

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Tratamiento de la epífora funcional con  
toxina botulínica tipo A (Incobotulinumtoxina A) frente a la  
tira tarsal lateral**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Borja Maroto Rodríguez**

DIRECTORES

**Julián García Feijoo**  
**Nicolás Toledano Fernández**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Tratamiento de la epífora funcional con toxina  
botulínica tipo A (Incobotulinumtoxina A) frente  
a la tira tarsal lateral**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**BORJA MAROTO RODRÍGUEZ**

DIRECTORES

Julián García Feijoo  
Nicolás Toledano Fernández

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión

Departamento de Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología



**Tratamiento de la epífora funcional con toxina  
botulínica tipo A (Incobotulinumtoxina A)  
frente a la tira tarsal lateral**

Autor: Borja Maroto Rodríguez

Directores de la Tesis Doctoral:

Julián García Feijoo

Nicolás Toledano Fernández

Madrid, 2020

## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi agradecimiento con las siguientes líneas a todas las personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

Al Dr. Nicolás Toledano Fernández, por su apoyo incondicional, su ánimo en los momentos tan adversos que hemos vivido y su tiempo dedicado a la corrección de la presente tesis doctoral.

Al Dr. Julián García Feijoo por haberme permitido participar en su programa de Doctorado y dirigirme la Tesis.

Al Dr. Ignacio Genol Saavedra por empujarme en la realización del presente trabajo.

Al Dr. Bazil TI Stoica por colaborar como cirujano para la realización de la tesis doctoral.

A todo el personal médico y de ópticos del Servicio de Oftalmología del hospital Universitario de Fuenlabrada por su ayuda prestada a la hora de reclutar pacientes.

A todas las auxiliares del Servicio de Oftalmología del hospital Universitario de Fuenlabrada por su ayuda durante el seguimiento de los pacientes a lo largo del ensayo clínico.

Y por supuesto, a mi familia, a mi mujer Gema, mis hijos Julia, Rocío y Carlos, por su gran apoyo, ánimo en los momentos más duros y por el tiempo que les he robado de más para la dedicación del presente trabajo.

## **ABREVIATURAS**

AA: Acontecimiento adverso

AAG: Acontecimiento adverso grave

AVL: Agudeza visual de lejos

CLN: Conducto lagrimonasal

CV: Calidad de vida

DT: Desviación típica

DCG: Dacriocistografía

DCR: Dacriocistorrinostomía

IC: Intervalo de confianza

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

Mm: milímetros

OCT: Tomografía de coherencia óptica del inglés “optical coherence tomography”

OVLN: Obstrucción de vía lagrimonasal

OPVLN: Obstrucción primaria de la vía lagrimonasal

OSVLN: Obstrucción secundaria de la vía lagrimonasal

p: Valor de significación estadística

PL: Puntos lagrimales

RA: Reacción adversa

RAI: Reacción adversa inesperada

TBA: Toxina botulínica tipo A

TCM: Tendón cantal medial

TTL: Tira tarsal lateral

## ÍNDICE GENERAL

	<b>Página</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>1</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>15</b>
<b>1. Definición</b>	<b>16</b>
<b>2. Anatomía del sistema lagrimal</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Película lagrimal</b>	<b>18</b>
<b>2.2 Glándula lagrimal principal</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Anatomía de la vía de drenaje lagrimal</b>	<b>21</b>
<b>2.3.1 Lago lagrimal</b>	<b>21</b>
<b>2.3.2 Puntos lagrimales</b>	<b>22</b>
<b>2.3.3 Canaliculos lagrimales</b>	<b>23</b>
<b>2.3.4 Saco lagrimal</b>	<b>23</b>
<b>2.3.5 Conducto lagrimonasal</b>	<b>25</b>
<b>3. Fisiología de las vías lagrimales excretoras</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Paso lagrimal hasta los canaliculos</b>	<b>27</b>
<b>3.2 Paso lagrimal hasta el saco</b>	<b>28</b>
<b>3.3 Paso lagrimal hasta fosas nasales</b>	<b>29</b>
<b>3.4 Bomba lagrimal</b>	<b>30</b>
<b>4. Clasificación etiológica de la epifora</b>	<b>32</b>
<b>4.1 Problemas palpebrales</b>	<b>32</b>
<b>4.2 Problemas del punto lagrimal</b>	<b>33</b>
<b>4.2.1 Eversión del punto lagrimal inferior</b>	<b>33</b>
<b>4.2.2 Estenosis punto lagrimal</b>	<b>33</b>
<b>4.2.3 Atresia punto lagrimal</b>	<b>34</b>

<b>4.3 Obstrucción del sistema lagrimal</b>	<b>34</b>
<b>4.3.1 Obstrucción del drenaje lagrimal congénita</b>	<b>34</b>
<b>4.3.2 Obstrucción adquirida del drenaje lagrimal</b>	<b>35</b>
<b>4.4 Problemas de la bomba lagrimal</b>	<b>37</b>
<b>5. Epífora funcional</b>	<b>39</b>
<b>5.1 Definición</b>	<b>39</b>
<b>5.2 Diagnóstico</b>	<b>39</b>
<b>5.2.1 Anamnesis</b>	<b>40</b>
<b>5.2.2 Exploración</b>	<b>41</b>
<b>5.2.3 Tratamiento</b>	<b>45</b>
<b>6. Toxina botulínica tipo A</b>	<b>49</b>
<b>6.1 Toxina botulínica tipo A y epífora</b>	<b>51</b>
<b>6.2 Riesgos de la Toxina botulínica tipo A</b>	<b>53</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>54</b>
<b>HIPOTESIS DE TRABAJO</b>	<b>56</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>57</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>59</b>
<b>1. Diseño del estudio</b>	<b>60</b>
<b>2. Periodo y lugar de investigación</b>	<b>60</b>
<b>3. Población de estudio</b>	<b>61</b>
<b>4. Muestra del estudio</b>	<b>61</b>
<b>4.1 Criterios de inclusión</b>	<b>61</b>
<b>4.2 Criterios de exclusión</b>	<b>62</b>
<b>4.3 Advertencia relativa al embarazo</b>	<b>63</b>
<b>4.4 Características de la muestra</b>	<b>63</b>

<b>4.5 Cálculo del tamaño muestral</b>	<b>64</b>
<b>4.6 Población de análisis</b>	<b>64</b>
<b>5. Material</b>	<b>65</b>
<b>5.1 Material empleado en la primera visita</b>	<b>65</b>
<b>5.2 Material empleado en la inyección de TBA</b>	<b>65</b>
<b>5.3 Material empleado en la cirugía de la TTL</b>	<b>65</b>
<b>6. Método</b>	<b>66</b>
<b>6.1 Primera visita</b>	<b>66</b>
<b>6.2 Inyección de Toxina Botulínica tipo A</b>	<b>69</b>
<b>6.3 Cirugía de Tira tarsal lateral</b>	<b>70</b>
<b>6.4 Evaluaciones sucesivas</b>	<b>71</b>
<b>7. Duración y finalización del ensayo</b>	<b>72</b>
<b>8. Retirada de sujetos</b>	<b>73</b>
<b>9. Variables</b>	<b>73</b>
<b>10. Valoración de seguridad</b>	<b>75</b>
<b>11. Análisis estadístico</b>	<b>81</b>
<b>11.1 Análisis descriptivo de los pacientes</b>	<b>81</b>
<b>11.2 Análisis de la variable principal del estudio</b>	<b>81</b>
<b>11.3 Análisis de las variables secundarias del estudio</b>	<b>81</b>
<b>11.4 Análisis de las variables se seguridad del estudio</b>	<b>82</b>
<b>11.5 Consideraciones generales</b>	<b>82</b>
<b>12. Acceso directo a los datos</b>	<b>82</b>
<b>13. Control y garantía de calidad</b>	<b>83</b>
<b>14. Ética</b>	<b>84</b>
<b>15. Manejo de los datos y archivo de los registros</b>	<b>85</b>
<b>16. Financiación y seguro</b>	<b>86</b>

<b>RESULTADOS</b>	<b>87</b>
<b>1. Sujetos</b>	<b>88</b>
<b>1.1 Disposición de pacientes</b>	<b>88</b>
<b>1.2 Características demográficas</b>	<b>88</b>
<b>1.3 Características basales</b>	<b>90</b>
<b>2. Eficacia</b>	<b>95</b>
<b>2.1 Escala de Munk</b>	<b>95</b>
<b>2.2 Test de Schirmer</b>	<b>97</b>
<b>2.3 Agudeza visual</b>	<b>99</b>
<b>2.4 Hiperlaxitud palpebral</b>	<b>100</b>
<b>2.5 Calidad de vida</b>	<b>104</b>
<b>2.6 Escala subjetiva global cualitativa</b>	<b>108</b>
<b>2.7 Duración del tratamiento</b>	<b>110</b>
<b>2.8 Correlación escala de Munk-escala de Schirmer</b>	<b>111</b>
<b>3. Seguridad</b>	<b>112</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>115</b>
<b>1. Discusión de resultados basales</b>	<b>116</b>
<b>2. Discusión de la eficacia</b>	<b>118</b>
<b>3. Discusión de la seguridad</b>	<b>125</b>
<b>4. Limitaciones del estudio</b>	<b>127</b>
<b>5. Perspectivas futuras</b>	<b>128</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>130</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>132</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>155</b>

## **RESUMEN**

### **1. INTRODUCCIÓN**

La epífora funcional es el lagrimeo constante o intermitente sin que exista una producción excesiva de la lágrima ni una obstrucción física de la vía lagrimal. No existe un tratamiento claramente efectivo pero una gran mayoría de oftalmólogos utiliza la cirugía de la Tira Tarsal Lateral (TTL) para mejorar la función de la bomba lagrimal y así disminuir la epífora.

La Toxina Botulínica tipo A (TBA) es una neurotoxina que inyectada en la glándula lagrimal bloquea la liberación de acetilcolina disminuyendo la secreción lagrimal. Hasta el momento no hay ningún estudio que compare la eficacia de la TBA frente a la TTL.

### **2. JUSTIFICACIÓN**

La epífora funcional supone una frecuente queja de los pacientes en una consulta de oftalmología. La inyección de TBA en el lóbulo palpebral de la glándula lagrimal puede disminuir la producción lagrimal siendo una técnica menos agresiva, más sencilla y relativamente más económica que la cirugía de la TTL, pudiéndose realizar en las consultas de Oftalmología.

### **3. HIPÓTESIS**

El tratamiento con TBA mejora la epífora funcional según la escala de Munk y el test de Schirmer frente al tratamiento quirúrgico con la TTL.

#### **4. OBJETIVOS**

El objetivo principal ha sido comparar la eficacia de la TBA (Incobotulinumtoxina A, Xeomín®, Merz) frente a la técnica habitual quirúrgica de tensado horizontal del párpado inferior con TTL en la epífora funcional mediante la Escala de Munk a las 6 semanas del tratamiento. Como objetivos secundarios se ha realizado la comparación entre los dos tratamientos durante un periodo de seguimiento de 30 semanas mediante la escala de Munk, el test de Schirmer y una escala de calidad de vida. Igualmente, se ha analizado la duración del efecto y los acontecimientos adversos (AA) de ambos tratamientos.

#### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

Ensayo clínico randomizado, monocéntrico y abierto en fase III. Diseño secuencial, paralelo y no enmascarado. Los pacientes fueron asignados a uno de los dos brazos de tratamiento: TBA o TTL. Se incluyeron pacientes con epífora funcional con un valor mínimo de grado 3 en la escala de Munk descartando otras causas de epífora. Después del tratamiento aleatorizado se siguió a cada paciente en sucesivas visitas hasta la semana 30. La variable principal fue la cuantificación de la epífora mediante la escala de Munk y las variables secundarias fueron la medición del test de Schirmer y la valoración de la calidad de vida.

#### **6. RESULTADOS**

Se reclutaron 30 pacientes. Finalmente, la población de análisis estuvo formada por 25 pacientes, 12 tratados con TBA (21 ojos) y 13 con TTL (20 ojos). Edad media  $61.9 \pm 11.3$  años y una distribución hombre/mujer de 12/88 %.

A las 6 semanas de tratamiento, hubo un descenso en la escala de Munk significativamente mayor en los pacientes tratados con TBA (de 3.9 a 1.43) frente a los

pacientes tratados con TTL (TBA: -2.48 IC95% [-3.0,-1.9] vs TTL: -1.55 IC95% [-2.2, -0.9],  $p=0.0152$ ). Además, este descenso significativamente mayor se mantuvo a las 12 semanas de tratamiento (TBA: -2.68 IC95% [-3.3,-2.0] vs TTL: -1.69 IC95% [-2.5, -0.9],  $p=0.0267$ ). Hubo descenso en el test de Schirmer a la semana 2,12 y 30 en el grupo de TBA (de 15.24 mm basal a 11.95, 9.53 y 7.79 mm respectivamente) sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos. La calidad de vida de los pacientes mejoró después del tratamiento tanto con TBA como con la TTL sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos. A la sexta semana el 90.5% de los tratados con TBA referían mejoría de la epífora y en el grupo de TTL el 84.2%, sin diferencias significativas entre grupos ( $p = 0.55$ ). En la última semana del seguimiento un 66.7 % del grupo TBA seguía mejor de la epífora y en el grupo TTL el 65%, sin significación estadística entre ambos grupos ( $p = 0.91$ ). La duración media del tratamiento con TBA fue de 26.2 (Rango 7.7 – 36.6) semanas, ligeramente superior que con la TTL que fue de 24.8 (6.7 – 37.6) semanas, aunque no se encontraron diferencias entre ambos tratamientos ( $p=0.9368$ ). Del total de la muestra estudiada, nueve pacientes (36%) presentaron un AA. En el grupo de TBA hubo un 41.7% (5 pacientes) de AA siendo la ptosis palpebral la principal complicación (3 pacientes, 25%). En el grupo de TTL hubo un 30.8 % (4 pacientes) de AA, la mayoría molestias de la cicatriz (3 pacientes, 23.1%) y uno con una infección de la herida. Todas las ptosis fueron temporales con un rango de duración de 28-36 días y ningún AA fue considerado grave.

## **7. DISCUSIÓN**

Los dos grupos de estudio presentaron una distribución etaria y de las características basales homogénea. Hubo un predominio de las mujeres en nuestra muestra al igual que en otras series. A las seis semanas del tratamiento se constató en nuestra muestra un descenso en la escala de Munk, es decir una mejoría subjetiva de la epífora en ambos grupos, siendo significativamente mayor en el grupo de TBA. Este descenso se mantuvo en la siguiente revisión, a las doce semanas. El test de Schirmer disminuyó en el grupo de TBA siendo estadísticamente significativo a las 2,12 y 30 semanas. La calidad de vida de los pacientes de nuestra muestra mejoró con los dos tratamientos sin hallar diferencias significativas entre ambos tratamientos. La principal complicación de la TBA fue la ptosis palpebral de manera temporal y de consideración leve. En el grupo quirúrgico todos los AA fueron leves tratándose de molestias de la cicatriz.

## **8. CONCLUSIÓN**

El tratamiento con TBA es seguro y efectivo para nuestros pacientes con epífora funcional observando en nuestra muestra mayor efecto entre las seis y doce semanas de tratamiento comparado con la TTL.

## **SUMMARY**

### **1. INTRODUCTION**

Functional epiphora is the constant or intermittent tearing without excessive tear production or physical obstruction of the lacrimal drainage. There is not clearly effective treatment, but Lateral Tarsal Strip (LTS) surgery is the most done procedure in order to improve the function of the lacrimal pump and consequently decrease the epiphora.

Botulinum toxin type-A (BTA) is a neurotoxin which, once injected directly into the lacrimal gland downregulates tear production by blocking presynaptic release of acetylcholine. There is lack of studies that compare the efficacy of BTA versus the LTS.

### **2. JUSTIFICATION**

Functional epiphora is a frequent complaint in an ophthalmic clinic. Injection of BTA into the palpebral lobe of the lacrimal gland could reduce tear production. It is less invasive, easier and relatively cheaper than LTS surgery and it might well be performed in Ophthalmology consultations.

### **3. HYPOTHESIS**

Treatment with BTA would improve functional epiphora according to the Munk scale and Schirmer test compared to surgical treatment with the LTS.

### **4. OBJECTIVES**

The main objective was to compare the efficacy of BTA (Incobotulinumtoxin A, Xeomín®, Merz) versus the usual surgical technique of horizontal lid tightening of the

lower eyelid with LTS in the functional epiphora assessed by Munk Scale at 6 weeks of treatment. Secondary objectives were comparison between the two treatments during a follow-up period of 30 weeks using Munk scale, Schirmer test and a quality of life scale. Likewise, the duration of effectiveness and adverse events (AE) of both treatments have been assessed.

## **5. MATERIAL AND METHODS**

This is a randomized, single-center and open-label clinical trial in phase III with sequential, parallel, non-blind design. Patients were assigned to one of the two treatment arms: BTA or LTS. Patients with a minimum score of grade 3 on Munk scale functional epiphora were included, ruling out other causes of epiphora. After randomized treatment, follow up was done in successive visits until week 30. The main variable was the quantification of the epiphora using Munk scale and secondary variables were the Schirmer test and the quality of life assessment.

## **6. RESULTS**

30 patients were included. Finally, the analysis population consisted on 25 patients, 12 were treated with BTA (21 eyes) and 13 patients with LTS (20 eyes). Mean age was  $61.9 \pm 11.3$  years and the distribution males/females was 12/88%.

After 6 weeks of treatment, there was a significantly greater decrease in Munk score in patients treated with BTA from 3.9 to 1.43 compared with LTS group (BTA: -2.48 95% CI [-3.0, -1.9] vs LTS: -1.55 95% CI [-2.2, -0.9],  $p = 0.0152$ ). In addition, this significantly greater decrease was maintained at week 12 (BTA: -2.68 95% CI [-3.3, -2.0] vs LTS: -1.69 95% CI [-2.5, -0.9],  $p = 0.0267$ ). There was a decrease in the Schirmer test at weeks 2, 12 and 30 in the BTA group (from 15.24 mm at baseline to 11.95, 9.53 and

7.79 mm respectively) without significant differences between both groups. Quality of life of patients improved after treatment in both groups of the study, without significant differences between the two groups. At the sixth week, improvement in the epiphora was reported in 90.5% of those treated with TBA and in 84.2% in the TTL group, with no significant differences between groups ( $p = 0.55$ ). At last week of follow-up, 66.7% of patients treated with BTA and 65% of the LTS group showed improvement of their epiphora, without statistically significant difference between both groups ( $p = 0.91$ ). The median duration of the treatment in the group treated with TBA was 26.2 (range 7.7 - 36.6) weeks, slightly longer than LTS group, which was 24.8 (range 6.7 - 37.6) weeks, although no differences were found between both procedures ( $p = 0.9368$ ). Of the total sample studied, nine patients (36%) presented AE. In the BTA group, there was 41.7% (5 patients) of AE, with eyelid ptosis being the main complication (3 patients, 25%). In LTS group there was 30.8 % (4 patients) with AE, the majority were scar discomfort (3 patients, 23.1%) and one was a wound infection. All ptosis were temporary with a duration range of 28-36 days. None of AE was considered serious.

## **7. DISCUSSION**

The two study groups presented a homogeneous age distribution and baseline characteristics were well balanced. There was a predominance of women in our sample as in other series. Six weeks after treatment there was a decrease in Munk score in our sample, that is, a subjective improvement of the epiphora in both groups, with greater statistical significant in the BTA group than LTS group. This decrease was maintained at the next follow-up visit, at 12 weeks. The Schirmer test decreased in the BTA group, with statistical significant at 2, 12 and 30 weeks. Quality of life of the patients in our sample improved with the two treatments without significant differences between both groups.

The main complication of BTA was temporary and mild eyelid ptosis. In the surgical group, all AE were mild in relation to the scar discomfort.

## **8. CONCLUSION**

Treatment with BTA is safe and effective for our patients with functional epiphora, providing evidence in our sample of greater effectiveness after six and twelve weeks of treatment compared with LTS.

# **INTRODUCCIÓN**

## 1. DEFINICIÓN

La epífora es el lagrimeo constante o intermitente de uno o ambos ojos debido a una hiperproducción lagrimal o una alteración en el drenaje lagrimal.

Aunque está en discusión, probablemente el más antiguo de los documentos escritos que hace referencia al tratamiento de la epífora es en lenguaje jeroglífico (2000 a.C.) consistente en fricciones con una mezcla de miel, antimonio y polvo de madera durante cuatro días, y que es recogido en el “Papiro de Kahun” descubierto por Flanders, hoy en el British Museum (1) .

Para poder hablar de epífora es necesario que se produzca caída de la lágrima fuera del ojo, es decir, que caiga por la mejilla. De lo contrario nos encontramos ante lo que se denomina ojo acuoso, que es aquel que no vierte lágrima en la mejilla. El ojo acuoso puede ser secundario a múltiples problemas, la mayoría de ellos relacionados con una película lagrimal pobre, que causa irritación ocular o lagrimeo reflejo, es decir hipersecreción lagrimal (2). Puede haber un problema sutil en una de las capas de la película lagrimal o en la distribución de las lágrimas. Estas condiciones se pueden mejorar con medidas médicas como la higiene palpebral, el uso de lágrimas artificiales y pomadas lubricantes.

Otra causa del ojo acuoso es el fracaso de la bomba lagrimal(3). Para que la lágrima se distribuya y drene correctamente requiere de la función normal del párpado. El parpadeo normal produce un “bombeo” de las lágrimas desde el saco lagrimal hacia el conducto lagrimonasal (CLN), lo que se conoce como “bomba lagrimal”. Cualquier anomalía en la frecuencia y calidad del parpadeo, afectará a la distribución de las lágrimas. Un ejemplo son los pacientes con párkinson, en los que disminuye la frecuencia del parpadeo ocasionando irritación ocular y ojos llorosos. Otro ejemplo son los pacientes con parálisis

del nervio facial, tienen un parpadeo de mala calidad o incompleto produciendo una irritación ocular por exposición conjuntival y corneal. También si el párpado inferior es ectrópico, o la bomba muy deficiente, puede aparecer un ojo acuoso.

Hablamos de epifora verdadera cuando el lagrimeo está causado por un déficit en el drenaje de las lágrimas a través del sistema lagrimal, es decir por obstrucción a cualquier nivel del sistema de drenaje lagrimal o disfunción de dicho sistema.

La epífora funcional, la cual es la que nos compete en la presente tesis doctoral, es aquella en la que no encontramos afectación oftalmológica causante, es decir no hay producción excesiva de lágrima ni obstrucción de la vía lagrimal (4,5). Se expondrá con más detalle más adelante.

La epífora es una queja frecuente en las consultas de oftalmología. Puede llegar a afectar la calidad de vida de los pacientes a causa de la irritación ocular, visión borrosa e incluso llegar a repercutir en el ámbito social.

## 2. ANATOMÍA DEL SISTEMA LAGRIMAL

El sistema lagrimal se encarga de la producción de la lágrima y su drenaje.

La lágrima se encarga de la lubricación del ojo. Las lágrimas se distribuyen a través del parpadeo espontáneo. Éste actúa también como “bomba lagrimal” impulsando la lágrima a través del sistema de drenaje lagrimal hasta la nariz.

### 2.1.PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal está compuesta por tres capas que protegen la superficie ocular de la sequedad (Figura 1):

- Capa mucosa
- Capa acuosa
- Capa lipídica

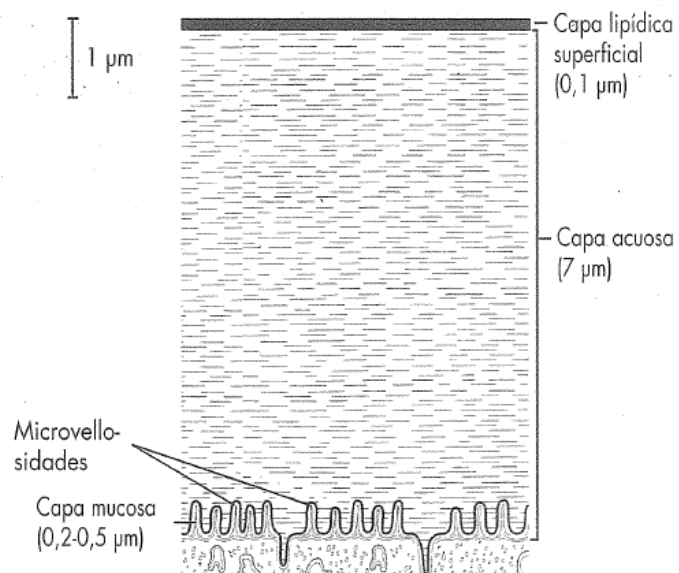


Figura 1. Película lagrimal (Fuente: Los Requisitos en Oftalmología. Cirugía oculoplástica. J.A. Nerad. Ediciones Hardcourt S.A. Madrid).

En la conjuntiva existen numerosas células caliciformes productoras de moco. Este moco se adhiere al epitelio conjuntival. La capa acuosa es producida por la glándula lagrimal y las glándulas lagrimales accesorias, proximales a las placas tarsales (glándulas de Wolfring) y en los fórnic es conjuntivales (glándulas de Krause) (6).

La glándula lagrimal principal proporciona lágrimas a través de una serie de ductos, que se abren en la porción temporal del fórnix superior. Para evitar la evaporación de la capa acuosa, por encima de ella se deposita una capa lipídica que es suministrada por las glándulas sebáceas de los párpados. Las glándulas sebáceas más importantes son las de Meibomio, situadas en las placas tarsales. Además de éstas, existen otras glándulas productoras de lípidos asociadas con los pelos en la carúncula y con las pestañas, las glándulas de Zeis (figura 2). Cualquier alteración en una de las capas de la película lagrimal ocasiona una alteración en cuanto a la lubricación ocular. Un ejemplo es la inflamación ocular causada por blefaritis, las capas acuosa y mucosa son normales, pero la capa lipídica esta alterada.

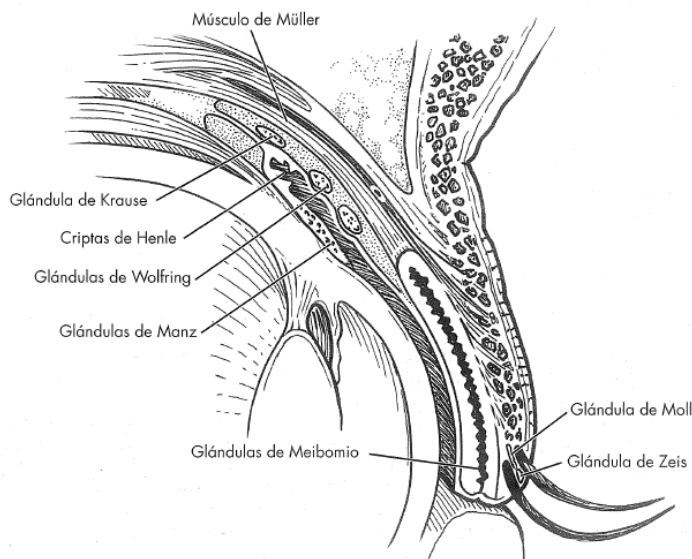


Figura 2. Glándulas de los párpados (Fuente: Los Requisitos en Oftalmología. Cirugía oculoplástica. J.A. Nerad. Ediciones Hardcourt S.A. Madrid).

## 2.2. GLÁNDULA LAGRIMAL PRINCIPAL

La glándula lagrimal ocupa una posición superotemporal en la concavidad del techo orbitario conocida como fosa lagrimal. La glándula tiene dos lóbulos, el lóbulo orbitario y el lóbulo palpebral, divididos por el asta lateral del músculo elevador. (Figura 3)

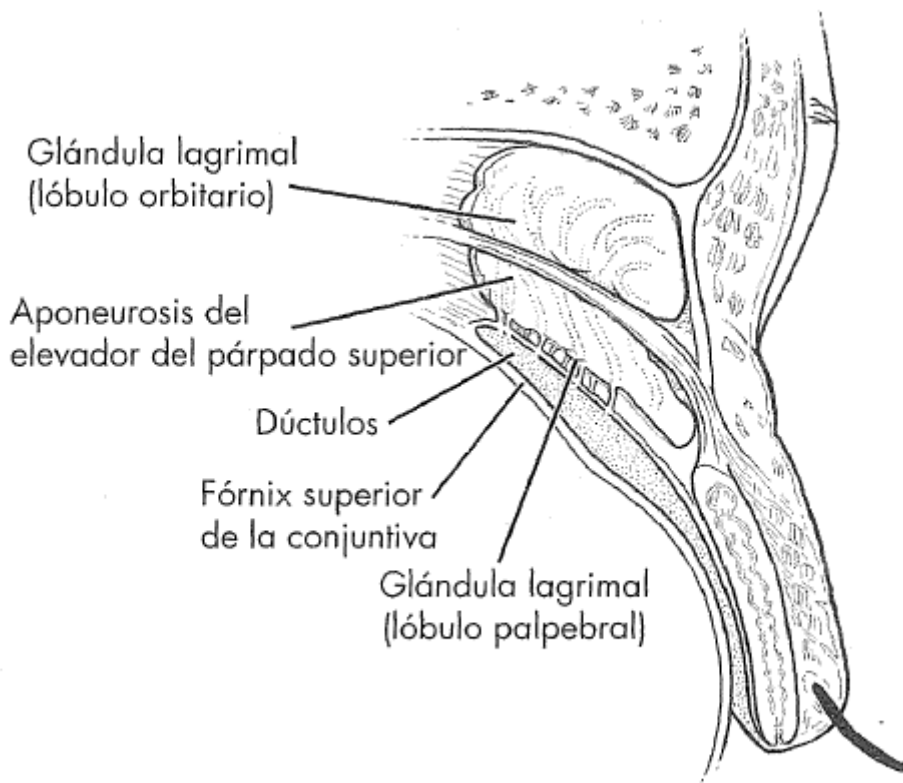


Figura 3. Glándula lagrimal principal (Fuente: Los Requisitos en Oftalmología. Cirugía oculoplástica. J.A. Nerad. Ediciones Hardcourt S.A. Madrid).

El asta lateral asienta en un estrechamiento de la glándula (aspecto de reloj de arena). El lóbulo orbitario es superior respecto al elevador y se aloja en la órbita, fuera del párpado. El lóbulo palpebral es inferior al elevador y se apoya sobre la conjuntiva superotemporal, donde los ductos de la glándula entran en el fondo de saco conjuntival. Si evertimos el párpado superior, observamos en muchos pacientes el lóbulo palpebral de la glándula lagrimal (maniobra empleada en el trabajo de tesis que nos compete) (Figura 4). Los

ductos del lóbulo orbitario pasan a través del lóbulo palpebral para drenar en la conjuntiva, de forma que la eliminación del lóbulo palpebral bloquea el drenaje del lóbulo orbitario, además de dejar el ojo seco (7).



Figura 4. Lóbulo palpebral de la glándula lagrimal con la maniobra de eversión del párpado superior.

### 2.3. ANATOMÍA DE LA VÍA DE DRENAJE LAGRIMAL

Podemos diferenciar las siguientes partes en la vía lagrimal (Figura 5):

- Lago lagrimal
- Puntos lagrimales
- Canalículos
- Saco lagrimal
- Conducto lagrimonasal
- Válvulas mucosas

#### 2.3.1. LAGO LAGRIMAL

Se entiende por tal al espacio triangular comprendido entre el borde libre de los párpados que carece de pestañas, carúncula y pliegue semilunar.

