inmunopatías mucocutáneas: Las inmunopatías mucocutáneas que atacan las membranas basales y otras estructuras ecto y mesodérmicas. Provocan secundariamente la destrucción de las glándulas exocrinas que albergan, éstas hayan sido o no directamente atacadas. Pertenecen a este grupo los penfigoides, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome CREST, etc.

La sequedad ocular por inmunopatías mucocutáneas son poco frecuentes, pero cuando ocurren frecuentemente alcanzan un nivel grave de severidad, no siendo raro en tales casos la disminución permanente de la visión.

c) Otras inmunopatías: Las inmunopatías que infrecuentemente producen EOS incluyen la enfermedad de injerto contra huésped, granulomatosis de Wegener, síndrome de Schmidt, entre otras.

1.3.3.2.1.5 Hiponutricional

La hipovitaminosis A provoca sequedad multiexocrina y en el aparato ocular sequedad, manchas de Bitot en los trígonos conjuntivales expuestos, queratomalacia, blefaritis y mala visión escotópica. Puede producirse por hiponutrición general o por falta selectiva de dieta grasa. También se da por malabsorción intestinal asociada a enfermedad de Crohn, por alcoholismo crónico y por resecciones intestinales amplias.

Si los daños oculares producidos por la falta de vitamina A son tratados en las etapas iniciales, estos se resuelven sin dejar secuelas. Sin embargo, si no es tratado y ocurren daños severos en la superficie ocular, sólo se regeneran de manera parcial. Otras deficiencias alimentarias sobre las que hay controversia con respecto a su influencia directa en sequedad ocular son las de las vitaminas B2, B12 y C.

1.3.3.2.1.6 Disgenético

La sequedad disgenética es más específica que los tipos anteriormente revisados. Esto porque suelen afectar únicamente a las glándulas oculares, y no a otras glándulas exocrinas del cuerpo. Incluso en el ojo, pueden solo verse asociadas a uno o dos tipos de glándulas, como las acuosas (displasia ectodérmica anhidrótica, alacrima), lipídicas (Displasia ectodérmica hipohidrótica, síndrome de epicanto-blepharophimosis, síndrome de queratopatía-ictiosis-sordera, síndromes del primer arco branquial), mucínicas (aniridia, síndrome de Bietti), o al epitelio de la superficie ocular (córnea verticillata de Fleischer, distrofia de Meesmann, distrofia microquística de Franceschetti-Cogan)

1.3.3.2.1.7 Adenítico

La inflamación de las glándulas acuosas de tipo tuberculoso, fúngico u otro, son en la actualidad son de mucha rareza. La inflamación de las glándulas lipídicas produce las blefaritis posteriores (meibomitis) y anteriores, las cuales tienen casi siempre un componente infeccioso primario o secundario.

La inflamación de la conjuntiva (conjuntivitis) se puede deber a muy variados gérmenes, tales como adenovirus, virus del Herpes simplex, virus del Herpes zoster, tracoma, etc. Los ojos secos inflamatorios no suelen acompañarse de otras sequedades exocrinas no lacrimales.

1.3.3.2.1.8 Traumático

Las tres principales causas de daño traumático de las glándulas oculares y de la superficie ocular son las agresiones mecánicas (quirúrgicas o accidentales), las agresiones químicas (causticaciones), y las agresiones físicas (irradiación). La forma más frecuente de trauma a las glándulas de producción acuosa corresponde a la ablación quirúrgica de estas, seguida por irradiación, usualmente realizada para la eliminación de procesos neoplásicos. El daño a las glándulas lipídicas suele ser accidental, o en procesos de reconstrucción palpebral quirúrgica que buscan restituir la estructura estética o tectónica de los párpados, pero que no reposiciona adecuadamente las glándulas de Meibomio. Las lesiones traumáticas de glándulas mucínicas corresponden generalmente a causticaciones químicas o térmicas, y las conjuntivectomías quirúrgicas. El epitelio corneal se ve dañado por abrasiones, causticaciones, uso en exceso de colirios con preservantes, y a destrucciones del limbo esclero-corneal.

La EOS de tipo traumático no suele acompañarse de sequedad de otras glándulas exocrinas no lacrimales. La gravedad en estos casos varía según las causas, los tejidos afectados y la intensidad de la destrucción.

1.3.3.2.1.9 Neurológico

La secreción lacrimal es muy dependiente de la estimulación nerviosa. Esta influencia puede ser separada en 3 tipos:

a) Neurodeprivación aferente: El sistema nervioso central se encuentra conectado con la superficie ocular mediante la vía nerviosa aferente del trigémino. Los estímulos principales son la fricción palpebral contra la superficie del ojo, los de la temperatura ambiental y de los cambios de temperatura de la superficie ocular ocurridos durante el parpadeo. Estos estímulos disminuyen cuando la superficie ocular se encuentra anestesiada, lo cual puede tener su origen en el uso de

anestésicos tópicos, uso de lentes de contacto, cirugías refractivas por ablación corneal y transplantes corneales. Estos procedimientos disminuyen la inervación corneal central. Esta disminución de estímulo también puede tener su origen en lesiones de las ramas oftálmicas trigeminales.

La apnea del sueño se acompaña de mayor sequedad ocular, pues disminuye las fases REM, cuyos movimientos oculares rápidos probablemente sirven para estimular la secreción lacrimal por el frote ocular contra los párpados.

b) Neurodeprivación eferente: La estimulación lagrimal nerviosa eferente puede ser dañada por lesiones en los núcleos pontobulbares (núcleo salival superior y lacrimal), de las conexiones de estos, del nervio zigomático, del nervio lagrimal y del nervio vidiano. Las causas de estas lesiones nerviosas corresponden a traumas, isquemias, infiltraciones con toxina botulínica y tumores. Se pueden manifestar permanente o temporalmente en sequedad ocular, neuralgia, queratitis neurotróficas, etc.

c) Influencias hipotalámica y límbica: El hipotálamo coordina la producción lagrimal de acuerdo a los ciclos circadianos, donde esta alcanza su máximo nivel productivo por la mañana y el medio día, disminuyendo al atardecer, y es mínima durante la noche y el sueño. Esto hace que la sequedad ocular sea más evidente en la noche y en los primeros minutos posteriores al despertar.

En situaciones de cansancio, ansiedad y somnolencia, la secreción basal de lágrima se ve disminuida por el sistema límbico cerebral.

1.3.3.2.1.10 Tantálico

La EOS de tipo tantálico se caracteriza por tener secreción lagrimal normal, e incluso excesiva, pero con una superficie ocular que se mantiene seca. Existen 3 tipos de EOS de tipo tantálico.

a) Incongruencia ojo-párpado: La incongruencia ojo-párpado ocurre cuando los párpados no pueden crear, mantener y reformar la película lagrimal en la superficie ocular. Esto puede darse en parálisis palpebral, coloboma de párpado, ectropión, entropión, triquiasis, lagofthalmos, exoftalmos hipertiroideos, alta miopía, cirugía estética que eleva el párpado superior y cierre incompleto de los párpados durante el sueño. También se da en pacientes con triquiasis o conjuntivochalasis, cuando se ve afectado el tercio central del menisco lagrimal inferior (que ha sido denominado como abrevadero meniscal, meniscal trough o aquarius meniscalis.), ya que esta porción del menisco es distribuida sobre la córnea por el párpado superior durante el parpadeo.

b) Epiteliopatía: El epitelio córneo-escleral tiene una tensión superficial crítica de 28 dinas/cm, y por lo tanto es hidrofóbico y dacriofóbico, debido a que las tensiones superficiales del agua y de la lágrima a 32°C son 70 y 38 dinas/cm respectivamente. Es por esto que el epitelio de la superficie ocular necesita subir su tensión superficial crítica cubriéndose de mucina hasta convertirse en dacriofílico y permitir así, la distribución de la lágrima. Este proceso se ve interrumpido por distrofias epiteliales genéticas o adquiridas, deficiencia de células limbares estaminales, conjuntivalización corneal, causticaciones corneales, tesaurismosis corneales, descompensaciones endoteliales con alteración epitelial corneal, queratitis endocrina por diabetes o hipoparatiroidismo, y otras diversas causas.

c) Evaporación por condiciones ambientales: Evaporación excesiva de la lágrima puede ser causada por contaminación aérea (humos de tabaco y fuegos, o por evaporación de pintura y barniz.), aire seco (atmósferas geográficamente secas, barbacoas, fogones, chimeneas y calefacciones.) y corrientes de aire (abanicos, ventiladores eléctricos, viento, deportes de velocidad sin gafas, aire acondicionado, etc.)

1.3.3.2.2 Clasificación por glándulas afectadas:

El segundo parámetro diagnóstico de la clasificación triple de la EOS se basa en las glándulas afectadas y las partes de la cuenca lagrimal (el espacio anatómico comprendido entre la superficie ocular anterior y la superficie palpebral posterior y borde palpebral). Las iniciales de estos componentes forman el acrónimo ALMEN, donde la A se refiere a las glándulas acuosas, la L a

las lipídicas, la M a las mucínicas, la E al epitelio y la N a las glándulas exocrinas no dacriológicas. Este último grupo es incluido debido a que los cinco primeros grupos etiopatogénicos suelen ser multiexocrinos, afectando no solo a la lágrima, sino que a otros tipos de secreciones (saliva, secreciones traqueobronquiales, etc.), y por tanto la información de otras glándulas exocrinas afectadas ayuda a identificar la etiopatogénesis.

1.3.3.2.2.1 Deficiencia acuosa (A)

La deficiencia acuosa se refiere a la secreción insuficiente de las glándulas lagrimales principal y accesorias. La cantidad de producción lagrimal puede ser medida utilizando Test de Schirmer con y sin anestesia, por el tiempo de aclaramiento lagrimal determinado por dilución de fluoresceína, por la altura del menisco lagrimal del párpado inferior en el tercio central del abrevadero meniscal, por la regularidad o irregularidad de la línea negra de McDonald-Brubaker, por la cantidad de lactoferrina lagrimal y otros exámenes de menor precisión y frecuencia de uso. El test de tiempo de ruptura lagrimal (TBUT) es excelente en determinar insuficiencia lagrimal, pero es menos efectivo en dilucidar los factores acuosos, lipídicos, mucínicos o epiteliales que contribuyan a esta insuficiencia.

1.3.3.2.2.2 Deficiencia lipídica (L)

Se debe principalmente a la anormalidad de las GM, y en menor medida a las de Zeiss del borde palpebral y de la carúncula, las pilosebáceas de las pestañas, y al componente graso de las glándulas de Moll que participan en la formación de la subfase lipídica de la película lagrimal.

El TBUT se ve acortado en pacientes con lipodeficiencias, pero este hallazgo clínico no indica claramente cuál deficiencia ALMEN es la involucrada mientras no sea correlacionado con otros exámenes. Por ello, el diagnóstico de afecciones como la meibomitis crónica constitucional, de meibomitis agudas, o de otro tipo se suele hacer por la observación a lámpara de hendidura (LH) de las manifestaciones inflamatorias: enrojecimiento del borde palpebral con vasos anteroposteriores de bifurcación hacia atrás, obstrucción de las bocas meibomianas con retención de meibum; escasez, hipoplasia y distorsión de las pestañas; e irregularidad del borde posterior

del reborde palpebral producida por la retracción cicatricial de unas GM y la inflamación de otras.

1.3.3.2.2.3 Deficiencia mucínica (M)

Esta deficiencia es producida mayoritariamente por el daño a las células caliciformes de la conjuntiva y del glicocálix epitelial córneo- conjuntival, y en menor medida por alteraciones en glándulas lagrimales que producen mucina minoritariamente.

La citología de impresión es la forma más directa de determinar la deficiencia mucínica de la lágrima. Otros métodos incluyen la tinción vital de la superficie ocular, la cristalización de la lágrima o “ferning test”, la retracción de los fórnicos conjuntivo-palpebrales, la desaparición de los surcos lacunares plico-conjuntival y plico-caruncular al abducir, la determinación de la mucina MUC5AC, o el TBUT.

1.3.3.2.2.4 Epiteliopatía córneo-conjuntival (E)

Esta epiteliopatía es a veces primaria, pero su presentación secundaria a otras deficiencias glandulares, es más común.

Las epiteliopatías primarias como causa de la EOS son los problemas corneales que no se relacionan directamente con la secreción glandular, sino que impiden la formación adecuada de la película lagrimal. Ejemplos de estas condiciones son la distrofia epitelio de Meesmann, los depósitos estromales de mucopolisacáridos, la tesaurismosis de amiodarona, la epiteliopatía de Fuchs y la descompensación corneal endotelial.