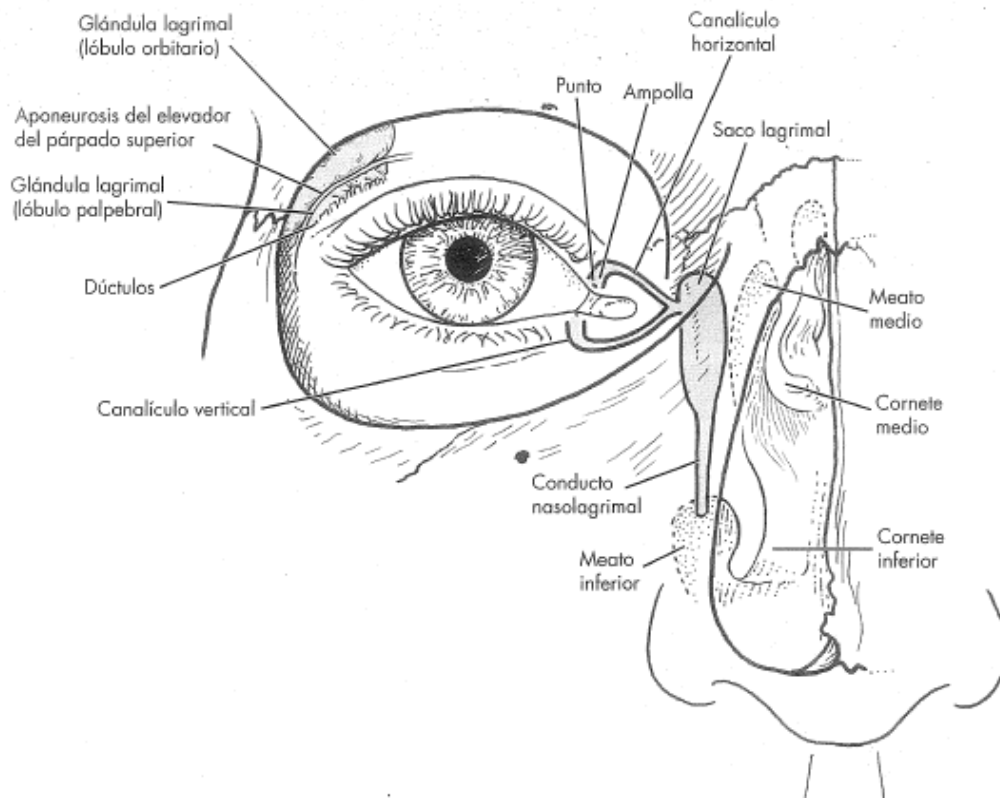


Figura 5: Sistema del drenaje lagrimal. (Fuente: Los Requisitos en Oftalmología. Cirugía oculoplastica. J.A. Nerad. Ediciones Hardcourt S.A. Madrid).

### 2.3.2. PUNTOS LAGRIMALES

Los puntos lagrimales (PL) son dos, un punto lagrimal superior y otro inferior. El superior presenta un diámetro de 0,25 mm y el inferior mide unos 0,3 mm de diámetro. Los puntos están localizados en la porción medial de cada margen palpebral, a 5 mm del canto medial. El punto lagrimal se sitúa en una pequeña elevación llamada papila lagrimal, rodeada por fibras del músculo orbicular. Las fibras mediales del músculo retractor inferior también ayudan a estabilizar esta zona evitando el ectropión del punto lagrimal (8).

### 2.3.3. CANALÍCULOS LAGRIMALES

Los canalículos constan de 3 porciones: vertical, horizontal y común. La porción vertical tiene una longitud de unos 2 mm y comienza con un embudo cuyo vértice se denomina angustia de Gerlach, punto de mayor estrechamiento de la vía lagrimal (0,1 mm de diámetro) ensanchándose en su porción más terminal y dando lugar a la ampolla. De ésta, parte la porción horizontal de los conductos lagrimales que mide de 7 a 10 mm. La porción horizontal está rodeada por las fibras del orbicular de los párpados y del músculo de Horner, hasta desembocar (el superior e inferior conjuntamente) en el canalículo común. Ambos canalículos, tras pasar el tendón cantal medial, se vuelven a curvar anteriormente y se juntan en un ángulo de 25° para formar el canalículo común. En el 10% de los casos los canalículos superior e inferior desembocan separadamente en el saco lagrimal. Su longitud oscila entre 1 mm y 2 mm y se dirige transversalmente hacia la parte posterior de la pared externa del saco lagrimal, donde puede desembocar formando una dilatación llamada seno de Maier. La entrada del canalículo común es 3-5 mm por debajo del ápex del saco. Por delante, el canalículo común, se relaciona con el tendón del orbicular y por detrás con el tendón reflejo del orbicular. Éste último separa el músculo de Horner en un ramo superior y otro inferior, que se adhieren firmemente a los canalículos superior e inferior. La entrada aguda del canalículo común en el saco lagrimal forma un flap mucoso o válvula, la Válvula de Rosenmuller (8).

### 2.3.4. SACO LAGRIMAL

Está situado en la fosa lagrimal, delimitada por delante por la cresta lagrimal anterior en el proceso frontal del maxilar y por detrás por la cresta lagrimal posterior del hueso lagrimal (Figura 6), en la porción nasal anterior de la órbita. El hueso lagrimal es una

pequeña y delgada lámina ósea, cuadrilátera, con dos caras, externa e interna, y cuatro bordes que le dan la apariencia de uña, de ahí su nombre, el unguis (8).



Figura 6: Imagen de las paredes de la órbita que muestra la fosa lagrimal rodeada por círculo rojo en la pared medial de la órbita.

La altura del saco lagrimal varía entre 10 y 14 mm, con una longitud antero-posterior de 4-8 mm y un diámetro transversal de 3-4 mm. La porción superior del saco lagrimal se denomina cúpula o fórnix y se sitúa 10 mm por debajo y por delante de la polea del oblicuo mayor (8).

Las ramas anterior y posterior del tendón cantal medial (TCM), que son extensiones del músculo orbicular, se insertan en las crestas lagrimales rodeando al saco lagrimal (Figura 7). El tercio superior del saco lagrimal se extiende por encima del TCM. El canaliculo pasa bajo la rama anterior del TCM, antes de llegar al saco lagrimal (8).

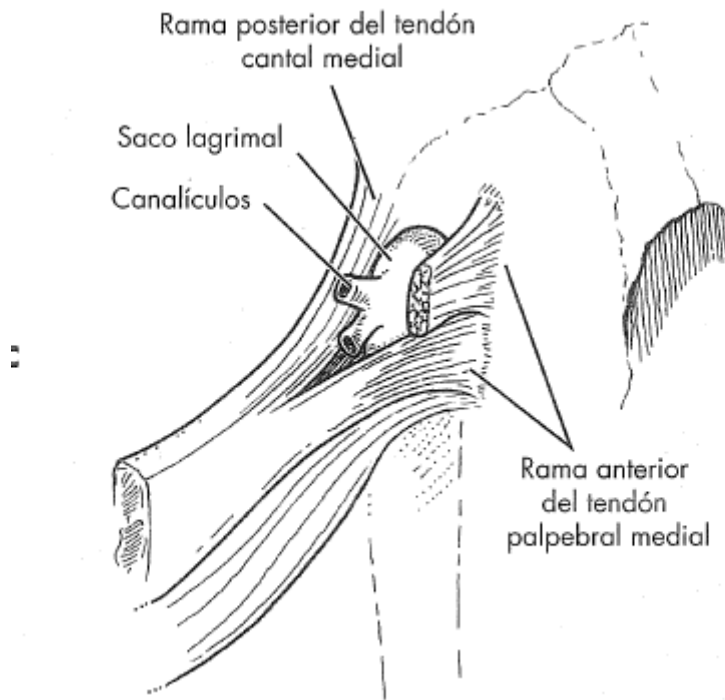


Figura 7. El complejo del tendón cantal medial rodea el saco lagrimal. (Fuente: Los Requisitos en Oftalmología. Cirugía oculoplastica. J.A. Nerad. Ediciones Hardcourt S.A. Madrid).

### 2.3.5. CONDUCTO LAGRIMONASAL

Es el conducto que nace en el saco lagrimal y desemboca en el meato inferior de las fosas nasales. Está contenido en un conducto óseo cuyos límites a nivel temporal-superior son la cara interna del maxilar superior y el unguis; a nivel nasal-superior es el unguis; a nivel nasal-inferior el tabique externo del meato medio y el cornete inferior, por último, a nivel temporal-inferior la eminencia de la pared interna del seno maxilar.

El conducto lagrimonasal (CLN) se encuentra estrechamente unido a las paredes del conducto óseo por medio de un tejido conjuntivo denso y se dirige hacia abajo, hacia atrás y medialmente. Mide unos 15 mm, con un diámetro de unos 3 mm, aunque existen grandes variaciones en relación con la raza, sexo, individuo o lateralidad. Su salida puede tener diferentes variaciones de tamaño y posición. Lo que suele ser constante es la longitud

de la porción ósea, que casi siempre es 10 mm. La porción intermeatal tiene casi siempre aproximadamente 5 mm de longitud. Por último, el orificio inferior del CLN desemboca en el meato inferior, a unos 10 mm por detrás de la extremidad anterior del cornete inferior y está limitado por su cara interna por un pliegue mucoso llamado válvula de Hasner o plica lagrimal (8–10).

### **3. FISIOLOGÍA DE LAS VÍAS LAGRIMALES EXCRETORAS**

Se producen aproximadamente entre 0,6 y 1,2 microlitros de lágrima por minuto, con un volumen total diario de unos 7 mililitros.

Las lágrimas, cuya composición mayoritaria depende de las glándulas serosas, se secretan en el fórnix súpero-temporal y pasan a formar parte de la película lagrimal extendiéndose sobre la superficie ocular por el movimiento del párpado superior.

Las vías lagrimales deben funcionar como un conducto que lleva las lágrimas desde el lago hasta la nariz, impidiendo que caigan sobre la mejilla (8). El 25 % de las lágrimas secretadas se pierden en el proceso de evaporación. El 75 % restante se bombea al interior de la cavidad nasal por el sistema de drenaje lagrimal. En la mayoría de las personas mayores el canalículo inferior es el responsable del drenaje de aproximadamente el 70 % del volumen lagrimal. Sin embargo, cuando éste es anormal, el canalículo superior es capaz de drenar el volumen de lágrimas y evitar la epífora en aproximadamente el 90% de las personas (11).

Distinguimos las siguientes fases en el drenaje lagrimal

#### **3.1. PASO LAGRIMAL HASTA LOS CANALÍCULOS**

El flujo de las lágrimas presenta unas secuencias reiteradas con dos ciclos claramente definidos: el parpadeo (12) y el reposo con los ojos abiertos.

El parpadeo no solo distribuye las lágrimas sobre la córnea, sino que también las lleva hacia los puntos lagrimales. La firme fijación del músculo orbicular en las inserciones anterior y posterior del tendón palpebral medial produce un desplazamiento medial del párpado superior e inferior con cada parpadeo. Cada vez que se parpadea, el párpado

superior y el inferior se aproximan, primero al área del canto lateral y luego lo hacen hacia el área del canto medial. Estos dos movimientos fisiológicos promueven el desplazamiento de la película lagrimal y compresión hacia los puntos lagrimales. Con la apertura palpebral se generaría una presión negativa en el interior del punto lagrimal y un mecanismo de succión de la lágrima (12,13).

### 3.2. PASO LAGRIMAL HASTA EL SACO.

La atracción capilar desempeña un papel importante en el movimiento de las lágrimas al interior de los puntos lagrimales y la porción vertical de los canalículos. El fenómeno de progresión por capilaridad resulta de la suma de dos fuerzas antagónicas: las de adhesión y las de cohesión. En este caso predominan las fuerzas de adhesión por contacto del líquido, la lágrima, con otra fase en este caso un sólido, el epitelio, formando un menisco lagrimal cóncavo; las fuerzas de adhesión se combinan con las fuerzas de cohesión donde se atraen entre sí las moléculas de un fluido tendiendo a reducir la zona de contacto con el sólido rellenando y aplanando el menisco.

Cuando las lágrimas entran en los puntos lagrimales, se bombean, a través de los canalículos, hacia el interior del saco lagrimal mediante los movimientos de parpadeo. El músculo orbicular pretarsal rodea íntimamente la porción horizontal del canalículo, haciendo que los puntos lagrimales se desplacen medialmente cuando se contrae el músculo orbicular. En esta contracción, se cierra la ampolla y el segmento horizontal se desplaza medialmente, bombeando lágrimas hacia el saco lagrimal. Al mismo tiempo, un efecto Venturi, que hace que la velocidad de los fluidos en el interior de un tubo se incremente a medida que se estreche la sección del mismo, este hecho participaría en el paso de la lágrima a través de los canalículos y canalículo común, más estrecho. A pesar

del efecto Venturi, el canalículo común no se colapsa totalmente debido a sus inserciones con el tendón cantal interno (14,15).

Otra parte del mecanismo de bombeo lagrimal depende de las inserciones del músculo orbicular pretarsal y preseptal en el tendón palpebral medial. La inserción posterior del musculo orbicular en la fascia que rodea al saco lagrimal produce un desplazamiento lateral de la pared lateral del saco lagrimal cuando se contrae el musculo orbicular, es decir se expande, esto crea una presión negativa en el interior del saco lagrimal que atrae las lágrimas desde el canalículo común al interior del saco lagrimal. El ángulo que forman los canalículos con el canalículo común y éste con el saco permiten que, en la expansión lateral del saco, se produzca el colapso de los canalículos evitando el reflujo (14,15).

### 3.3. PASO LAGRIMAL HASTA FOSAS NASALES.

Cuando el músculo orbicular se relaja, el saco se colapsa, conduciendo las lágrimas acumuladas al CLN.

La porción membranosa del CLN desempeña poco o ningún papel en el transporte activo de las lágrimas desde el saco al conducto lagrimal.

Los pliegues variables o válvulas del conducto se combinan para crear la mayor resistencia a la salida de lágrimas de forma pasiva y se encuentran por todo el sistema de drenaje lagrimal. Estos pliegues forman una pantalla que impide que corrientes de aire del interior de la nariz penetren en el sistema de drenaje.

Además de la fuerza de gravedad que ayuda a arrastrar la lágrima de forma pasiva hacia el meato inferior cuando se alcanza la presión crítica de llenado, también se suma un mecanismo de reabsorción de los microvilli del CLN y una presión nasal negativa durante la inspiración que aspira el líquido de las vías lagrimales (8,14,15).

### 3.4. BOMBA LAGRIMAL

Con cada parpadeo el saco lagrimal se comprime y se expande por las ramas (anterior y posterior) del TCM y la fascia adyacente (fascia del saco lagrimal). La acción de parpadeo sirve para llenar y vaciar el saco, con un efecto de bombeo.

Si bien el drenaje de las vías lagrimales se produce por un mecanismo multifactorial como hemos visto, resulta clínicamente conveniente pensar en el sistema de drenaje lagrimal compuesto por un segmento superior, formado por los bordes palpebrales, los puntos lagrimales y los canaliculos y por un segmento inferior, formado por el saco lagrimal y el CLN.

Hay controversia sobre el mecanismo exacto y las contribuciones específicas de las distintas partes del sistema lagrimal y el musculo orbicular. Hay muchas teorías describiendo el funcionamiento de la bomba lagrimal (13,14). Algunos autores sugieren la propia gravedad y el parpadeo como principales fuerzas en el drenaje de la lágrima. Jones enfatizó en el papel del parpadeo en la bomba lagrimal sugiriendo la compresión de los canaliculos, la distensión del saco lagrimal como los responsables del drenaje de la lágrima al saco al cerrar el ojo (15). Doane postuló la acción de la bomba canalicular y el flujo pasivo de la lágrima en su drenaje (12). Becker analizó los movimientos de la pared lateral del saco lagrimal durante el parpadeo utilizando un endoscopio después de una dacriocistorrinostomía (DCR) concluyendo la simetría en los movimientos entre la parte superior e inferior del saco lagrimal durante el parpadeo (13). Min Joung Lee mediante dacriocistografía fluoresceínica demostró la contracción del canalículo inferior y la dilatación de la porción superior del saco lagrimal durante el cierre palpebral mientras la porción inferior del saco lagrimal no presenta grandes cambios (16).

Sin embargo, en general se acepta que el parpadeo es necesario para el drenaje de las lágrimas. En consecuencia, todo lo que inhiba el parpadeo tendrá un efecto adverso sobre el drenaje lagrimal.

La función de la bomba del canalículo común es de mayor importancia que la del saco lagrimal. Como ejemplo sirvan los casos de los pacientes intervenidos de DCR, que han perdido la función de bomba sacular, en los que se sigue produciendo el flujo lagrimal; sin embargo, en los pacientes con parálisis facial, aparece una epifora por falta de función de la bomba canalicular al no contraerse el músculo orbicular a pesar de ser la vía permeable. Los estudios del flujo lagrimal realizados con tecnecio-99 han demostrado que la frecuencia de bombeo lagrimal desde el lago hasta el saco, producida de forma intermitente con cada parpadeo, es mucho mayor que la frecuencia con la que el saco se vacía a la nariz (17).

#### **4. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA EPÍFORA**

La epífora, que está ocasionada por la afectación parcial o completa del drenaje lagrimal, suele aumentar con el frío y la humedad. Se pueden encontrar diferentes causas:

- Problemas palpebrales
- Problemas de los puntos lagrimales
- Obstrucciones del sistema lagrimal
- Fallo de la bomba lagrimal

##### **4.1. PROBLEMAS PALPEBRALES**

Los problemas palpebrales que pueden causar lagrimeo son varios. El ectropión debido a cualquier causa puede impedir que las lágrimas lleguen al PL y el canalículo inferior. El ectropión ligero puede pasar desapercibido, pero quizá cause la eversión del PL. EL ectropión cicatricial o paralítico puede impedir el funcionamiento correcto de la bomba lagrimal.

El entropión representa una causa de lagrimeo reflejo. Los pacientes con entropión cicatricial tienen las pestañas o la piel queratinizada en contacto con la superficie ocular. La fibrosis de la lámina posterior se puede asociar con daño de la conjuntiva, que origina una película lagrimal deficiente. Las alteraciones secundarias del margen palpebral, por acortamiento de la lámina posterior, se pueden deber a una blefaritis crónica o una disfunción de las glándulas de Meibomio (18).

Cualquier problema que origine el roce de las pestañas contra el ojo puede causar irritación corneal o conjuntival y, por tanto, lagrimeo reflejo u ojo acuoso. El entropión marginal es una causa común de triquiasis.

## 4.2. PROBLEMAS DEL PUNTO LAGRIMAL

Podemos encontrar diferentes problemas del PL como la eversión, la estenosis, la epitelización o la atresia congénita.

### 4.2.1. EVERSION DEL PUNTO LAGRIMAL INFERIOR

La eversión del PL inferior puede ser sutil y asociarse a lagrimeo, sobre todo en el paciente joven, y asociarse secundariamente una estenosis del PL, a causa de la sequedad de la mucosa.

### 4.2.2. ESTENOSIS PUNTO LAGRIMAL

Muchos factores pueden estar implicados en la patogénesis de la estenosis adquirida de los PL. La vejez ha sido identificada en numerosos estudios, como una de las causas (19–21). La supuesta patogenia es debida a los cambios involutivos que sufre el PL externo, llevando a su estrechamiento y/o oclusión. Hay una mayor tasa en el sexo femenino, debido probablemente al efecto de los cambios hormonales postmenopáusicos (19,22).

La inflamación crónica del párpado, especialmente la blefaritis crónica, sigue siendo ampliamente reconocida como causa de estenosis del PL (18,23). Se sugiere que la inflamación crónica del párpado adyacente al PL, produce cambios de fibrosis gradual del ostium, seguido de la oclusión progresiva del conducto. El síndrome del ojo seco, que se puede ocasionar por blefaritis crónica, ha sido también sugerido como un factor etiológico (23). Las conjuntivitis cicatriciales como el síndrome de Stevens-Johnson, el penfigoide o la enfermedad de injerto contra el huésped, pueden provocar también una estenosis (24). Así mismo, las infecciones del párpado como el tracoma y el herpes simple, pueden ser causa de estenosis (25,26).

Existen múltiples medicamentos tópicos que se han asociado a la estenosis de PL como el timolol, latanoprost, betaxolol, hidrocloreuro de fenilefrina, pilocarpina, tropicamida, tobramicina y varios preparados de lágrimas entre otros (19,27,28).

Las malposiciones palpebrales como el ectropión, pueden causar estenosis, posiblemente por el no posicionamiento del PL hacia el menisco lagrimal, o quizás por inflamación local secundaria (19,29).

#### 4.2.3. ATRESIA PUNTO LAGRIMAL.

La atresia congénita del PL es infrecuente, pero se puede encontrar en niños, muchas veces como un rasgo familiar. En raros casos el sistema canalicular es normal, pero los PL están cubiertos por una membrana fina.

#### 4.3. OBSTRUCCIÓN DEL SISTEMA LAGRIMAL

La obstrucción primaria de la vía lagrimonasal es una enfermedad caracterizada por la inflamación y la fibrosis de la vía lacrimal, sin una causa conocida. Este hecho causa epífora, conjuntivitis y dacriocistitis secundariamente (30).

##### 4.3.1. OBSTRUCCIÓN CONGÉNITA DEL DRENAJE LAGRIMAL

La patología congénita de la vía lagrimal se produce en el transcurso del desarrollo embriológico del sistema de drenaje lagrimal. Cada anomalía del desarrollo causará una patología congénita con su consecuente expresión clínica correspondiente (31,32).

La obstrucción congénita del CLN afecta aproximadamente hasta un 20-30% de todos los recién nacidos (en la mayoría de los casos puede no dar sintomatología) y se produce con mayor frecuencia en prematuros, raza blanca y sexo femenino. En la mayor parte de los

casos la causa se debe, a una obstrucción membranosa de su extremo distal por canalización incompleta, pudiendo ser uni o bilateral. Es la causa más frecuente de epífora o lagrimeo en el primer año de vida. La mayoría de estas obstrucciones se resuelven espontáneamente en los primeros meses de vida y hasta un 90-95% de los casos con tratamiento conservador tienden a la curación en el primer año de vida.

#### 4.3.2. OBSTRUCCIÓN ADQUIRIDA DEL DRENAJE LAGRIMAL

La enfermedad obstructiva de la vía lagrimonasal incluye la obliteración de cualquier parte de la vía excretora (33,34). Aunque no son las que nos conciernen en la presente tesis doctoral, en las siguientes líneas repasaremos brevemente las diferentes etiologías de obstrucción adquirida de la vía lagrimal:

##### *Traumatismos*

- Canalículo. La mayor parte de estos traumatismos se producen por lesión directa (contusión, mordeduras...) o por desplazamiento lateral súbito de los párpados que producen un desgarro en el tendón cantal medial y el canalículo (35).
- Saco lagrimal y CNL. Se pueden lesionar por laceración directa o bien en fracturas de los huesos que los rodean.

##### *Infecciones*

Las infecciones nasales y nasosinusales por extensión pueden afectar a la vía lagrimal(36). La canaliculitis, es la infección y obstrucción de los canalículos cuya causa más frecuente es el *Actinomyces israelii* y en muchos casos requiere de la realización de canaliculotomías. Las infecciones por Herpes virus también puede ocasionar secundariamente una obstrucción de la vía lagrimal.

### *Enfermedades nasosinusales*

La patología nasosinusal, como las desviaciones septales, rinitis, pólipos o tumores, pueden ser causa de obstrucción del conducto lagrimonasal.

### *Iatrogenia*

Procedimientos quirúrgicos como las rinoplastias (37) o algunos tratamientos médicos como la radiación pueden provocar una obstrucción de la vía nasolacrimal.

### *Enfermedades inflamatorias*

Hay varias enfermedades inflamatorias sistémicas (sarcoidosis, enfermedad de Crohn...) que también pueden afectar a la pared del saco y del CNL, provocando su obstrucción. Las enfermedades granulomatosas necrotizantes de la línea media, pueden afectar a las vías por la obstrucción nasosinusal o por la sobreinfección bacteriana secundaria a la inmunodepresión derivada del tratamiento(38).

### *Medicamentos*

Los quimioterápicos sistémicos (5-fluorouracilo, docetaxel) secretados por las lágrimas pueden dar lugar a la inflamación y cicatrización del canalículo. La obstrucción canalicular también se ha descrito tras el uso de medicamentos tópicos (como yoduro de fosfolina, eserina, colirios antihipertensivos como los análogos de prostaglandinas).

## *Neoplasias*

La mayoría de los tumores de la vía lagrimal corresponde a síndromes linfoproliferativos, ya que un 50% de los linfomas orbitarios se originan en la fosa lagrimal. Sólo una minoría de las lesiones de la fosa lagrimal corresponde a tumores epiteliales originados en ella. El más frecuente es el adenoma pleomorfo(39,40).

Los tumores primarios de los tejidos circundantes al sistema de drenaje lagrimal pueden infiltrar de forma secundaria el sistema lagrimal (sobre todo, carcinomas epidermoides y basocelulares de la piel de párpado).

### 4.4. PROBLEMAS DE LA BOMBA LAGRIMAL

Los problemas de la bomba lagrimal guardan relación con la deformidad del párpado, el parpadeo incompleto y la laxitud involutiva de los párpados. El tejido cicatricial puede convertir los párpados en rígidos, e impedir el parpadeo completo y espontáneo. Las parálisis del nervio facial se asocian a un parpadeo incompleto y débil, que impide la función normal de la bomba lagrimal. En ausencia de un fenómeno de Bell, puede existir exposición corneal, que añade un elemento de lagrimeo por el arco reflejo del nervio trigémino (41,42).

El problema más frecuente de la bomba lagrimal, probablemente sea, el relacionado con la laxitud palpebral a causa del envejecimiento (43–45). Estos cambios involutivos no permiten la coaptación óptima de ambos párpados y sobre la superficie ocular. La laxitud palpebral se puede diagnosticar mediante la prueba de tracción palpebral y la de resorte. Mediante la tracción palpebral el párpado normal no puede ser separado más de 6 mm del

globo ocular por lo que se considera laxo si se puede separar más de 6 mm. La prueba de resorte se realiza tirando del párpado hacia abajo para separarlo del globo ocular. El párpado con tono normal vuelve como un resorte a su posición, espontáneamente. La laxitud progresiva se asocia con la necesidad de un número cada vez mayor de parpadeos para que el párpado recupere su posición normal.

El problema de la bomba lagrimal se tratará más ampliamente con la descripción de la epífora funcional que compete a la tesis presente.

## **5. EPÍFORA FUNCIONAL**

### **5.1.DEFINICIÓN**

Se define la epífora funcional como aquella en la que no se encuentra ninguna alteración oftalmológica evidente que sea la causante del lagrimeo. Se objetiva que el sistema de drenaje lagrimal no funciona correctamente, a pesar de no tener una producción excesiva de lágrima, ni una obstrucción física de la vía lagrimal (4,46).

Las primeras definiciones de epífora funcional aparecen en torno a 1955 (47), demostrándose mediante dacriocistografía la permeabilidad del sistema lagrimal. Pero es décadas más adelante cuando existe un interés en diagnosticar a estos pacientes, e intentar mejorar su sintomatología con diferentes procedimientos quirúrgicos (44,48,49).

La alteración en la bomba lagrimal tiene una implicación directa en la epífora. Esta alteración se produce en determinadas patologías que presentan laxitud palpebral, cantal o hipotonía del músculo orbicular (49). Un ejemplo claro ya explicado es la parálisis del nervio facial.

### **5.2.DIAGNÓSTICO**

Como dice su definición, la epífora funcional es un lagrimeo excesivo sin causa conocida, por lo que se trata básicamente de un diagnóstico de exclusión, en el que tendremos en cuenta todas las causas de epífora que ya se han comentado y sus correspondientes pruebas diagnósticas.

El diagnóstico generalmente se efectúa por la clínica, la exploración de los párpados y puntos lagrimales, complementando un estudio de la vía lagrimal mediante un test de aclaramiento de fluoresceína, test de Jones, sondaje e irrigación de las vías lagrimales y dacriocistografía en algún caso seleccionado. Todo esto se va a describir a continuación.

### 5.2.1. ANAMNESIS

La historia clínica es lo más importante para la orientación de la etiología de la epífora.

En cuanto a los SÍNTOMAS, generalmente el paciente afecto de un problema de vías lagrimales acude a la consulta refiriendo que le llora el ojo.

Es fundamental la observación del paciente que está sentado frente a nosotros; será un signo claro de epífora si el paciente utiliza con frecuencia el pañuelo o si existen alteraciones cutáneas alrededor del canto medial secundarias al humedecimiento continuo. Es útil reseñar cuantitativamente la epífora. El método más popular es la escala de Munk (50), que cuantifica cuantas veces al día el paciente precisa limpiarse la lágrima con un pañuelo.

Grado 0: Ausencia de epífora

Grado 1: Epífora ocasional con necesidad de secado menor de 2 veces al día.

Grado 2: Epífora con necesidad de secado entre 2 y 4 veces al día.

Grado 3: Epífora con necesidad de secado entre 5 y 10 veces al día.

Grado 4: Epífora con necesidad de secado mayor de 10 veces al día.

Es importante conocer los ANTECEDENTES OFTALMOLÓGICOS. Debemos preguntar al paciente por episodios previos de dacriocistitis agudas que orientarán a una posible obstrucción de la vía lagrimal. Los antecedentes de cirugías conjuntivo-palpebrales previas pueden producir una alteración de la conjuntiva y sus glándulas accesorias o del músculo orbicular, afectando así a la bomba lagrimal (11) tan importante en la fisiología de la excreción de la lágrima. Tampoco se debe olvidar preguntar al paciente si tiene alguna patología rinológica o si le han realizado alguna cirugía nasosinusal (37). Por otra parte, si ha existido un traumatismo facial podría existir una obstrucción traumática de la vía lagrimal.

### 5.2.2. EXPLORACIÓN

Ante un cuadro en el que se sospecha una epífora, en primer lugar, debemos hacer una exploración sistemática para poder descartar el resto de patologías que pueden ocasionar la misma clínica, como hemos comentado anteriormente, siguiendo el siguiente esquema.

#### *Párpados*

Es conveniente evertir el párpado para comprobar el buen estado del tarso y descartar lesiones en él, conjuntivitis papilares o algún cuerpo extraño que haya podido pasar desapercibido. La blefaritis puede causar irritación ocular per se o secundariamente como etiología de ojo seco. Patologías como el entropión, la triquiasis, la distiquiasis o la queratoconjuntivitis pueden producir una sobreproducción de lágrima refleja. Es importante valorar la función de la bomba lagrimal comprobando el buen cierre palpebral (descartando parálisis facial) y midiendo la laxitud palpebral con las maniobras descritas anteriormente de tracción y resorte palpebral.

#### *Puntos Lagrimales:*

Deben examinarse los puntos lagrimales superiores e inferiores ya que al realizar la irrigación de la vía lagrimal el resultado de la misma se ve afectado por la obstrucción o no de los mismos. Se debe descartar la presencia de ectropión, estenosis o agenesia de los puntos lagrimales así como una buena exploración con lámpara de hendidura durante el parpadeo para determinar si la posición del punto lagrimal es adecuada en el lago lagrimal.

### *Menisco lagrimal y tiempo de rotura de la película lagrimal (BUT)*

Muchos pacientes no tienen un exceso evidente de lágrima sino que poseen una lágrima alterada, por falta de equilibrio entre sus componentes. La capa de mucina de la película lagrimal ayuda a que las otras capas se dispongan de forma regular sobre la superficie corneal. Si instilamos colorante de fluoresceína y decimos al paciente que no parpadee, el tiempo normal de rotura de la película lagrimal debe ser al menos de 15 segundos. Si es menor de 10 segundos, puede indicar una mala función de la capa de mucina y, por tanto, una inestabilidad lagrimal que puede hacer que ésta se evapore rápidamente o caiga hacia la mejilla en vez de disponerse correctamente sobre la superficie conjuntivo-corneal.

### *Prueba Schirmer*

Esta prueba nos sirve para medir la cantidad de secreción de lágrimas. Se coloca una tira de papel de filtro sin o con anestésico durante 5 minutos en el fondo del saco. La cantidad normal de humidificación del papel suele ser unos 15mm. Se considera que existe una hipersecreción cuando la tira de filtro se humedece rápidamente de lágrimas. La prueba de Schirmer básica (medida tras instalar una gota de anestésico tópico), mide el lagrimeo basal disminuyendo la aportación extra del arco reflejo corneal y se considera útil también para valorar el déficit en la producción de lágrimas, cifras menores de 5mm se consideran patológicas(51).

### *Lavado de vía lagrimal*

La irrigación simple de las vías lagrimales se hace introduciendo suero salino a través de los canalículos y preguntando al paciente por la sensación de paso a nariz o garganta de dicho suero. Los PL son explorados y dilatados previamente con un dilatador, a continuación se introduce una sonda hasta el hueso (notando cómo empujamos la pared interna del saco hacia el mismo) si no hubiese obstrucción. Si por el contrario la hubiera, el canalículo será arrastrado por la cánula que empuja la obstrucción medialmente.

En el siguiente esquema (Fig.8) podemos observar las posibilidades que existen ante una irrigación.