Las epiteliopatías secundarias a la EOS corresponden al daño del epitelio corneal debido a una disfunción de las glándulas lagrimales, que como consecuencia aumenta el problema de sequedad de la superficie ocular.

1.3.3.2.2.5 Deficiencias exocrinas no lagrimales (N)

La existencia o inexistencia de deficiencias exocrinas no lagrimales es una pista importante en la etiopatogénesis de la EOS, debido a que puede indicar si algunas causas

pertenecen a algunos de los cinco primeros grupos del decálogo etiológico. Los diferentes órganos afectados por exocrinopatías producen distintas manifestaciones, descritas a continuación.

- a) **Boca:** Sequedad oral y labial, saliva densa, halitosis, anormalidades gustativas (disgeusia), expulsión de saliva al hablar, estomatitis fúngica.
- b) **Nariz:** Sensación de sequedad, mucosa nasal seca, picor, disminución del olfato.
- c) **Garganta:** Sensación de sequedad, sed, necesidad de aclarar la garganta al hablar, flema densa, esputo denso, ronquera, carraspera, cambios de voz.
- d) **Piel:** Sequedad cutánea, picor axilar.
- e) **Vagina:** Prurito, picor, coito doloroso, vaginitis sicca.
- f) **Glándulas seminales:** Semen escaso, eyaculación densa.
- g) **Oído:** Picor del conducto auditivo externo, tapones de cerumen.

Estas manifestaciones multiexocrinas no siempre aparecen en sincronía, ni llegan a los mismos niveles clínicos. Frecuentemente el nivel de sequedad de un sistema exocrino no se corresponde del todo con las molestias subjetivas del paciente, ya que la percepción de sequedad es diferente para cada parte del cuerpo. Un mismo grado de sequedad exocrina suele ser más perceptible en los ojos y la boca, que en los oídos por ejemplo.

1.3.3.2.3 Clasificación según la gravedad

La EOS es casi siempre crónica, progresiva y en la actualidad, incurable pero mejorable. Normalmente sólo alcanza grados leves o medios, y sólo en casos excepcionales grados graves, donde ocurren molestias oculares severas y pérdida de visión. Los niveles de gravedad en esta clasificación son separados en 3 grados, según sus síntomas y los signos observados por el evaluador en la LH. Es así como el grado 1 ó leve corresponde a un paciente con síntomas pero sin signos en LH. El grado 2 ó medio corresponde a un paciente con síntomas y con signos en LH que son reversible. El grado 3 corresponde a un paciente con síntomas y signos en la LH permanentes.

1.3.3.2.3.1 Grado 1 (leve)

La gran mayoría de EOS comienzan lentamente, y los síntomas no aparecen en circunstancias normales, sino que sólo en situaciones de sobreexposición que no producirían síntomas de EOS en ojos normales. Los ambientes agresivos más frecuentes son las corrientes de aire, aire acondicionado, atmósferas muy secas, lentes de contacto y cansancio físico. Esta fase donde los síntomas solo aparecen en sobreexposición, se le denomina grado 1-minus.

Cuando la EOS progresa, se entra en el grado 1 de gravedad, donde los pacientes experimentan los síntomas en circunstancias ambientales normales. los síntomas que se presentan con mayor frecuencia son sensación de sequedad, picor, cansancio ocular, fotofobia, mejora de agudeza visual por pestañeo (BIVA por sus siglas en inglés), blefarospasmo fisural tónico o clónico, tos fotoinducida, etc.

1.3.3.2.3.2 Grado 2 (Medio):

Los pacientes en este nivel de gravedad, además de tener síntomas más o menos evidentes, tienen signos detectables en la LH, tales como erosiones epiteliales, queratopatía punctata, queratopatía filamentosa, TBUT corto, hiperemia de los trígonos conjuntivales expuestos, legañas, o blefaritis marginal. Con el tratamiento adecuado estos signos pueden desaparecer, aunque sea de manera temporal.

1.3.3.2.3.3 Grado 3 (Severo)

Estos pacientes, además de los síntomas de sequedad de la superficie ocular de mayor o menor intensidad, tienen signos detectables en la LH, que han quedado como secuelas permanentes. Los más frecuentes son úlceras corneales, leucomas, neovascularizaciones corneales, metaplasia escamosa epitelial, retracción de los pliegues del lago lagrimal entre la carúncula, la plica semilunar y el triángulo conjuntival nasal.

En este grado, se agrega un grado 3-plus, cuando la agudeza visual se disminuye de manera permanente como consecuencia de las secuelas de la EOS, como son la queratinización, cicatrización y otras lesiones que afectan el centro de la córnea.

1.3.4 Manifestaciones clínicas

La semiología de la EOS es bastante inespecífica por lo que se puede llegar a confundir con otras patologías. Podemos encontrar:

Signos

- Menisco lagrimal escaso
- Disminución del tiempo de rotura lagrimal
- Escamas en el borde libre palpebral
- Queratitis punteada superficial
- Aumento en la frecuencia del parpadeo
- Inyección conjuntival
- Queratopatía filamentosa

Síntomas

- Sensación de cuerpo extraño
- Quemazón
- Disminución de la agudeza visual
- Epífora

1.3.5 Métodos diagnósticos

1.3.5.1 Tiempo de ruptura de la película lagrimal

El test de ruptura lagrimal (TBUT) es una prueba oftalmológica simple introducida por Norn (108). que se usa para evaluar la calidad de la PL. Se realiza instilando fluoresceína (FL) en el fondo del saco conjuntival con o sin la compañía de anestesia tópica. Se le solicita al paciente que parpadee varias veces y luego que deje de hacerlo. En ese momento se observa el FL bajo un filtro de luz azul cobalto. Pasado un tiempo comienzan a aparecer líneas o espacios oscuros que corresponden a áreas con difusión y evaporación normales de lágrimas. Estos quiebres ocurren

más frecuentemente en córnea inferior y central (109). El TBUT es medido desde que el paciente deja de parpadear hasta la primera aparición de los defectos en el FL.

Un TBUT <10 segundos es considerado anormal (110). con valores entre 5 a 10 segundos es considerado límite y menor a 5 segundos es indicativo de síntomas de EOS (111).

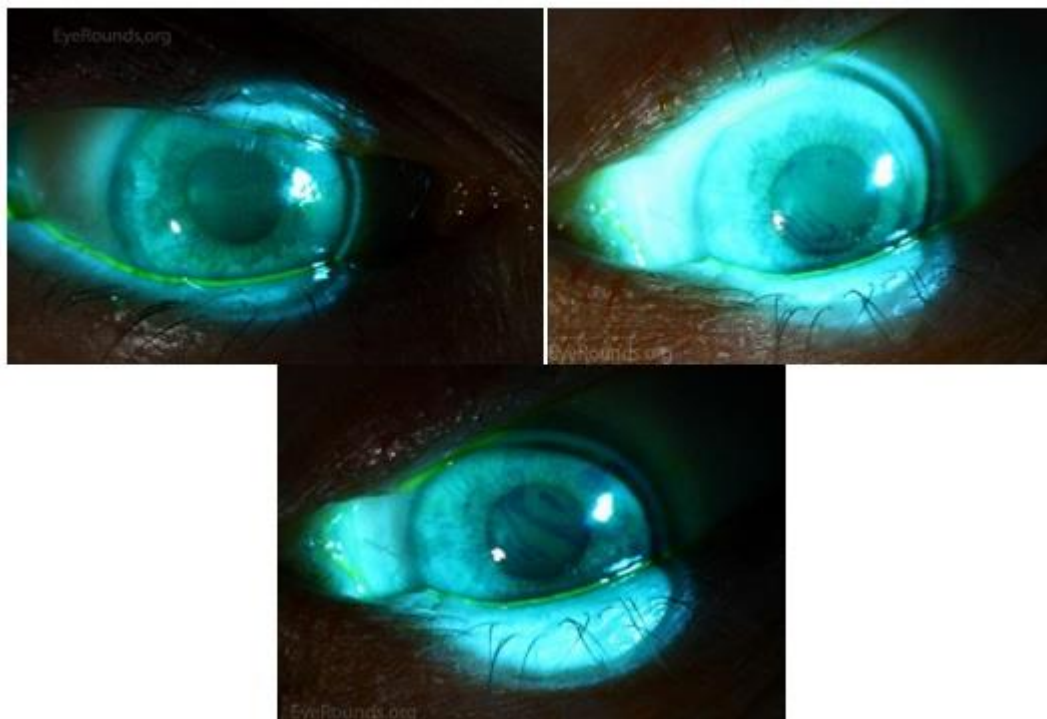


Figura 1-5. Test de BUT en sus diferentes fases (112).

1.3.5.2 Test de Schirmer (TS)

El Test de Schirmer (TS) creado por el alemán Otto Schirmer en el año 1903 (113). es una prueba que mide la cantidad de lágrima producida en un intervalo de tiempo. Se realiza con un papel filtro estéril de 5 mm de ancho por 35 mm de largo que uno de sus extremos tiene un doblez, este se coloca en el saco conjuntival del tercio temporal del párpado inferior y se le pide al paciente que cierre los ojos, maniobra que disminuye la variabilidad de resultados (114). Reduciendo la influencia de la posición vertical de la mirada (115) como los movimientos horizontales oculares (116).

El resultado es la medida de papel humedecido con lágrima luego de 5 minutos. Esta prueba pasó a ser llamada Schirmer I (TS I) y da como diagnóstico el valor de la lágrima basal como la refleja (113).

El TS I es el estandarizado a nivel global, sin embargo, algunos autores relatan que el Test de Schirmer I con anestesia (TSa) puede ser más objetivo y confiable para el diagnóstico de la EOS (116) (117) ya que se elimina el estímulo reflejo de producción lagrimal dejando solo la producción basal. En el TSa se procede de la misma forma que el TS I, pero se instila anestesia tópica (proparacaína al 0.5%) como primera medida, así se elimina la producción refleja y se obtiene una medida de la secreción basal. Para medir la lágrima total, se modifica el test y se crea el Test de Schirmer II (TS II) en donde se agrega la estimulación de la mucosa nasal con un algodón seco y luego de 2 minutos se anota el resultado (118).

Otra variación que no tiene valor diagnóstico es el Test de Schirmer III en donde se procede de la misma manera que el TS II pero se indica al paciente ver directamente al sol para activar el reflejo retiniano foto-lagrimal (113). Hoy en día no se realiza por su peligrosidad y obvias consecuencias.

Los valores de normalidad en las diversas versiones del TS varían según autores, Vitali et al (119) y Van Bijsterveld (120) definieron cantidades anormales entre <10 mm y ≤ 5.5 mm en 5 minutos para el TS I, aunque el corte se establece generalmente en ≤ 5.0 mm. Jones para el TSa presentó el corte de normalidad en ≥ 10 mm en 5 minutos (121)



Figura 1-6. Test de Schirmer (122).

1.3.5.3 Tinción corneal

Las pruebas de tinción corneal y conjuntival son una serie de test invasivos en los cuales se instilan distintos tipos de colorantes en la superficie ocular. Los resultados son sumamente subjetivos ya que dependen de cada observador y además tienen escasa repetibilidad (123), sin embargo, existen diversas escalas (124) (120) que ayudan a un mejor cribado de la EOS.

1.3.5.3.1 Fluoresceína sódica

La fluoresceína es el colorante más usado debido a su disponibilidad (123) para observar y diagnosticar afecciones corneales epiteliales por su naturaleza hidrosoluble que tiñe espacios intercelulares (125). Cabe destacar que la FL solo ayuda en el diagnóstico en casos de EOS moderado a severo por lo cual se recomienda para el seguimiento de la enfermedad. El test se realiza instilando 3 μ L del colorante en la conjuntiva bulbar, pasados 2 minutos se observa el resultado a través de una luz azul cobalto en la LH si existe tinción significa la presencia de daño epitelial.

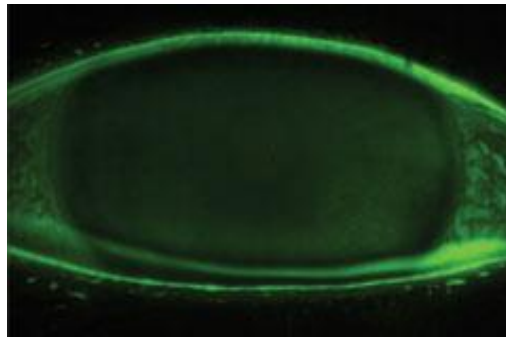


Figura 1-7. Tinción con fluoresceína (126).

1.3.5.3.2 Rosa de Bengala y Verde de Lisamina

El Rosa de Bengala (RB) es un colorante derivado de la FL que tiñe mucina, células muertas de la conjuntiva y de la córnea (127). se instila en una concentración menor al 1% ya que es citotóxica y produce irritación, por lo que no debe usarse en sospecha de EOS severa. Luego de la instilación del colorante, se observa con filtro verde mediante LH y se evalúa según según el criterio de Van Bijsterveld dependiendo del nivel de tinción en cada sector de la superficie

ocular. El RB no solo tiñe células muertas de la superficie ocular sino que también las “moribundas” sanas y normales por igual (128).



Figura 1-8. Tinción con Rosa de Bengala en un ojo seco severo (129).

Para disminuir los efectos irritantes y tóxicos del RB se propuso utilizar el análogo Verde de Lisamina (VL) un colorante subvalorado por los profesionales. Este colorante es una molécula orgánica sintética de fenil metano lo que lo diferencia de la FL y el RB que son colorantes de xantina. Sus otros usos son como aditivo alimenticio y compuesto de cosméticos.

La seguridad del VL hasta la fecha es impecable, no hay evidencia de que sus componentes causen toxicidad ni carcinogénesis (130) (131) (132).

En el año 1973 el Dr M. S. Norn publicó un estudio donde comparaba los 3 colorantes vitales en 171 ojos. En algunos se instiló solo VL, en otros hubo una combinación con RB y en los restantes ojos se agregó FL. El Dr Norn observó que tanto el VL como el RB teñían las mismas regiones tanto normales como patológicas (133).

Otro estudio comparó la tinción y la tolerancia del paciente en presencia de VL y RB, 20 pacientes, 12 de ellos con EOS diagnosticado y 8 restantes normales recibieron una gota de un tinte vital en un control, aproximadamente 1 semana después se teñeron con el otro colorante. Cada sujeto en estudio clasificó en una escala de incomodidad de 0 a 5 a cada colorante inmediatamente luego de su instilación. Al analizar los resultados los investigadores concluyeron que el 100% de los pacientes prefirieron el VL por sobre el RB (134).

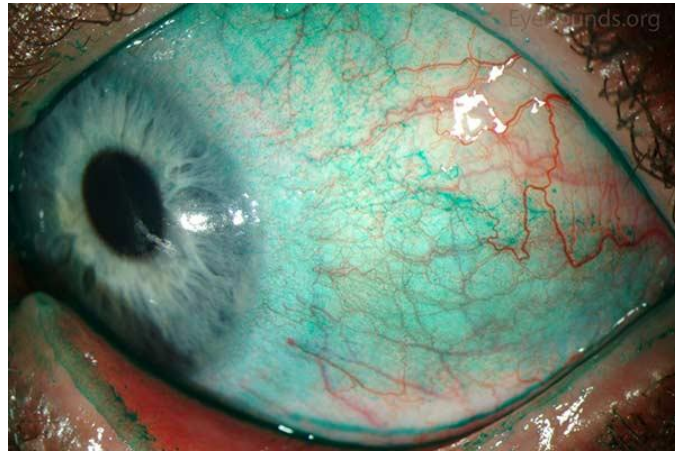


Figura 1-9. Tinción con Verde de Lisamina en una ojo seco severo (135).

1.4 ROL DE LAS HORMONAS SEXUALES Y LOS MAC EN LA COMPOSICIÓN DEL FILM LAGRIMAL Y EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA EOS

El sistema endocrino juega un rol importante a nivel ocular, se han encontrado receptores específicos de hormonas sexuales en glándulas secretoras lagrimales (136). Se han encontrado también en el párpado, la conjuntiva bulbar y palpebral, la córnea y la úvea anterior, el cristalino y la retina.

1.4.1 Hormonas sexuales y su efecto en el aparato lagrimal

1.4.1.1 Andrógenos

Los andrógenos son unas hormonas sumamente importantes en la homeostasis de las funciones oculares al igual que en la estructura de la glándula lagrimal, la expresión de genes y la secreción de sus componentes (137) (138).

Por consecuencia, una disminución de los mismos se manifiesta en una sequedad ocular asociada a una insuficiencia acuosa. Se conoce así mismo que los andrógenos disminuyen con la edad, el embarazo, lactancia y la menopausia dando como resultado el mismo efecto

hiposecretor. Además, los andrógenos tienen acción a nivel de las GM, lo que los haría partícipes del componente anti evaporativo de la lágrima mejorando la calidad y/o cantidad de los lípidos secretados (139), De esta manera, el descenso androgénico también afecta el retraso de la evaporación de la lágrima ayudando a la aparición de EOS. Zeligs y Gordon administraron el precursor de andrógenos dihidroepiandrosterona en la superficie ocular y demostraron que estimulaba la producción lipídica.

Diversos estudios han corroborado los múltiples efectos que produce la orquiectomía en conejos, ratas, hámster, entre otros y el consiguiente tratamiento con andrógenos las que se muestran en la tabla 2:

Tabla 1-2. Orquiectomía y el efecto de andrógenos como tratamiento

Orquiectomía	Tratamiento androgénico
Degeneración glandular	Inversión de los efectos en la estructura, función y secreción glandular
Disminución del tamaño del núcleo de las células acinares	Generación de múltiples células secretoras
Desaparición del moco vesicular en las células acinares	Producción de moco y carbohidratos polimerizados

A su vez, la deficiencia de esta hormona se relaciona con la EOS. Se encontró que pacientes con esta enfermedad presentan una disminución de los niveles séricos de 5-andostrenediol, dehidroepiandrosterona y dihidrotestosterona (DHT), que corresponden a metabolitos androgénicos (140). Lo que se traduce en una drástica disminución en la calidad lipídica, por disminución de ácidos grasos de cadena larga.

No es de extrañarse que los andrógenos sean usados en forma de tratamiento para la EOS, en el año 1945 se realizó un estudio en el cual se administró 5-10 mg de metil-testosterona en pacientes con Síndrome de Sjogren, estos sufrieron una mejoría notable en la secreción exocrina total del cuerpo. Esto se debe a la capacidad antiinflamatoria de esta hormona a nivel de la GL,

previniendo el daño constante a nivel de los acinos y las células epiteliales que caracteriza a las enfermedades autoinmunes además de aumentar la función de la GM.

Otro tratamiento descrito es usar mesterolona oral en dosis de 25 mg en hombres y 5 mg en mujeres, el cual ayuda a mejorar la estabilidad lipídica.

La producción androgénica total en mujeres menores de 30 años es alrededor de dos tercios de la encontrada en hombres (141). Esta menor cantidad de andrógenos en circulación en mujeres en comparación a hombres puede contribuir al aumento del riesgo de ojo seco en esta población (5) (142).

1.4.1.2 Estrógenos y Progesterona

La acción de las “hormonas femeninas” a nivel ocular no está demostrada del todo, aunque se ha descrito la presencia de ellas en bajos niveles en las lágrimas (143). En la superficie ocular se han encontrado receptores para estrógenos y para progesterona, específicamente en los siguientes tejidos: GM, GL, córnea y conjuntiva bulbar (6), además, se ha registrado que el número de estos incrementa con la edad y más aún en el sexo femenino (144).

Al igual que la orquiectomía y su consecuente baja androgénica, la ovariectomía afecta la GL, específicamente de manera inflamatoria y como se podría suponer, un tratamiento con estrógenos regresan a la normalidad las funciones de esta (145) (146). Sin embargo un estudio reciente realizado en ratas refuta la acción antiinflamatoria de los estrógenos (147).

En cuanto a la influencia en la GM, estas hormonas afectan negativamente a la formación de lípidos y tanto al número como a la maduración de las células acinares epiteliales (148) (34), efecto que no solo se encuentra a nivel ocular, sino que también a nivel sistémico, ya que un tratamiento común en contra del acné es el realizado con MAC que contienen una combinación de ambas hormonas (149), por lo que se desprende, tienen efectos antagonistas a los de los andrógenos y, por lo tanto, estimulan el posible desarrollo de ojo seco de tipo evaporativo (7). Los efectos estrogénicos en distintas glándulas sebáceas del cuerpo probablemente no se producen por interacciones directas con sus receptores, sino que indirectamente, antagonizando la acción de andrógenos, disminuyendo el consumo de testosterona y/o interfiriendo con su conversión al potente esteroide androgénico dihidrotestosterona (DHT), como ha sido demostrado en roedores (150) (151). Al parecer, andrógenos y estrógenos antagonizan la

regulación del sitio de unión correspondiente a la hormona opuesta, en las glándulas sebáceas (150). Esto entrega una explicación probable para el aumento en la frecuencia de ojo seco en mujeres post menopáusicas a pesar del cese de producción ovárico de estradiol.

La influencia negativa de la alta cantidad de estrógenos séricos en la estabilidad de la PL ha sido confirmada en estudios clínicos (152) (153) pero, a su vez, el tratamiento para la EOS mediante pomadas tópicas que contienen la hormona permite la mejoría de los síntomas y una mejor homeostasis lagrimal. Esto se debe a que los estrógenos se comportan de una manera completamente distinta a nivel corneal y conjuntival. En la fase ovárica del ciclo menstrual, por lo tanto, en la concentración máxima de estrógenos, se ha reportado una disminución de la sensibilidad corneal (154). Lo que también sucede en la fase menstrual (155) (155). En 1995, Vavilis et al realizaron un estudio en mujeres en edad fértil, postmenopáusicas y gestantes en donde demostraron que al igual que en el epitelio vaginal, los estrógenos causan la maduración de las células parabasales de la conjuntiva a células intermedias en la mujer fértil y que la progesterona provoca una remisión de estos efectos. En el grupo de mujeres postmenopáusicas no había maduración celular debido a la escasa cantidad de estrógenos séricos existentes y por último en las mujeres gestantes se repite el patrón del grupo anterior, esto se explica por la gran cantidad de estrógenos y progesterona que caracteriza a este conjunto lo que produce una equivalencia y una saturación de los receptores (156).

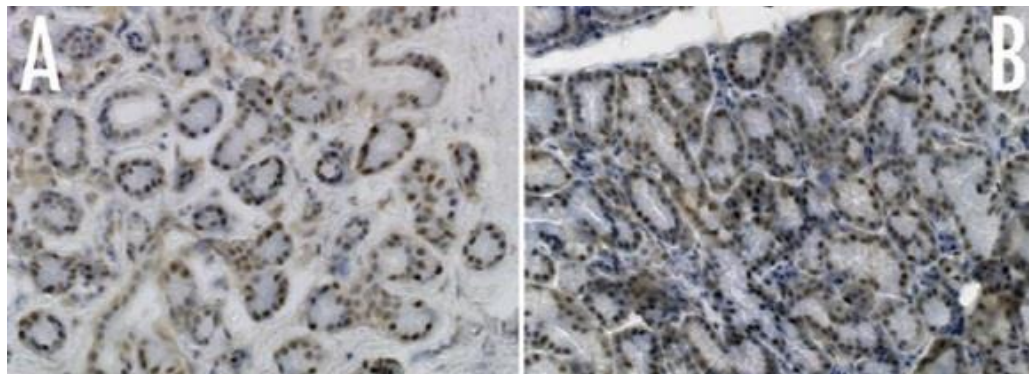


Figura 1-10. Receptores de estrógeno (A) y progesterona (B) en las células acinares de la glándula lagrimal (144).

1.4.2 Tratamientos anticonceptivos y su relación con la EOS

Los MAC son métodos o procedimientos que previenen un embarazo en mujeres sexualmente activas. Generalmente, se dividen en los MAC hormonales y los MAC no hormonales (MAC-NH).

Los MAC no hormonales se caracterizan por no poseer efectos sistémicos, se clasifican en reversibles y en permanentes:

MAC no hormonales reversibles:

1. Dispositivos Intrauterinos (DIU): DIU de cobre (DIUc) y DIU con levonorgestrel (DIUl)
2. Anticonceptivos de barrera (AB): Masculinos (Condomes) femeninos (Condón, Capuchón Cervical, Esponja, Espermicida)
3. Método de abstinencia periódica (Mabs): (Ovulación, Moco Cervical, Temperatura Basal)

MAC Permanentes

1. Anticoncepción quirúrgica (AQ) en hombres y mujeres

Los MAC hormonales son aquellos que tienen efecto sistémico. Existen dos tipos de MAC hormonales, aquellos que contienen solo progestágeno o progestina (sintético) y los que presentan una combinación de estrógeno con un progestágeno (anticonceptivos combinados).

Los anticonceptivos hormonales combinados son los siguientes: administrados por vía oral (ACO), los inyectables mensuales (ACI), anillos vaginales (AVC) y los parches transdérmicos (PTC). Los ACO son ampliamente ocupados a nivel mundial, estimándose una cantidad de 90 millones de usuarias, no solo por su efecto anticonceptivo, sino que también para el tratamiento del acné, síndrome premenstrual, fibromas uterinos y el hirsutismo.