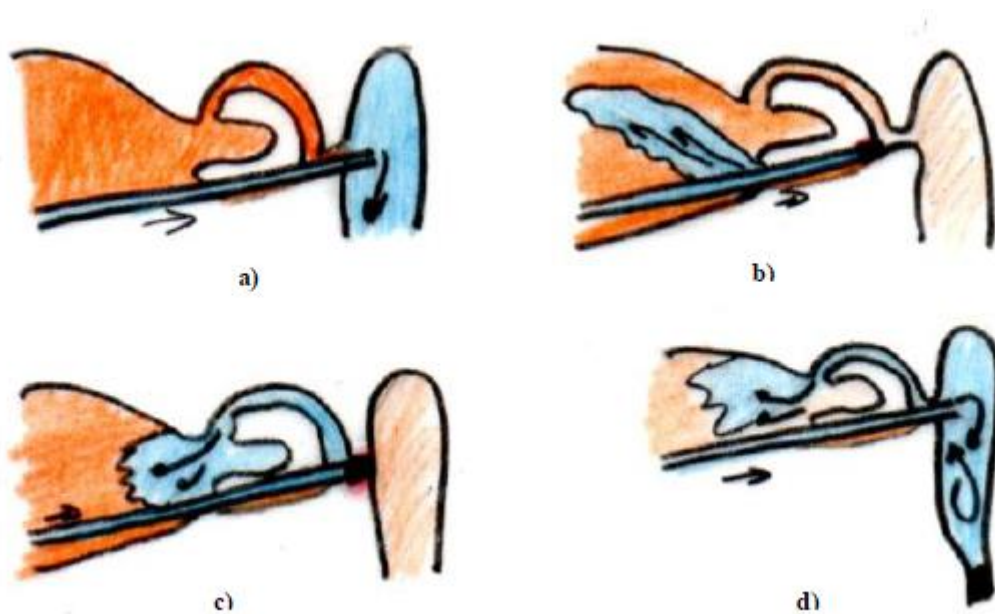


Fig.8: A. Vía lagrimal permeable, B. Obstrucción localizada en canalículo o en porción lateral del canalículo común, C. Obstrucción localizada en porción medial de canalículo común, D. Obstrucción localizada en CLN.

### *Dacriocistografía*

La dacriocistografía (DCG) nos ayuda a hacer el diagnóstico topográfico de la obstrucción. En esta prueba se inyecta un contraste radiopaco a través de los canalículos de uno o de ambos lados y se sigue de forma simultánea mediante estudios radiográficos en ese mismo momento. Las radiografías obtenidas a los 10 minutos mostrarán cualquier retraso en el drenaje(52). La técnica de sustracción digital computerizada permite visualizar mejor el sistema lagrimal, porque elimina las imágenes de los huesos circundantes. Esta información resulta de especial utilidad para determinar el nivel de bloqueo, comprobar la extensión de las malformaciones del saco lagrimal o detectar tumores (Figura 9).

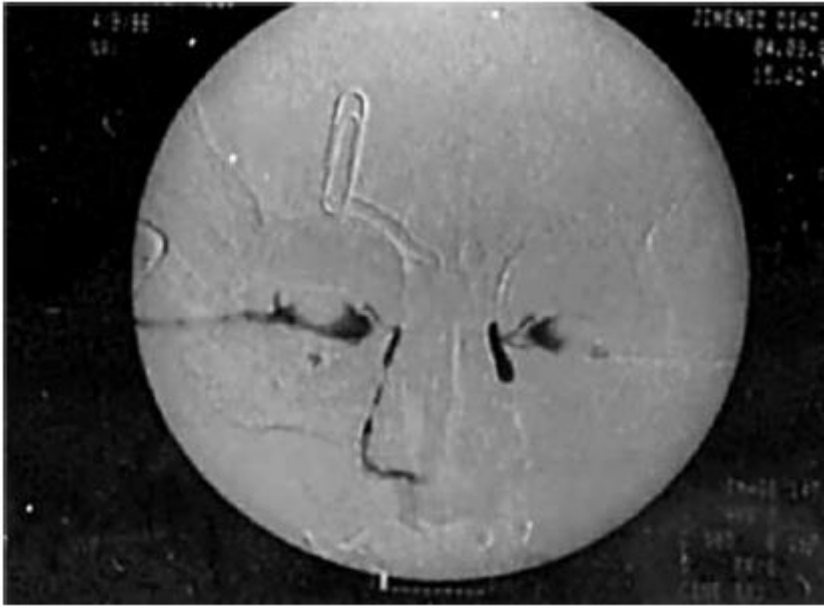


Fig.9: DCG digitalizada con vía lagrimal permeable en OD y obstrucción de la unión del saco lagrimal con el conducto nasolagiamal del OI (53).

### *Dacriogammagrafia*

La dacriogammagrafía no aporta los exquisitos detalles anatómicos que nos da la DCG con contraste, pero es útil en pacientes con epifora importante y resultados inconstantes o controvertidos en la irrigación del sistema de drenaje lagrimal. Se utiliza sustancias radioactivas emisoras de rayos gamma como el tecnecio 99.

Es una técnica poco empleada hoy en día pero en la última década ha crecido el interés por la dacriocistogammagrafía en la evaluación de los pacientes con epífora funcional frente a una prueba clásica de la vía lagrimal como es la DCG, demostrando mayor eficacia en la detección de esta patología (48,54,55). De hecho, la irrigación de la vía lagrimal nos da una información similar a la de la DCG, mientras que la dacriocistogammagrafía nos ofrece una visión dinámica de la lágrima, pudiendo objetivar la obstrucción funcional total o parcial cuando las otras pruebas no lo consiguen. Esta prueba, nos puede servir de apoyo en el diagnóstico y puede darnos una idea de a qué

nivel se encuentra la obstrucción y de cuál puede ser el tratamiento más adecuado según el nivel de la obstrucción funcional que presente el paciente (Figura 10).



Figura 10. Dacriocistogramma normal en la que se aprecia todo el trayecto de la vía lagrimal hasta la fosa nasal (56).

Cuando hemos realizado todas las exploraciones pertinentes y tenemos un paciente con vía lagrimal claramente permeable, sin otra patología asociada o una laxitud leve, diagnosticaremos al paciente de epífora funcional.

### 5.2.3. TRATAMIENTO

Hasta la década de los 90, la mayoría de estos pacientes se quedaban sin tratamiento y los planteamientos quirúrgicos que se realizaban estaban supeditados a la experiencia del cirujano que los trataba, sin existir estudios que los avalaran.

En 1994 se realizó un estudio en el que se realizaron diferentes preguntas sobre el manejo de la epífora funcional a los miembros de la *American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* (57), donde se observó que el tratamiento de la epifora funcional no estaba estandarizado. Un 41% realizaban una dacriocistorrinostomía (DCR) para estos

pacientes, un 15% simplemente intubaban a los pacientes, otro 5% les realizaban una tira tarsal lateral (TTL) y un 25% asociaban a la TTL una intubación. Todo esto siguiendo criterios poco definidos y basados en la experiencia de los cirujanos. Esto es un reflejo de lo que sucede en el manejo actual de esta patología.

A partir del año 2000 aparecen en la literatura diferentes estudios que hablan de las posibilidades de tratamiento de los pacientes con epífora funcional (44,49,58) basándose en la fisiología de la vía lagrimal e incluso en los resultados de determinadas pruebas que utilizan para valorar las posibilidades de éxito tras una cirugía en estos pacientes (48,49,54).

La mayoría de trabajos actuales, proponen la TTL como tratamiento de elección en pacientes con epífora funcional, basándose en el fallo del mecanismo de bombeo y mostrando resultados satisfactorios en cuanto a la mejoría de la epífora de entre un 80-90% respecto a la situación previa a la cirugía (13,44,48,49,55). El tensado horizontal del párpado inferior, mediante la TTL busca la mejora de la eficacia de la bomba lagrimal al permitir que el músculo orbicular sea más eficiente en el cierre palpebral y propulse la lágrima al punto lagrimal, a la vez que produce un efecto expansivo del saco lagrimal y el incremento de la diferencia del volumen intracanalicular entre el cierre y la apertura palpebral. En definitiva, mejora la función de la bomba lagrimal y reduce la epífora al disminuir la laxitud horizontal palpebral. Es un procedimiento sencillo, rápido, efectivo y seguro, bien conocido por los cirujanos oculoplásticos, lo que le convierte en una cirugía fácil de proponer a nuestros pacientes con esta afectación. Incluso el estudio prospectivo de Salour et al plantea una técnica aún más sencilla que la propia TTL consistente en un tensado del músculo orbicular mediante una resección pretarsal y preseptal del músculo orbicular y secundariamente fijada al reborde óseo con buenos resultados en la mejoría de la epífora funcional (59).

No obstante, los estudios publicados hasta el momento presentan series muy cortas con seguimientos a corto plazo (44,49,55), por lo que deberemos esperar estudios mejor diseñados, con mayor número de pacientes y con seguimientos más largos para valorar el éxito real de la TTL en el tratamiento de la epífora funcional.

Aunque el tratamiento mediante intubaciones con tubos de silicona de la vía lagrimal está más extendido para pacientes con epífora obstructiva completa o parcial (60) no se puede obviar los trabajos para la epífora funcional como el de Moscato (61) que estudiaron en concreto 44 ojos de 30 pacientes de manera retrospectiva demostrando hasta un 96% de éxito a los dos años de la retirada de los tubos, los tubos se mantuvieron una media de 4 meses.

La DCR es indiscutible en los casos de epífora con vía lagrimal obstruida. Pero cuando la obstrucción no es total si no parcial, muchos autores consideran a estos pacientes dentro del grupo de epífora funcional y para tratarlos optan por la cirugía con DCR (62,63). Algunos autores demostraron que el grado de obstrucción influía en el éxito de la DCR, por ejemplo el trabajo de Peter y Pearson determinaron que un reflujo de más del 20 % proporcionaba un éxito del 88% en la DCR frente a un 50 % de éxito si la vía lagrimal era permeable (<20% de reflujo) (64). O'Donnel sin embargo obtiene un 94% de éxito con la DCR en pacientes con epífora con la vía lagrimal permeable (58). También hay trabajos con la DCR endonasal en epífora funcional con buenos resultados como el estudio prospectivo no randomizado de Wormald y cols con un 84% de resolución de la epífora (64). Pero no podemos obviar que los riesgos quirúrgicos que se asumen en esta intervención son superiores a los de la TTL, por lo que se debería dejar como tratamiento de rescata cuando otras opciones no han resultado eficaces.

Por todo ello, la tira tarsal lateral ofrece una mejoría de la epífora en aquellos pacientes con y sin laxitud palpebral. La cirugía de tensado horizontal con TTL es más segura,

menos invasiva, consume menos tiempo y no precisa anestesia general en comparación con la DCR. Con la cirugía de TTL evitamos las complicaciones propias de la DCR como la formación de una cicatriz, la hemorragia intra y postoperatoria, sangrado nasal, infección periocular e incluso fístula de líquido cefalorraquídeo. La DCR está indicada cuando hay obstrucción de la vía lagrimal a nivel del CLN (66) y no se considera de primera elección cuando se trata de epífora con vía lagrimal permeable.

Por lo tanto, con todas estas consideraciones, se plantea la técnica quirúrgica de tensado horizontal con TTL como tratamiento habitual de la epífora funcional, siendo muy utilizada por una gran mayoría de autores (43,49).

La técnica quirúrgica de la tira tarsal lateral consiste en el acortamiento del párpado inferior en su inserción en el canto lateral. El párpado inferior se libera desde el reborde orbitario lateral. Se confecciona una lengüeta o tira de tarso de párpado inferior, de la que se elimina el epitelio conjuntival y la piel. La tira se acorta para obtener una tensión apropiada. Después se vuelve a insertar en la cara interna del reborde orbitario (6,67).

## 6. TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

La toxina botulínica tipo A (TBA) es una neurotoxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum* que bloquea de manera reversible la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas colinérgicas.

La bacteria *C. botulinum* fue identificada por primera vez como un agente causal de contaminación de alimentos hace más de 100 años, en 1885, en Ellezelles (Bélgica) por el profesor Emile Pierre van Ermengen (68). En las siguientes dos décadas se descubrió que existían diferentes cepas de *C. botulinum* y producían diferentes tipos serológicos de toxina botulínica (69). En 1919 el profesor Burke de la Universidad de Stanford propuso una clasificación alfabética para las diferentes toxinas botulínicas y nombró los dos serotipos que identificó en sus propios experimentos como tipo A y tipo B (69). Posteriormente se descubrieron más cepas y hasta 5 serotipos diferentes de neurotoxinas con sus propiedades (68).

En la década de 1920 el Dr. Hermans Sommer en la Universidad de California hizo el primer intento de purificación de la toxina botulínica tipo A (70). La primera idea del mecanismo de acción llegó en la década de 1950 cuando el Dr. Vernon Brook demostró que la TBA bloqueaba la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas motoras (71,72).

Entre la década de 1960 y 1970 el Dr. Alan Scott de la Smith-Kettlewell Eye Research Foundation probó por primera vez la TBA en monos para el tratamiento del estrabismo (73). Scott consiguió demostrar el efecto selectivo de la TBA para debilitar los músculos extraoculares en el tratamiento del estrabismo. Estos resultados postularon una alternativa nueva de tratamiento a situaciones de hipertonía e hiperactividad muscular (74).

Desde entonces se han descrito múltiples beneficios terapéuticos con la TBA en estrabismos, distonías, torticolis y blefaroespasmos al disminuir la hiperfunción muscular(75).

La TBA también se ha usado para el control de la hipersecreción de glándulas con inervación colinérgica (76), de ahí su utilidad clínica en patologías como hiperhidrosis (77) o condiciones gastrointestinales como la obesidad (78). La inyección de la TBA en la glándula lagrimal bloquea la liberación de acetilcolina a nivel presináptico necesaria para la secreción lagrimal como demuestra Demetriades en su estudio realizado en ojos de conejo (79).

La familia de las neurotoxinas botulínicas incluyen 7 subtipos identificados con letras: A, B, C, D, E, F y G. Aunque todas son capaces de interferir con la liberación de acetilcolina, varían en su síntesis, tamaño y mecanismo de acción celular. Consecuentemente varían también en la utilidad clínica. El tipo A es el más potente de los 7 subtipos y fue el primero que se desarrolló para uso clínico. El tipo B y F ya ha presentado alguna utilidad clínica en humanos y del tipo B empieza a haber una preparación comercial recientemente. Los demás subtipos aún no se han desarrollado ni estudiado pero posiblemente presenten en el futuro algún tipo de beneficio clínico.

Existen en el mercado tres Toxinas Botulínicas tipo A comercializadas por distintos laboratorios farmacéuticos: Onabotulinumtoxina A (Botox®, Vistabel®; Allergan), Abobotulinumtoxina A (Dysport®, Azzalure®; Ipsen/Galderma) e Incobotulinumtoxina A (Xeomin®, Bocouture®; Merz).

La Incobotulinumtoxina A se usa para trastornos neurológicos como distonías cervicales, blefaroespasmos y espasticidad de miembros superiores tras accidentes isquémicos además de múltiples usos en el campo de la estética. Se diferencia de los otros preparados comerciales en que está libre de proteínas complejantes (80), las cuales no tienen efecto

terapéutico, no previenen de la difusión de la neurotoxina activa y pueden contribuir a la producción de anticuerpos (81,82). Es altamente estable y puede ser almacenada a temperatura ambiente. La mayoría de estudios han demostrado la equipotencia entre la Incobotulinumtoxina A y el producto comparador (Onabotulinumtoxina A) con una ratio de conversión de dosis de 1:1. (83,84). No obstante algún autor ha concluido ligera superioridad de la Incobotulinumtoxina A frente a la Onabotulinumtoxina A con un ratio de 1:0.75 o 1:0.5 (85).

### 6.1. TOXINA BOTULÍNICA TIPO A Y EPÍFORA

La primera referencia que tenemos de la TBA en la epífora es en la hipersecreción lagrimal gustatoria o más conocido como lágrimas de cocodrilo. La regeneración aberrante de fibras después de una parálisis facial puede conllevar efectos indeseables como sincinesias orbitales o epífora del ojo afecto por la aberración en la conexión de fibras visceromotoras entre la glándula lagrimal y salivatoria ocasionando lagrimeo con la salivación. En 1998 Boroojerdi inyectó TBA en el músculo orbicular de seis pacientes con lágrimas de cocodrilo obteniendo un 91% de buen resultado a los 6 meses (86). Poco tiempo después otros autores probaron la inyección de la TBA en la glándula lagrimal con buenos resultados en cuanto a la resolución de la epífora y con mínimos efectos secundarios (87,88).

Posteriormente se han publicado bastantes trabajos de TBA en la epífora. Podemos destacar el estudio retrospectivo de Wojno con onabotulinumtoxina A (Botox®, Allergan) en cuarenta y seis pacientes con hipersecreción lagrimal gustatoria (lágrimas de cocodrilo) secundaria a regeneración aberrante tras lesión de nervio facial y obstrucción lagrimal, con una dosis de 2.5 unidades (U) y con un seguimiento de 2 semanas donde un 74% obtuvieron mejoría de su epífora (89). Ziahosseini realizó otro

estudio retrospectivo en veintidós ojos de 17 pacientes con epífora secundaria a obstrucción de la vía lagrimal donde apreció mejoría con el descenso de la escala de Munk de 3.4 puntos de media a 1.6 ( $p= 0.00001$ ), la resolución completa de la epífora fue en 18% de los sujetos y mejoría sin completa resolución en un 53% (90). El único estudio prospectivo de la TBA (Onabotulinumtoxina A, Botox®, Allergan) en epífora funcional es un estudio de tan solo catorce pacientes con un seguimiento de 13 semanas (91) en el que se concluye la significativa reducción de la epífora de manera subjetiva en el 72,2% de los pacientes tras la inyección de TBA junto a la ventaja que supone el ser un procedimiento relativamente sencillo, barato, no invasivo y bien tolerado. De la misma forma, se ha publicado recientemente una serie de casos que muestran la mejora clínica y seguridad tras un seguimiento de 6 semanas con la inyección de 5 U de Incobotulinumtoxina A en pacientes con epífora funcional y obstrucción a nivel canalicular (92).

Otra indicación que se está contemplando últimamente es como alternativa a la conjuntivodacriocistorrinostomía con tubos de Jones en la obstrucción de vía lagrimal alta. Hay un estudio retrospectivo en tres niños, de los cuales dos experimentaron mejoría de su epífora, aunque precisaron reinyecciones sucesivas de TBA (93) y otro caso aislado en un adulto como tratamiento paliativo (94).

Recientemente se ha publicado un estudio que compara la TBA (Botox®, Allergan) con la conjuntivodacriocistorrinostomía con tubo de Jones llegando a la conclusión de que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los dos tratamientos en el grado de epífora tanto antes como después de las dos intervenciones (95), por lo que se plantea la TBA como una notable alternativa para estos pacientes dada la sencillez de la técnica y el menor número de complicaciones a diferencia de la cirugía con tubos de Jones

## 6.2. RIESGOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A.

Como cualquier procedimiento que consiste en inyección tisular puede ocasionar dolor localizado, inflamación, parestesias, hipoestesias, sensibilidad, inflamación/edema, eritema, infección localizada, hemorragia y/o hematoma. El dolor y/o la ansiedad relacionada con la aguja pueden dar lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática transitoria y síncope. Las reacciones adversas pueden producirse por la paralización temporal de grupo musculares cercanos, produciendo ptosis (caída del párpado) o diplopía (visión doble). Por lo general, las reacciones adversas se observan en la primera semana después del tratamiento y son de naturaleza transitoria.

El trabajo retrospectivo de Wojno reportó un 11 % (5 casos) de ptosis temporales entre sus 46 pacientes a estudio (89). Ziahosseini obtuvo un 12% de hematomas y diplopías de dos semanas de duración, en total fueron 2 pacientes de 17 (90). El trabajo prospectivo de Whittaker tan sólo reportó entre sus 14 sujetos a estudio un caso de ptosis de 2 mm resuelta en 4 semanas y un caso de diplopía vertical resuelta en tres semanas (91). El estudio en niños de Eustis (93) sólo describe una conjuntivitis papilar autolimitada en un niño de los tres a estudio. Y el estudio comparativo de toxina botulínica tipo A frente a conjutivodacriocistorrinostomía solamente reportó 5 casos (25 %) de ptosis en el grupo de TBA (95).

## JUSTIFICACIÓN

La epífora funcional supone una importante y frecuente afectación que presentan nuestros pacientes en las consultas de oftalmología general y de oculoplástica. Consume una gran cantidad de recursos materiales y humanos en nuestro medio.

Una película lagrimal estable es vital para mantener una calidad visual óptima y el normal funcionamiento del ojo. El incremento de la esperanza de vida en la sociedad occidental conlleva, al igual que otras patologías, un aumento en la prevalencia de la epífora acompañado de una clara disminución significativa en la calidad de vida (CV) a nivel visual y social. La calidad visual de los pacientes con epífora puede estar muy afectada y la mayoría de veces no se presta la suficiente atención a este problema por parte de los oftalmólogos. Para confirmar esta teoría tenemos el trabajo prospectivo y randomizado de Kafil-Hussain que concluye, utilizando el cuestionario de índice de función visual (VF-14) que los pacientes con epífora presentan peor calidad visual que los que esperan la cirugía de catarata del segundo ojo (96).

No existe un claro consenso entre los distintos investigadores y clínicos en cuanto al manejo de la epífora funcional. Aunque, por el momento, la mayoría de autores considera la tira tarsal lateral como la técnica terapéutica más utilizada para la resolución de dicha patología, pudiéndose considerar entonces como la técnica más extendida y de referencia.

Con el presente trabajo de investigación hemos pretendido comparar la eficacia de la inyección de la TBA IncobotulinumtoxinA (xeomin®, Merz) en la glándula lagrimal frente a la cirugía de tensado horizontal palpebral con la técnica de TTL en los pacientes con epífora funcional.

La inyección de TBA en el lóbulo palpebral de la glándula lagrimal supone menor agresión tisular que la cirugía de TTL con la consecuente mejor tolerancia por parte de

los pacientes. Dicho procedimiento se lleva a cabo en las consultas de oftalmología, lo cual implicará menor carga asistencial quirúrgica, menor tiempo de baja laboral de los pacientes y por lo tanto menor coste económico que la realización de la TTL.

Es importante comparar la eficacia de ambos tratamientos, valorar si existe superioridad de uno frente al otro, y en el caso de igualdad o no inferioridad, el tratamiento con TBA al tener menor coste económico y mayor accesibilidad, supondría cierta ventaja frente a la TTL marcando un pequeño avance en el manejo de nuestros pacientes con epífora funcional

## **HIPOTESIS DE TRABAJO**

### Hipótesis conceptual

La toxina Botulínica tipo A (Xeomín®, Merz) mejora la epífora funcional.

### Hipótesis operativa

El tratamiento con Toxina Botulínica tipo A (Xeomín®, Merz) mejora la epífora funcional según la escala de Munk y test de Schirmer frente al tratamiento quirúrgico con la tira tarsal lateral.

### Hipótesis estadísticas

Hipótesis nula. El tratamiento de la epífora funcional con Toxina Botulínica tipo A (Xeomín®, Merz) es igual de efectivo que la tira tarsal lateral.

Hipotesis alternativa. El tratamiento de la epífora funcional con Toxina Botulínica tipo A (Xeomín®, Merz) es superior a la tira tarsal lateral.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Comparar la eficacia de la TBA (Xeomín®, Merz) frente a la técnica habitual quirúrgica de tensado horizontal con tira tarsal lateral en la epífora funcional mediante la escala de Munk a las 6 semanas del tratamiento.

Se ha estipulado la evaluación del objetivo principal a la 6ª semana porque se considera que es el tiempo de máximo efecto de la medicación.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Comparar la eficacia de la TBA (Xeomín®, Merz) frente a la técnica habitual quirúrgica de tensado horizontal con TTL y con respecto a la situación basal en ambos brazos de tratamiento en la epífora funcional mediante el test de Schirmer a las 2, 6, 12, 18, 24 y 30 semanas después del tratamiento.
- Comparar la eficacia de la TBA (Xeomín®, Merz) frente a la técnica habitual quirúrgica de tensado horizontal con TTL y con respecto a la situación basal en ambos brazos de tratamiento en la epífora funcional mediante la escala de Munk a las 2, 12, 18, 24 y 30 semanas después del tratamiento.
- Evaluar la mejor agudeza visual corregida (MAVC) antes y después de cada tratamiento en las sucesivas visitas.
- Comparar la calidad de vida de los pacientes con epífora funcional después de los dos tratamientos a estudio (TBA vs TTL).
- Evaluar la duración del efecto de la TBA (Xeomín®, Merz) y de la TTL en nuestros pacientes con epífora funcional, es decir tiempo sin sintomatología del lagrimeo.

- Evaluar la correlación entre la Escala de Munk y el test de Schirmer en la epífora funcional.
- Describir los efectos adversos de la TBA (Xeomín®, Merz) y de la cirugía de tensado horizontal con TTL en nuestra muestra.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Ensayo clínico monocéntrico con asignación aleatoria y abierto en fase III. Diseño secuencial y paralelo. No enmascarado. Los pacientes fueron asignados a uno de los dos brazos de tratamiento (TBA o TTL) siguiendo un listado de aleatorización generado por ordenador según un esquema 1:1 para su ulterior comparación en cuanto a la eficacia de ambos tratamientos para la epífora funcional.

CÓDIGO DE PROTOCOLO: EPITBA12

Nº EUDRACT: 2016-000740-34

PROMOTOR: D. Borja Maroto Rodríguez

INVESTIGADOR PRINCIPAL: D. Borja Maroto Rodríguez

## **2. PERIODO Y LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN**

El ensayo clínico se llevó a cabo en el periodo comprendido entre septiembre del 2017 y mayo del 2019 con el siguiente orden cronológico:

- Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización del ensayo clínico Nº EUDRACT 2016-000740-34: 11 de agosto de 2017 (anexo 1).
- Dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Fuenlabrada: 7 de septiembre de 2017 (anexo 2).
- Periodo de inclusión: 8 de septiembre 2017 – 28 de febrero de 2018.
- Periodo de Seguimiento: 2, 6, 12, 18, 24 y 30 semanas después del tratamiento.
- Final del ensayo clínico: 5 de febrero de 2019.

El trabajo de investigación se realizó en las consultas del servicio de oftalmología del Hospital Universitario de Fuenlabrada, provincia de Madrid, España.

### **3. POBLACIÓN A ESTUDIO**

La población diana se constituye por el universo de pacientes que presentan de manera continua sintomatología de epífora funcional. No existe limitación por raza o sexo. La población a estudio son pacientes diagnosticados de epífora funcional y que hayan sido atendidos en el Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España. Las características de esta población son: mayoría de raza caucásica, nivel socioeconómico medio-bajo y residentes en núcleo urbano.

### **4. MUESTRA DEL ESTUDIO**

La selección de nuestra muestra se realizó, de forma consecutiva, proponiendo la participación a todos los pacientes de las Consultas de Oftalmología del Hospital Universitario de Fuenlabrada con epífora funcional durante el periodo de inclusión comprendido entre septiembre 2017 y febrero 2018 según los siguientes criterios:

#### **4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Epífora con vía lagrimal permeable con un valor mínimo de grado 3 en la escala de Munk.

#### 4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Embarazo y lactancia
- Pacientes con blefaroconjuntivitis acompañado o no de queratitis.
- Malposiciones palpebrales.
- Antecedentes de cirugía palpebral previa.
- Síndrome de disfunción lagrimal.
- Historia de trauma ocular o de la vía lagrimal.
- Dacriocistorrinostomía previa.
- Antecedentes de cirugía refractiva previa.
- Coagulopatía.
- Ptosis.
- Disfunción de la motilidad ocular.
- Hipersensibilidad a neurotoxina botulínica de tipo A o alguno de los excipientes del producto comercial.

Todos los pacientes con sospecha de epífora funcional procedentes de las distintas consultas de oftalmología general fueron remitidos al doctorando. El diagnóstico de epífora funcional como se ha mencionado anteriormente en el apartado de introducción se realizaba mediante la exclusión de otro tipo de epífora y comprobando la permeabilidad de la vía lagrimal con el sondaje e irrigación. Una vez diagnosticada la epífora funcional con el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión se ofrecía la posibilidad de participar en el ensayo clínico con toda la información verbal y por escrito mediante una

hoja de información que detallaba el objetivo del estudio, el procedimiento a seguir y los posibles efectos adversos hasta el momento descritos que pudieran aparecer (anexo 3).

Todos aquellos que decidían voluntariamente participar en el ensayo clínico procedían a la firma del consentimiento informado (anexo 4) adjunto a la hoja de información. Tanto el proyecto de investigación como la hoja de consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital de Fuenlabrada.

#### 4.3. ADVERTENCIA RELATIVA AL EMBARAZO

Las mujeres que estaban embarazadas o tenían intención de quedarse embarazadas no podían participar en el ensayo, ya que aunque no se preveían posibles riesgos con los productos utilizados en el ensayo para el feto, se desconocían.

Por tanto, era importante no correr el riesgo de quedarse embarazada durante el ensayo.

La mujer fértil que quisiera participar en el ensayo debía discutir con su médico cual era el método anticonceptivo más adecuado a su situación.

En el caso de que se produjera un embarazo durante la participación en el estudio, el paciente implicado debía informar a su médico de inmediato para recibir una vigilancia médica adecuada.

#### 4.4. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Nuestra muestra fue extraída de un área de salud con una población asignada de aproximadamente 220.000 habitantes. Compuesta por tres núcleos urbanos: Fuenlabrada con una población de 194.171 habitantes, Humanes de Madrid con 19.563 habitantes y Moraleja de En medio con 4984 habitantes (Fuente Instituto de Estadística, fecha de referencia 1 de enero 2016). Ubicada en el área metropolitana de Madrid, que cuenta aproximadamente con cinco millones de habitantes en total.

#### 4.5. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se realizó un cálculo del tamaño muestral necesario para conseguir una adecuada calidad en la investigación.

Se determinó el tamaño muestral en función del objetivo principal. Asumiendo que en la población con epífora funcional la escala de MUNK puede tener un valor  $3 \pm 1.5$  (90–92), para detectar una diferencia de al menos 2 puntos entre los tratamientos, mediante un contraste bilateral (t de Student para muestras independientes) con un error alfa de 0.05, un error beta de 0.2 y una estimación de pérdida del 15% se necesitan 12 pacientes en cada grupo. Por lo tanto se precisa un total de 24 pacientes para la realización del ensayo, 12 pacientes en cada rama de tratamiento.

#### 4.6. POBLACIÓN DE ANÁLISIS

Se define la población por intención de tratar, como todos los pacientes incluidos en el estudio que cumplan los criterios de inclusión y sean aleatorizados.

Se define la población por protocolo como todos los pacientes que finalicen el estudio y que no tengan desviaciones mayores de protocolo.

Se define la población de seguridad como todos los pacientes incluidos en el estudio y que se les administre al menos una dosis del tratamiento.

## 5. MATERIAL

### 5.1 MATERIAL EMPLEADO EN LA PRIMERA VISITA

- Lámpara de hendidura Haag-Streit (Köniz, Suiza): Para examen de polo anterior del ojo.
- Optotipos retroiluminados: Para determinar la MAVC en visión de lejos en escala decimal.
- Dilatador del punto lagrimal.
- Cánula de irrigación de la Vía lagrimal.
- Jeringa estéril de 5 mm.
- Suero fisiológico 0.9%.
- Regla milimétrica

### 5.2 MATERIAL EMPLEADO EN LA INYECCIÓN DE TBA

- Vial de Xeomin® (50 unidades polvo para solución inyectable)
- Jeringa estéril de 1 mm
- Suero fisiológico 0.9%
- Hemosteta
- Anestésico doble (hidrocloruro de procainamida 0.5%)

### 5.3 MATERIAL EMPLEADO EN LA CIRUGÍA DE LA TTL

- Sutura prolene 5/0 (aguja 13 mm ½ c)
- Sutura vicryl 6/0 (S-22)
- Tijeras wescott
- Tijeras disección Stevens

- Pinza Castroviejo
- Bisturí 15°
- Bisturí eléctrico con punta de colorado
- Sutura seda 6/0

## 6. MÉTODO

Primeramente se diseñó el protocolo del ensayo clínico que precisó de la aprobación del Comité de Ética del Hospital Univeristario de Fuenlabrada (CEIm) y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se diseñó un cuaderno de recogida de datos (CRD) para cada paciente donde se apuntaban los datos recogidos en las distintas visitas para su ulterior análisis estadístico (anexo 5).

### 6.1 PRIMERA VISITA

Una vez que el paciente cumplía los criterios de inclusión en el estudio, no presentaba ningún criterio de exclusión y había firmado el Consentimiento Informado en la primera visita se realizaron los siguientes pasos:

- 1) Se recogieron datos demográficos de los pacientes (edad y sexo) y datos de la epífora (unilateral o bilateral).
- 2) Exploración de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) en visión de lejos con escala decimal.
- 3) Exploración general ocular. Evaluación del grado de laxitud palpebral con:

- a. Maniobra de tracción palpebral: Milímetros de separación entre el párpado inferior y el globo ocular en la tracción horizontal del párpado inferior. Medición con regla milimetrada.
  - b. Maniobra del resorte palpebral: Número de parpadeos necesarios para que el párpado inferior recupere su posición normal tras la tracción hacia abajo del párpado inferior.
- 4) Inspección en la lámpara de Hendidura y tinción con fluoresceína.
- 5) Evaluación subjetiva de la epífora con la Escala de Munk:
- Grado 0: Ausencia de epífora
  - Grado 1: Epífora ocasional con necesidad de secado menor de 2 veces al día.
  - Grado 2: Epífora con necesidad de secado entre 2 y 4 veces al día.
  - Grado 3: Epífora con necesidad de secado entre 5 y 10 veces al día.
  - Grado 4: Epífora con necesidad de secado mayor de 10 veces al día.
- 6) Evaluación subjetiva de la epífora con un cuestionario de calidad diseñado por los autores Shin et al (97) que basándose en el Ocular Surface Disease Index (OSDI) cuantifica con qué frecuencia se tiene molestias por el lagrimeo en diferentes actividades de la vida diaria mediante una escala de 0 a 4:
- Grado 0: Nunca le ocasiona molestia.
  - Grado 1: A veces.
  - Grado 2: Frecuentemente.
  - Grado 3: Casi siempre.
  - Grado 4: Siempre.
- Los ítems o las diferentes actividades que evalúa dicho cuestionario son:

- Lectura

- Conducción diurna
- Conducción nocturna
- Trabajo con ordenador
- Visualización de la televisión
- Actividades relacionadas con el trabajo
- Actividades relacionadas con el hogar
- Actividades fuera de casa
- Relaciones interpersonales
- Felicidad general.

Los ítems que el paciente no contestaba porque no realizaba dicha actividad eran excluidos del análisis estadístico. Por un lado se obtenía una puntuación global de calidad de vida con la media de todos los ítems de los pacientes y por otro lado una puntuación de calidad de vida de cada uno de los ítems analizados.

- 7) Evaluación objetiva de la epífora con el test de Schirmer, el cual tiene la finalidad de medir la cantidad de lágrima del ojo mediante la humidificación de unas tiras de papel filtrante colocadas en los fórnix conjuntivales.

El test de Schirmer se realizaba con anestesia tópica previamente (hidrocloruro de procainamida 0,5%). Pasados cinco minutos se colocaban las tiras del test de Schirmer en el tercio externo del párpado inferior sin contactar con la córnea ni con pestañas. Se le pedía al paciente que mantuviera los ojos cerrados, y tras cinco minutos se realizaba la lectura de la cantidad humidificada de la tira por la lágrima en mm.

- 8) Se realizó un test de embarazo para comprobar la elegibilidad del sujeto en caso de mujeres en edad fértil.

Posteriormente se realizaba la aleatorización a uno de los dos grupos de estudio:

- **Grupo A** (Grupo Toxina Botulínica A). Se incluyó en este grupo los pacientes que se sometieron a la inyección en la glándula lagrimal de Toxina Botulínica tipo A.
- **Grupo B** (Grupo quirúrgico). Se incluyó en este grupo los pacientes que se sometieron a la cirugía de tensado horizontal del párpado inferior con la TTL.

Si el paciente pertenecía al grupo A se procedía a la inyección de Toxina Botulínica tipo A (Xeomín®, Merz) en la consulta por el doctorando (investigador principal del ensayo clínico).

## 6.2 INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

La TBA (Xeomín®, Merz) se reconstituía con cloruro sódico 0,9% estéril diluido a una concentración de 50 unidades en 0.5 ml. El paciente recibía anestesia tópica antes de la inyección. El párpado superior lateral se evertía manualmente, mientras el paciente miraba hacia abajo y al lado contrario de la glándula lagrimal. Con dicha maniobra se exponía el lóbulo palpebral de la glándula lagrimal donde se inyectaba 0.05 ml de la solución reconstituida (5 U de TBA) vía transconjuntival en el ojo afectado con una aguja 30 G. (véase Figura 11).



Figura 11. Inyección de TBA en el lóbulo palpebral de la glándula lagrimal.

Si el paciente pertenecía al grupo B, se procedía a la inclusión en Lista de espera quirúrgica para la realización de la TTL.

### 6.3 CIRUGÍA DE TIRA TARSAL LATERAL

La TTL (véase figura 12) fue realizada siempre por el mismo cirujano (Dr. BTLS). Pasos a seguir:

- Anestesia local en párpado inferior y área cantal lateral con una mezcla de lidocaína 2% con bupivacaina 0.5% y 1:100,000 adrenalina.
- Cantotomía lateral para dividir el tendón cantal lateral.
- Cantolisis de la rama inferior del tendón cantal.
- Separación de las lamelas anterior y posterior del párpado por la línea gris y escisión de las unidades pilosebáceas para la exposición de la placa tarsal.
- Se liberan los retractores y conjuntiva de la placa tarsal. Se reseca la mucosa conjuntival formando la tira tarsal que se puede acortar si es preciso.
- Dicha tira tarsal se reinserta en la cara interna del reborde orbitario lateral con sutura prolene 5/0 doble armado dándole la tensión necesaria.

- El ángulo cantal lateral se reconstruye con sutura vicryl 6/0 uniendo el margen palpebral superior e inferior y el orbicular.
- La piel del canto lateral se sutura con sutura seda 6/0.
- Se prescribe pomada antibiótica 3 veces al día durante una semana y se retiran los puntos de la piel a la semana.



Figura 12. Procedimiento quirúrgico de la TTL.

#### 6.4 EVALUACIONES SUCESIVAS

Las sucesivas visitas se realizaron a la semana 2, 6, 12, 18, 24 y 30, en las cuales se evaluó:

- 1- La MAVC de lejos en escala decimal.
- 2- El grado de laxitud palpebral con la maniobra de tracción palpebral y la maniobra del resorte palpebral.
- 3- Escala de Munk.

4- Valoración general de la mejora de la epífora mediante una escala subjetiva global cualitativa. El paciente tenía que contestar una de las opciones según se encontrara con respecto al lagrimeo después del tratamiento correspondiente. Se le formulaba la siguiente pregunta: ¿Cómo se encuentra del lagrimeo en el momento actual? Las opciones de respuesta eran:

A) Perfecto del lagrimeo

B) Mucho mejor pero no perfecto

C) Un poco mejor

D) Ni mejor ni peor, estoy igual

E) Peor que antes

Para simplificar el análisis de la mejora de la epífora con esta escala se agruparon las cinco opciones en dos grupos: 1) estar mejor de la epífora (todos los pacientes que contestaban las opciones A, B o C) o 2) estar igual o peor de la epífora (todos los pacientes que contestaban las opciones D o E)

5- Cuestionario de calidad diseñado por Shin et al.

6- Test de Schirmer.

## **7. DURACIÓN Y FINALIZACIÓN DEL ENSAYO**

Se estimó la duración de participación de los sujetos en el ensayo en base a la duración del efecto de la TBA según las publicaciones al respecto. Los estudios previos con TBA (OnabotulinumtoxinA, Botox®, Allergan) habían encontrado unas 10-13 semanas de duración del efecto de la TBA (91). En una serie de casos realizado previamente por nuestro grupo de trabajo con Incobotulinumtoxina A se encontró una duración del efecto

de hasta 24 semanas en algunos pacientes (92). En cuanto a la duración de la resolución de la epífora con tira tarsal hay mayor variabilidad entre diferentes autores (49).

En este ensayo clínico se postuló un máximo de seguimiento de 30 semanas fragmentado en varias visitas (a la semana 2, 6, 12, 18, 24 y 30), aunque cada sujeto finalizaba su participación en el ensayo en cuanto dejaba de tener efecto la TBA o TTL con respecto a su epífora, es decir, volvía a presentar la misma sintomatología de lagrimeo que tenía antes del tratamiento a estudio.

También podía interrumpirse la participación del paciente en el ensayo por cualquier motivo de seguridad, si así lo consideraba el médico-investigador.

## **8. RETIRADA DE SUJETOS**

Los pacientes podían retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo.

Si un paciente decidía retirarse del estudio, el investigador tenía que documentar el motivo de la retirada e indicar una justificación para la retirada del estudio.

El investigador documentaría y registraría en el cuaderno de recogida de datos (CRD) la visita de seguimiento omitida, incluido el motivo de la omisión.

## **9. VARIABLES**

- Variables demográficas: La variable descriptiva de **edad** es cuantitativa discreta cuantificándose en años. El **género** es variable cualitativa dicotómica.
- **Escala de Munk**: Variable cualitativa ordinal.

0: Ausencia de epífora

- 1: Epífora ocasional con necesidad de secado menor de 2 veces al día.
  - 2: Epífora con necesidad de secado entre 2 y 4 veces al día.
  - 3: Epífora con necesidad de secado entre 5 y 10 veces al día.
  - 4: Epífora con necesidad de secado mayor de 10 veces al día.
- **Test de Schirmer:** variable cuantitativa continua, de 0 a 30 mm.
  - **Datos de la epífora:** variable cualitativa dicotómica. Unilateral (un ojo)/ Bilateral (ambos ojos).
  - **Datos de la laxitud palpebral:** variable cuantitativa.
    - a) Milímetros de separación del párpado inferior del globo ocular (**maniobra de tracción palpebral**).
    - b) Número de parpadeos para colocarse en posición normal el párpado inferior (**prueba de resorte palpebral**)
  - **Mejor agudeza visual corregida (MAVC).** Variable cuantitativa continúa. Escala decimal (0-1).
  - **Cuestionario de Calidad diseñado por Shin et al.** Variable cualitativa ordinal. Media calculada de los 10 ítems (actividades de la vida diaria) que se evalúa en una escala de 0 a 4 (0: nunca le ocasiona molestia, 1: a veces, 2: frecuentemente, 3: casi siempre, 4: siempre). Los ítems que el paciente no contestaba eran excluidos del análisis estadístico.
  - **Escala subjetiva global cualitativa de mejoría de la epífora.** Variable cualitativa ordinal. El paciente contestaba una de las opciones según se encontrase del lagrimeo:
    - A) Perfecto del lagrimeo
    - B) Mucho mejor pero no perfecto

- C) Un poco mejor
- D) Ni mejor ni peor, estoy igual
- E) Peor que antes.

### **Variable principal**

Cambio de la escala de Munk a las 6 semanas del tratamiento respecto a basal.

### **Variables secundarias**

Cambio a las 2, 6, 12, 18, 24 y 30 semanas después del tratamiento con respecto a basal en las siguientes escalas:

- Test de Schirmer
  - Escala de Munk
  - Calidad de vida de los pacientes según el cuestionario de Jae-Ho Shin y la evolución general subjetiva.
  - Grado de laxitud palpebral
- Tiempo en semanas de la duración del efecto de la TBA y la TTL.
  - Evaluar la correlación entre la Escala de Munk y el test de Schirmer en la epífora funcional.
  - Describir los efectos adversos de la TBA (Xeomín®, Merz) y de la TTL en estos pacientes.

## **10. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD**

El detectar y documentar cualquier acontecimiento que cumpliera los criterios y definiciones de acontecimiento adverso (AA) o de acontecimiento adverso grave (AAG) según se establecieron en el protocolo del ensayo clínico fue responsabilidad del investigador. Durante la realización del estudio, se procedió a comprobar la existencia de

acontecimientos adversos, fueran graves o no, de acuerdo con la definición que de ellos se estableció.

*Descripción/Definición de conceptos de seguridad*

**Acontecimiento adverso (AA)** es cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

**Reacción adversa (RA)** es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

**Acontecimiento adverso grave (AAG)** es cualquier acontecimiento adverso que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se tratan también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores. Son ejemplos de estos acontecimientos el broncoespasmo alérgico que precise un tratamiento intensivo en un servicio de emergencias o en el domicilio del sujeto, las discrasias hemáticas o las convulsiones que no requieran hospitalización, o el desarrollo de dependencia o abuso del fármaco.

Debe recurrirse al criterio médico y científico para decidir si deben comunicarse como AAG otras situaciones que no han dado lugar a los desenlaces enumerados en las definiciones anteriores.

Se entiende por *amenaza de vida* la situación en que, en opinión del médico, de no haber mediado una intervención terapéutica oportuna, se hubiera producido el fallecimiento del paciente.

La *hospitalización o la prolongación de una hospitalización* constituyen un criterio para considerar que un AA es grave. Únicamente se debe considerar como hospitalización el ingreso en el que el paciente pernocta en el hospital. No cumplirán los criterios de AAG las siguientes situaciones:

- En caso de que la hospitalización o la prolongación de la misma sea necesaria para realizar un procedimiento requerido por el protocolo (por ejemplo si se realizarán visitas diurnas o nocturnas para biopsias o cirugías requeridas por el protocolo).
- En caso de que la hospitalización o la prolongación de la misma forme parte del procedimiento de rutina del centro (por ejemplo la retirada de un *stent* después de la cirugía).
- En caso de hospitalización programada por un proceso preexistente que no haya empeorado (por ejemplo la hospitalización programada para la implantación de una prótesis de rodilla por un proceso previo de osteoartritis).

Las alteraciones de laboratorio de Grado IV serán consideradas AAG.

**Reacción adversa inesperada (RAI)** es aquella reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

#### *Criterios de imputabilidad*

Se establecieron, basándose en un juicio clínico, la relación de causalidad entre el producto en investigación y la aparición del AA/AAG. Para ello, se consideraron y estudiaron otras causas, como la historia natural de las enfermedades subyacentes, el tratamiento concomitante, otros factores de riesgo y la relación temporal del acontecimiento con el producto en investigación. Además, se consultó la ficha técnica de los productos.

A fin de analizar la posible relación causa-efecto, se consideró la relación temporal entre la administración del fármaco y el AA, posibles causas alternativas, la evolución (remisión completa, recuperación parcial, fallecimiento, secuelas, persistencia), persistencia o no tras la suspensión de la administración, reaparición con la readministración del producto, o el conocimiento previo de dicho evento coincidiendo con el patrón de respuesta conocido o esperado del fármaco en estudio.

La relación de causalidad de un AA con la medicación en estudio se estableció de acuerdo con las siguientes definiciones:

**No relación:** acontecimiento adverso claramente debido a causas ajenas a la medicación en estudio, y que no cumplen los criterios de otra relación de causalidad.

**Relación improbable:** el acontecimiento adverso no se produce después de una secuencia cronológica plausible relacionada con la administración del producto en estudio y/o es razonablemente explicable por otros factores, tales como el estado clínico del paciente u otras intervenciones terapéuticas, tóxicas o ambientales concomitantes. Además no coincide con el patrón de respuesta conocido o esperado del fármaco.

**Relación posible:** el acontecimiento adverso se produce después de una secuencia cronológica plausible relacionada con la administración del producto en estudio, pero puede explicarse también por el estado clínico del paciente u otras intervenciones terapéuticas, tóxicas o ambientales concomitantes. Además coincide con el patrón de respuesta conocido o esperado del fármaco.

**Relación probable:** el acontecimiento adverso se produce después de una secuencia cronológica plausible relacionada con la administración del producto en estudio, no puede explicarse razonablemente por el estado clínico del paciente u otras intervenciones terapéuticas, tóxicas o ambientales concomitantes, y después de la retirada o disminución

de la dosis del fármaco sospechoso el acontecimiento sigue una secuencia clínica lógica. Además coincide con el patrón de respuesta conocido o esperado del fármaco.

**Definitiva:** la reacción aparece con una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco. El efecto ya había sido referido previamente o es una respuesta esperada para el fármaco en estudio, confirmándose una mejoría tras la disminución o suspensión del fármaco y una reaparición del efecto tras la re administración del mismo (re exposición al fármaco), sin existir otra alternativa etiológica aparente.

**Relación no valorable:** cualquier notificación que sugiere un efecto adverso, que no puede ser juzgada porque la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser complementada o verificada.

#### *Detección y registro*

Se preguntaron sobre los AA en cada visita y se realizó una cuidadosa observación clínica del paciente, análisis de laboratorio, comunicación espontánea del paciente y también mediante un interrogatorio abierto por parte del investigador.

Registro de acontecimientos adversos:

Todos los AA y los AAG debían ser recogidos en la historia clínica y registro de datos del estudio.

En cada visita debían registrarse en el Formulario de Acontecimientos Adversos todos los AA que el paciente había presentado desde la visita anterior.

De cada AA se recogió su descripción, intensidad, duración, relación causal con el fármaco, necesidad de tratamiento (en su caso) o las medidas tomadas, posibles causas alternativas, factores predisponentes y resultado del mismo. Si se trataba de un AA

preexistente que había empeorado en cuanto a intensidad o frecuencia había que indicar el sentido del cambio.

La intensidad de un AA se clasificó de acuerdo con la siguiente escala:

**Leve:** acontecimientos adversos banales, de poca importancia y corta duración, que no afectaban sustancialmente la vida del paciente.

**Moderado:** acontecimientos adversos que causaban la suficiente incomodidad para interferir con la vida normal del paciente.

**Grave:** acontecimientos adversos que suponían una incapacidad para trabajar o realizar la actividad habitual del paciente.

*Procedimientos para la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados*

Notificación inmediata de acontecimientos adversos graves por parte del investigador

El investigador principal debía recoger todos los acontecimientos adversos graves independientemente de su grado de causalidad con el fármaco en estudio, incluyendo toda la documentación relativa al acontecimiento (pruebas adicionales de laboratorio, informes de alta, etc.).

El investigador debía realizar también un seguimiento del AAG hasta que éste hubiese remitido, vuelto a su situación basal o, en caso de afectación permanente, hasta que el proceso se estabilizara.

## **11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **11.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES**

Los datos demográficos y clínicos de los sujetos del estudio se determinaron mediante índices estadísticos descriptivos. La descripción de variables cuantitativas se realizó estimando la media, desviación típica (DT), intervalo de confianza 95% (IC95%), mínimo, máximo, mediana, percentil 25, percentil 75 y el número de valores válidos de cada variable, mientras que la descripción de variables cualitativas se realizó estimando las frecuencia absolutas y relativas.

### **11.2 ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL DEL ESTUDIO**

Para comparar la eficacia de la TBA (Xeomín®, Merz) frente a la TTL, se calculó el cambio en la escala Munk a la semana 6 respecto a basal en cada grupo y se compararon mediante una prueba t-student para muestras independientes o mediante una prueba U de Mann-Whitney en caso de falta de normalidad.

### **11.3 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS DEL ESTUDIO**

- Para comparar la eficacia de la TBA (Xeomín®, Merz) frente a la TTL, se calculó el cambio en la escala de Munk, el test de Schirmer y calidad de vida a las semanas 2, 6, 12, 18, 24 y 30 respecto a basal en cada grupo y se compararon mediante una prueba t-student para muestras independientes o mediante una prueba U de Mann-Whitney en caso de falta de normalidad. Se estudió la posibilidad de usar la metodología de modelos mixtos para analizar en conjunto las medidas repetidas.

- Se evaluó la mejor agudeza visual corregida (MAVC) antes y después de cada tratamiento en las sucesivas visitas.
- Se describió la duración del efecto de la TBA (Xeomín®, Merz) y de la TTL mediante estadísticos descriptivos y el cálculo de intervalos de confianza. Se calcularon las curvas de Kaplan-Meier de tiempo hasta la pérdida del efecto y se usó un test del log-rank para ver si existían diferencias entre tratamientos.
- Se evaluó la correlación entre la Escala de Munk y el test de Schirmer en la epífora funcional mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

#### 11.4 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE SEGURIDAD DEL ESTUDIO

Se describieron los efectos adversos de la TBA (Xeomín®, Merz) y de la tira tarsal lateral mediante las frecuencias absolutas y relativas.

#### 11.5 CONSIDERACIONES GENERALES

En todo momento se garantizó la fiabilidad y rigurosidad del análisis. En todas las pruebas estadísticas realizadas con las variables de resultados se utilizó un nivel de significación estadística (p) de 0,05.

### 12. ACCESO DIRECTO A LOS DATOS

Recogida de datos: Se diseñó un formulario o cuaderno de recogida de datos (CRD) en el que se incluyeron: los datos de identificación del paciente, datos clínicos de la enfermedad actual, antecedentes relevantes y el tratamiento administrado previamente, duración y la respuesta al mismo.

La información referente a la identidad de los pacientes fue confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podía ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en el CRD durante el estudio fueron documentados de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (número de caso), de manera que únicamente el investigador podía asociar tales datos a una historia clínica identificada o identificable.

En lo referente a los datos del estudio, se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de “Protección de Datos de Carácter Personal”.

En los formularios del CRD, los pacientes fueron identificados mediante un código numérico. La base de datos que generó el estudio no contenía identificación alguna del paciente, más que el código numérico por el que no era posible desvelar su identidad.

### **13. CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD**

El control de calidad de los datos recogidos en el impreso de recogida estuvo asegurado por la comprobación realizada por el equipo investigador. El investigador principal controló el seguimiento del protocolo del ensayo.

El ensayo podía ser inspeccionado por las autoridades reguladoras. En tal caso, los inspectores podían realizar una visita al centro de investigación para valorar el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica.

## 14. ÉTICA

### *Declaración de Helsinki*

El investigador se aseguró de que este estudio se realizara de conformidad con la revisión actual de la Declaración de Helsinki. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki, y según la normativa legal vigente en España y se inició una vez obtenidas la aprobación del CEIC de referencia, la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

### *Consejo de revisión institucional y/o de ética*

Se sometió el protocolo de investigación así como los documentos de consentimiento informado asociados y el material de reclutamiento, a la revisión y aprobación de un comité de revisión ética apropiado antes del inicio del estudio.

### *Hoja de información y consentimiento informado (anexo 3 y 4)*

En cumplimiento a lo establecido en la declaración de Helsinki y en la legislación vigente en España en materia de investigación con seres humanos, era responsabilidad del investigador principal informar al paciente sobre su participación en un estudio clínico, debiendo aclarar en tal caso, que esta participación era voluntaria y no suponía ningún cambio ni en su tratamiento ni en su atención médica respecto a los que recibiría en caso de no participar. El investigador debía, a continuación, obtener por escrito el consentimiento informado y voluntario del paciente. El modelo de consentimiento debía hacer constar fecha y firmas del médico investigador y del paciente.

### *Confidencialidad de los datos*

Se mantuvieron los niveles más altos de conducta profesional y confidencialidad y se cumplió la legislación nacional vigente sobre la protección de datos. El derecho de los pacientes a la confidencialidad fue respetado. En ninguno de los registros se constató el nombre de los pacientes sino que fueron identificados a través de un código. Todos los datos consignados fueron tratados de forma confidencial.

### *Comité Ético de Investigación Clínica*

Este estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Fuenlabrada (Madrid) acorde a la legislación vigente R.D. 1090/2015 y a las normas de Buena Práctica Clínica

### *Buena práctica*

El presente estudio se desarrolló dentro de la práctica clínica habitual. El médico participante, a su criterio, prescribió aquellas intervenciones terapéuticas que consideraba oportunas según su práctica clínica habitual asegurando el protocolo de buena práctica clínica.

## **15. MANEJO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DE LOS REGISTROS**

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del ensayo, los datos originales fueron conservados en el hospital y sólo tenían acceso a los mismos los investigadores y el Comité Ético de Investigación Clínica del correspondiente centro o el que tutelara el ensayo. Los datos recogidos a los pacientes fueron los que aparecen en el CRD diseñado para este ensayo y permanecerán archivados por 25 años tal y como se establece en la

legislación vigente (RD1090/2015). El investigador permitirá las inspecciones de las Autoridades Sanitarias Españolas o europeas.

Los resultados del análisis estadístico se recogieron y discutieron en un informe del correspondiente ensayo clínico.

## **16. FINANCIACIÓN Y SEGURO**

Se trata de un estudio clínico prospectivo diseñado y realizado de forma independiente por los investigadores, sin financiación externa.

El promotor contrató una póliza de seguro de responsabilidad civil que cubrió los daños o perjuicios que como consecuencia del estudio pudieran sufrir los pacientes, ajustada a la Legislación Española sobre ensayos clínicos, que proporcionaría la compensación e indemnización a los sujetos participantes en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse.

# **RESULTADOS**

## **1 SUJETOS**

### **1.1 DISPOSICIÓN DE PACIENTES**

Se reclutaron 30 pacientes entre noviembre de 2017 y julio de 2018 en el Hospital de Fuenlabrada, de los cuales 15 fueron aleatorizados a TBA y 15 a TTL. Tras la aleatorización, 5 pacientes retiraron el consentimiento. Por tanto, 12 pacientes fueron tratados con TBA y 13 con TTL. Se trataron 21 ojos de los 12 pacientes del grupo de TBA y 20 ojos de los 13 pacientes del grupo de TTL. Sólo hubo un paciente tratado con TBA que abandonó el estudio debido a una pérdida de seguimiento por decisión propia del paciente, no hubo causa médica. Todos los pacientes del grupo TTL fueron operados por el mismo cirujano, el Dr. BTLS. Finalmente, la población de análisis estuvo formada por 25 pacientes, 12 tratados con TBA y 13 con TTL. En la Figura 13 se muestra el diagrama de flujo del presente ensayo clínico.

### **1.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

La población analizada consistió en 25 pacientes con una edad media (DT) de 61.9 (11.3) años y una distribución hombre/mujer de 12/88 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio con respecto a las dos variables demográficas. Ver tabla 1.

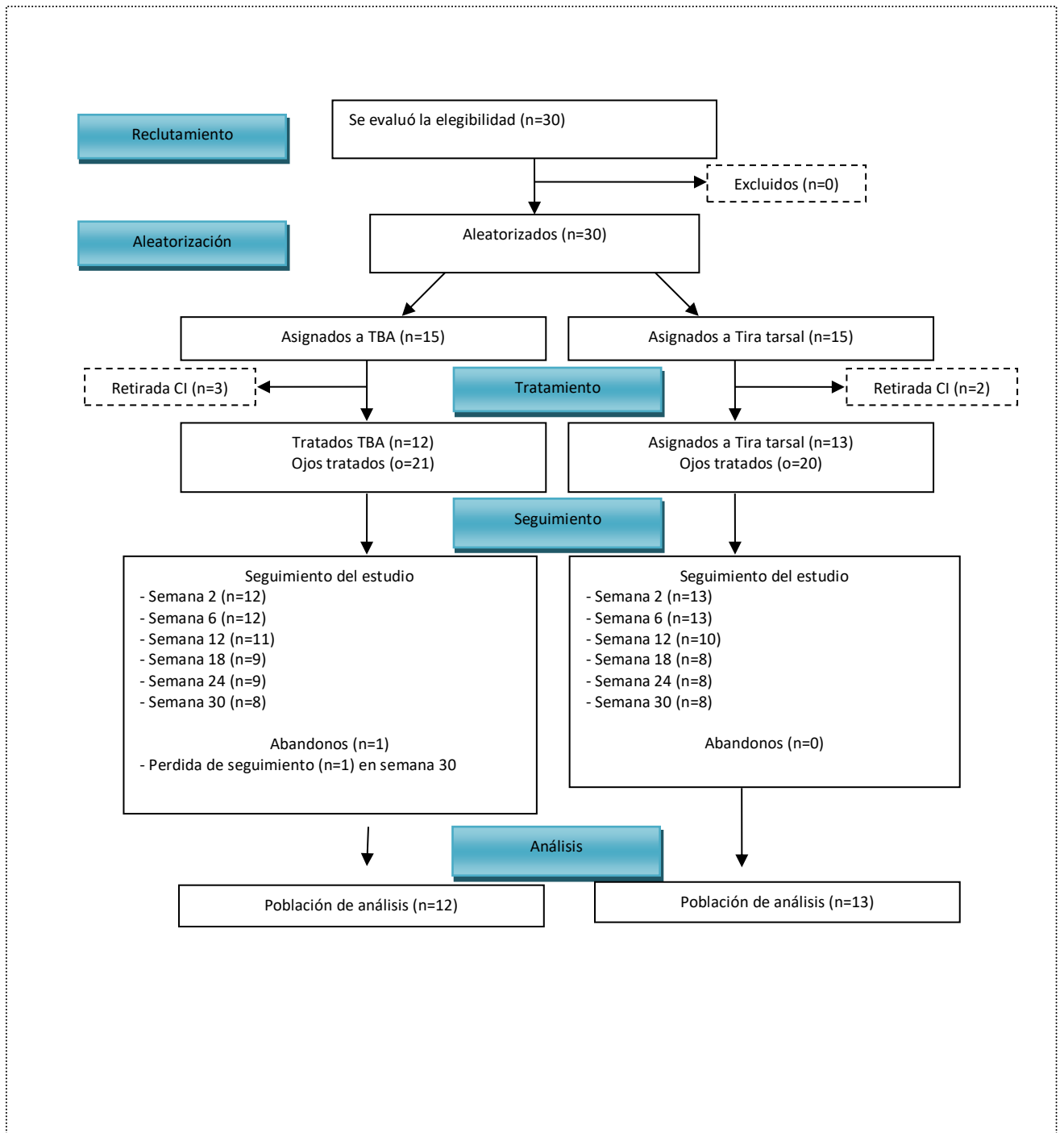


Figura 13: Diagrama de flujo. n = número de sujetos, CI = consentimiento informado, o = ojos tratados, TBA = Toxina Botulínica tipo A.

	TBA n = 12	TTL n = 13	Total n = 25
<b>EDAD (AÑOS)</b> p-valor=0.8757			
Media (DT)	61.50 (9.68)	62.23 (13.02)	61.88 (11.31)
IC95% (Media)	(55.35, 67.65)	(54.36, 70.10)	(57.21, 66.55)
Rango (Mín,Máx)	(39.00, 74.00)	(35.00, 75.00)	(35.00, 75.00)
Mediana (Q1,Q3)	62.50 (57.50,68.00)	68.00 (55.00,72.00)	63.00 (57.00,71.00)
<b>GÉNERO</b> p-valor=0.2200			
Mujer (frecuencia)	12 (100.0%)	10 (76.9%)	22 (88.0%)
Hombre (frecuencia)	0 (0.0%)	3 (23.1%)	3 (12.0%)

Tabla 1: Características demográficas. n = número de sujetos.

### 1.3 CARACTERÍSTICAS BASALES

Las principales variables basales se muestran en las tablas 2 y 3. La epífora fue bilateral en el 64% de los pacientes, lateral izquierda en el 20% y lateral derecha en el 16%.

Las diferentes escalas analizadas en nuestra población en la primera visita no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio, obteniendo una puntuación media (DT) en las siguientes variables de: escala Munk 3.9 (0.3), test de Schirmer 13.9 (7.0) mm, agudeza visual 0.8 (0.2), tracción palpebral 7.3 (1.2) mm y resorte palpebral de 0.7 (0.7) parpadeos.