Las progestinas realizan su acción anticonceptiva impidiendo la ovulación. Diversos efectos adversos se han documentado en la primera generación, entre los que encontramos que estas promueven vasculitis, aterosclerosis, la angiogénesis y el crecimiento y la acción de los factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (157).

Los estrógenos anticonceptivos constan de dos isoformas la alfa (ERa) y la beta (ERb). La primera de ellas, contribuye en un feedback negativo y los ERb actúan inhibiendo el aumento de la hormona luteinizante (LH) (158) además inhiben la formación de folículos dominantes y la actividad de la hormona folículo-estimulante (FSH).

CAPÍTULO 2 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.2 OBJETIVO GENERAL

Determinar los valores de cuantificación lagrimal medidos en mujeres usuarias de métodos anticonceptivos hormonales y no hormonales pertenecientes al CESFAM de San Felipe El Real.

2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar las posibles diferencias de producción lagrimal según tipo de MAC.
- Identificar las posibles diferencias en la producción lagrimal según rango de edad.
- Caracterizar la producción lagrimal según el tipo MAC

2.4 HIPÓTESIS

En las usuarias de métodos anticonceptivos hormonales se espera una alteración en la producción lagrimal mayor que aquellas que utilizan métodos no hormonales.

CAPÍTULO 3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

El proyecto corresponde a una investigación no experimental de carácter cuantitativo, ya que no existe una manipulación deliberada de las variables, sino que solo se realizarán mediciones de la producción lagrimal basal. Además, solo se recolectan datos en un tiempo único, comparando dos grupos de sujetos por lo que tiene un diseño transversal descriptivo y comparativo.

3.1.1 Población en estudio

Mujeres usuarias de MAC que se controlan en CESFAM San Felipe El Real que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión

3.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La estimación poblacional corresponde a 72 mujeres en el grupo de MAC hormonales y 72 en el grupo con MAC no hormonales para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para primer grupo se espera sea de 0.07 y el segundo sea de 0.21.

Esta estimación fue obtenida realizando un promedio de los porcentajes de prevalencia de una gran cantidad de estudios demográficos de ojo seco en hombres y mujeres, recopilados por el journal de film lagrimal y superficie ocular el año 2017. La decisión de realizar la comparación de prevalencia entre hombres y mujeres, se basa en que el primer grupo no se encuentra expuesto a grandes cantidades de hormonas sexuales femeninas, de forma artificial ni de forma natural (159).

3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

3.2.1.1 Criterios de inclusión

- Estar inscritas en el programa de planificación familiar del CESFAM San Felipe El Real.
- Deben tener al menos 18 años de edad y no sobrepasar los 45 años.
- Encontrarse actualmente utilizando algún tipo de método anticonceptivo.

3.2.1.2 Criterios de exclusión

- Ser usuaria de lentes de contacto.
- Haber tenido algún tipo de intervención quirúrgica oftalmológica.
- Estar bajo tratamiento por infección ocular de carácter viral o bacteriano.
- Padecer patologías endocrinas.
- Sufrir de una erosión corneal o conjuntival.
- Usar algún tipo de medicamento que altere la película lagrimal (Antihistamínicos, Antidepresivos entre otros)
- Consumir cigarrillos.
- Enfermedades reumáticas.
- Tener EOS diagnosticada previamente.

3.3 LUGAR

Los datos fueron obtenidos del centro de Salud Familiar (CESFAM) San Felipe El Real ubicado en Cajales #1900, San Felipe, Región de Valparaíso.

3.4 RECURSOS

3.4.1 Recursos humanos

Los TSa fueron realizados por la Tecnóloga Médico en Oftalmología (TMO) Zahira Tapia mientras que los testistas se encargaron de aplicar el Consentimiento Informado (CI) (Anexo N°1) junto al cuestionario (Anexo N° 2) y posterior tabulación de resultados.

3.4.2 Recursos materiales

3.4.2.1 Test de Schirmer

El proyecto se realizó con las tiras estériles de Tear Flo™ las cuales son milimetradas desde 0 a 35mm. Por cada caja vienen 100 elementos.



Figura 3-1. Test de Schirmer TearFlo™

3.4.2.2 Anestesia tópica

La solución oftálmica elegida para el estudio fue Anestalcon® del laboratorio Alcon en su envase Drop-Tainer de 15 ml. Antes de situar la tira estéril en cada ojo de los sujetos de estudio, se instila una gota de anestesia para así aislar y medir la lágrima basal. El efecto inicia a los 30 segundos y suele desaparecer a los 15 minutos aproximadamente.

3.5 VARIABLES EN ESTUDIO

Tabla 3-1. Variables en estudio

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
Producción de lágrima	Cantidad de fabricación lagrimal por parte de las glándulas pertenecientes al aparato lagrimal	Se obtendrá la medición en mm mediante el TSa	De razón	Milímetros (mm)
Edad	Cantidad de años, meses y días cumplidos a la fecha de aplicación del estudio	Este dato será proporcionado por el sujeto en estudio	Numérica	Años cumplidos en números
MAC	Medio o práctica de un agente para prevenir el embarazo	Ficha de registro de los datos obtenidos del sujeto de estudio	Nominal	MAC Hormonal y MAC no Hormonal
Ocupación	Actividad laboral o no laboral, remunerada o no remunerada que desempeña el sujeto de estudio	Ocupación declarada por cada sujeto	Nominal	Actividad Laboral Remunerada o no Remunerada

3.6 FUENTES Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos de este estudio (MAC utilizado, edad y ocupación) fueron obtenidos directamente en voz de las pacientes previo a la ejecución del TS, los cuáles se ingresaron en una tabla Excel considerando la edad, resultado de producción lagrimal y MAC utilizado, sumado a una observación por si este hace abandono del procedimiento.

3.7 PROCEDIMIENTOS Y ACTIVIDADES

El reclutamiento se realizó cuando la usuaria finalizó su atención con el (la) obstetra del programa Planificación Familiar. En primer lugar, el profesional luego de finalizar su atención, invitó a todas aquellas mujeres que cumplan con los criterios de inclusión para nuestra investigación, remarcando que es su decisión aceptar o no, ser partícipe de ésta, y su elección no influirá en ningún aspecto relacionado con la atención por la cual acude al centro. Además, se les explicó que el objetivo es medir su producción lagrimal mediante un test de cuantificación (TSA), el cual es prácticamente inocuo. Se les informó a su vez sobre el tiempo estimado a invertir en el procedimiento, así como para la toma de datos, explicitando que no necesitará revelar su información privada para ser incluida en la investigación.

Luego de la aceptación se envió a la usuaria a un box de atención previamente designado, el profesional obstetra informó sobre el método del anticonceptivo que está utilizando, y el nombre del fármaco, mediante una hoja de derivación. Posteriormente, se aplicó CI, donde se explicitan los riesgos y beneficios del examen. Si la paciente estaba de acuerdo se aplicó un cuestionario para saber si cumplía con los criterios de exclusión, y posteriormente, se explicó detalladamente el Test de Schirmer (Anexo N°3), el que finalmente fue aplicado por la TM co-guía Zahira Tapia.

Por último, se entregó un informe con su resultado (Anexo N°4) junto con las conclusiones de su examen e interpretación del mismo. Si este, tuvo un resultado que sea sugerente de patología (EOS), se entregaron consejos e indicaciones para los cuidados básicos que ayudarán a disminuir las molestias asociadas a la enfermedad, además la TMO supervisora sugirió que consulte a un médico general en el centro de salud al cual se encuentra inscrita, para ser derivada a la especialidad dentro de la red asistencial de salud, o en caso contrario, que consulte vía modalidad libre elección, de manera que pueda confirmar el diagnóstico que sugiere el resultado del examen previamente aplicado.

3.8 ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos fueron procesados mediante el software de análisis de datos SPSS. En primer lugar, se comparó la proporción de sujetos que tenían una disminución de la producción lagrimal como los que no, también se comparó por grupos de distintos rangos etarios, y por tipo de método anticonceptivo específico utilizado.

3.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto fue evaluado por el Comité Ético Científico de Investigación del Servicio de Salud Aconcagua, el informe fue enviado a evaluación el 7 de marzo de 2018 y su aprobación mediante carta de autorización (Anexo N°6) se estableció el 6 de julio de 2018.

3.9.1 Principio de Autonomía

En este proyecto, se veló por el respeto en cuanto a las decisiones que tomaron aquellas usuarias que decidieron o no ser parte de esta investigación, incluso si eso significa que dejarán de ser parte de la misma lo que no llevó a ninguna consecuencia negativa en cuanto a su asistencia al CESFAM.

Se le entregó a cada voluntaria un CI el cual fue explicado detenidamente para el total conocimiento del estudio junto a los beneficios y riesgos que tenga consigo, se priorizó el anonimato de cada usuaria asignando sólo un número de registro sin ocupar nombres, RUT ni información que no quiera ser revelada y junto con esto, la opción de retirarse en cualquier momento de la atención.

La ficha clínica solo fue manejada por el profesional de planificación familiar, el cual proporcionó exclusivamente la información necesaria para la investigación Además cada participante se le asignó un número de ficha.

3.9.2 Principio de no Maleficencia

En el proyecto se realizó el TS, un examen invasivo, pero prácticamente inocuo, en él se colocó un papel filtro estéril directamente en el párpado inferior de cada ojo de las pacientes, por lo que esto tenía el riesgo de provocar una irritación e hiperemia leve. Las molestias son mínimas ya que se realizó la variante Test de Schirmer con anestesia. El efecto de la gota anestésica tiene

una duración aproximada de 20 minutos, en donde la paciente sentirá inicialmente escozor de pequeña duración acompañado de un adormecimiento.

Otro riesgo previsto en la realización del examen, fue la posibilidad de lastimar el borde libre del párpado, debido a que se pueden producir cortes por el papel si es que el paciente mueve o cierra bruscamente los párpados, esto se evitó mediante una buena instrucción previa a la ejecución del examen.

3.9.3 Principio de Beneficencia

En cuanto a los beneficios directos de esta investigación a la población de estudio; se realizó un examen de cuantificación lagrimal (TSA), el cual entregó información valiosa respecto al estado ocular actual de las pacientes y ayudó a evidenciar la causa de posibles malestares oculares que puedan padecer algunas participantes del estudio, en los casos alterados.

Otro beneficio directo fue la detección de una sospecha de posible patología o daño ocular observado por la TM Zahira Tapia durante el proceso de examinación y con esto la prevención de eventuales consecuencias derivadas de la patología de ojo seco, como queratitis, infecciones, ulceraciones, etc

En adición a la evaluación de producción lagrimal, se entregó un boletín con información general sobre salud y cuidado oftalmológico (Anexo N°5).

3.9.4 Principio de Justicia

En este proyecto se incluyó a todas las personas que aceptaron participar de este y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Esto sin realizar discriminación alguna entre paciente y paciente, ya sea por condición socioeconómica, lugar de procedencia, nacionalidad, raza, etc. Tanto el procedimiento a realizar, como la evaluación estadística se llevaron a cabo de la misma manera para cada participante, así logrando equiparar tanto los riesgos como los beneficios, evitando así someter a riesgos extra o entregar beneficios adicionales por condiciones arbitrarias.

CAPÍTULO 4 . RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

La recolección de datos se extendió por un período de 4 meses (julio, agosto, septiembre y octubre de 2018). La afluencia de público a sus controles del CESFAM no fue la esperada por lo que el proyecto no logró la muestra propuesta inicialmente estableciéndose como un estudio exploratorio.

La muestra inicial quedó establecida en 144 mujeres, dividida en 2 grupos (MAC hormonales y no hormonales). El examen se realizó finalmente en un total de 49 mujeres, por lo tanto, 98 ojos. 5 sujetos fueron retirados de la muestra final luego de aplicar los criterios de exclusión. Se consideró cada ojo como un dato independiente en valor del análisis estadístico descriptivo. La muestra final evaluada se estableció en 88 ojos correspondiendo al 30,6% de la muestra inicial.

Del total de ojos estudiados, 34 (38,6%) fueron del grupo de usuarias de MAC sin hormonas y 54 (61,4%) del grupo con hormonas.

Las edades de los sujetos estudiados variaron de 19 a 44 años con una media de 25,2 años. El grupo etario más prevalente fue el de 18 a 24 años. (Figura 4.1).