	TBA n = 12; o = 21	Tira tarsal n = 13; o = 20	Total n = 25; o = 41
<b>Lateralidad</b> p-valor = 1.0000			
Derecho	1 (8.3%)	3 (23.1%)	4 (16.0%)
Izquierdo	2 (16.7%)	3 (23.1%)	5 (20.0%)
Ambos	9 (75.0%)	7 (53.8%)	16 (64.0%)
<b>Escala de Munk</b> p-valor = 0.9799			
Media (DT)	3.90 (0.30)	3.90 (0.31)	3.90 (0.30)
IC95% (Media)	(3.77, 4.04)	(3.76, 4.04)	(3.81, 4.00)
Rango (Mín,Máx)	(3.00, 4.00)	(3.00, 4.00)	(3.00, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	4.00 (4.00,4.00)	4.00 (4.00,4.00)	4.00 (4.00,4.00)
<b>Test de Schirmer, mm</b> p-valor = 0.1545			
Media (DT)	15.24 (6.83)	12.40 (7.01)	13.85 (6.98)
IC95% (Media)	(12.13, 18.35)	(9.12, 15.68)	(11.65, 16.06)
Rango (Mín,Máx)	(4.00, 30.00)	(4.00, 29.00)	(4.00, 30.00)
Mediana (Q1,Q3)	15.00 (10.00,20.00)	10.50 (8.00,15.00)	12.00 (9.00,18.00)
<b>Agudeza visual</b> p-valor = 0.0975			
Media (DT)	0.77 (0.22)	0.88 (0.14)	0.82 (0.20)
IC95% (Media)	(0.67, 0.87)	(0.81, 0.95)	(0.76, 0.88)
Rango (Mín,Máx)	(0.10, 1.00)	(0.60, 1.00)	(0.10, 1.00)
Mediana (Q1,Q3)	0.80 (0.70,1.00)	0.90 (0.80,1.00)	0.90 (0.70,1.00)

Tabla 2. Características basales del estudio. Lateralidad, escala de Munk, test de Schirmer y agudeza visual. n = número de sujetos. o = ojos

	TBA n = 12; o = 21	Tira tarsal n = 13; o = 20	Total n = 25; o = 41
<b>Tracción palpebral, mm</b> p-valor = 0.1055			
Media (DT)	7.10 (1.34)	7.60 (0.99)	7.34 (1.20)
IC95% (Media)	(6.49, 7.70)	(7.13, 8.07)	(6.96, 7.72)
Rango (Mín,Máx)	(5.00, 10.00)	(6.00, 9.00)	(5.00, 10.00)
Mediana (Q1,Q3)	7.00 (6.00,8.00)	8.00 (7.00,8.00)	7.00 (6.00,8.00)
<b>Resorte palpebral, parpadeos</b> p-valor = 0.2026			
Media (DT)	0.48 (0.60)	0.70 (0.57)	0.59 (0.59)
IC95% (Media)	(0.20, 0.75)	(0.43, 0.97)	(0.40, 0.77)
Rango (Mín,Máx)	(0.00, 2.00)	(0.00, 2.00)	(0.00, 2.00)
Mediana (Q1,Q3)	0.00 (0.00,1.00)	1.00 (0.00,1.00)	1.00 (0.00,1.00)

Tabla 3. Características basales. Tracción palpebral y resorte palpebral. n = número de sujetos, o = ojos.

Con respecto a la calidad de vida se obtuvo una puntuación media (DT) de 2.8 (0.8),  $p = 0.587$ . La puntuación en cada ítem analizado de la calidad de vida fue: lectura 3.1 (1.0), conducción diurna 2.2 (1.4), conducción nocturna 2.8 (1.1), trabajo con ordenador 3.3 (0.7), televisión 2.4 (1.3), trabajo 3.2 (0.8), hogar 2.6 (1.2), actividades fuera de casa 3.3 (0.8), relaciones interpersonales 2.5 (1.2) y felicidad general 2.9 (1.0). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del ensayo en cada una de las actividades diarias analizadas. En la tabla 4 se muestran dichos datos en cada grupo del ensayo. Alguna actividad analizada en el cuestionario no era realizada por todos los pacientes, por lo que la n de cada ítem puede variar.

	TBA n = 12	Tira tarsal n = 13	Total n = 25
<b>Calidad de vida en general</b> p-valor=0.5873			
Media (DT)	2.71 (0.72)	2.90 (0.92)	2.81 (0.82)
IC95% (Media)	(2.25, 3.17)	(2.34, 3.45)	(2.47, 3.15)
Rango (Mín,Máx)	(1.33, 3.71)	(1.14, 4.00)	(1.14, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	2.70 (2.27,3.45)	2.75 (2.40,3.86)	2.75 (2.33,3.50)
<b>Lectura</b> p-valor=0.4646			
n	10	11	21
Media (DT)	2.90 (0.99)	3.18 (1.08)	3.05 (1.02)
IC95% (Media)	(2.19, 3.61)	(2.46, 3.91)	(2.58, 3.51)
Rango (Mín,Máx)	(1.00, 4.00)	(1.00, 4.00)	(1.00, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	3.00 (2.00,4.00)	4.00 (2.00,4.00)	3.00 (2.00,4.00)
<b>Conducción diurna</b> p-valor=1.0000			
n	3	6	9
Media (DT)	2.33 (0.58)	2.17 (1.72)	2.22 (1.39)
IC95% (Media)	(0.90, 3.77)	(0.36, 3.97)	(1.15, 3.29)
Rango (Mín,Máx)	(2.00, 3.00)	(0.00, 4.00)	(0.00, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	2.00 (2.00,3.00)	2.00 (1.00,4.00)	2.00 (1.00,3.00)
<b>Conducción nocturna</b> p-valor=0.1709			
n	3	2	5
Media (DT)	2.00 (0.00)	4.00 (0.00)	2.80 (1.10)
IC95% (Media)	(., .)	(., .)	(1.44, 4.16)
Rango (Mín,Máx)	(2.00, 2.00)	(4.00, 4.00)	(2.00, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	2.00 (2.00,2.00)	4.00 (4.00,4.00)	2.00 (2.00,4.00)
<b>Trabajo con ordenador</b> p-valor=0.8225			
n	5	5	10
Media (DT)	3.40 (0.55)	3.20 (0.84)	3.30 (0.67)
IC95% (Media)	(2.72, 4.08)	(2.16, 4.24)	(2.82, 3.78)
Rango (Mín,Máx)	(3.00, 4.00)	(2.00, 4.00)	(2.00, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	3.00 (3.00,4.00)	3.00 (3.00,4.00)	3.00 (3.00,4.00)
<b>Visualización de la televisión</b> p-valor=0.5818			
n	12	13	25
Media (DT)	2.25 (1.29)	2.54 (1.39)	2.40 (1.32)
IC95% (Media)	(1.43, 3.07)	(1.70, 3.38)	(1.85, 2.95)
Rango (Mín,Máx)	(0.00, 4.00)	(0.00, 4.00)	(0.00, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	2.50 (1.00,3.00)	2.00 (2.00,4.00)	2.00 (1.00,4.00)
<b>Actividades del trabajo</b> p-valor=0.5311			
n	4	5	9
Media (DT)	3.50 (0.58)	3.00 (1.00)	3.22 (0.83)
IC95% (Media)	(2.58, 4.42)	(1.76, 4.24)	(2.58, 3.86)
Rango (Mín,Máx)	(3.00, 4.00)	(2.00, 4.00)	(2.00, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	3.50 (3.00,4.00)	3.00 (2.00,4.00)	3.00 (3.00,4.00)
<b>Actividades del hogar</b> p-valor=0.5857			
n	12	13	25
Media (DT)	2.42 (1.24)	2.69 (1.25)	2.56 (1.23)
IC95% (Media)	(1.63, 3.20)	(1.94, 3.45)	(2.05, 3.07)

	TBA n = 12	Tira tarsal n = 13	Total n = 25
Rango (Mín,Máx)	(0.00, 4.00)	(0.00, 4.00)	(0.00, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	2.00 (2.00,3.50)	3.00 (2.00,4.00)	3.00 (2.00,4.00)
<b>Actividades fuera de casa</b> p-valor=0.9534			
n	12	13	25
Media (DT)	3.25 (0.87)	3.31 (0.75)	3.28 (0.79)
IC95% (Media)	(2.70, 3.80)	(2.85, 3.76)	(2.95, 3.61)
Rango (Mín,Máx)	(2.00, 4.00)	(2.00, 4.00)	(2.00, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	3.50 (2.50,4.00)	3.00 (3.00,4.00)	3.00 (3.00,4.00)
<b>Relaciones interpersonales</b> p-valor=1.0000			
n	11	13	24
Media (DT)	2.55 (1.21)	2.54 (1.20)	2.54 (1.18)
IC95% (Media)	(1.73, 3.36)	(1.81, 3.26)	(2.04, 3.04)
Rango (Mín,Máx)	(1.00, 4.00)	(1.00, 4.00)	(1.00, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	3.00 (1.00,4.00)	2.00 (2.00,4.00)	2.50 (1.50,4.00)
<b>Felicidad general, ocio</b> p-valor=0.4450			
n	12	13	25
Media (DT)	2.75 (0.97)	3.08 (0.95)	2.92 (0.95)
IC95% (Media)	(2.14, 3.36)	(2.50, 3.65)	(2.53, 3.31)
Rango (Mín,Máx)	(1.00, 4.00)	(2.00, 4.00)	(1.00, 4.00)
Mediana (Q1,Q3)	3.00 (2.00,3.50)	3.00 (2.00,4.00)	3.00 (2.00,4.00)

Tabla 4. Calidad de vida general y de los distintos ítems que componen el cuestionario de calidad. n= número de sujetos.

## 2. EFICACIA

### 2.1. ESCALA DE MUNK

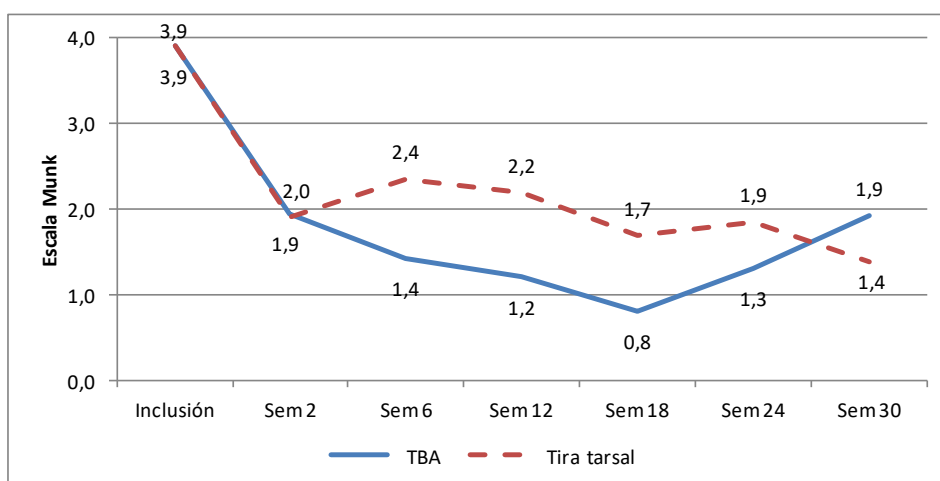
La puntuación de la escala Munk en nuestra muestra apreció un descenso significativo tras el tratamiento respecto a la medición basal en ambos grupos a lo largo de todo el seguimiento.

A las 6 semanas de tratamiento se observó un descenso en la escala de Munk respecto a la medición basal significativamente mayor en los pacientes tratados con TBA (de 3.9 a 1.43) frente a los pacientes tratados con TTL, de 3.9 a 2.35 (TBA: -2.48 IC95% [-3.0,-1.9] vs TTL: -1.55 IC95% [-2.2, -0.9] puntos,  $p=0.0152$ ). Además, este descenso significativamente mayor se mantuvo a las 12 semanas de tratamiento (TBA: -2.68 IC95% [-3.3,-2.0] vs TTL: -1.69 IC95% [-2.5, -0.9] puntos,  $p=0.0267$ ). Véase tabla 5.

	n	Media IC95% (media)	Cambio respecto a basal IC95% (media)
<b>Escala Munk</b>			
<b>TBA</b>			
Inclusión	21	3.90 (3.8, 4.0)	
Semana 2	21	1.95 (1.2, 2.7)	-1.95 (-2.6, -1.3)
Semana 6	21	1.43 (0.9, 2.0)	-2.48 (-3.0, -1.9)
Semana 12	19	1.21 (0.6, 1.8)	-2.68 (-3.3, -2.0)
Semana 18	16	0.81 (0.3, 1.3)	-3.13 (-3.6, -2.6)
Semana 24	16	1.31 (0.9, 1.7)	-2.63 (-3.0, -2.2)
Semana 30	14	1.93 (1.4, 2.5)	-2.00 (-2.6, -1.4)
Última medición	21	2.29 (1.7, 2.8)	-1.62 (-2.2, -1.0)
<b>Tira tarsal</b>			
Inclusión	20	3.90 (3.8, 4.0)	
Semana 2	20	1.90 (1.2, 2.6)	-2.00 (-2.7, -1.3)
Semana 6	20	2.35 (1.7, 3.0)	-1.55 (-2.2, -0.9)
Semana 12	16	2.19 (1.5, 2.9)	-1.69 (-2.5, -0.9)
Semana 18	13	1.69 (0.8, 2.6)	-2.23 (-3.1, -1.4)
Semana 24	13	1.85 (1.0, 2.7)	-2.08 (-2.9, -1.2)
Semana 30	13	1.38 (0.6, 2.2)	-2.54 (-3.3, -1.8)
Última medición	20	2.25 (1.5, 3.0)	-1.65 (-2.4, -0.9)

Tabla 5. Valores de la escala de Munk en cada grupo del estudio durante las semanas de seguimiento. n = número de sujetos.

En la figura 14 se muestra la evolución en el tiempo de la escala de Munk en los dos grupos después de cada tratamiento. Se puede apreciar como a partir de la semana 2 existe un mayor descenso y mantenido de la escala Munk en el grupo de TBA frente al de TTL. También se constata visualmente como la semana 18 presenta la menor puntuación de Munk en el grupo TBA con 0.8 puntos pero la diferencia estadística entre los dos grupos está en el límite de la significación estadística,  $p = 0.0508$ . Las dos visitas de seguimiento que fueron estadísticamente significativas en cuanto a mayor descenso de la escala de Munk en el grupo de TBA frente a TTL fueron la semana 6 ( $p = 0.015$ ) y semana 12 ( $p = 0.027$ ).



	TBA <sup>1</sup>	Tira tarsal <sup>1</sup>	TBA vs Tira tarsal <sup>2</sup>
<b>Cambios respecto basal</b>			
Semana 2	<.0001	<.0001	0.8996
Semana 6	<.0001	<.0001	<b>0.0152</b>
Semana 12	<.0001	<b>0.0003</b>	<b>0.0267</b>
Semana 18	<.0001	<b>0.0020</b>	0.0508
Semana 24	<.0001	<b>0.0002</b>	0.2530
Semana 30	<.0001	<b>0.0002</b>	0.2946
Última medición	<.0001	<b>0.0004</b>	0.9891

<sup>1</sup>p-valores de la evolución respecto a basal en cada grupo (t-Student pareado o Wilcoxon)

<sup>2</sup>p-valores de la comparación del cambio entre grupos (t-Student pareado o U-Mann)

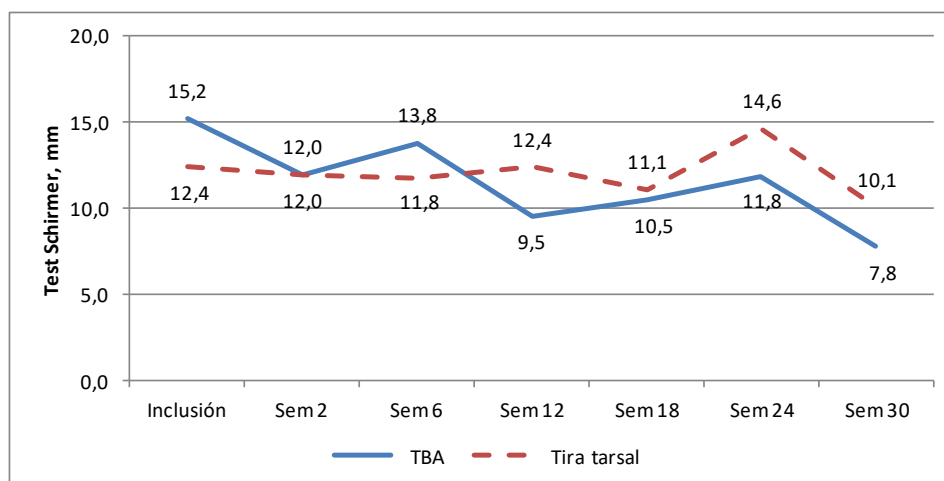
Figura 14. Evolución de la escala de Munk en los dos grupos analizado. Debajo de la figura se muestran los valores estadísticos en el cambio de la escala de Munk en cada grupo y la comparativa entre ambos grupos.

## 2.2. TEST DE SCHIRMER

Hubo un descenso estadísticamente significativo en el test de Schirmer a la semana 2, 12 y 30 respecto a la medición basal en los pacientes tratados con TBA (de 15.24 a 11.95mm,  $p = 0.0484$ ; de 15.24 a 9.53 mm,  $p = 0.0182$ , y de 15.24 a 7.79 mm,  $p = 0.0083$  respectivamente). Véase tabla 6. No se encontraron cambios significativos en el test de Schirmer en los pacientes tratados con TTL, como era de esperar. Y tampoco se encontraron diferencias significativas en el cambio del test de Schirmer respecto a la medición pretratamiento entre ambos grupos como se puede apreciar en la figura 15.

	n	Media IC95% (media)	Cambio respecto a basal IC95% (media)
<b>Test Schirmer, mm</b>			
<b>TBA</b>			
Inclusión	21	15.24 (12.1, 18.3)	
Semana 2	21	11.95 (8.1, 15.8)	-3.29 (-6.5, -0.0)
Semana 6	21	13.81 (9.7, 17.9)	-1.43 (-4.7, 1.8)
Semana 12	19	9.53 (6.8, 12.2)	-4.95 (-8.9, -0.9)
Semana 18	16	10.50 (7.9, 13.1)	-3.00 (-6.7, 0.7)
Semana 24	16	11.81 (7.8, 15.8)	-1.69 (-7.5, 4.1)
Semana 30	14	7.79 (5.0, 10.6)	-5.57 (-9.4, -1.7)
Última medición	21	11.76 (7.8, 15.7)	-3.48 (-7.1, 0.2)
<b>Tira tarsal</b>			
Inclusión	20	12.40 (9.1, 15.7)	
Semana 2	20	11.95 (9.9, 14.0)	-0.45 (-4.5, 3.6)
Semana 6	20	11.75 (8.8, 14.7)	-0.65 (-4.7, 3.4)
Semana 12	16	12.38 (7.7, 17.1)	-0.31 (-6.5, 5.8)
Semana 18	13	11.08 (7.7, 14.5)	-2.00 (-6.4, 2.4)
Semana 24	13	14.62 (10.4, 18.8)	1.54 (-4.6, 7.7)
Semana 30	13	10.08 (6.6, 13.5)	-3.00 (-9.1, 3.1)
Última medición	20	9.60 (7.1, 12.1)	-2.80 (-6.7, 1.1)

Tabla 6. Valores del test de Schirmer en mm en cada grupo del estudio durante las semanas de seguimiento. n = número de sujetos.



	TBA <sup>1</sup>	Tira tarsal <sup>1</sup>	TBA vs Tira tarsal <sup>2</sup>
<b>Cambios respecto basal</b>			
Semana 2	<b>0.0484</b>	0.5876	0.3082
Semana 6	0.3663	0.7418	0.7657
Semana 12	<b>0.0182</b>	0.9151	0.2467
Semana 18	0.1033	0.3465	0.6990
Semana 24	0.5454	0.5949	0.3228
Semana 30	<b>0.0083</b>	0.5059	0.1282
Última medición	0.0611	0.2331	0.9124

<sup>1</sup>p-valores de la evolución respecto a basal en cada grupo (t-Student pareado o Wilcoxon)

<sup>2</sup>p-valores de la comparación del cambio entre grupos (t-Student pareado o U-Mann)

Figura 15. Evolución del test de Schirmer en los dos grupos analizado. Debajo de la figura se muestran los valores estadísticos en el cambio del test de Schirmer en cada grupo y la comparativa entre ambos grupos.

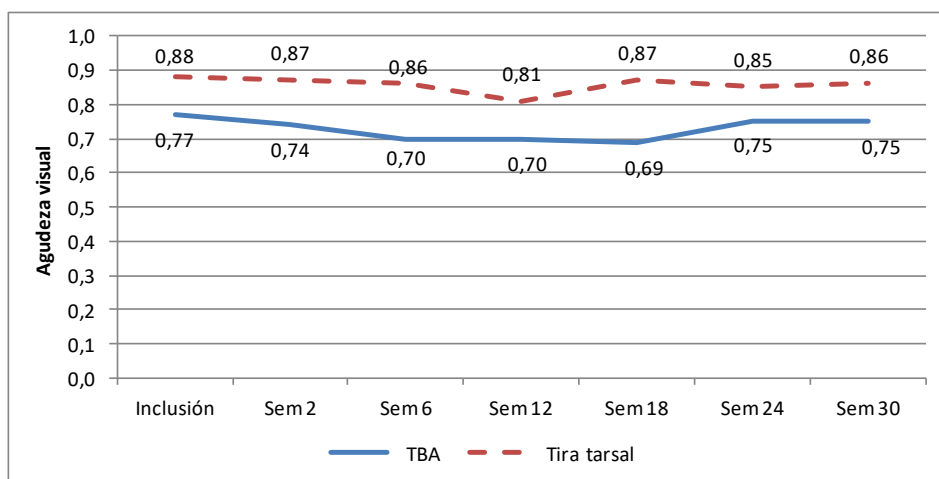
### 2.3. AGUDEZA VISUAL

En cuanto a la agudeza visual en nuestra muestra de estudio no encontramos cambios significativos respecto a medición basal después del tratamiento con TBA o TTL, como se puede apreciar en la tabla 7 y en la figura 16.

No se encontraron diferencias significativas en el cambio de la agudeza visual respecto a basal entre los pacientes tratados con TBA y los tratados con TTL.

	n	Media IC95% (media)	Cambio respecto a basal IC95% (media)
<b>Agudeza visual</b>			
<b>TBA</b>			
Inclusión	21	0.77 (0.7, 0.9)	
Semana 2	21	0.74 (0.6, 0.8)	-0.03 (-0.1, 0.1)
Semana 6	21	0.70 (0.6, 0.8)	-0.06 (-0.2, 0.0)
Semana 12	19	0.70 (0.6, 0.8)	-0.04 (-0.1, 0.0)
Semana 18	16	0.69 (0.6, 0.8)	-0.06 (-0.1, 0.0)
Semana 24	16	0.75 (0.6, 0.9)	-0.00 (-0.1, 0.1)
Semana 30	14	0.75 (0.6, 0.9)	0.01 (-0.1, 0.1)
Última medición	21	0.78 (0.7, 0.9)	0.01 (-0.1, 0.1)
<b>Tira tarsal</b>			
Inclusión	18	0.88 (0.8, 1.0)	
Semana 2	20	0.87 (0.8, 1.0)	-0.03 (-0.1, 0.0)
Semana 6	20	0.86 (0.8, 0.9)	-0.04 (-0.1, 0.0)
Semana 12	16	0.81 (0.7, 0.9)	-0.11 (-0.2, 0.0)
Semana 18	13	0.87 (0.7, 1.0)	-0.07 (-0.2, 0.1)
Semana 24	13	0.85 (0.7, 1.0)	-0.10 (-0.2, -0.0)
Semana 30	13	0.86 (0.7, 1.0)	-0.08 (-0.2, 0.0)
Última medición	20	0.79 (0.7, 0.9)	-0.12 (-0.2, -0.0)

Tabla 7. Valores de la agudeza visual en la escala decimal en cada grupo del estudio durante las semanas de seguimiento. n = número de sujetos.



	TBA <sup>1</sup>	Tira tarsal <sup>1</sup>	TBA vs Tira tarsal <sup>2</sup>
<b>Cambios respecto basal</b>			
Semana 2	0.8521	0.2832	0.9677
Semana 6	0.1351	0.1250	0.6818
Semana 12	0.2485	0.1250	0.7716
Semana 18	0.1846	0.5000	0.7184
Semana 24	0.9511	0.0625	0.1383
Semana 30	0.8364	0.3125	0.4786
Última medición	0.6585	<b>0.0215</b>	0.1085

<sup>1</sup>p-valores de la evolución respecto a basal en cada grupo (t-Student pareado o Wilcoxon)

<sup>2</sup>p-valores de la comparación del cambio entre grupos (t-Student pareado o U-Mann)

Figura 16. Evolución de la agudeza visual en los dos grupos analizado. Debajo de la figura se muestran los valores estadísticos en el cambio de la agudeza visual en cada grupo y la comparativa entre ambos grupos.

#### 2.4. HIPERLAXITUD PALPEBRAL

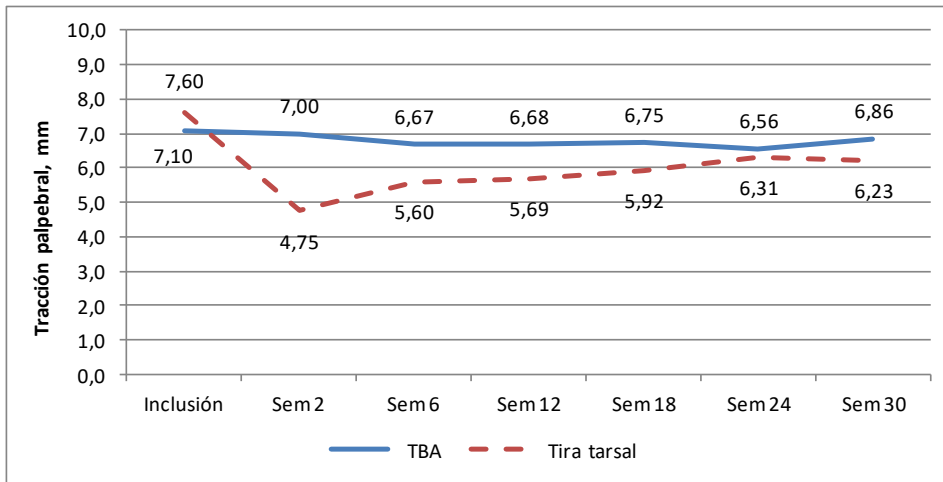
Como era de esperar no hubo cambios significativos en la tracción ni en el resorte palpebral en los pacientes tratados con TBA. Sin embargo en los pacientes que se practicó la TTL sí se observó descenso significativo tanto en la tracción como en el resorte palpebral en todas las visitas del seguimiento respecto a la medida basal, observando más significación estadística en las tres primeras visitas, es decir a las 2,6 y 12 semanas. Véase tabla 8 y 9.

Como se puede apreciar en las figuras 17 y 18, comparando ambos grupos hubo un descenso estadísticamente significativo mayor con respecto a la medición basal en la

tracción y en el resorte palpebral en los pacientes tratados con TTL frente a los pacientes tratados con TBA.

	n	Media IC95% (media)	Cambio respecto a basal IC95% (media)
<b>Tracción palpebral, mm</b>			
<b>TBA</b>			
Inclusión	21	7.10 (6.5, 7.7)	
Semana 2	21	7.00 (6.4, 7.6)	-0.10 (-0.4, 0.3)
Semana 6	21	6.67 (6.2, 7.1)	-0.43 (-1.0, 0.1)
Semana 12	19	6.68 (6.2, 7.2)	-0.53 (-1.1, 0.1)
Semana 18	16	6.75 (6.2, 7.3)	-0.31 (-0.9, 0.3)
Semana 24	16	6.56 (5.8, 7.3)	-0.50 (-1.1, 0.1)
Semana 30	14	6.86 (6.4, 7.4)	-0.36 (-1.1, 0.4)
Última medición	21	6.62 (6.2, 7.0)	-0.48 (-1.0, 0.0)
<b>Tira tarsal</b>			
Inclusión	20	7.60 (7.1, 8.1)	
Semana 2	20	4.75 (4.1, 5.4)	-2.85 (-3.3, -2.4)
Semana 6	20	5.60 (5.0, 6.2)	-2.00 (-2.6, -1.4)
Semana 12	16	5.69 (5.1, 6.2)	-1.94 (-2.6, -1.3)
Semana 18	13	5.92 (5.2, 6.6)	-1.69 (-2.5, -0.9)
Semana 24	13	6.31 (5.4, 7.2)	-1.31 (-2.3, -0.3)
Semana 30	13	6.23 (5.5, 7.0)	-1.38 (-2.1, -0.6)
Última medición	20	6.15 (5.6, 6.7)	-1.45 (-2.0, -0.9)

Tabla 8. Valores de la tracción palpebral en mm en cada grupo del estudio durante las semanas de seguimiento. n = número de sujetos.



	TBA <sup>1</sup>	Tira tarsal <sup>1</sup>	TBA vs Tira tarsal <sup>2</sup>
<b>Cambios respecto basal</b>			
Semana 2	0.7813	<b>&lt;.0001</b>	<b>&lt;.0001</b>
Semana 6	0.1074	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.0006</b>
Semana 12	0.1016	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.0127</b>
Semana 18	0.2168	<b>0.0006</b>	<b>0.0164</b>
Semana 24	0.0879	<b>0.0123</b>	0.2407
Semana 30	0.3146	<b>0.0019</b>	0.0586
Última medición	0.0663	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.0267</b>

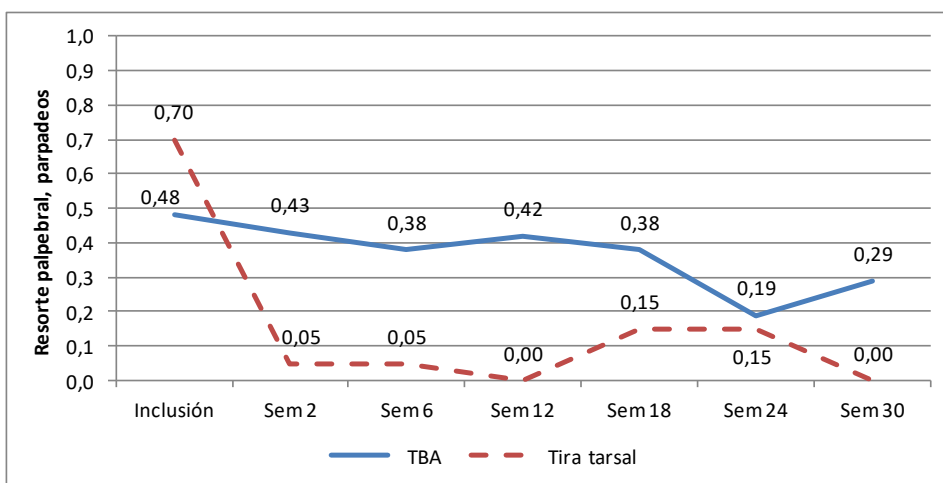
<sup>1</sup>p-valores de la evolución respecto a basal en cada grupo (t-Student pareado o Wilcoxon)

<sup>2</sup>p-valores de la comparación del cambio entre grupos (t-Student pareado o U-Mann)

Figura 17. Evolución de la tracción palpebral en los dos grupos analizado. Debajo de la figura se muestran los valores estadísticos en el cambio de la tracción palpebral en cada grupo y la comparativa entre ambos grupos.

	n	Media IC95% (media)	Cambio respecto a basal IC95% (media)
<b>Resorte palpebral, parpadeos</b>			
TBA			
Inclusión	21	0.48 (0.2, 0.8)	
Semana 2	21	0.43 (0.2, 0.7)	-0.05 (-0.1, 0.1)
Semana 6	21	0.38 (0.1, 0.6)	-0.10 (-0.3, 0.1)
Semana 12	19	0.42 (0.2, 0.7)	-0.11 (-0.3, 0.0)
Semana 18	16	0.38 (0.1, 0.6)	-0.06 (-0.2, 0.1)
Semana 24	16	0.19 (-0.0, 0.4)	-0.25 (-0.5, -0.0)
Semana 30	14	0.29 (0.0, 0.6)	-0.21 (-0.5, 0.0)
Última medición	21	0.29 (0.1, 0.5)	-0.19 (-0.4, -0.0)
Tira tarsal			
Inclusión	20	0.70 (0.4, 1.0)	
Semana 2	20	0.05 (-0.1, 0.2)	-0.65 (-0.9, -0.4)
Semana 6	20	0.05 (-0.1, 0.2)	-0.65 (-0.9, -0.4)
Semana 12	16	0.00 (-)	-0.63 (-0.9, -0.4)
Semana 18	13	0.15 (-0.1, 0.4)	-0.46 (-0.8, -0.1)
Semana 24	13	0.15 (-0.1, 0.4)	-0.46 (-0.8, -0.1)
Semana 30	13	0.00 (-)	-0.62 (-0.9, -0.3)
Última medición	20	0.00 (-)	-0.70 (-1.0, -0.4)

Tabla 9. Valores del resorte palpebral medido en parpadeos en cada grupo del estudio durante las semanas de seguimiento. n = número de sujetos.



	TBA <sup>1</sup>	Tira tarsal <sup>1</sup>	TBA vs Tira tarsal <sup>2</sup>
<b>Cambios respecto basal</b>			
Semana 2	1.0000	<b>0.0005</b>	<b>0.0002</b>
Semana 6	0.6250	<b>0.0005</b>	<b>0.0026</b>
Semana 12	0.5000	<b>0.0020</b>	<b>0.0002</b>
Semana 18	1.0000	<b>0.0313</b>	<b>0.0205</b>
Semana 24	0.1250	<b>0.0313</b>	0.4706
Semana 30	0.2500	<b>0.0078</b>	<b>0.0144</b>
Última medición	0.1250	<b>0.0002</b>	<b>0.0013</b>

<sup>1</sup>p-valores de la evolución respecto a basal en cada grupo (t-Student pareado o Wilcoxon)

<sup>2</sup>p-valores de la comparación del cambio entre grupos (t-Student pareado o U-Mann)

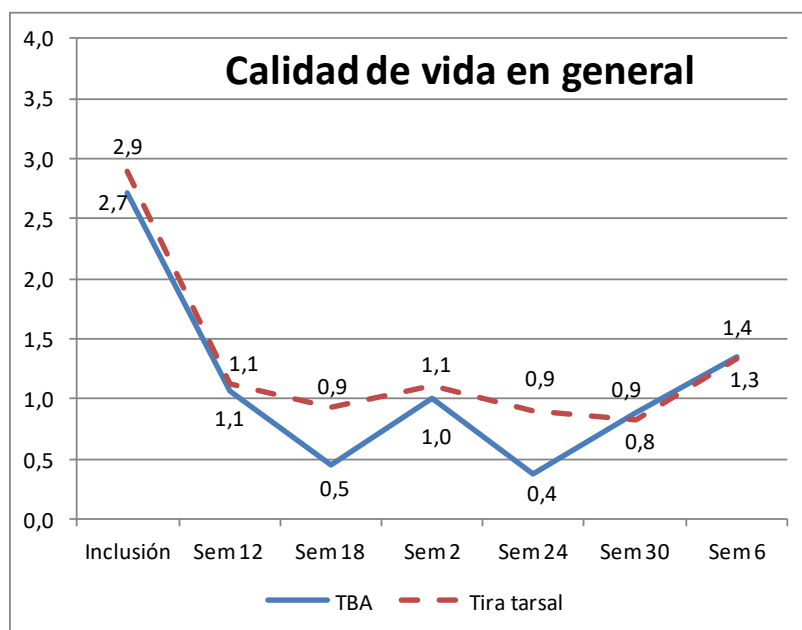
Figura 18. Evolución del resorte palpebral en los dos grupos analizados. Debajo de la figura se muestran los valores estadísticos en el cambio del resorte palpebral en cada grupo y la comparativa entre ambos grupos.

## 2.5. CALIDAD DE VIDA

La puntuación global de la calidad de vida de los pacientes mejoró estadísticamente después del tratamiento tanto con TBA como con la TTL, véase tabla 10. Por ejemplo analizando la semana 6<sup>o</sup> de seguimiento se puede apreciar un descenso en el grupo TBA de -1.36 IC95% (-2.3,-0.4) puntos y en el grupo de TTL de -1.56 IC95% (-2.2,-0.9) puntos,  $p = 0.917$ , sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudio con respecto a la medición basal durante todo el seguimiento del ensayo, como se muestra en la figura 19.

	n	Media IC95% (media)	Cambio respecto a basal IC95% (media)
<b>Calidad de vida (General)</b>			
TBA			
Inclusión	12	2.71 (2.3, 3.2)	
Semana 2	12	1.01 (0.4, 1.6)	-1.71 (-2.2, -1.2)
Semana 6	12	1.35 (0.6, 2.1)	-1.36 (-2.3, -0.4)
Semana 12	11	1.06 (0.1, 2.0)	-1.65 (-2.6, -0.7)
Semana 18	9	0.45 (0.1, 0.8)	-2.18 (-2.8, -1.6)
Semana 24	9	0.38 (0.1, 0.6)	-2.25 (-2.9, -1.6)
Semana 30	8	0.88 (0.4, 1.3)	-1.72 (-2.8, -0.7)
Última medición	12	1.39 (0.6, 2.2)	-1.32 (-2.2, -0.4)
Tira tarsal			
Inclusión	13	2.90 (2.3, 3.5)	
Semana 2	13	1.11 (0.4, 1.8)	-1.79 (-2.5, -1.1)
Semana 6	13	1.34 (0.7, 2.0)	-1.56 (-2.2, -0.9)
Semana 12	10	1.12 (0.5, 1.8)	-1.88 (-2.7, -1.1)
Semana 18	8	0.93 (0.1, 1.7)	-2.00 (-3.0, -1.0)
Semana 24	8	0.90 (0.3, 1.4)	-2.04 (-2.7, -1.3)
Semana 30	8	0.83 (0.1, 1.6)	-2.10 (-2.7, -1.5)
Última medición	13	1.27 (0.6, 1.9)	-1.63 (-2.2, -1.0)

Tabla 10. Valores de la puntuación global de calidad de vida en cada grupo del estudio durante las semanas de seguimiento. n = número de sujetos.



Puntuación global	TBA <sup>1</sup>	Tira tarsal <sup>1</sup>	TBA vs Tira tarsal <sup>2</sup>
<b>Cambios respecto basal</b>			
Semana 2	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.0002</b>	0.9834
Semana 6	<b>0.0074</b>	<b>0.0003</b>	0.9175
Semana 12	<b>0.0034</b>	<b>0.0005</b>	0.9843
Semana 18	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.0021</b>	0.2641
Semana 24	<b>&lt;.0001</b>	<b>0.0002</b>	0.0892
Semana 30	<b>0.0061</b>	<b>&lt;.0001</b>	0.8105
Última medición	<b>0.0079</b>	<b>&lt;.0001</b>	0.6780

<sup>1</sup>p-valores de la evolución respecto a basal en cada grupo (t-Student pareado o Wilcoxon)

<sup>2</sup>p-valores de la comparación del cambio entre grupos (t-Student pareado o U-Mann)

Figura 19. Evolución de la puntuación global de calidad de vida en los dos grupos analizados. Debajo de la figura se muestran los valores estadísticos en el cambio de la calidad de vida en cada grupo y la comparativa entre ambos grupos.

En la figura 20 y 21 se muestra la evolución en las semanas de seguimiento de cada uno de los ítems que componen el análisis de la calidad de vida donde se puede apreciar el descenso de dicha puntuación, es decir la mejoría de la calidad de vida en las diferentes actividades diarias que se han analizado en ambos grupos de tratamiento.

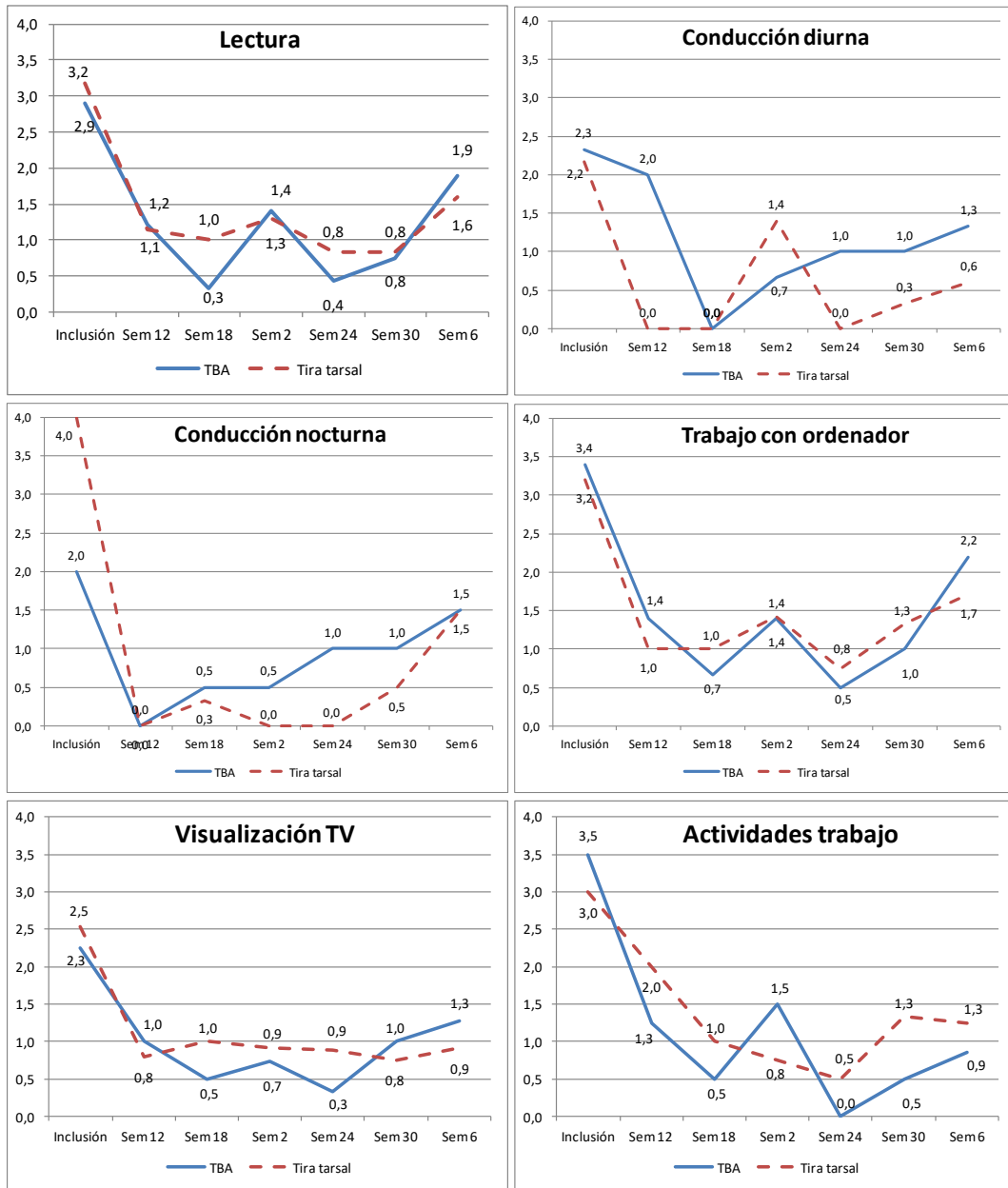


Figura 20. Evolución de la puntuación de calidad de vida de cada ítem analizado (lectura, conducción diurna, conducción nocturna, trabajo con ordenador, visualización de TV, actividades de trabajo) en los dos grupos analizados

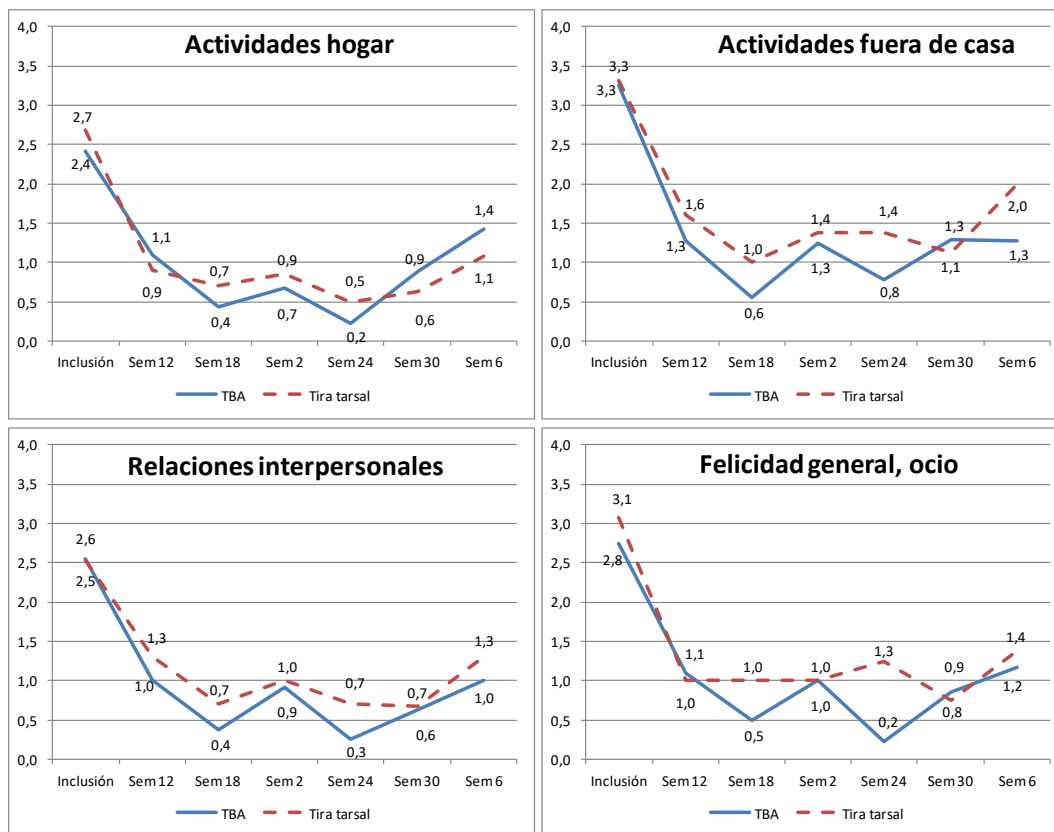


Figura 21. Evolución de la puntuación de calidad de vida de cada ítem analizado (actividades del hogar, actividades fuera de casa, relaciones interpersonales y felicidad general, ocio) en los dos grupos analizados

## 2.6. ESCALA SUBJETIVA GLOBAL CUALITATIVA

En cuanto a la escala subjetiva global que analiza si mejora o no el paciente tras el tratamiento encontramos que a la 6ª semana el 90.5% de los tratados con TBA se encuentran mejor de la epífora y en el grupo de TTL el 84.2% ( $p = 0.55$ ). En la última semana del seguimiento (semana 30) tenemos que un 66.7 % de los pacientes tratados en el grupo TBA siguen mejor de la epífora con respecto a antes del tratamiento y en el grupo TTL el 65%, sin significación estadística ( $p = 0.91$ ) entre ambos grupos como se puede apreciar en la tabla 11.

	Sem. 2	Sem. 6	Sem. 12	Sem. 18	Sem. 24	Sem. 30
<b>Escala subjetiva, O (%)</b>						
<b>TBA</b>						
Mejor	21 (100.0)	19 (90.5)	16 (76.2)	16 (76.2)	16 (76.2)	14 (66.7)
Igual o peor	0 (0.0)	2 (9.5)	5 (23.8)	5 (23.8)	5 (23.8)	7 (33.3)
<b>Tira tarsal</b>						
Mejor	19 (95.0)	16 (84.2)	13 (65.0)	13 (65.0)	13 (65.0)	13 (65.0)
Igual o peor	1 (5.0)	4 (15.8)	7 (32.0)	7 (32.0)	7 (32.0)	7 (32.0)
p-valor (entre grupos)	0.972	0.550	0.431	0.431	0.431	0.910

Tabla 11. Valores de la escala subjetiva global cualitativa en los dos grupos del estudio durante las semanas de seguimiento. O = ojos tratados.

En la figura 22 se puede apreciar de manera gráfica el porcentaje de mejora de la epífora a lo largo del seguimiento en cada grupo del ensayo clínico. El desglose de las respuestas de los pacientes a la pregunta *¿Cómo se encuentra del lagrimeo en el momento actual?* para el análisis de la escala subjetiva global de mejora de la epífora con sus porcentajes se muestra en la tabla 12.

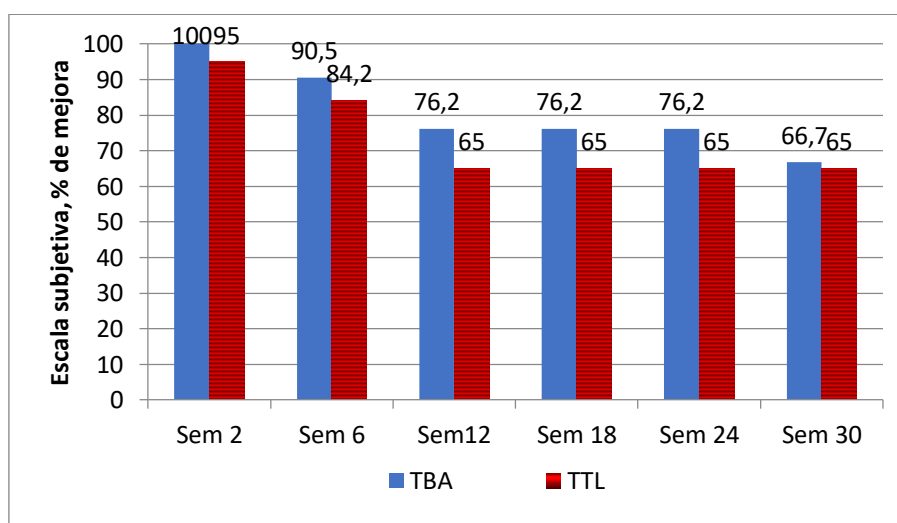


Figura 22. Porcentaje de mejora de la epífora tras el tratamiento en los dos grupos del estudio durante el seguimiento del ensayo.

	Sem. 2	Sem. 6	Sem. 12	Sem. 18	Sem. 24	Sem. 30
<b>Escala subjetiva</b>						
<b>n (%)</b>						
TBA						
Perfecto	2 (9.5%)	3 (14.3%)	5 (26.3%)	3 (18.8%)	3 (18.8%)	3 (21.4%)
Mucho mejor	11 (52.4%)	9 (42.9%)	8 (42.1%)	13 (81.2%)	13 (81.2%)	8 (57.2%)
Un poco mejor	8 (38.1%)	7 (33.3%)	3 (15.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)
Igual	0 (0.0%)	2 (9.5%)	3 (15.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peor	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tira tarsal						
Perfecto	3 (15.0%)	3 (15.8%)	3 (18.8%)	3 (23.1%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)
Mucho mejor	9 (45.0%)	9 (47.3%)	7 (43.8%)	8 (61.5%)	6 (46.2%)	9 (69.2%)
Un poco mejor	7 (35.0%)	4 (21.1%)	3 (18.7%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)
Igual	0 (0.0%)	4 (15.8%)	3 (18.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peor	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Tabla 12. Escala subjetiva global cualitativa. Respuesta de todos los pacientes a la pregunta formulada *¿Cómo se encuentra del lagrimeo en el momento actual?*  
n = número de sujetos

## 2.7. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración media del tratamiento con TBA, es decir el tiempo sin sintomatología de epífora tras el tratamiento fue de 26.2 (Rango 7.7 – 36.6) semanas, ligeramente superior que con la TTL que fue de 24.8 (6.7 – 37.6) semanas, aunque no se encontraron diferencias entre ambos tratamientos ( $p=0.9368$ ). Ver figura 23.

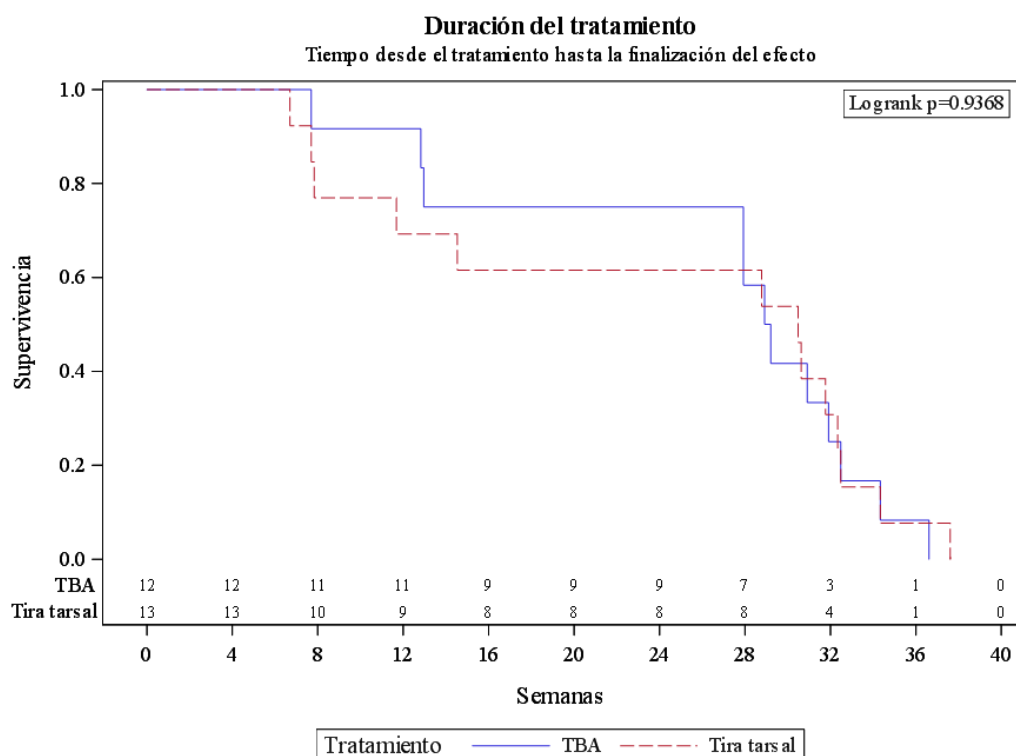


Figura 23. Curva de Kaplan-Meier de tiempo hasta la pérdida del efecto y test del log-rank.

## 2.8. CORRELACIÓN ESCALA DE MUNK – ESCALA SCHIRMER

En cuanto al análisis de la correlación entre las variables de la escala de Munk y el test de Schirmer la correlación de Spearman fue de  $\rho=0.117$  ( $p=0.0638$ ) por lo que no se apreció una gran correlación entre ambas medidas, véase tabla 13 y figura 24.

Media (DS)	Escala Munk	Test Schirmer
Inclusión	3.88 (0.3)	13.02 (6.9)
Sem. 2	1.93 (1.5)	11.95 (6.8)
Sem. 6	1.88 (1.4)	12.80 (7.8)
Sem. 12	1.66 (1.4)	10.83 (7.3)
Sem. 18	1.21 (1.3)	10.76 (5.2)
Sem. 24	1.55 (1.1)	13.07 (7.3)
Sem. 30	1.67 (1.2)	8.89 (5.3)

Tabla 13. Valores totales (ambos grupos del estudio) de la escala de Munk y el test de Schirmer durante el seguimiento del ensayo.

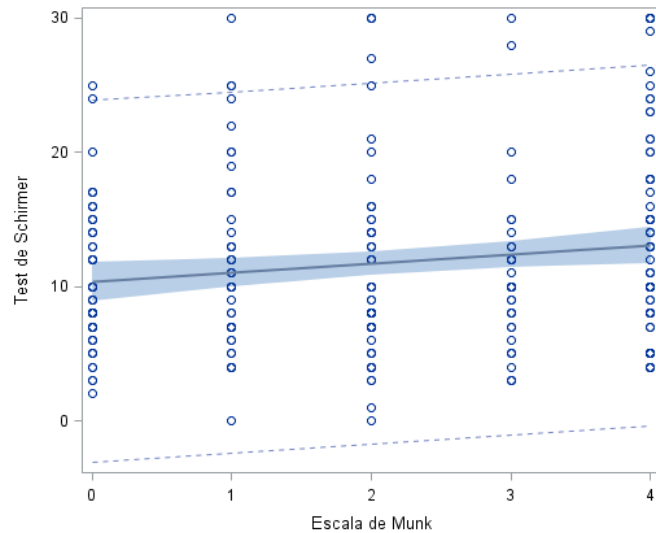


Figura 24. Gráfica de la correlación de Spearman entre escala de Munk y test de Shirmer.

### 3. SEGURIDAD

Se produjeron un total de 9 acontecimientos adversos (AA) en 9 pacientes (36.0%) entre los 25 pacientes del ensayo, 5 en pacientes tratados con TBA (41.7%) y 4 pacientes tratados con tira tarsal (30.8%), como se puede apreciar en la tabla 14. En los pacientes tratados con TBA, se produjeron 3 ptosis palpebrales (25%), 1 metamorfopsia (8.3%) y 1 conjuntivitis (8.3%). En los tratados con TTL se produjeron 3 molestias en la cicatriz (23.1%) y 1 infección de herida (7.7%).

Respecto a la intensidad del acontecimiento, se consideraron 6 acontecimientos de intensidad leve (24%) y 3 de intensidad moderada (12%), siendo en los tratados con TBA los 3 acontecimientos moderados, que correspondían a ptosis palpebrales y en el grupo de TTL ninguno fue considerado de intensidad moderada.

	<b>Total n = 25</b>	<b>TBA n = 12</b>	<b>Tira tarsal n = 13</b>	<b>p-valor</b>
Acontecimiento adverso	9 (36.0)	5 (41.7)	4 (30.8)	0.8807
AA probablemente relacionado	7 (28.0)	3 (25.0)	4 (30.7)	0.7217
AA según intensidad				
Leve	6 (24.0)	2 (16.7)	4 (30.8)	0.7217
Moderado	3 (12.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	0.4011
AA grave	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000

Tabla 14. Relación de acontecimientos adversos en el total de los pacientes y por grupos. Todos los datos se muestran como n (%). AA = acontecimiento adverso.

Considerando la relación de causalidad del AA con el tratamiento, las 3 ptosis palpebrales del grupo de TBA se consideraron probablemente relacionados con el tratamiento, la metamorfopsia de un paciente y conjuntivitis de otro que aparecieron durante su seguimiento no se consideraron relacionados con nuestro tratamiento empleado. Mientras que los 4 AA del grupo de TTL se consideraron probablemente relacionados con el tratamiento empleado, se trataba de molestias en la cicatriz en tres pacientes y en el otro paciente una infección en la herida quirúrgica de consideración leve.

Podemos decir que todos los AA que fueron relacionados con el tratamiento del ensayo fueron temporales, con un rango de duración de las ptosis palpebrales de 28-36 días y las molestias de la cicatriz en los pacientes con tira tarsal de 28-82 días. El listado de AA de cada paciente se muestra en la tabla 15.

Es importante resaltar que ningún acontecimiento fue considerado grave.

<b>Grupo</b>	<b>AA</b>	<b>Duración</b>	<b>Intensidad</b>	<b>Relación</b>	<b>Grave</b>
TBA	Ptosis palpebral	28 d	Moderado	Probable	No
TBA	Ptosis palpebral	29 d	Moderado	Probable	No
TBA	Metamorfopsia	Continúa	Leve	Improbable	No
TBA	Ptosis palpebral	36 d	Moderado	Probable	No
TBA	Conjuntivitis	9 d	Leve	Improbable	No
TTL	Infección de la herida	13 d	Leve	Probable	No
TTL	Molestia cicatricial	46 d	Leve	Probable	No
TTL	Molestia cicatricial	28 d	Leve	Probable	No
TTL	Molestia cicatricial	82 d	Leve	Probable	No

Tabla 15. Relación de acontecimientos adversos en cada paciente. AA = acontecimiento adverso, d = días.

# **DISCUSIÓN**

## 1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS BASALES

El ensayo clínico llevado a cabo para la realización de esta tesis doctoral reclutó inicialmente 30 pacientes. Tras la aleatorización, 5 pacientes retiraron su consentimiento, por lo que finalmente la población de análisis estuvo formada por 25 pacientes, 12 en el grupo TBA y 13 en el grupo de TTL. No se trata de una amplia muestra de pacientes, pero no podemos compararla con otra dado que no hay ningún estudio analítico experimental en la literatura científica que compare el tratamiento de la TBA frente a la tira tarsal en la epífora funcional. Solo disponemos de trabajos retrospectivos que evalúan la eficacia de la TBA con tamaños muestrales variables desde 17 a 46 pacientes (46,89,90,98,99). La edad media en dichos trabajos puede tener un amplio rango pero la media oscila entre 60 y 70 años (90,91,98), similar a nuestra muestra. Sin embargo con la proporción por sexos existe mayor variabilidad (46,89,98,99). Pero, si nos fijamos solamente en los trabajos con epífora, los datos de edad y de sexo de nuestro estudio son similares, como se puede apreciar en la amplia muestra del estudio de Shin et al con 342 pacientes con epífora reportando una edad media de  $52 \pm 13$  años y una proporción por sexos de 70% mujeres y 30% hombres (97).

La escala de Munk basal, la variable principal del estudio es similar en ambos grupos de nuestro ensayo, con una puntuación media (DT) de 3.9 (0.3),  $p=0.98$ ; y a su vez es extrapolable a los diferentes estudios de epífora con toxina botulínica (90,98,99).

Con respecto a la segunda variable del estudio, el test de Schirmer previo al tratamiento, hay una pequeña diferencia entre los dos grupos del estudio sin significación estadística, el grupo de TBA tiene un Schirmer de 15.24 (6.83) mm y el grupo de TTL de 12.4 (7.01)

mm,  $p=0.15$ . Esto se podría explicar por el pequeño tamaño muestral, siendo nuestros resultados similares a los publicadas por otros autores (98,99).

En cuanto a las características de la laxitud palpebral de los pacientes del estudio se puede decir que eran equiparables entre los dos grupos, con una tracción palpebral de 7.10 (1.34) mm en TBA frente a 7.60 (0.99) mm en TTL,  $p=0.105$ . Teniendo en cuenta estas medidas de la tracción palpebral en nuestros pacientes se puede concluir que nuestra muestra tiene cierto componente de laxitud palpebral, esto se puede explicar por la edad de los pacientes del estudio y a su vez dicha laxitud justifica el fallo de la bomba lagrimal y la consecuente epífora que presentan (43,44). El resorte palpebral es una medida más difícil de tomar siendo muy llamativo en los pacientes con excesiva laxitud palpebral, que no era el caso de nuestros pacientes, por lo que el rango en los dos grupos del estudio estaba en 0-2 parpadeos con una media (DT) de 0.48 (0.6) en TBA y de 0.7 (0.57) en TTL,  $p=0.203$ . Todos estos valores son también similares a los encontrados por otros autores en pacientes con epífora funcional (55).

Al analizar la calidad de vida en nuestra muestra con el cuestionario diseñado por Shin et al (92) podemos constatar que está mermada a causa de la epífora, sin presentar diferencias estadísticas entre los dos grupos estudiados ( $p = 0.587$ ). Si se comparan las puntuaciones de la CV de nuestra muestra con las publicadas por los autores de dicha escala de calidad se puede observar que son superponibles. Es importante tener en cuenta que la muestra del trabajo originario de este cuestionario es de 342 pacientes, por lo tanto nuestra muestra puede ser extrapolable a la población con epífora.

## 2. DISCUSIÓN DE LA EFICACIA

Hasta el momento el presente ensayo clínico es el primer trabajo que compara la eficacia de la toxina botulínica tipo A frente al tratamiento quirúrgico de tensado horizontal con la técnica de TTL en los pacientes con epífora funcional.

El objetivo principal de la presente tesis doctoral fue determinar la eficacia de los dos tratamientos a estudio mediante la escala de Munk a las 6 semanas postratamiento. En dicho punto del seguimiento se constató en nuestra muestra un descenso de la escala de Munk, es decir, una mejoría subjetiva de la epífora, en ambos grupos, siendo significativamente mayor en los pacientes tratados con TBA con un descenso de la escala de -2.48 IC95% (-3.0,-1.9) puntos frente a la TTL que descendió -1.55 IC95% (-2.2,-0.9) puntos,  $p=0.0152$ . Además se mantuvo este descenso significativo mayor en el grupo de TBA en la siguiente revisión de las 12 semanas del tratamiento (TBA -2.68 frente a TTL -1.69 puntos de la escala de Munk,  $p=0.0267$ ). Durante todo el seguimiento del ensayo, las 30 semanas siguientes al tratamiento, se observó descenso en la escala de Munk en ambos grupos con significación estadística frente al valor basal en cada grupo del ensayo, pero al comparar un grupo frente al otro solo se constató diferencia estadísticamente significativa en la semana 6 y 12 con superioridad de la TBA frente a la TTL. El descenso de la escala de Munk tras el tratamiento con TBA es similar al publicado por otros autores. En nuestra muestra a las 6 semanas en el grupo de TBA se apreció un descenso de 3.9 a 1.43 puntos, Ahn en 35 pacientes obtuvo un descenso de 3.72 a 1.87 al mes del tratamiento (98) y Ziahosseini en su trabajo retrospectivo con 17 pacientes encontró un descenso de 3.4 a 1.6 puntos en una media de 10 semanas (90). El grupo de TTL de nuestra muestra presentó a las 6 semanas de tratamiento un descenso de la escala de Munk de 3.9 a 2.35 puntos, dicha variación también está descrita por otros autores tras una

cirugía de tensado horizontal como por ejemplo Spickova et al que reportó un descenso de 3.43 a 1.89 puntos en 46 pacientes a 3 meses del tratamiento (100).