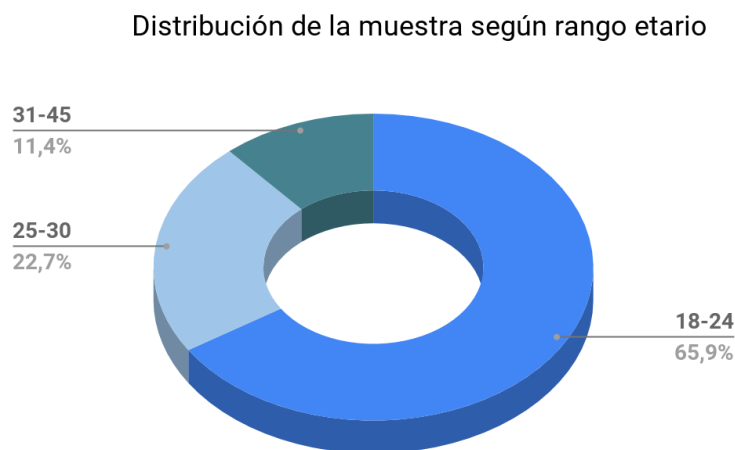


Figura 4-1. Distribución según rango etario

El tipo de MAC predominante en la muestra correspondió a los anticonceptivos de administración oral (45.5%), seguido de los anticonceptivos de barrera (27.3%). El tercer grupo en orden descendente fueron los anticonceptivos inyectables (11.4%). Los grupos restantes se componen de menos personas, AQ con 3 (6.8%) y PTC junto a DIUc con 2 cada uno (4.5%). Por último, no se evaluó a usuarias tanto de AVC como de DIUl. (Tabla 4.1)

Tabla 4-1. Distribución de la población según MAC

Tipo de MAC	N	%
Hormonales		
ACO	20	74
ACI	5	18.6
PTC	2	7.4
No Hormonales		
AB	12	70.6
AQ	3	17.6
DIUc	2	11.8
Total	44	

4.2 RESULTADOS GENERALES

En función de la investigación se definió que un TSA es positivo si la tira se humedece $<10\text{mm}$ y negativo si se humedece $\geq 10\text{mm}$. De la totalidad de TSA realizados en las usuarias, 64 (72.7%) resultaron negativos y 24 (27.3%) positivos. (Figura 4.2)

Distribución Según Resultados TSA

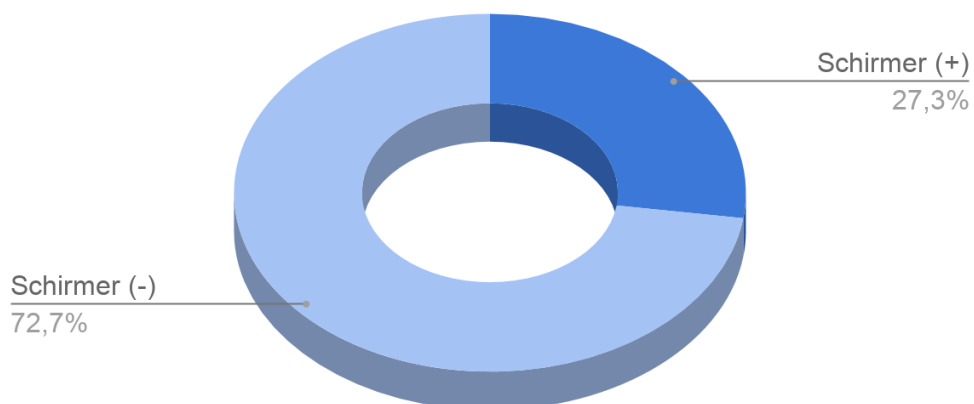


Figura 4-2 Distribución según resultados del Test de Schirmer

4.2.1 Resultados según tipo de MAC

El promedio de producción lagrimal para el grupo de usuarias de MAC hormonales fue de 16.9mm. Mientras que para el grupo de usuarias de MAC no hormonales fue de 17.1mm.

El valor máximo obtenido fue 35mm, tanto en MAC hormonales como en el grupo de los MAC no hormonales. El valor mínimo obtenido para el grupo de MAC hormonales fue de 2 mm y para los valores evidenciados en el grupo de MAC no hormonales fue de 4.

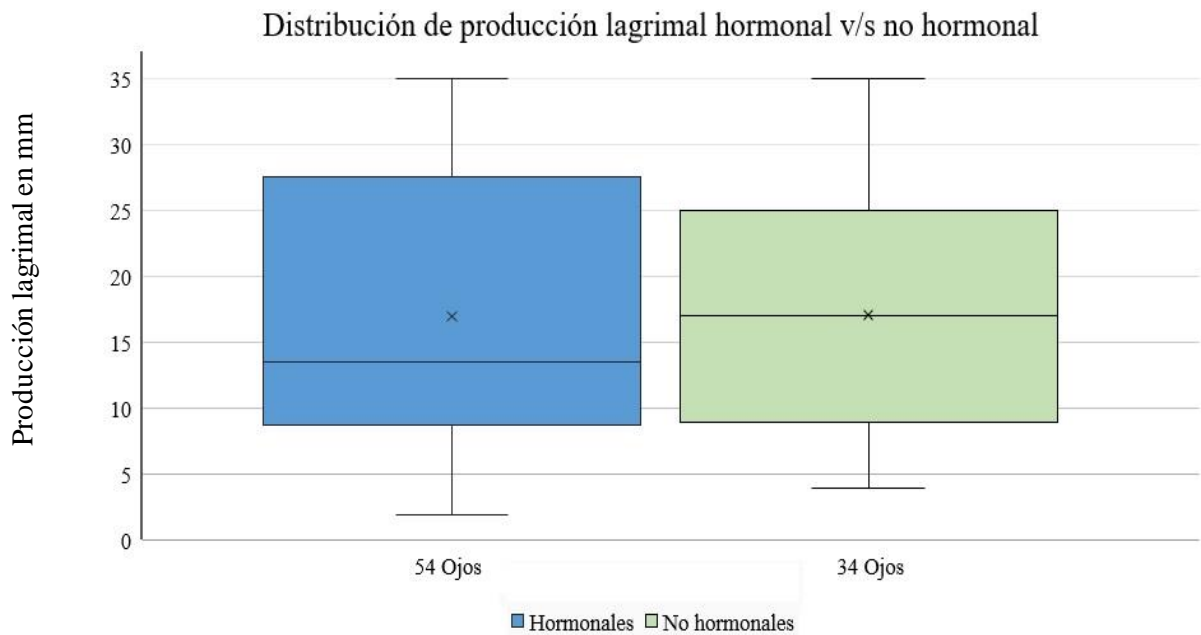


Figura 4-3 Distribución según tipo de MAC

4.2.2 Resultados según rango etario

El promedio de la producción lagrimal para el rango de 18 a 24 años se estableció en 17.3 mm, por su parte, el rango de 25 a 30 años promedió 16.7mm y el grupo de mayores de 30 años promedió 16.2 mm.

Los valores máximos obtenidos fueron de 35 mm para todos los rangos de edad.

Los valores mínimos que se obtuvieron para el rango etario de 18 a 24 años fueron de 2 mm al igual que en el rango de 25 a 30 años y para el rango de 31 a 45 años se obtuvieron mínimos de 4.

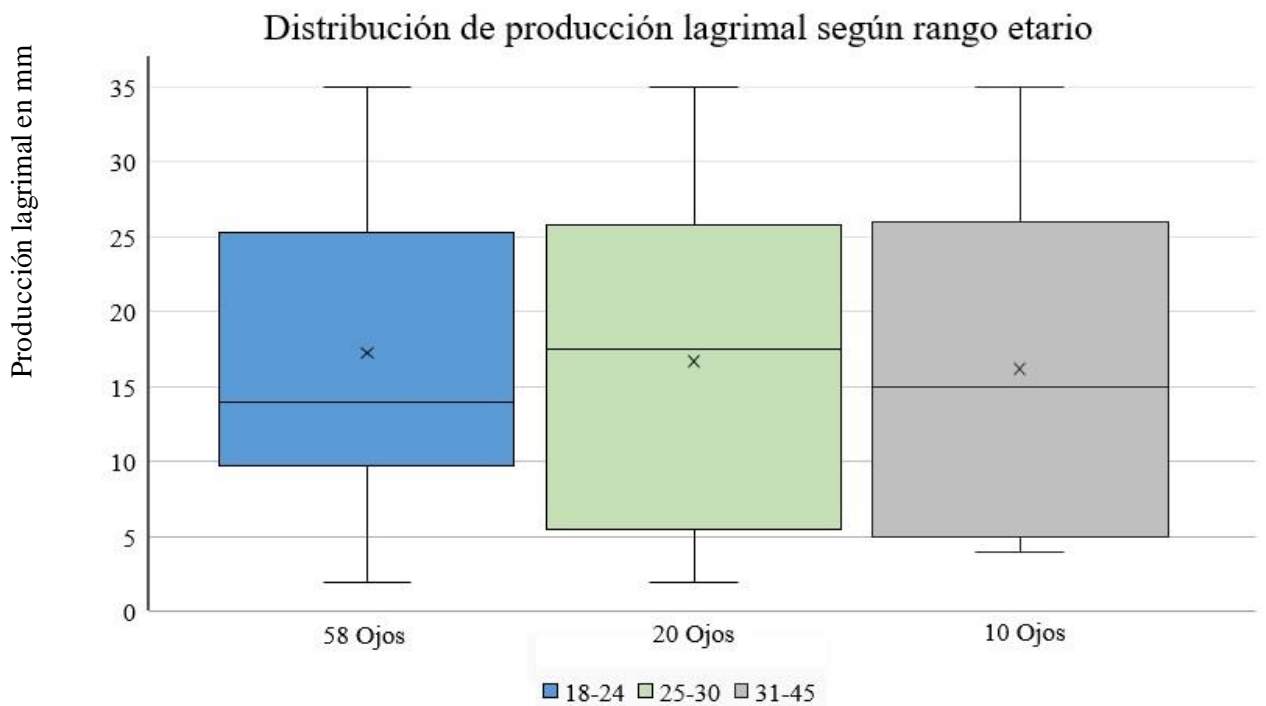


Figura 4-4 Distribución de la producción lagrimal por rango etario

4.2.3 Resultados según mecanismo de MAC

El promedio de producción lagrimal para en el grupo ACO fue de 16.6 mm, para el grupo ACI el promedio fue de 23.6 mm y para el grupo de MAC mecánico el promedio de producción lagrimal fue de 17.1.

Los valores máximos de producción lagrimal obtenidos fueron de 35 mm para todos los grupos. Los valores mínimos en el grupo usuario de ACO y ACI 2 mm, en los sujetos del grupo de MAC mecánicos fueron 4mm.

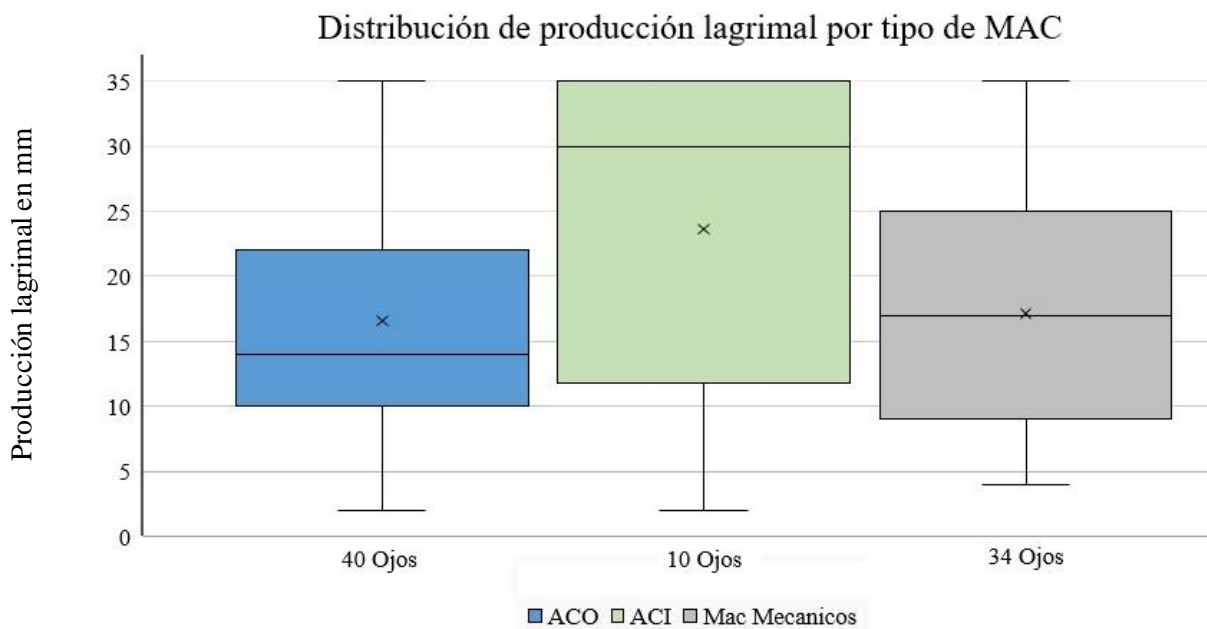


Figura 4-5 Distribución de producción lagrimal según tipo de MAC

CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio entregan evidencia respecto a un tema poco estudiado a nivel latinoamericano, la producción lagrimal y la relación que los MAC tienen con la superficie ocular. Esta investigación busca observar la posible influencia de los MAC en los niveles de producción lagrimal en Chile, con la finalidad de aumentar la evidencia científica en el campo de la dacriología en la población nacional. A nivel latinoamericano existen estudios comparables, pero la cantidad aún no permite lograr resultados representativos (160).