Con respecto al test de Schirmer también se observó un descenso estadísticamente significativo en los pacientes tratados con TBA en la semana 2,12 y 30 (11.95, 9.53 y 7.79 mm respectivamente;  $p= 0.0484$ ,  $p=0.0182$ ,  $p=0.0083$ ) comparado con la media pretratamiento (15.24 mm). Esta mejoría del Schirmer también es observada en otros trabajos con toxina botulínica como en la revisión retrospectiva de Ahn et al que encontró disminución de 15.35 a 10.52 mm al mes y 12.48 a los 3 meses (98). Hay que destacar que el test de Schirmer es un test diseñado para el ojo seco (101,102), no obstante ante la falta de test objetivos se ha utilizado en la evaluación de la epifora funcional por diferentes autores (91,98,99). Lo que sí podemos constatar con el uso de dicho test tras el tratamiento de toxina botulínica es que no se produce ojo seco ya que no observamos test de Schirmer inferior a 5 mm en ningún paciente.

Como era esperable con la intervención de la tira tarsal no se observó cambio significativo en el test de Schirmer. Sin embargo tampoco se encontró significación estadística entre los dos grupos del ensayo, pudiéndose explicar por el reducido tamaño de nuestra muestra.

La agudeza visual medida con la MAVC no experimentó ningún cambio tras cualquiera de los tratamientos aplicados en nuestro ensayo. Esto garantiza la seguridad tanto de la TBA como de la cirugía de TTL en cuanto a la función visual. Era esperable que no afectara a la visión la aplicación de los dos tratamientos con la mejoría asociada de la epífora. Pero hay que tener en cuenta que la medición de la AVL en el presente trabajo y en la mayoría de nuestras consultas consiste en una medida de alto contraste (es decir optotipos negros sobre fondo blanco) y no estamos cuantificando ningún aspecto de

calidad visual como puede ser la sensibilidad al contraste (103). Al igual que se está estudiando el empeoramiento de la calidad visual en el ojo seco mediante el test de sensibilidad al contraste (104,105) o el análisis de las aberraciones del frente de onda corneal (106) debido a la inestabilidad de la película lagrimal, se podría entender que un exceso de la película lagrimal como ocurre en la epífora pudiera influir en la calidad visual. Otra manera sencilla de medir la calidad visual es con cuestionarios de calidad visual como el VF-14 diseñado para diferentes patologías oculares como la catarata, degeneración macular, cirugía vítreo-retiniana o incluso cirugía de ptosis (96).

La calidad de vida de los pacientes de nuestra muestra mejoró en los dos grupos del estudio después de los tratamientos aplicados tanto en la puntuación global como en todos los ítems que componen el cuestionario. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de la puntuación de la calidad de vida respecto a la basal entre los pacientes del grupo TBA y el grupo TTL. Esto constata que en nuestra muestra ningún tratamiento es superior al otro en cuanto a la evaluación subjetiva de la calidad de vida tras el tratamiento para la epífora funcional.

No existe un cuestionario perfecto y validado para la epífora en general y más en concreto para la epífora funcional. Para procedimientos quirúrgicos en oculoplástica como la DCR hay un cuestionario validado como el *Glasgow Benefit inventory* (GBI) (107,108) que también se ha llegado a validar para otros procedimientos para la epífora como la cirugía de tensado horizontal (100). La principal limitación del GBI es que no evalúa específicamente la sintomatología ocular y lagrimal, además de ser un cuestionario largo y difícil de realizar por parte de muchos de nuestros pacientes, ya que se compone de 18 ítems. Mistry et al quisieron mejorar el cuestionario de calidad de vida para la evaluación de la DCR incluyendo síntomas específicos oculares además de aspectos relacionados con el impacto social de la epífora (109). Pero su principal limitación para la presente

tesis doctoral es que está solo validado para la DCR. Por lo tanto se consideró mejor test para la calidad de vida en nuestros pacientes el diseñado por Shin et al (97), el cual evalúa la afectación de la epífora por cualquier alteración en el drenaje lagrimal (epífora funcional y obstructiva) en diferentes actividades diarias. Además de su sencillez a la hora de la realización en nuestros pacientes, en comparación con los test de calidad mencionados previamente.

En cuanto a la escala subjetiva global cualitativa que realmente valora el porcentaje de mejora de la epífora tras el tratamiento aplicado se puede apreciar como en nuestra muestra a la semana 6, un 90.5% de los pacientes del grupo TBA (n=19) mejora de los síntomas de la epífora y un 84.2 % de los pacientes del grupo TTL (n=16). Al final del seguimiento, en la semana 30, en el grupo TBA un 66.7% (n=14) de los pacientes continúan mejor del lagrimeo y en el grupo de TTL un 65 % (n=13). Cifras bastante optimistas para plantearnos el tratamiento de la epífora funcional tanto con toxina botulínica como con cirugía de tira tarsal. El trabajo previamente publicado de Whittaker et al presenta similares resultados a los nuestros en cuanto a la mejoría de la sintomatología subjetiva en un 85.7% con TBA en epífora funcional a las 4 semanas del tratamiento y a las 13 semanas en un 72.7% (91). Con respecto a la TTL en la epifora funcional los trabajos publicados también presentan mejoría del lagrimeo con variabilidad en cuanto a los porcentajes. Vick et al reportan en su estudio retrospectivo una completa resolución en el 41% de 21 pacientes tratados con TTL a las 7.6 semanas y una mejora significativa en el 50% a las 11 semanas. No obstante hay que matizar unas limitaciones en su trabajo en relación a la ausencia de una escala subjetiva o de calidad de vida que cuantifique de alguna manera la epífora y la falta de la medición de la laxitud de sus pacientes (49). El trabajo de Cannon para predecir el beneficio de la TTL con la prueba previa de una tira de esparadrapo en el párpado inferior, durante 1 hora tensando el canto

externo en pacientes con laxitud, reporta una mejoría del lagrimeo en el 77% tras la TTL a las 12 semanas sin especificar en su trabajo como miden o cuantifican la epífora (44).

La duración media del tratamiento de la epífora funcional con TBA fue de 26.2 (rango 7.7-36.6) semanas, es decir el tiempo que estuvieron los pacientes sin sintomatología de epífora, mientras que en el grupo de TTL fue de 24.8 (rango 6.7-37.6) semanas, sin diferencias significativas entre ambos tratamientos ( $p=0.9368$ ). La duración del efecto de la TBA en las distintas publicaciones es más o menos similar a la encontrada por nosotros, de 10 a 26 semanas, hasta un máximo de 30 semanas (90,91,110). Con respecto al tiempo de duración de la cirugía de TTL se podría pensar que dado que es un procedimiento quirúrgico tendría más duración. No hay trabajos rigurosos con mucho tiempo de seguimiento, pero sí se sabe que tiene un tiempo de duración máximo, posiblemente por la consecuente laxitud palpebral que sucede con el envejecimiento progresivo. La mayoría de trabajos son retrospectivos. Kielhorn con un seguimiento de 6 meses encontró un 84% de resolución de la epífora en una casuística de 76 ojos tras la cirugía de tensado horizontal (111). El trabajo retrospectivo de Narayanan et al documenta un 62.6% de casos sin sintomatología de lagrimeo de un total de 75 ojos con la TTL tras un seguimiento de 16.9 meses (43) y el de Vick et al una resolución de la epífora en un 50% de 34 ojos tras un seguimiento de 11.2 semanas (49). En nuestra muestra fue levemente superior el tiempo sin clínica de epífora tras TBA frente a TTL, sin significación estadística, y esto se podría explicar por el pequeño tamaño muestral.

Es importante llegado a este punto el analizar la dosis empleada en la inyección de TBA en la glándula lagrimal y la posibilidad de repetir las inyecciones. En la literatura científica, hasta el momento, las dosis empleadas van de 2.5 a 5 U (46,99). Algunos autores encontraron algún efecto secundario con dosis de 5 U y continuaron su estudio con 2.5 U (91). Tanto Tu (94) como Eustis (93) utilizaron 5 U en sus pacientes sin

reportar mayores efectos secundarios. Unas dosis mayores no aportan mayor beneficio adicional en cuanto a efectividad o duración, pero sin embargo sí pueden aumentar los efectos adversos (99). Nuestro grupo de trabajo consideró importante aumentar la concentración de la TBA para evitar la difusión a tejidos cercanos y evitar efectos secundarios. La mayoría de trabajos publican una dilución de 50 U/1 ml (89–91). Nosotros hemos empleado una concentración de 50U/0.5 ml. Sería una hipótesis para futuras investigaciones el encontrar menos efectos secundarios con una mayor concentración de la TBA.

Dado que el efecto de la TBA es temporal, es normal el plantearse la posibilidad de repetir las inyecciones. Ahn et al evaluaron la repetición de las inyecciones con una media (DT) de 2.3 (1.5) inyecciones en una muestra de 46 ojos, sin encontrar mayor eficacia y duración del efecto de la medicación después de cada inyección pero sí un constante mantenimiento en la ausencia de la sintomatología de la epífora sin un mayor número de complicaciones (98). Barañano reportó un caso de un síndrome de lágrimas de cocodrilo que fue tratado con repetidas inyecciones de TBA durante 3 años con alivio de su sintomatología después de cada inyección (112). Debido a las propiedades farmacológicas de la TBA, los músculos o glándulas que se han tratado con dicho medicamento recuperan su función y regresan a su estado original aproximadamente a los 3 meses después de la inyección, por lo que repetidas inyecciones pueden ser necesarios cuando los síntomas recurren (113–115).

Entre las dos variables principales de nuestro estudio, la escala de Munk y la escala de Schirmer, no hemos encontrado correlación estadística. Como se ha mencionado previamente el test de Schirmer está diseñado principalmente para la valoración del ojo seco, a pesar de que muchos autores en sus trabajos con TBA lo han utilizado para la valoración de la eficacia del tratamiento en la epífora. Pero en nuestro estudio, al igual

que concluye Kaynak en su trabajo comparativo de TBA frente a la conjuntivodacriocistorrinostomía en obstrucción de vía lagrimal superior (95), el análisis del test de Schirmer tras la TBA nos sirve para determinar que los pacientes no desarrollan ojo seco por supresión de la producción de lágrima más que para evaluar la mejoría de la sintomatología de la epífora,

### 3. DISCUSIÓN DE LA SEGURIDAD

El grupo de TBA presentó un 41.7% (n=5) de AA y el grupo de TTL un 30.8% (n=4) de AA. Todos fueron leves o moderados, es decir, sin interferir en la capacidad para trabajar o realizar actividades habituales.

Hubo tres ptosis palpebrales (25%) en el grupo de TBA que se consideraron probablemente relacionados con la medicación. Los otros dos AA no tuvieron probablemente relación con la inyección de TBA, un paciente presentó metamorfopsias y el otro una conjuntivitis. Se consideraron improbables a la medicación porque no coincide con el patrón de respuesta conocido del fármaco y se puede explicar por otros factores como el estado clínico del paciente u otras intervenciones. Es sabido y se recoge en todos los trabajos científicos que las dos complicaciones principales tras la TBA son la ptosis palpebral y la diplopía debido a la difusión de la toxina a músculos adyacentes como el elevador del párpado y los músculos oculares extrínsecos como el recto superior y el lateral. Nuestra tasa de complicaciones (25% de ptosis) es igual a la encontrada por Kaynak en su estudio con una dosificación de 4 U de TBA (95). Otros autores como Wojno reportan menor tasa de ptosis, un 11%, de los cuales un paciente se trató con 2.5 U y cuatro pacientes con 5 U de TBA (89) sugiriendo la relación de la ptosis con la dosis y su posible difusión al elevador del párpado. Whittaker et al encontraron en un total de 14 pacientes con epífora funcional 2 AA, un paciente con ptosis y otro con una diplopía transitoria, ambos pacientes con 5 U de TBA (91). Ahn et al encontraron correlación entre la dificultad en la exposición de la glándula lagrimal y el riesgo de complicaciones (98). En nuestra muestra no se obtuvo ninguna diplopía, posiblemente debido al tamaño muestral. Es importante destacar la temporalidad de los AA, con un rango de duración de la ptosis de 28-36 días en nuestra muestra. También es importante reseñar la falta de ojo

seco, que muchos cuestionarían tras el tratamiento con TBA en la glándula lagrimal, al igual que se ha visto en la mayoría de las publicaciones de toxina botulínica en la epífora (71,75,79) y para ello lo podemos confirmar con el test de Shirmer practicado a nuestros pacientes.

Otro aspecto importante a destacar es la ausencia de dolor en la inyección transconjuntival de la TBA en la glándula lagrimal, lo que implica una gran aceptación de dicho tratamiento por una gran mayoría de los pacientes.

Con respecto al grupo quirúrgico de la TTL los cuatro AA (16%) se consideraron relacionados con el procedimiento, tratándose de tres casos de molestias en la cicatriz con un rango de duración de 28-82 días y una infección leve de la herida quirúrgica de unos 13 días de duración. Siendo todos de una intensidad leve, es decir de poca importancia y que no afectan a la vida del paciente. En la literatura no se reportan complicaciones importantes con la cirugía de tira tarsal lateral, siendo lo más frecuente la molestia en la cicatriz al igual que en nuestra muestra con tasas algo más altas que las obtenidas por nosotros, hasta un 63% (116), otros grupos recogen otras complicaciones como quemosis, queratitis corneal, dehiscencia de cicatriz además de las relacionadas con las molestias de la cicatriz (117).

#### **4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La principal limitación de nuestro estudio en relación al diseño es el posible sesgo de cointervención por la falta de enmascaramiento. Es importante en un ensayo clínico que ni el investigador, ni el evaluador, ni los pacientes e incluso el analista sepan a qué grupo de intervención pertenece cada paciente. Esto era bastante complicado y costoso a la hora de la realización del ensayo y se optó por no utilizar enmascaramiento, asumiendo menor poder estadístico en el ensayo.

El hecho de tener más de la mitad de los pacientes de la muestra ( $n = 16$ , 64%) con afectación bilateral de la epífora implica cierta falta de independencia observacional a nivel subjetivo que se traduce en menor poder estadístico del ensayo. Muchos pacientes al ser tratados ambos ojos con el mismo tratamiento no pudieron observar claras diferencias tras el tratamiento entre los dos ojos o no pudieron utilizar independientemente cada ojo para la valoración general de la mejoría de la epífora o la calidad de vida. Hubiera sido más correcto tratar solo un ojo en los casos bilaterales.

Otra limitación es el tamaño muestral. Con el tamaño muestral calculado se ha obtenido IC del 95% de la eficacia cuyos límites han sido clínicamente relevantes pero es obvio destacar que un mayor tamaño muestral hubiera proporcionado mayor peso a la determinación de la eficacia de uno u otro tratamiento.

La falta de una variable objetiva para medir la cuantificación de la epífora o el lagrimeo con verosimilitud y reproducibilidad es otra limitación de nuestro estudio. Aún no se dispone de una medida objetiva para la epífora y la mayoría de estudios recurren al test de Schirmer, a pesar de su pobre correlación con la epífora, por lo que nuestro grupo también decidió utilizar dicho test además de las escalas subjetivas y de calidad de vida que no pueden faltar en un estudio sobre la epífora.

## **5. PERSPECTIVAS FUTURAS**

El empleo de la TBA cada vez está más extendido en diferentes disciplinas de la medicina y por supuesto en la oftalmología. Cada vez son más las publicaciones acerca de la TBA en la epífora dado que es un tratamiento más sencillo y menos cruento que otros procedimientos quirúrgicos. Los pacientes cada vez demandan más mejora en su calidad de vida y es aquí donde la TBA tiene un papel importante para pacientes que están molestos con su epífora y no quieren someterse a una intervención quirúrgica. Otro perfil de paciente que se puede beneficiar son aquellos en los que ya han fracasado otros tratamientos quirúrgicos o que precisan tratamientos complejos con una tasa de éxito no demasiado alta como puede ser la conjuntivodacriocistorrinostomía en las obstrucciones de vía lagrimal alta. También se podría plantear como opción en aquellos pacientes con alta morbilidad para someterse a un tratamiento quirúrgico.

La toxina botulínica supone una herramienta más para el oftalmólogo ante el problema de la epífora en muchos pacientes y más en concreto en la epífora funcional, de la cual no se dispone de un tratamiento con alta eficacia. Proporciona un tratamiento fácil de aplicar en nuestras propias consultas con mínimos efectos secundarios y de corta duración.

El avance de la tecnología con las nuevas OCT para la medición del menisco lagrimal serán de gran ayuda a la hora de una mejor evaluación de la epífora (118) dado que se trata de una medición objetiva y reproducible con bastante buena correlación con la escala de Munk según los últimos trabajos publicados (119). Otro posible campo de investigación para la valoración de la epífora puede ser la medición de la osmolaridad en la lágrima como se está empezando a hacer en el estudio del ojo seco (120,121). También se podría mejorar en futuras investigaciones con TBA en la epífora estudiando la calidad visual mediante el test de sensibilidad al contraste o de aberraciones corneales, o incluso

con cuestionarios de calidad visual en distintas actividades como el ya validado cuestionario VF-14 para diferentes patologías oculares (96).

Será importante en venideros estudios determinar la dosis adecuada y la concentración idónea para mejorar la epífora con las menores tasas de complicaciones.

Para una mayor consolidación del uso de la TBA en nuestra práctica habitual como tratamiento de la epífora funcional se precisa un mayor ensayo clínico aleatorizado y doble o triple ciego e incluso multicéntrico.

# **CONCLUSIONES**

- En nuestro estudio se ha objetivado que los tratamientos con Toxina Botulínica tipo A y cirugía de tensado horizontal mediante tira tarsal lateral son efectivos para la epífora funcional siendo mayor el descenso de la escala de Munk en los pacientes tratados con Toxina botulínica que con tira tarsal lateral a la sexta y doceava semana del tratamiento. Posteriormente hasta un seguimiento de 30 semanas ambos tratamientos se igualan en cuanto a su eficacia.
- El tratamiento con toxina botulínica tipo A en los pacientes con epífora funcional produce un descenso el test de Schirmer estadísticamente significativo.
- A la sexta semana de tratamiento encontramos un 90.5% de pacientes tratados con toxina botulínica tipo A y 84.2 % de pacientes con tira tarsal lateral sin sintomatología de epífora.
- La agudeza visual no se ve afectada por ambos tratamientos para la epífora funcional.
- La calidad de vida de los pacientes con epífora funcional mejora tanto con la toxina botulínica como con la tira tarsal lateral sin observarse superioridad de un tratamiento frente a otro.
- La duración media de la toxina botulínica en nuestros pacientes con epífora funcional es de 26.2 semanas y con tira tarsal de unas 24.8 semanas.
- No existe correlación estadística entre la escala de Munk y el test de Schirmer para la valoración de la epífora.
- La principal complicación de la toxina botulínica es la ptosis palpebral con una frecuencia del 25% y una duración media de 28-36 días en nuestra muestra.

## ANEXO 1



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO  
Área de Ensayos Clínicos

Referencia: MUH/CLIN/EC

**ASUNTO:** RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

**DESTINATARIO:** Dr. Borja Maroto Rodríguez  
Camino del Molino, 2  
28942 Fuenlabrada (Madrid) (España)

### DATOS DE LA SOLICITUD

Solicitud de autorización del Ensayo clínico N° EudraCT 2016-000740-34 y título **Tratamiento de la epífora funcional con Toxina Botulínica tipo A (IncobotulinumtoxinA) frente a la tira tarsal lateral.**

**Promotor:** Dr. Borja Maroto Rodríguez  
Camino del Molino, 2  
28942 Fuenlabrada (Madrid) (España)

**Fecha de solicitud válida:** 11/08/2017

Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable\*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

**AUTORIZAR** el ensayo clínico solicitado.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas,

\* Texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio.  
Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto".

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
Fecha de la firma: 28/09/2017

Localizador: BJW4WRED61

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS



o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

 agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

Fdo. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: BJW4WRED61

Fecha de la firma: 28/09/2017

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

Página 2 de 2

smhaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
Tel.: 918225073  
Fax: 918225043

## ANEXO 2



Hospital Universitario  
de Fuenlabrada

 Comunidad de Madrid

Camino del Molino, 2  
28942 FUENLABRADA – MADRID (ESPAÑA)

APR 17/39

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

**D<sup>a</sup> Belén Hernández Muniesa, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Fuenlabrada.**

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico:

Código de protocolo: **EPITBA12**

Número EUDRACT: **2016-000740-34**

Título: **“Tratamiento de la epifora con Toxina Botulínica tipo A (IncobotulinumtoxinA) frente a la tira tarsal lateral.”**

Promotor: **D. Borja maroto Rodríguez.**

Versión/fecha del protocolo (versión/fecha): **versión 3.0 de fecha 01 de agosto de 2017.**

Hoja de información y consentimiento informado (versión/fecha): **versión 3 de fecha 01 de agosto de 2017.**

Procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos (versión/fecha) **de fecha 18 de abril de 2017.**

Que este Comité ha realizado la evaluación de la Parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las repuestas del Promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera) y ha transmitido a la Agencia Española de Medicamentos su opinión final sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la Parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el Art. 7 del Reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimiento informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el Capítulo II del Real Decreto 1090/2015.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.



Hospital Universitario  
de Fuenlabrada



Camino del Molino, 2  
28942 FUENLABRADA – MADRID (ESPAÑA)

- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el Anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el Promotor y por los Responsables de las Instituciones correspondientes.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 07 de septiembre de 2017 Acta nº: 11/2017.

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la Legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm del **Hospital Universitario de Fuenlabrada** tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del **Hospital Universitario de Fuenlabrada** es la indicada en el Anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en Fuenlabrada, a 07 de septiembre de 2017



Firmado: D<sup>a</sup>. Belén Hernández Muniesa  
Secretaria del CEIm



Hospital Universitario  
de Fuenlabrada



Camino del Molino, 2  
28942 FUENLABRADA – MADRID (ESPAÑA)

## Anexo I Dictamen Inicial sobre la Parte II

### COMPOSICION DEL CEIm

- Presidente:** D. Guillermo Plaza Mayor, Jefe de servicio de ORL, Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- Vicepresidente:** D<sup>a</sup>. Berta Nasarre López, Farmacéutica del Programa de Investigación Clínica del CNIO.
- Secretario Técnico:** D<sup>a</sup>. Belén Hernández Muniesa, Farmacéutica, Servicio de Farmacia Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- Vocales:** D<sup>a</sup>. Alicia Cantero Sanz, Técnico Medio No Sanitario, Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- D. Tomás Sebastián Viana, Supervisor de enfermería Hospital Universitario de Fuenlabrada
- D. José Luís Rodríguez Calvín, Responsable del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada, miembro del Comité de ética asistencial.
- D<sup>a</sup>. Inmaculada García Castañón, Neurólogo del Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- D. Jesús Molina Paris, Médico de Atención Primaria, Fuenlabrada.
- D. Jesús García Martínez, Microbiólogo del Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- D<sup>a</sup> Marta López Delgado, vocal lego, abogada Servicio Jurídico, Hospital universitario de Fuenlabrada.
- D<sup>a</sup> Eva María Sánchez Robles, profesor contratado Doctor en farmacología, Universidad Rey Juan Carlos.
- D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Angeles Cruz Martos, Farmacéutica, Dirección Asistencial Sur Atención Primaria.
- D. Jose Antonio Oteo Maldonado, Traumatólogo del Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- D. Juan Antonio Guerra Martínez, Jefe de Servicio de Oncología - Hematología del Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- D<sup>a</sup>. Elena Ramírez García, Farmacóloga Clínica del Hospital Universitario La Paz.
- D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Esther Llorente Herrero, Especialista en Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- D. Francisco Javier Rivas Flores, Facultativo de Gestión de Pacientes del Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- D. Daniel Castellón Plaza, Especialista en Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Fuenlabrada.
- D. Pedro Plazuelo Ramos, Representante de pacientes. Miembro no sanitario ajeno a la Institución.



Hospital Universitario  
de Fuenlabrada



Camino del Molino, 2  
28942 FUENLABRADA – MADRID (ESPAÑA)

## **Anexo II Dictamen Inicial sobre la Parte II**

### **CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES PARTICIPANTES EN ESPAÑA**

Código de protocolo: **EPITBA12**

Número EUDRACT: **2016-000740-34**

Título: **“Tratamiento de la epífora con Toxina Botulínica tipo A (IncobotulinumtoxinA) frente a la tira tarsal lateral.”**

Promotor: **D. Borja Maroto Rodríguez.**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL / CENTRO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO**

- \* **Dr. Borja Maroto Rodríguez del Hospital Universitario de Fuenlabrada**

## ANEXO 3

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

#### Datos investigador responsable:

- Nombre: Borja Maroto Rodríguez
- Cargo: Médico Residente Oftalmólogo
- Unidad: Servicio de Oftalmología
- Centro: Hospital Universitario de Fuenlabrada
- Teléfono: 916006130

#### Datos de la Investigación:

- Título del protocolo: Tratamiento de la epífora funcional con Toxina Botulínica tipo A (Incobotulinumtoxin A) frente a la tira tarsal lateral.
- Lugar de la investigación: Hospital Universitario de Fuenlabrada

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica por el investigador / colaborador del estudio: **Tratamiento de la epífora funcional con Toxina Botulínica tipo A (Incobotulinumtoxin A) frente a la tira tarsal lateral.**

Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### 1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Usted padece una patología llamada “epífora funcional”. Se trata de lagrimeo persistente con la vía lagrimal permeable sin otra causa aparente de hiperproducción lagrimal. Generalmente es secundaria a una obstrucción parcial de vía lagrimal o hiperlaxitud palpebral. El tratamiento de ambas causas de la epífora funcional pasa por someterse a diversas técnicas quirúrgicas: sondaje de la vía lagrimal con soportes de silicona, tensado horizontal del párpado inferior o dacriocistorrinostomía. En publicaciones médicas recientes se describe la posibilidad de inyectar Toxina Botulínica tipo A en la glándula lagrimal como tratamiento del lagrimeo de distintas etiologías.

## 2. OBJETIVO DEL ESTUDIO:

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo comparar la eficacia de la Toxina Botulínica tipo A (Xeomín®, Merz) frente a las técnicas habituales quirúrgicas de tensado horizontal (la Tira tarsal lateral) en la epífora funcional. Se evaluará la duración del efecto de la Toxina Botulínica y los posibles efectos secundarios tras la inyección.

## 3. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

Se trata de un ensayo clínico en el que habrá dos grupos: uno será el tratado con la técnica quirúrgica habitual de tensado horizontal, la tira tarsal lateral y el otro con la Toxina Botulínica tipo A (Xeomín®, Merz).

Antes de ser incluido en el estudio, usted informará a su médico de la existencia de posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o de cualquier otra circunstancia que impidiera su participación.

Ud. no puede participar en el ensayo si está embarazada o amamantando. Si es Ud. mujer en edad fértil utilizará un método de control de natalidad durante el ensayo; su médico podrá aconsejarle a este respecto.

Si usted cumple los criterios de inclusión en el estudio se procede a determinar el ojo de la epífora, clasificar la epífora por hiperlaxitud palpebral mediante una exploración palpebral habitual. Usted aleatoriamente podrá ir a un grupo u otro. Antes de realizar un procedimiento u otro se realizarán las siguientes pruebas por el investigador principal o alguno de los colaboradores en la primera visita:

- Examen ocular con microscopio (consiste en un examen habitual de la superficie ocular y anejos con la lámpara de hendidura), - Examen de agudeza visual.
- Se le preguntará acerca de su lagrimeo y se le pasará un cuestionario de calidad de vida para cuantificar el grado de su epífora,
- Test de Schirmer. Se aplicará en el ojo un colirio anestésico (Oxibuprocaina hidrocloreto 1 mg/ml con Tetracaína hidrocloreto 4 mg/ml) con fluoresceína y pasados cinco minutos se colocan unas tiras de celulosa en el tercio externo del párpado inferior con los ojos cerrados para cuantificar la cantidad de lágrima que presenta.

Si usted pertenece al grupo de tira tarsal lateral, se le incluirá en lista de espera quirúrgica y en un tiempo estimado de un mes más o menos se le practicará el procedimiento quirúrgico por un cirujano colaborador del estudio. La cirugía consiste en la reposición del tendón cantal externo en el reborde orbitario.

Si pertenece al grupo de la Toxina Botulínica, el mismo día de la consulta se procede a la inyección de la Toxina Botulínica tipo A (Xeomín®, Merz): primeramente se le aplica un colirio anestésico (Oxibuprocaina hidrocloreuro 1 mg/ml con Tetracaína hidrocloreuro 4 mg/ml) en la superficie ocular, se le solicita que mire a inferior-nasal para exponer el lóbulo palpebral de la glándula lagrimal donde se inyectará 5 UI de toxina Botulínica tipo A (Xeomín®, Merz).

#### 4. DESARROLLO DEL ESTUDIO:

Este estudio consta de una primera visita descrita en el apartado de “procedimientos del estudio”. Posteriormente al tratamiento que le haya correspondido de manera aleatoria se realizarán visitas sucesivas a la semana 2, 6, 12, 18, 24 y 30, realizando los mismos pasos descritos en el “procedimiento del estudio”. En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

#### 5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO:

##### **Cirugía tira tarsal lateral:**

- Hematoma palpebral y/o facial que puede durar hasta 2-3 semanas.
- Infección de herida que suele requerir toma de antibióticos.
- Cicatrices inestéticas o hipertróficas. En la mayoría de los casos son evitables procurando no exponerse al sol. En ocasiones aún así, pueden aparecer.
- Alteraciones del borde palpebral o del canto lateral.
- Anomalías de la posición de las pestañas.
- Hipercorrección o hipocorrección, que precisarían una reintervención.
- Secuelas psicológicas: en pacientes con ansiedad o personalidad muy perfeccionista, o como consecuencia de algunas de las complicaciones anteriormente descritas pueden quedar secuelas psicológicas que pueden ser temporales o definitivas.
- Hay otros riesgos o complicaciones derivados de la anestesia, ya sea local o general, muy importantes aunque muy poco frecuentes, pudiendo ocurrir una reacción alérgica al anestésico, coma irreversible por depresión del sistema nervioso central e, incluso, fallecimiento por fallo cardio-respiratorio (estadísticamente estas complicaciones ocurren en la proporción de uno por cada 25.000 a 1 de cada 100.000 intervenciones).

##### **Inyección de Toxina Botulínica tipo A.**

Como cualquier procedimiento de inyección, éste puede ir asociado a:

- Dolor localizado.
- Inflamación, parestesias, hipoestusias, sensibilidad, edema o eritema.
- Infección localizada, hemorragia y/o hematoma.
- El dolor y/o la ansiedad relacionada con la aguja puede dar lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática transitoria y síncope.
- Ptosis, que es la caída del párpado debido a la difusión de la medicación a grupos musculares cercanos como el elevador del párpado provocando parálisis o debilidad. Por lo general, se observa en la primera semana después del tratamiento y es de naturaleza transitoria.
- Diplopia, que es visión doble por la difusión de la medicación a músculos orbiculares encargados de la movilidad del ojo provocando debilidad o parálisis. Por lo general, se observa en la primera semana después del tratamiento y es de naturaleza transitoria.

#### 6. BENEFICIOS DEL ESTUDIO:

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

#### 7. POLIZA DE SEGURO

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 1090/2015) y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio, siempre que no sean consecuencia de la propia enfermedad que se estudia o de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

Si desea más información relativa a este apartado, consulte con el investigador principal del estudio en su centro.

Le informamos que es posible que su participación en este ensayo clínico pueda modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente...). Por ello, le recomendamos que se ponga en contacto con su aseguradora para determinar si la participación en este estudio afectará a su actual póliza de seguros.