A nivel mundial los efectos adversos oftalmológicos de los anticonceptivos están poco estudiados y documentados, existe una investigación en Nigeria (161), la cual se concentró en MAC inyectables, en la cual no se encontró afectación clínicamente significativa en la película lagrimal. Otro estudio realizado en India (162) encontró que las mujeres usuarias de MAC orales poseían valores séricos disminuidos de andrógenos y junto a esto una secreción y estabilidad lagrimal disminuida.

Los valores normales del Test de Schirmer con anestesia se definieron en ≥ 10 (121), lo que asegura una producción basal de lágrima idónea para mantener la homeostasis de la superficie ocular. Los presentes resultados muestran que un 27% de las mujeres obtuvieron un TSA positivo lo que se condice con la prevalencia de la enfermedad del ojo seco (101) (102).

El estudio mostró que el promedio de producción lagrimal de mujeres usuarias de MAC hormonales es ligeramente menor que las mujeres que no los usan lo que coincide con el estudio realizado en India (162). En este caso pudo influir la diferencia del número de individuos en cada grupo.

La influencia de los andrógenos en las funciones oculares ha sido documentada y estudiada (137) (138), mostrando que la deficiencia de esta hormona puede ser una de las causas de la aparición de la EOS del tipo evaporativo, por una disfunción de la glándula de Meibomio (4). Por otra parte, se sabe que la cantidad de andrógenos en la mujer disminuye según va avanzando en edad (163), lo cual se condice con una tendencia observada en los datos obtenidos, en donde hay una disminución progresiva del promedio de producción lagrimal en cada rango etario. Sin embargo, el número de mujeres mayores de 30 años es reducido por lo cual estos resultados no son concluyentes.

Debido al uso de anticonceptivos, se limita la disponibilidad de receptores para hormonas andrógenas, las cuales cumplen la función de estimular la producción de los componentes acuosos, lipídicos y mucínicos de la película lagrimal. Este fenómeno se aprecia en mayor medida en pacientes cuyo método anticonceptivo utiliza más de una hormona (estrógeno y progesterona), en contraste a los que utilizan solo una (164). Los resultados del estudio sugieren que los ojos bajo tratamiento de MAC hormonales tienen un promedio de producción lagrimal menor a los del grupo no hormonal, sin embargo, se observa una mayor prevalencia de EOS en el grupo de pacientes que utilizan MAC no hormonales, esto podría deberse a la variabilidad de resultados en éstos últimos.

Según cifras del INJUV, el 31,3% de los jóvenes usaron como método anticonceptivo las pastillas combinadas orales en su última relación sexual, lo cual nos muestra el alto consumo de los métodos hormonales como método anticonceptivo. Dado que este estudio muestra una tendencia de disminución de la producción lagrimal, debido al consumo de MAC hormonales, se sugiere un posible efecto secundario importante, tanto en sí mismo, como con la cantidad de personas que pudiera afectar. Además, es relevante destacar que, en el primer grupo se encontró un 25% de mujeres con Schirmer positivo con valores de EOS moderado a severo.

El desarrollo del estudio se vio limitado por el poco número de muestras recolectadas, esto debido a la poca afluencia de público a sus controles de planificación familiar en el CESFAM, además, solo hubo evaluación cuantitativa del componente acuoso de la producción lagrimal. Sería interesante continuar la línea de este estudio, para así evaluar una mayor cantidad de mujeres, así como también agregar otros datos importantes para la evaluación de la película lagrimal, como un test de BUT o de osmolaridad.

CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES

De los resultados preliminares de este estudio se desprende que el promedio de producción lagrimal en mujeres que utilizan métodos anticonceptivos hormonales es de 16.9 mm, mientras que, en las usuarias de métodos anticonceptivos no hormonales el promedio de producción lagrimal fue 17.1 mm.

Asimismo, se pudo observar que las mujeres usuarias de métodos anticonceptivos hormonales muestran una tendencia de disminución de producción lagrimal comparada con mujeres que utilizan métodos anticonceptivos no hormonales.

Por otra parte, los promedios de producción lagrimal de acuerdo a tres rangos etarios. Entre los 18 y 24 años se obtuvo un promedio de 17.3 mm, mientras que para las edades comprendidas entre 25 y 30 años fue de 16.7 mm y para el grupo de 31 a 45 años fue de 16.2 mm, por lo que, se observa una disminución de estos conforme va avanzando en edad.

En cuanto a los tipos de métodos anticonceptivos, el promedio de producción lagrimal para los de ingesta oral fue de 16.6 mm, mientras que para los anticonceptivos inyectables se obtuvo un promedio de 23.6 mm y para el grupo de métodos anticonceptivos de acción mecánica fue de 17.1 mm.

CAPÍTULO 7 BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Fernández C, Dides C, Soto E. MilesChile. [Online].; 2017. Acceso 28 de Febrero de 2018. Disponible en: <http://mileschile.cl/wp-content/uploads/2017/04/Informe-DDSSRR-2016-Cap%C3%ADtulo-III.pdf>.
2. Noé G. Sitio web del Instituto Chileno de Medicina Reproductiva. [Online].; 2011. Acceso 28 de Febrero de 2018. Disponible en: https://www.icmer.org/documentos/anticoncepcion/anticoncepcion_hombres-12-07-2011.pdf.
3. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krener KL, Cermak JM, et al. Androgen influence on the meibomian gland. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 3732-3742.
4. Sullivan DA, Yamagami H, Liu M, Steagall RJ, Schirra F, Suzuki T, et al. Sex steroids, the meibomian gland and evaporative dry eye. *Advances in experimental medicine and biology*. : p. 389-399.
5. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Impact of androgen deficiency on the lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Advances in experimental medicine and biology*. : p. 449-458.
6. Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. : p. 146-153.
7. Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, Richards SM. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Molecular Vision*. : p. 1553-1572.
8. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *The Ocular Surface*. : p. 284-333.
9. Obata H. Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland. *Cornea*. : p. 82-89.
10. Whitnall SE. *The Anatomy Of The Human Orbit And Accesory Organs Of Vision*. Segunda

- ed. Milford H, editor. Londres: Oxford University Press; 1932.
11. Conrady CD, Joos ZP, Patel BC. Hindawi Publishing Corporation. [Online]; 2016. Acceso 20 de Marzode 2018. Disponible en:
<https://www.hindawi.com/journals/joph/2016/7542929/>.
 12. Animated Dissection of Anatomy for Medicine. MedlinePlus. [Online]; 2011. Acceso 31 de Octubrede 2018. Disponible en:
https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19671.htm.
 13. Sen DK, Sarin GS. Immnoglobulin concentrations in human tears in ocular diseases. *British Journal of Ophthalmology*. : p. 297-300.
 14. Qu XD, Lehrer RI. Secretory phospholipase A2 is the principal bactericide for staphylococci and other gram-positive bacteria in human tears. *Infection and Immunity*. : p. 2791-2797.
 15. Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Experimental Eye Research*. : p. 379-388.
 16. Walcott B. The Lacrimal Gland and Its Veil of Tears. *News in Physiological Sciences*. : p. 97-193.
 17. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Progress in Retinal and Eye Research*. : p. 113-129.
 18. Yoshino K, Garg R, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Production and secretion of transforming growth factor beta (TGF-beta) by the human lacrimal gland. *Current Eye Research*. : p. 615-624.
 19. Li Q, Weng J, Mohan RR, Bennett GL, Schwall R, Wang ZF, et al. Hepatocyte growth factor and hepatocyte growth factor receptor in the lacrimal gland, tears, and cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 727-739.
 20. Wilson SE, Liang Q, Kim WJ. Lacrimal gland HGF, KGF, EGF mRNA levels increase after corneal epithelial wounding. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 2185-2190.
 21. Bryant-Hudson K, Conrady CD, Carr DJ. Type I Interferon and Lymphangiogenesis in the HSV-1 Infected Cornea - Are they Beneficial to the host? *Progress in Retinal and Eye*

- Research. : p. 281-291.
22. Conrady CD, Zheng M, Stone DU, Carr DJ. CD8+ T Cells Suppress Viral Replication in the Cornea but Contribute to VEGF-C Induced Lymphatic Vessel Genesis. *Journal of Immunology.* : p. 425-432.
 23. Pfister RR, Renner ME. The corneal and conjunctival surface in vitamin A deficiency: a scanning electron microscopy study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* : p. 874-883.
 24. Zhang Y, Liu Z, Chen X, Zhang S, Yu D, Li C. The effect of oculotec gel on the conjunctival goblet cells of rat after corneal transplantation. *Yan Ke Xue Bao.* : p. 229-232.
 25. Rao V, Friend J, Thoft RA, Underwood BA, Reddy PR. Conjunctival goblet cells and mitotic rate in children with retinol deficiency and measles. *Archives of Ophthalmology.* : p. 378-380.
 26. Lange AP, Moloney G, Sheldon CA, Sasaki S, Holland SP. Bilateral Corneal Ulceration Caused by Vitamin A Deficiency in Eosinophilic Gastroenteropathy. *Case Reports in Ophthalmology.* : p. 302-306.
 27. Sullivan DA, Allansmith MR. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: androgen modulation of IgA levels in tears of rats. *Journal of Immunology.* : p. 2978-2982.
 28. Sullivan DA, Bloch KJ, Allansmith MR. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: androgen control of secretory component production by the rat exorbital gland. *Journal of Immunology.* : p. 239-246.
 29. Cavallero C, Ofner P. Relative effectiveness of various steroids in an androgen assay using the exorbital lacrimal gland of the castrated rat. II. C 19-steroids of the 5-alpha-androstane series. *European Journal of Endocrinology.* : p. 131-135.
 30. Krawczuk-Hermanowiczowa O. Effect of sex glands on the lacrimal apparatus. II. Changes in the lacrimal apparatus of rats after castration. *Klinika Oczna.* : p. 15-17.
 31. Cornell-Bell AH, Sullivan DA, Allansmith MR. Gender-related differences in the morphology of the lacrimal gland. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* : p. 1170-1175.

32. Obata H. Anatomy and histopathology of human meibomian gland. *Cornea*. : p. 70-74.
33. Knop N, Knop E. Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the meibomian glands. *Ophthalmology*. : p. 872-883.
34. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 1938-1978.
35. Jester JV, Nicolaidis N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 537-547.
36. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The international Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 2006-2049.
37. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology*. : p. 347-351.
38. Butovich IA. The Meibomian puzzle: combining pieces together. *Progress in Retinal and Eye Research*. : p. 483-498.
39. Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 1818-1827.
40. Jordan DR, Anderson RB, Mamalis N. Accessory lacrimal glands. *Ophthalmic Surgery*. : p. 146-147.
41. Lemp A, Marquardt R. *The Dry Eye: A Comprehensive Guide*. Primera ed. Berlín: Springer Science+Business Media; 2013.
42. Schrader S, Wedel T, Kremling C, Lagua H, Geerling G. Amniotic membrane as a carrier for lacrimal gland acinar cells. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. : p. 1699-1704.
43. Nelson JD. A clinician looks at the tear film. En Sullivan DA, Dartt DA, Meneray MA, editores. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2*. Boston: Springer; 1998. p. 1-9.

44. Dilly PN. Structure and Function of the Tear Film. En Sullivan DA, editor. Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes. Boston: Springer; 1994. p. 239-247.
45. Jumblatt MM, McKenzie RW, Steele PS, Emberts CG, Jumblatt JE. MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva. *Cornea*. : p. 41-45.
46. Goodman RL. Orbit, eyelids, and ocular adnexa. En Goodman RL, editor. *Ophtho Notes: The Essential Guide*. New York: Thieme; 2003. p. 36.
47. Duke-Elder S, Wybar KC. The lacrimal glands. En Kimpton H, editor. *System of Ophthalmology*. Vol. II. The Anatomy of the Visual System. Londres; 1961. p. 526-527; 562-568.
48. Smith KR, Thiboutot DM. Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *Journal of Lipid Research*. : p. 271-281.
49. Stoeckelhuber M, Stoeckelhuber BM, Welsch U. Human glands of Moll: histochemical and ultrastructural characterization of the glands of Moll in the human eyelid. *Journal of Investigative Dermatology*. : p. 28-36.
50. Perez-Vilar J, Hill RL. The structure and assembly of secreted mucins. *Journal of Biological Chemistry*. : p. 31751-31754.
51. Doughty MJ. Goblet cells of the normal human bulbar conjunctiva and their assessment by impression cytology sampling. *The Ocular Surface*. : p. 149-169.
52. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *The Archives of Ophthalmology*. : p. 1049-1051.
53. Govindarajan B, Gipson IK. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. *Experimental Eye Research*. : p. 655-663.
54. TRB Chemedica International. trbchemedica. [Online] Acceso 7 de Noviembre de 2018. Disponible en: <https://vismed.trbchemedica.co.uk/business-professionals/understanding-the-tear-film/the-secretory-system>.
55. American Academy of Ophthalmology. *Orbits, Eyelids and Lacrimal System* Torgerson K, Collins B, Ruiz N, editores. San Francisco; 2017.
56. Kanski JJ, Bowling B. *Oftalmología clínica*. Séptima ed.: Elsevier; 2012.
57. Gralapp C. *Ento Key*. [Online]; 2017. Acceso 25 de Julio de 2018. Disponible en:

<https://entokey.com/anatomy-development-and-physiology-of-the-lacrimal-secretory-and-drainage-systems/>.

58. Garg A, Sheppard JD, Donnenfeld ED, Meyer D, Mehta CK. Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. Diagnóstico y tratamiento en Xerodacriología. Segunda ed. Malaga: Médica Panamericana; 2008.
59. Mayorga MT. Película lagrimal: estructura y funciones. Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular. 2008; 11(121-131).
60. Karsten E, Watson SL, Foster LJ. Diversity of microbial species implicated in keratitis: a review. The Open Ophthalmology Journal. : p. 110-124.
61. 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. : p. 2418-2423.
62. Georgiev GA, Yokoi N, Ivanova S, Tonchev V, Nencheva Y, Krastev R. Surface relaxations as a tool to distinguish the dynamic interfacial properties of films formed by normal and diseased meibomian lipids. Soft Matter. : p. 5579-5588.
63. Fatt I, Weissman BA. Physiology of the eye: an introduction to the vegetative functions. Segunda ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1992.
64. Berman ER. Biochemistry of the eye New York: Plenum Press; 1991.
65. Warwick R. Eugene Wolff's anatomy of the eye and orbit. Septima ed. Londres: HK Lewis and CO; 1976.
66. Forrester JU, McMenamin PG, Roberts F. The eye: basic sciences in practice. Tercera ed. Londres: Saunders-Elsevier; 2008.
67. Dartt DA. Interaction of EGF family growth factors and neurotransmitters in regulating lacrimal gland secretion. Experimental Eye Research. : p. 337-345.
68. Tiffany JM. Physiological functions of the meibomian glands. Progress in Retinal and Eye Research. : p. 47-74.
69. McCulley JP, Shine WE. The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. Experimental Eye Research. : p. 361-365.
70. Ramamoorthy P, Nichols JJ. Mucins in contact lens wear and dry eye conditions. Optometry

- and Vision Science. : p. 631-642.
71. Spurr-Michaud S, Argueso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. *Experimental Eye Research.* : p. 939-950.
 72. de Souza GA, Godoy LM, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biology.* : p. R72.
 73. Gachon AM, Verrelle P, Betail G, Dastugue B. Immunological and electrophoretic studies of human tear proteins. *Experimental Eye Research.* : p. 539-553.
 74. Janssen PT, van Bjsterveld OP. Origin and biosynthesis of human tear fluid proteins. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* : p. 623-630.
 75. Green-Church K, Nichols KK, Pitsch RL, Ham BM, Perez R, Nichols JJ. Comparison of proteomic methods for tear profiling. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* : p. 3535.
 76. Voet DJ, Voet JG, Pratt CW. Principles of biochemistry. Tercera ed. Nueva Jersey: John Wiley and Sons; 2008.
 77. Whitehart DR. Biochemistry of the eye. Segunda ed. Filadelfia: Butterworth-Heinemann; 2003.
 78. Phillips AJ, Stone J. Contact lenses. Tercera ed. Londres: Buterworths; 1989.
 79. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochemical Journal.* : p. 1-14.
 80. Holzfeind P, Merschak P, Dieplinger H, Redl B. The human lacrimal gland synthesizes apolipoprotein D mRNA in addition to tear prealbumin mRNA, both species encoding members of the lipocalin family. *Experimental Eye Research.* : p. 495-500.
 81. Coyle PK, Sibony PA, Johnson C. Electrophoresis combined with immunologic identification of human tear proteins. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* : p. 1872-1878.
 82. Sack RA, Conradi L, Krumholz D, Beaton A, Sathe S, Morris C. Membrane array characterization of 80 chemokines, cytokines, and growth factors in open- and closed-eye tears: angiogenin and other defense system constituents. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* : p. 1228-1238.

83. Li S, Sack R, Vijmasi T, Sathe S, Beaton A, Quigley D, et al. Antibody Protein Array Analysis of the Tear Film Cytokines. *Optometry and Vision Science*. : p. 653-660.
84. Rohini G, Murugeswari P, Prajna NV, Lalitha P, Muthukkaruppan V. Matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9) and the tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, TIMP-2) in patients with fungal keratitis. *Cornea*. : p. 207-211.
85. Lydyard P, Whelan A, Fanger M. *Immunology*. Segunda ed. Abingdon: Taylor and Francis; 2007.
86. Litman GW, Rast JP, Shambolt MJ, Haire RN, Hulst M, Roess W, et al. Phylogenetic diversification of immunoglobulin genes and the antibody repertoire. *Molecular Biology and Evolution*. : p. 60-72.
87. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and Function of Immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. : p. S41-S52.
88. Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, Boschero AC, Saad MJ, Velloso LA. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-1 receptor on the human ocular surface. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 963-967.
89. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Experimental Eye Research*. : p. 347-360.
90. Butovich IA. On the lipid composition of human meibum and tears: comparative analysis of nonpolar lipids. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 3779-3789.
91. Green-Church KB, Zeigler C, Nichols JJ, Nichols KK. Identification and analysis of polar and non-polar lipids from meibomian gland secretions using electrospray ionization mass spectrometry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 4421.
92. Nichols KK, Ham BM, Nichols JJ, Ziegler C, Green-Church KB. Identification of fatty acids and fatty acid amides in human meibomian gland secretions. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 34-39.
93. Gendler SJ, Spicer AP. Epithelial mucin genes. *Annual Review of Physiology*. : p. 607-634.
94. McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 703-708.

95. Argueso P, Gipson IK. Epithelial mucins of the ocular surface: structure, biosynthesis and function. *Experimental Eye Research.* : p. 281-289.
96. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, Argueso P, Gipson IK. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Investigative Ophthalmology.* : p. 114-122.
97. Perez BH, Gipson IK. Focus on molecules: human mucin MUC16. *Experimental Eye Research.* : p. 400-401.
98. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *The Contact Lens Association of Ophthalmologists journal.* : p. 221-232.
99. Dry Eye Workshop. The definition and classification of dry eye disease: report and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *The Ocular Surface.* : p. 75-92.
100. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface.* : p. 276-283.
101. 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.* : p. 2361-2367.
102. Um SB, Kim NH, Lee HK, Song JS, Kim HC. Spatial epidemiology of dry eye disease: findings from South Korea. *International Journal of Health Geographics.* : p. 13-31.
103. Uchino M, Dogru M, Ichino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T, et al. Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *American Journal of Ophthalmology.* : p. 925-929.
104. Zhang Y, Chen H, Wu X. Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among senior high school students in a county of Shandong Province, China. *Ophthalmic Epidemiology.* : p. 226-230.
105. Uchino M, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T, et al. Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *American Journal of Ophthalmology.* : p. 925-929.
106. Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing

- Eye Study. *Eye*. : p. 688-693.
107. Tian YJ, Liu Y, Zou HD, Jiang YJ, Liang XQ, Sheng MJ, et al. Epidemiologic study of dry eye in populations equal or over 20 years old in Jiangning District of Shanghai. *Chinese journal of ophthalmology*. : p. 486-491.
108. Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmologica*. : p. 865-880.
109. Elliott M, Fandrich H, Simpson T, Fonn D. Analysis of the repeatability of tear break-up time measurement techniques on asymptomatic subjects before, during and after contact lens wear. *Contact Lens & Anterior Eye*. : p. 98-103.
110. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Current Eye Research*. : p. 9-12.
111. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea*. : p. 38-56.
112. Montague C. Eye Rounds. [Online]; 2015. Acceso 20 de Julio de 2018. Disponible en: <https://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas/pages/TBUT/index.htm>.
113. Schirmer O. Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfuhr. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. : p. 197-291.
114. Serin D, Karsloglu S, Kyan A, Alagoz G. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea*. : p. 903-906.
115. Bitton E, Wittich W. Influence of eye position on the Schirmer tear test. *Contact Lens & Anterior Eye*. : p. 257-261.
116. Karampatakis V, Karamitsos A, Skriapa A, Pasiadis G. Comparison between normal values of 2- and 5-minute Schirmer test without anesthesia. *Cornea*. : p. 497-501.
117. Tsubota K, Kaido M, Yagi Y, Fujihara T, Shimmura S. Diseases associated with ocular surface abnormalities: the importance of reflex tearing. *British Journal of Ophthalmology*. : p. 89-91.
118. Doughman DJ. The preocular tear film and dry eye syndromes. *International Ophthalmology Clinics*. : p. 199-217.

119. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. : p. 637-647.
120. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Archives of Ophthalmology*. : p. 10-14.
121. Jones LT. The lacrimal secretory system and its treatment. *American Journal of Ophthalmology*. : p. 47-60.
122. Bethke W. Review of Ophthalmology. [Online]; 2015. Acceso 7 de Agosto de 2018. Disponible en: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/lose-the-pain-but-keep-the-gain>.
123. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*. : p. 272-285.
124. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. : p. 640-650.
125. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose Bengal staining. *Ophthalmology*. : p. 605-617.
126. Cunningham D, Whitley W. Review of Optometry. [Online]; 2016. Acceso 7 de Agosto de 2018. Disponible en: <https://www.reviewofoptometry.com/article/the-how-and-why-of-diagnosing-dry-eye>.
127. Norn MD. Vital staining of the cornea and conjunctiva; with a mixture of fluorescein and rose bengal. *American Journal of Ophthalmology*. : p. 1078-1080.
128. Abelson B, Ingerman A. The Dye-namics of Dry-Eye Diagnosis. Review of *Ophthalmology*..
129. Adame M. Optometría Mariel Adame. [Online]; 2013. Acceso 12 de Agosto de 2018. Disponible en: <http://marieoptometria.blogspot.com/2013/11/tincion-con-rosa-de-bengala.html>.
130. Clode SA. Teratogenicity and empyrototoxicity study of Green S in rats. *Food and Chemical Toxicology*. : p. 995-997.
131. Moorhouse SR, Creasy DM, Gaunt IF. Three generation toxicity study of rats ingesting

- Green S in the diet.. *Food and Chemical Toxicology.* : p. 985-993.
132. Brantom PG, Creasy DM, Gaunt IF. Long-term toxicity study of Green S in mice. *Food and Chemical Toxicology.* : p. 977-983.
133. Norn MS. Lissamine Green: vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmologica.* : p. 483-491.
134. Manning FJ, Wehrly SR, Foulks GN. Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus Rose Bengal. *Ophthalmology.* : p. 1953-1957.
135. Critser B. Eye Rounds. [Online]; 2016. Acceso 18 de Agosto de 2018. Disponible en: <http://webeye.opth.uio.wa.edu/eyeforum/atlas/pages/lg-staining/index.htm>.
136. Azzarolo AM, Bjerum K, Maves CA, Becker L, Wood RL, Mircheff AK, et al. Hypophysectomy-induced regression of female rat lacrimal glands: partial restoration and maintenance by dihydrotestosterone and prolactin. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* : p. 216-226.
137. Truong S, Cole N, Stapleton F, Golebiowski B. Sex hormones and the dry eye. *Clinical and Experimental Optometry.* : p. 324-336.
138. Ranganathan V, De PK. Androgens and estrogens markedly inhibit expression of a 20-kDa major protein in hamster exorbital lacrimal gland. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* : p. 412-417.
139. Sullivan DA, Rocha EM, Ullman MD, Krenzer KL, Gao J, Toda I, et al. Androgen regulation of the meibomian gland. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* : p. 327-331.
140. Sullivan DA, Bélanger A, Cermak JM, Bérubé R, Papas AS, Sullivan RM, et al. Are women with Sjögren syndrome androgen deficient? *The Journal of Rheumatology.* : p. 2413-2419.
141. Labrie F. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. *Progress in Brain Research.* : p. 97-148.
142. Guillon M, Maissa C. Tear Film Evaporation - Effect of Age and Gender. *Contact Lens & Anterior Eye.* : p. 171-175.
143. Susarla R, Taylor AE, Southworth S, Sreekantam S, Williams GP, Philips I, et al. Analysis of steroid metabolites using liquid chromatography with tandem mass spectrometry in

- biological fluids of healthy eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. : p. 3145.
144. Gligorijevic J, Kristic M, Babic G. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the human lacrimal gland. *Archives of Biological Sciences*. : p. 319-324.
145. Mostafa S, Seamon V, Azzarolo AM. Influence of sex hormones and genetic predisposition in Sjögren's syndrome: A new clue to the immunopathogenesis of dry eye disease. *Experimental Eye Research*. : p. 88-97.
146. Azzarolo AM, Eihausen H, Schechter J. Estrogen prevention of lacrimal gland cell death and lymphocytic infiltration. *Experimental Eye Research*. : p. 347-354.
147. Rahimi DR, Suzuki T, Richards SM, Jakobiec FA, Zakka FR, Barabino S, et al. Does estrogen deficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous-deficient dry eye in mice? *Experimental Eye Research*. : p. 153-160.
148. Suzuki T, Sullivan BD, Liu M, Schirra F, Richards SM, Yamagami H, et al. Estrogen and progesterone effects on the morphology of the mouse meibomian gland. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. : p. 483-488.
149. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews*..
150. Azzi L, El-Alfy M, Labrie F. Gender differences and effects of sex steroids and dehydroepiandrosterone on androgen and oestrogen alpha receptors in mouse sebaceous glands. *British Journal of Dermatology*. : p. 21-27.
151. Sansone-Bazzano G, Reisner RM, Bazzano G. A Possible Mechanism of Action of Estrogen at the Cellular Level in a Model Sebaceous. *Journal of Investigative Dermatology*. : p. 299-304.
152. Gagliano C, Caruso S, Napolitano G, Malaguarnera G, Cicinelli MV, Amato R, et al. Low levels of 17- β -oestradiol, oestrone and testosterone correlate with severe evaporative dysfunctional tear syndrome in postmenopausal women: a case-control study. *British Journal of Ophthalmology*. : p. 371-376.
153. Golebiowski B, Badarudin N, Eden J, Hampel U, Stapleton F. Does endogenous serum oestrogen play a role in Meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry

- eye. *British Journal of Ophthalmology*. : p. 218-222.
154. Riss B, Binder S, Riss P, Kemeter P. Corneal sensitivity during the menstrual cycle. *British Journal of Ophthalmology*. : p. 123-126.
155. Millodot M. Effect of soft lenses on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmologica*. : p. 603-605.
156. Vavilis D, Maloutas S, Nasioutziki M, Boni E, Bontis J. Conjunctiva is an estrogen-sensitive epithelium. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. : p. 799-802.
157. Africander D, Verhoog N, Hapgood JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids*. : p. 636-652.
158. Findlay JK, Liew SH, Simpson ER, Korach K S. Estrogen signaling in the regulation of female reproductive functions. *Handbook of Experimental Pharmacology*. : p. 29-35.
159. Stapleton F, Alves M, Bunya V, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*. : p. 334-365.
160. Martinez J, Galor A, Ramos-Betancourt N, Lisker-Cervantes A, Beltrán F, Ozorno-Zárate J, et al. Frequency and risk factors associated with dry eye in patients attending a tertiary care ophthalmology center in Mexico City. *Clinical Ophthalmology*. : p. 1335-1342.
161. Kemdinum F, Osita M, Oyem C. Tear secretion and tear stability of women on hormonal contraceptives. *Journal of Optometry*. : p. 45-50.
162. Sharma A, Porwal S, Tyagi M. Effect of oral contraceptives on tear film in reproductive age group women. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*..
163. Davison S, Bell R, Donath S, Montalto J, Davis S. Androgen Levels in Adult Females: Changes with Age, Menopause, and Oophorectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. : p. 3847–3853.
164. Sayed M, Ghafar M, Sayed A. Effect of hormonal contraception on lacrimal gland function. *International Eye Science*..

CAPÍTULO 8 ANEXOS

ANEXO N°1 Consentimiento Informado

MINISTERIO DE SALUD
SERVICIO DE SALUD ACONCAGUA
COMITE ETICA CIENTIFICA/

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del Estudio: Determinación de la producción lagrimal en mujeres que utilizan métodos anticonceptivos hormonales y no hormonales en CESFAM San Felipe El Real mediante test de cuantificación lagrimal de Schirmer II

Investigador Responsable: Michael Muñoz Padilla

Unidad Ejecutante: Tecnología Médica UVSF

El propósito de este documento es entregarle toda la información necesaria para que Ud. pueda decidir libremente si desea participar en la investigación que se le ha explicado verbalmente, y que a continuación se describe en forma resumida:

Resumen del proyecto:

El proyecto consiste en realizar una comparación entre medidas de cantidad lagrimal producida, mediante el Test de Schirmer II en mujeres usuarias de métodos anticonceptivos.

El Test de Schirmer II consiste en la aplicación de gotas anestésicas en ambos ojos para evitar las posibles molestias que el test ocasiona. Luego de esto se colocará un pequeño papel filtro en su párpado inferior, los cuales pasados 5 minutos, se le retirarán y se procederá a medir la cantidad de lágrima producida.

Durante la realización del examen existe una mínima posibilidad de presentar molestias que se evidencian en dolor o ardor ocular y ojo rojo durante el examen o máximo unas 24 horas después de la prueba, las cuales de ocurrir tienen una corta duración y ninguna consecuencia que afecte su salud visual. En caso de que estos síntomas se prolonguen en duración e intensidad, se recomienda asistir a un profesional o contactar al investigador principal del estudio, cuyo número se encuentra al final de este documento.

El objetivo del estudio es medir y comparar la producción lagrimal entre mujeres usuarias de distintos tipos de métodos anticonceptivos y determinar si existen diferencias y/o variaciones que pudiesen estar inducidas por estos métodos.

La duración del procedimiento completo será de 5 a 10 minutos aproximadamente y, es completamente gratuito para usted.

El procedimiento completo será realizado y supervisado por la Tecnólogo Médico en Oftalmología Zahira Tapia. A quién puede realizar más consultas, si las tuviese antes, durante y una vez terminado el examen.

USTED PUEDE ABANDONAR EL ESTUDIO EN EL MOMENTO QUE DESEE lo que no repercutirá en futuras atenciones en el CESFAM.

Su identidad no será publicada ni antes ni después del estudio, se le asignará un número de ficha. Los resultados se le entregarán luego de finalizar las mediciones en donde usted recibirá:

1. La sospecha de que usted padece de Síndrome de Ojo Seco o no
2. Consejos para disminuir las molestias asociadas al Ojo Seco

Al respecto, expongo que:

He sido informada sobre el estudio a desarrollar y las eventuales molestias, incomodidades y ocasionales riesgos que la realización del procedimiento implica.

Mi decisión sobre participar en la investigación es totalmente voluntaria, si no deseo participar en ella, puedo abandonar cuando yo desee.

Tengo conocimiento que mi información personal es confidencial y no será divulgada ni publicada en ningún lugar antes y después de participar de la investigación.

Si tiene preguntas acerca de esta investigación puede contactar a Sr. Michael Muñoz Padilla Investigador Responsable del estudio, al teléfono +56982861924.

FIRMAS

ANEXO N°3 Protocolo Test De Schirmer

Test de Schirmer

Este examen es uno de los más utilizados en la clínica oftalmológica para determinar la capacidad del ojo del paciente de mantenerse húmedo. Específicamente, corresponde a una evaluación cuantitativa de la producción lagrimal en un periodo de tiempo establecido.

Este procedimiento no está limitado a un grupo de pacientes en específico, ya que las alteraciones lagrimales se dan en todo tipo de pacientes, independientemente de la edad, sexo o raza que estos tengan.

Existen dos versiones principales de este test.

- Test de Schirmer I: Realizada sin anestesia con el objetivo de medir la producción lagrimal total (basal + refleja)
- Test de Schirmer II: Realizada con anestesia tópica + estimulación de reflejo nasolagrimal (En este caso, por convención de los autores, se eliminó la estimulación refleja de producción lagrimal para aislar solo la producción basal)

Los materiales requeridos para el examen son los siguientes.

- Papel filtro milimetrado
- Un reloj o temporizador
- Anestesia tópica

Procedimiento

1. Aplicación de anestésica tópica.
2. Luego de eliminar el exceso de lágrima refleja producida por la instilación de la gota anestésica, se ubica el papel filtro en el tercio externo del párpado inferior del paciente para evitar realizar algún tipo de daño corneal.
3. Se le solicita al paciente cerrar los ojos de manera suave y mantenerlos quietos.
4. El papel filtro se humedecerá progresivamente.
5. Luego de 5 minutos, el papel filtro se retira del ojo del paciente.
6. Se anota la medición de la zona humedecida del papel

Los exámenes fueron realizados en una habitación con temperatura entre 17° y 18 °

Resultados. Normalidad TS II >10mm

ANEXO N°4 Formulario de resultado

Tecnología Médica mención Oftalmología - Campus San Felipe



Test de cuantificación lagrimal (Schirmer)

Nombre:

Con Anestésico

OD

mm

Valores referencia:

Con Anestésico : >10 mm

Normal

Observaciones:

Firma Responsable

ANEXO N°5 Boletín de información para el paciente

Ojo Seco



Es una alteración que se produce en la superficie de la córnea y la conjuntiva por falta de lágrima o porque ésta es de mala calidad. Como consecuencia, la superficie del ojo no está bien lubricada, lo que puede dar origen a molestias oculares, problemas visuales y lesiones en la córnea y la conjuntiva

- Muchas de las personas que lo padecen aseguran que es como tener una especie de arenilla en el ojo
- Visión borrosa
- Ojos sensibles a la luz
- Sensación de fatiga en los párpados, especialmente al final del día o después de un periodo prolongado de lectura
- Lagrimeo continuo: aunque pueda resultar paradójico, nuestro organismo se protege de esta sequedad inundando el ojo con lágrimas de baja calidad



Consulte a su especialista de la visión

Javier Díaz Erick Sanhueza
Tecnología Médica Oftalmología
Universidad De Valparaíso

<https://www.normon.es/articulo-blog/consejos-para-aliviar-los-sintomas-del-ojo-seco>
<https://www.imo.es/es/ojo-seco>

Consejos para disminuir los síntomas del Ojo Seco

Intenta parpadear frecuentemente, especialmente si vas a leer o usar algún dispositivo electrónico (computador o celular) durante largos periodos de tiempo. De esta manera tus párpados entenderán las lágrimas de forma uniforme.

Usa lentes de sol si estás al aire libre de esta manera protegerás a tus ojos tanto del viento como del sol.

Evita el humo, los aires acondicionados, la calefacción, los ventiladores... resecan tus ojos.

Incorpora a tu dieta alimentos ricos en omega-3, como el pescado, Chia, Salmón, Nueces etc



ANEXO N°6 Carta autorización Comité ético científico SS Aconcagua



MINISTERIO DE SALUD
SERVICIO DE SALUD ACONCAGUA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

EU. / cebv

San Felipe, 06 de Julio de 2018

Carta-C.E.C 19/2018

ESTIMADO:
MICHAEL MUÑOZ PADILLA
INVESTIGADOR PRINCIPAL
UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO – CAMPUS SAN FELIPE
PRESENTE

Informo a Ud., que el Comité Ético Científico de Investigación del Servicio de Salud Aconcagua, analizó el Estudio: “**Determinación de la producción lagrimal en mujeres que utilizan métodos anticonceptivos hormonales y no hormonales en CESFAM San Felipe El Real mediante test de cuantificación lagrimal de Schirmer II**”, en este contexto, se informa que se definió **Aprobado** debido al cumplimiento de los aspectos científicos metodológicos y éticos, revisados por este comité.

Sin otro particular, saludo Atentamente a Ud.

DR. PATRICIO NEIRA GUERRA
PRESIDENTE
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
SERVICIO DE SALUD ACONCAGUA

Distribución:

- ✓ Oficina de Partes CEC-SSA
- ✓ Director CESFAM San Felipe El Real