#### 8. PROTECCIÓN DE DATOS:

Los datos clínicos relativos al estudio serán almacenados por el promotor del estudio bajo su custodia y responsabilidad durante tiempo ilimitado hasta que se considere necesario para su tratamiento y publicación según se requiere en Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre,

de Protección de Datos de Carácter Personal. El investigador se compromete a que no sea posible la identificación de ningún paciente a partir de los datos almacenados o publicados. No se cederán dichos datos a ninguna entidad o persona más allá del promotor y sus colaboradores. El presente estudio se someterá al dictamen del comité de bioética del centro, respetará la legislación vigente (Ley orgánica 15/1999, Ley 41/2002 y RD1090/2015 de ensayos clínicos) y la normativa ética de investigación humana internacional (declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial). El promotor se compromete a publicar los resultados del estudio.

9. DERECHOS DEL PARTICIPANTE:

Usted tiene el derecho a revocar el consentimiento en cualquier momento, sin perjuicio de su tratamiento médico. Además se le proporcionará garantía de confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que tendrán acceso a sus datos de carácter personal. Así mismo, es probable que se obtenga información relativa a su salud.

10. ACLARACIONES:

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Hoja de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

11. PERSONAS DE CONTACTO:

Si durante el transcurso del estudio tiene cualquier pregunta relacionada con su participación en el mismo, con sus derechos como participante o considera en cualquier momento que ha manifestado un efecto adverso imprevisto, pongase en contacto con el responsable del estudio en su centro, indicado en la primera hoja de este documento.

## ANEXO 4

### 1 Hoja de Consentimiento Informado

**Título:** “Tratamiento de la epífora funcional con Toxina Botulínica tipo A (IncobotulinumtoxinA) frente a la tira tarsal lateral”.

**Código del Estudio:** EPITBA12

**Versión y Fecha:** v.3 de 1 de agosto de 2017

**Promotor e Investigador principal:** Dr. Borja Maroto Rodríguez. Servicio de Oftalmología. Hospital de Fuenlabrada, Madrid.

Yo, (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_

He leído la hoja de información sobre el estudio “Tratamiento de la epífora funcional con Toxina Botulínica tipo A (IncobotulinumtoxinA) frente a la tira tarsal lateral”.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el doctor \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera. Entiendo que soy completamente libre para rehusar participar sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para que se me realice la cirugía de la tira tarsal lateral o se me administre la toxina botulínica. Entiendo que al acceder a participar en este estudio, consiento a la recogida, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales, con respeto del anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Recibiré una copia firmada de esta hoja de información al paciente y consentimiento informado.

Firma del paciente:

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma del investigador:

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

*(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el paciente)*

## 2 Hoja de Consentimiento Informado con Testigo

**Título:** “Tratamiento de la epífora funcional con Toxina Botulínica tipo A (IncobotulinumtoxinA) frente a la tira tarsal lateral”.

**Código del Estudio:** EPITBA12

**Versión y Fecha:** v.3 de 1 de agosto de 2017

**Promotor e Investigador principal:** Dr. Borja Maroto Rodríguez. Servicio de Oftalmología. Hospital de Fuenlabrada, Madrid.

Yo, \_\_\_\_\_(nombre y apellidos del testigo), declaro bajo mi responsabilidad que \_\_\_\_\_(nombre y apellidos del paciente) Ha leído (o se le ha leído en el caso de que el paciente no pueda leer) la hoja de información sobre el estudio “Tratamiento de la epífora funcional con Toxina Botulínica tipo A (IncobotulinumtoxinA) frente a la tira tarsal lateral”.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con el doctor \_\_\_\_\_

Comprende que su participación es voluntaria y que puede retirarse del estudio cuando quiera. Entiende que es completamente libre para rehusar participar sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presta libremente su conformidad para que se le realice la cirugía de la tira tarsal lateral o se le administre la toxina botulínica. Entiende que al acceder a participar en este estudio, consiente a la recogida, cesión y transferencia (si procede) de sus datos personales, con respeto del anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Recibirá una copia firmada de esta hoja de información al paciente y consentimiento informado.

Firma del testigo:

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma del investigador:

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

*(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el paciente)*

**DISEÑO DEL CRD**  
**ESTUDIO EPIFORA**

**"Tratamiento de la epífora  
funcional con Toxina Botulínica  
tipo A (IncobotulinumtoxinA)  
frente a la tira tarsal lateral"**



<b>Inclusión</b>	
<b>Datos de valoración</b>	
Test Shirmer	
Realizado	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Ojo derecho	_ _ . _ _ mm
Ojo izquierdo	_ _ . _ _ mm
<input type="radio"/> No	
<b>Criterios Selección</b>	
<b>Criterios de inclusión</b>	
Pacientes mayores de 18 años	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Epífora con vía lagrimal permeable con un valor mínimo de grado 3 en la escala de Munk	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
<b>Criterios de exclusión</b>	
Pacientes con blefaroconjuntivitis acompañado o no de queratitis	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Malposiciones palpebrales	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Antecedentes de cirugía palpebral previa	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Síndrome de disfunción lagrimal	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Historia de trauma ocular o de la vía lagrimal	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Dacriocistorrinostomía previa	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Antecedentes de cirugía refractiva previa	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Coagulopatía	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Ptosis	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Disfunción de la motilidad ocular	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Hipersensibilidad a neurotoxina botulínica de tipo A o alguno de los excipientes del producto comercial	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
<b>Aleatorización</b>	
Fecha de consentimiento _ _ / _ _ / _ _ _ _	
Grupo asignado	
<input type="radio"/> Inyección toxina botulínica tipo A <input type="radio"/> Tira tarsal lateral	<input type="radio"/> Tira tarsal lateral

**Semana 2**

Fecha de visita \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

**Valoración**

## Escala subjetiva global cualitativa

Realizado

¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?

O Si Izquierdo O Perfecto del lagrimeo O Mucho mejor pero no perfecto O Un poco mejor O Igual O Peor que antes

Derecho ¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?

O Perfecto del lagrimeo O Mucho mejor pero no perfecto O Un poco mejor O Igual O Peor que antes

O No

## Hiperaxitud palpebral

Realizado

O Si

Izquierdo

Derecho

Tracción palpebral \_ \_ \_ mm

Tracción palpebral \_ \_ \_ mm

Resorte palpebral \_ \_ \_ parpadeos

Resorte palpebral \_ \_ \_ parpadeos

O No

## Agudeza visual

Realizado

O Si

Izquierdo

Derecho

Valor \_ \_ . \_ \_

Valor \_ \_ . \_ \_

O No

## Escala de Munk

Realizado

O Si

Izquierdo

Derecho

O Grado 0: Ausencia de epífora

O Grado 0: Ausencia de epífora

O Grado 1: epífora ocasional con secado menos de 2 veces/día

O Grado 1: epífora ocasional con secado menos de 2 veces/día

O Grado 2: epífora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día

O Grado 2: epífora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día

O Grado 3: epífora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día

O Grado 3: epífora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día

O Grado 4: epífora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día

O Grado 4: epífora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día

O No

## Calidad de vida

Realizado

O Si ¿Con qué frecuencia le molesta el lagrimeo en las distintas actividades de su vida diaria?

Lectura

O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica

Conducción diurna

O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica

Conducción nocturna

O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica

Trabajo con ordenador

O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica

Visualización de la televisión

O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica

Actividades relacionadas con el trabajo

O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica

Actividades relacionadas con el hogar

O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica

Actividades fuera de casa

O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica

Relaciones interpersonales

O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica

Felicidad general, ocio

O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica

O No

## Test Shimmer

Realizado

O Si

Ojo izquierdo \_ \_ . \_ \_

Ojo derecho \_ \_ . \_ \_

O No

**Semana 6**

Fecha de visita \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

<b>Valoración</b>	
Escala subjetiva global cualitativa	
Realizado	
O Si	¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?
Izquierdo	O Perfecto del lagrimeo O Mucho mejor pero no perfecto O Un poco mejor O Igual O Peor que antes
Derecho	¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?
O No	O Perfecto del lagrimeo O Mucho mejor pero no perfecto O Un poco mejor O Igual O Peor que antes
Hiperlaxitud palpebral	
Realizado	
O Si	Izquierdo
	Derecho
Tracción palpebral	Tracción palpebral
Resorte palpebral	Resorte palpebral
O No	
Agudeza visual	
Realizado	
O Si	Izquierdo
	Derecho
Valor	Valor
O No	
Escala de Munk	
Realizado	
O Si	
Izquierdo	Derecho
O Grado 0: Ausencia de epifora	O Grado 0: Ausencia de epifora
O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día	O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día
O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día	O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día
O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día	O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día
O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día	O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día
O No	
Calidad de vida	
Realizado	
O Si	¿Con que frecuencia le molesta el lagrimeo en las distintas actividades de su vida diaria?
Lectura	O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica
Conducción diurna	O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica
Conducción nocturna	O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica
Trabajo con ordenador	O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica
Visualización de la televisión	O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica
Actividades relacionadas con el trabajo	O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica
Actividades relacionadas con el hogar	O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica
Actividades fuera de casa	O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica
Relaciones interpersonales	O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica
Felicidad general, ocio	O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica
O No	
Test Shimmer	
Realizado	
O Si	
Ojo izquierdo	_ _ _ _
Ojo derecho	_ _ _ _
O No	

## Semana 12

Fecha de visita \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

<b>Valoración</b>							
Escala subjetiva global cualitativa							
Realizado							
O Si	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 20%; padding: 5px;">Izquierdo</td> <td style="padding: 5px;">¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?</td> <td style="padding: 5px;"> <input type="radio"/> Perfecto del lagrimeo              <input type="radio"/> Mucho mejor pero no perfecto              <input type="radio"/> Un poco mejor              <input type="radio"/> Igual              <input type="radio"/> Peor que antes         </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Derecho</td> <td style="padding: 5px;">¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?</td> <td style="padding: 5px;"> <input type="radio"/> Perfecto del lagrimeo              <input type="radio"/> Mucho mejor pero no perfecto              <input type="radio"/> Un poco mejor              <input type="radio"/> Igual              <input type="radio"/> Peor que antes         </td> </tr> </table>	Izquierdo	¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?	<input type="radio"/> Perfecto del lagrimeo <input type="radio"/> Mucho mejor pero no perfecto <input type="radio"/> Un poco mejor <input type="radio"/> Igual <input type="radio"/> Peor que antes	Derecho	¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?	<input type="radio"/> Perfecto del lagrimeo <input type="radio"/> Mucho mejor pero no perfecto <input type="radio"/> Un poco mejor <input type="radio"/> Igual <input type="radio"/> Peor que antes
Izquierdo	¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?	<input type="radio"/> Perfecto del lagrimeo <input type="radio"/> Mucho mejor pero no perfecto <input type="radio"/> Un poco mejor <input type="radio"/> Igual <input type="radio"/> Peor que antes					
Derecho	¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?	<input type="radio"/> Perfecto del lagrimeo <input type="radio"/> Mucho mejor pero no perfecto <input type="radio"/> Un poco mejor <input type="radio"/> Igual <input type="radio"/> Peor que antes					
O No							
Hiperlaxitud palpebral							
Realizado							
O Si	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Izquierdo</td> <td style="padding: 5px;">Derecho</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Tracción palpebral ___ mm</td> <td style="padding: 5px;">Tracción palpebral ___ mm</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Resorte palpebral ___ parpadeos</td> <td style="padding: 5px;">Resorte palpebral ___ parpadeos</td> </tr> </table>	Izquierdo	Derecho	Tracción palpebral ___ mm	Tracción palpebral ___ mm	Resorte palpebral ___ parpadeos	Resorte palpebral ___ parpadeos
Izquierdo	Derecho						
Tracción palpebral ___ mm	Tracción palpebral ___ mm						
Resorte palpebral ___ parpadeos	Resorte palpebral ___ parpadeos						
O No							
Agudeza visual							
Realizado							
O Si	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Izquierdo</td> <td style="padding: 5px;">Derecho</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Valor ___</td> <td style="padding: 5px;">Valor ___</td> </tr> </table>	Izquierdo	Derecho	Valor ___	Valor ___		
Izquierdo	Derecho						
Valor ___	Valor ___						
O No							
Escala de Munk							
Realizado							
O Si							
Izquierdo	Derecho						
O Grado 0: Ausencia de epifora	O Grado 0: Ausencia de epifora						
O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día	O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día						
O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día	O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día						
O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día	O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día						
O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día	O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día						
O No							
Calidad de vida							
Realizado							
O Si							
¿Con qué frecuencia le molesta el lagrimeo en las distintas actividades de su vida diaria?							
Lectura							
O Nunca    O A veces    O Frecuentemente    O Casi siempre    O Siempre    O No aplica							
Conducción diurna							
O Nunca    O A veces    O Frecuentemente    O Casi siempre    O Siempre    O No aplica							
Conducción nocturna							
O Nunca    O A veces    O Frecuentemente    O Casi siempre    O Siempre    O No aplica							
Trabajo con ordenador							
O Nunca    O A veces    O Frecuentemente    O Casi siempre    O Siempre    O No aplica							
Visualización de la televisión							
O Nunca    O A veces    O Frecuentemente    O Casi siempre    O Siempre    O No aplica							
Actividades relacionadas con el trabajo							
O Nunca    O A veces    O Frecuentemente    O Casi siempre    O Siempre    O No aplica							
Actividades relacionadas con el hogar							
O Nunca    O A veces    O Frecuentemente    O Casi siempre    O Siempre    O No aplica							
Actividades fuera de casa							
O Nunca    O A veces    O Frecuentemente    O Casi siempre    O Siempre    O No aplica							
Relaciones interpersonales							
O Nunca    O A veces    O Frecuentemente    O Casi siempre    O Siempre    O No aplica							
Felicidad general, ocio							
O Nunca    O A veces    O Frecuentemente    O Casi siempre    O Siempre    O No aplica							
O No							
Test Shimmer							
Realizado							
O Si							
Ojo izquierdo ___							
Ojo derecho ___							
O No							

**Semana 18**

Fecha de visita \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

<b>Valoración</b>							
Escala subjetiva global cualitativa							
Realizado							
O Sí	Izquierdo	¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?					
		<input type="radio"/> Perfecto del lagrimeo	<input type="radio"/> Mucho mejor pero no perfecto	<input type="radio"/> Un poco mejor	<input type="radio"/> Igual	<input type="radio"/> Peor que antes	
	Derecho	¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?					
		<input type="radio"/> Perfecto del lagrimeo	<input type="radio"/> Mucho mejor pero no perfecto	<input type="radio"/> Un poco mejor	<input type="radio"/> Igual	<input type="radio"/> Peor que antes	
O No							
Hiperlaxitud palpebral							
Realizado							
O Sí	Izquierdo			Derecho			
	Tracción palpebral	_____ mm		Tracción palpebral	_____ mm		
	Resorte palpebral	_____ parpadeos		Resorte palpebral	_____ parpadeos		
O No							
Agudeza visual							
Realizado							
O Sí	Izquierdo			Derecho			
	Valor	_____		Valor	_____		
O No							
Escala de Munk							
Realizado							
O Sí							
Izquierdo			Derecho				
O Grado 0: Ausencia de epifora			O Grado 0: Ausencia de epifora				
O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día			O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día				
O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día			O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día				
O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día			O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día				
O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día			O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día				
O No							
Calidad de vida							
Realizado							
O Sí	¿Con qué frecuencia le molesta el lagrimeo en las distintas actividades de su vida diaria?						
	Lectura	<input type="radio"/> Nunca	<input type="radio"/> A veces	<input type="radio"/> Frecuentemente	<input type="radio"/> Casi siempre	<input type="radio"/> Siempre	<input type="radio"/> No aplica
	Conducción diurna	<input type="radio"/> Nunca	<input type="radio"/> A veces	<input type="radio"/> Frecuentemente	<input type="radio"/> Casi siempre	<input type="radio"/> Siempre	<input type="radio"/> No aplica
	Conducción nocturna	<input type="radio"/> Nunca	<input type="radio"/> A veces	<input type="radio"/> Frecuentemente	<input type="radio"/> Casi siempre	<input type="radio"/> Siempre	<input type="radio"/> No aplica
	Trabajo con ordenador	<input type="radio"/> Nunca	<input type="radio"/> A veces	<input type="radio"/> Frecuentemente	<input type="radio"/> Casi siempre	<input type="radio"/> Siempre	<input type="radio"/> No aplica
	Visualización de la televisión	<input type="radio"/> Nunca	<input type="radio"/> A veces	<input type="radio"/> Frecuentemente	<input type="radio"/> Casi siempre	<input type="radio"/> Siempre	<input type="radio"/> No aplica
	Actividades relacionadas con el trabajo	<input type="radio"/> Nunca	<input type="radio"/> A veces	<input type="radio"/> Frecuentemente	<input type="radio"/> Casi siempre	<input type="radio"/> Siempre	<input type="radio"/> No aplica
	Actividades relacionadas con el hogar	<input type="radio"/> Nunca	<input type="radio"/> A veces	<input type="radio"/> Frecuentemente	<input type="radio"/> Casi siempre	<input type="radio"/> Siempre	<input type="radio"/> No aplica
	Actividades fuera de casa	<input type="radio"/> Nunca	<input type="radio"/> A veces	<input type="radio"/> Frecuentemente	<input type="radio"/> Casi siempre	<input type="radio"/> Siempre	<input type="radio"/> No aplica
	Relaciones interpersonales	<input type="radio"/> Nunca	<input type="radio"/> A veces	<input type="radio"/> Frecuentemente	<input type="radio"/> Casi siempre	<input type="radio"/> Siempre	<input type="radio"/> No aplica
	Felicidad general, ocio	<input type="radio"/> Nunca	<input type="radio"/> A veces	<input type="radio"/> Frecuentemente	<input type="radio"/> Casi siempre	<input type="radio"/> Siempre	<input type="radio"/> No aplica
O No							
Test Shimer							
Realizado							
O Sí							
	Ojo izquierdo	_____					
	Ojo derecho	_____					
O No							

**Semana 24**

Fecha de visita \_\_/\_\_/\_\_\_\_

<b>Valoración</b>													
Escala subjetiva global cualitativa													
Realizado ¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?													
O Sí	<table border="0"> <tr> <td>Izquierdo</td> <td>O Perfecto del lagrimeo</td> <td>O Mucho mejor pero no perfecto</td> <td>O Un poco mejor</td> <td>O Igual</td> <td>O Peor que antes</td> </tr> <tr> <td>Derecho</td> <td>O Perfecto del lagrimeo</td> <td>O Mucho mejor pero no perfecto</td> <td>O Un poco mejor</td> <td>O Igual</td> <td>O Peor que antes</td> </tr> </table>	Izquierdo	O Perfecto del lagrimeo	O Mucho mejor pero no perfecto	O Un poco mejor	O Igual	O Peor que antes	Derecho	O Perfecto del lagrimeo	O Mucho mejor pero no perfecto	O Un poco mejor	O Igual	O Peor que antes
Izquierdo	O Perfecto del lagrimeo	O Mucho mejor pero no perfecto	O Un poco mejor	O Igual	O Peor que antes								
Derecho	O Perfecto del lagrimeo	O Mucho mejor pero no perfecto	O Un poco mejor	O Igual	O Peor que antes								
O No													
Hiperplasia palpebral													
Realizado													
O Sí	<table border="0"> <tr> <td>Izquierdo</td> <td>Derecho</td> </tr> <tr> <td>Tracción palpebral ___ mm</td> <td>Tracción palpebral ___ mm</td> </tr> <tr> <td>Resorte palpebral ___ parpadeos</td> <td>Resorte palpebral ___ parpadeos</td> </tr> </table>	Izquierdo	Derecho	Tracción palpebral ___ mm	Tracción palpebral ___ mm	Resorte palpebral ___ parpadeos	Resorte palpebral ___ parpadeos						
Izquierdo	Derecho												
Tracción palpebral ___ mm	Tracción palpebral ___ mm												
Resorte palpebral ___ parpadeos	Resorte palpebral ___ parpadeos												
O No													
Agudeza visual													
Realizado													
O Sí	<table border="0"> <tr> <td>Izquierdo</td> <td>Derecho</td> </tr> <tr> <td>Valor ___</td> <td>Valor ___</td> </tr> </table>	Izquierdo	Derecho	Valor ___	Valor ___								
Izquierdo	Derecho												
Valor ___	Valor ___												
O No													
Escala de Munk													
Realizado													
O Sí	<table border="0"> <tr> <td>Izquierdo</td> <td>Derecho</td> </tr> <tr> <td>O Grado 0: Ausencia de epifora</td> <td>O Grado 0: Ausencia de epifora</td> </tr> <tr> <td>O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día</td> <td>O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día</td> </tr> <tr> <td>O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día</td> <td>O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día</td> </tr> <tr> <td>O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día</td> <td>O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día</td> </tr> <tr> <td>O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día</td> <td>O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día</td> </tr> </table>	Izquierdo	Derecho	O Grado 0: Ausencia de epifora	O Grado 0: Ausencia de epifora	O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día	O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día	O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día	O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día	O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día	O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día	O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día	O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día
Izquierdo	Derecho												
O Grado 0: Ausencia de epifora	O Grado 0: Ausencia de epifora												
O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día	O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día												
O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día	O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día												
O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día	O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día												
O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día	O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día												
O No													
Calidad de vida													
Realizado													
O Sí	¿Con qué frecuencia le molesta el lagrimeo en las distintas actividades de su vida diaria?												
Lectura													
O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica													
Conducción diurna													
O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica													
Conducción nocturna													
O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica													
Trabajo con ordenador													
O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica													
Visualización de la televisión													
O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica													
Actividades relacionadas con el trabajo													
O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica													
Actividades relacionadas con el hogar													
O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica													
Actividades fuera de casa													
O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica													
Relaciones interpersonales													
O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica													
Felicidad general, ocio													
O Nunca O A veces O Frecuentemente O Casi siempre O Siempre O No aplica													
O No													
Test Shimmer													
Realizado													
O Sí	<table border="0"> <tr> <td>Ojo izquierdo ___</td> </tr> <tr> <td>Ojo derecho ___</td> </tr> </table>	Ojo izquierdo ___	Ojo derecho ___										
Ojo izquierdo ___													
Ojo derecho ___													
O No													

**Semana 30**

Fecha de visita \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

<b>Valoración</b>					
Escala subjetiva global cualitativa					
Realizado					
O Si	Izquierdo	¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?		O Perfecto del lagrimeo	O Mucho mejor pero no perfecto
		O Un poco mejor	O Igual	O Peor que antes	
	Derecho	¿Cómo se encuentra del lagrimeo en momento actual?		O Perfecto del lagrimeo	O Mucho mejor pero no perfecto
		O Un poco mejor	O Igual	O Peor que antes	
O No					
Hiperlaxitud palpebral					
Realizado					
O Si	Izquierdo	Tracción palpebral		_____ mm	Derecho
		Resorte palpebral		_____ parpadeos	Tracción palpebral
				_____ mm	Resorte palpebral
				_____ parpadeos	
O No					
Agudeza visual					
Realizado					
O Si	Izquierdo	Valor		_____	Derecho
				_____	Valor
				_____	_____
O No					
Escala de Munk					
Realizado					
O Si	Izquierdo	Grado		_____	Derecho
		O Grado 0: Ausencia de epifora		O Grado 0: Ausencia de epifora	
		O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día		O Grado 1: epifora ocasional con secado menos de 2 veces/día	
		O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día		O Grado 2: epifora con necesidad de secado entre 2-4 veces/día	
		O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día		O Grado 3: epifora con necesidad de secado entre 5-10 veces/día	
		O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día		O Grado 4: epifora con necesidad de secado mayor de 10 veces/día	
O No					
Calidad de vida					
Realizado					
O Si	¿Con qué frecuencia le molesta el lagrimeo en las distintas actividades de su vida diaria?				
	Lectura	O Nunca	O A veces	O Frecuentemente	O Casi siempre
		O Siempre	O No aplica		
	Conducción diurna	O Nunca	O A veces	O Frecuentemente	O Casi siempre
		O Siempre	O No aplica		
	Conducción nocturna	O Nunca	O A veces	O Frecuentemente	O Casi siempre
		O Siempre	O No aplica		
	Trabajo con ordenador	O Nunca	O A veces	O Frecuentemente	O Casi siempre
		O Siempre	O No aplica		
	Visualización de la televisión	O Nunca	O A veces	O Frecuentemente	O Casi siempre
		O Siempre	O No aplica		
	Actividades relacionadas con el trabajo	O Nunca	O A veces	O Frecuentemente	O Casi siempre
		O Siempre	O No aplica		
	Actividades relacionadas con el hogar	O Nunca	O A veces	O Frecuentemente	O Casi siempre
		O Siempre	O No aplica		
	Actividades fuera de casa	O Nunca	O A veces	O Frecuentemente	O Casi siempre
		O Siempre	O No aplica		
	Relaciones interpersonales	O Nunca	O A veces	O Frecuentemente	O Casi siempre
		O Siempre	O No aplica		
	Felicidad general, ocio	O Nunca	O A veces	O Frecuentemente	O Casi siempre
		O Siempre	O No aplica		
O No					
Test Shimmer					
Realizado					
O Si	Ojo izquierdo	_____			
	Ojo derecho	_____			
O No					

**Acontecimientos adversos**

Fecha de visita \_\_/\_\_/\_\_\_\_

<b>Acontecimientos Adversos</b>	
¿Se reportaron acontecimientos adversos?	
<input type="radio"/> Sí	
Descripción _____	
Fecha de inicio ____/____/____	
Continúa	
<input type="radio"/> Sí	
<input type="radio"/> No      Fecha fin ____/____/____	
Tipo	
<input type="radio"/> Derecha <input type="radio"/> Izquierda <input type="radio"/> Ambos <input type="radio"/> Sistémico	
Intensidad	
<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Severo	
Relación con la medicación	
<input type="radio"/> No relacionado	
<input type="radio"/> Improbable	
<input type="radio"/> Posible	
<input type="radio"/> Probable	
<input type="radio"/> Definitivo	
Grave	
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
<input type="radio"/> No	

## REFERENCIAS

1. Dawson W. En Glanville SRK. El legado de Egipto. Universidad de Oxford. 2ª Edición. Madrid. Ediciones Pegaso; 1950. p:278-302.
2. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Prevalance of and risk factors for dry eye syndrome. Arch Ophthalmol. 2000;118(9):1264–8.
3. Nemet AY. The Etiology of Epiphora: A Multifactorial Issue. Semin Ophthalmol [Internet]. 2016;31(3):275–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/08820538.2014.962163>
4. Chan W, Malhotra R, Kakizaki H, Leibovitch I, Selva D. Perspective: What does the term functional mean in the context of epiphora? [Internet]. Vol. 40, Clinical and Experimental Ophthalmology. Clin Exp Ophthalmol; 2012 [cited 2020 Aug 22]. p. 749–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429759/>
5. Singh S, Nair AG, Kamal S. A review on functional epiphora- current understanding and existing lacunae. Expert Rev Ophthalmol. 2019 May 4;14(3):169–77.
6. Nerad JA. Cirugía oculoplástica. Los requisitos en oftalmología. Krachmer JH. Mosby. Ediciones Hardcourt, S.A. Madrid, 2002;2:46-52.
7. Bron AJ. Lacrimal streams: the demonstration of human lacrimal fluid secretion and the lacrimal ductules. Br J Ophthalmol [Internet]. 1986 Apr [cited 2019 Nov 27];70(4):241–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3964622>
8. Murube del Castillo J. Dacriología básica. 1981;
9. Testut L, Latarjet A. Compendio de anatomía descriptiva. In Masson; 1996.
10. Olver J. Colour atlas of lacrimal surgery. Butterworth-Heinemann; 2001. 207 p.
11. Weil BA, Milder B. Sistema lagrimal dacriología básica : diagnóstico y tratamiento de sus afecciones. Médica Panamericana; 1987.
12. Doane MG. Blinking and the Mechanics of the Lacrimal Drainage System. Ophthalmology. 1981;88(8):844–51.

13. Becker BB. Tricompartiment Model of the Lacrimal Pump Mechanism. *Ophthalmology*. 1992;99(7):1139–45.
14. Reifler DM. Early descriptions of Horner’s muscle and the lacrimal pump. *Surv Ophthalmol*. 1996;41(2):127–34.
15. JONES LT. The lacrimal apparatus: practical fundamentals of anatomy and physiology. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* [Internet]. [cited 2019 Dec 5];62(5):669–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13603477>
16. Lee MJ, Kyung HS, Han MH, Choung H-K, Kim NJ, Khwarg S. Evaluation of lacrimal tear drainage mechanism using dynamic fluoroscopic dacryocystography. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. [cited 2019 Nov 27];27(3):164–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940656>
17. Hurwitz JJ, Maisey MN, Welham RA. Quantitative lacrimal scintillography. I. Method and physiological application. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1975 Jun [cited 2019 Nov 27];59(6):308–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1174486>
18. Chiou AGY, Florakis GJ, Kazim M. Management of conjunctival cicatrizing diseases and severe ocular surface dysfunction. Vol. 43, *Survey of Ophthalmology*. Elsevier USA; 1998. p. 19–46.
19. Kashkouli MB, Beigi B, Murthy R, Astbury N. Acquired external punctal stenosis: etiology and associated findings. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2019 Nov 27];136(6):1079–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644218>
20. Carter KD, Nelson CC, Martonyi CL. Size variation of the lacrimal punctum in adults. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1988 [cited 2019 Nov 27];4(4):231–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3154744>
21. Kristan RW. Treatment of lacrimal punctal stenosis with a one-snip canaliculotomy and temporary punctal plugs. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 1988 Jul [cited

- 2019 Nov 27];106(7):878–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3390040>
22. Hurwitz JJ. The lacrimal system. Lippincott-Raven; 1996. 331 p.
  23. Bukhari A. Prevalence of punctal stenosis among ophthalmology patients. Middle East Afr J Ophthalmol [Internet]. 2009 Apr [cited 2019 Nov 27];16(2):85–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142967>
  24. Cohen AJ, Brazzo BG MM. The lacrimal system: diagnosis, management, and surgery. Editorial Springer 2014.
  25. Tabbara KF, Bobb AA. Lacrimal System Complications In Trachoma. Ophthalmology. 1980;87(4):298–301.
  26. Jager G V, Van Bijsterveld OP. Canalicular stenosis in the course of primary herpes simplex infection. Br J Ophthalmol [Internet]. 1997 Apr [cited 2019 Nov 27];81(4):332. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215069>
  27. McNab AA. Lacrimal canalicular obstruction associated with topical ocular medication. Aust N Z J Ophthalmol [Internet]. 1998 Aug [cited 2019 Nov 27];26(3):219–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9717753>
  28. Romano A, Barishak R, Stein R. Obstruction of lacrimal puncta caused by topical epinephrine. Ophthalmologica [Internet]. 1973 [cited 2019 Nov 27];166(4):301–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4709370>
  29. O'Donnell FE. Medial ectropion: association with lower lacrimal obstruction and combined management. Ophthalmic Surg [Internet]. 1986 Sep [cited 2019 Nov 27];17(9):573–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3774279>
  30. Linberg J V., McCormick SA. Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction: A Clinicopathologic Report and Biopsy Technique. Ophthalmology. 1986;93(8):1055–63.
  31. Olitsky SE. Update on congenital nasolacrimal duct obstruction. Int Ophthalmol Clin

- [Internet]. 2014 [cited 2019 Nov 27];54(3):1–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879099>
32. Vagge A, Ferro Desideri L, Nucci P, Serafino M, Giannaccare G, Lembo A, et al. Congenital Nasolacrimal Duct Obstruction (CNLDO): A Review. *Dis (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2018 Oct 22 [cited 2019 Nov 27];6(4). Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30360371>
33. DALGLEISH R. INCIDENCE OF IDIOPATHIC ACQUIRED OBSTRUCTIONS IN THE LACRIMAL DRAINAGE APPARATUS. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1964 Jul [cited 2019 Nov 27];48:373–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14191887>
34. Dalgleish R. Idiopathic acquired lacrimal drainage obstruction. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1967 Jul [cited 2019 Nov 27];51(7):463–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6029232>
35. Wulc AE, Arterberry JF. The Pathogenesis of Canalicular Laceration. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1243–9.
36. Alañón F.J. Estudio comparativo del tratamiento de la obstrucción del sistema nasolacrimal mediante la dacriocistorrinostomía endocanalicular y endonasal con láser diodo y la dacriocistorrinostomía externa. Tesis doctoral. Universidad de Granada. 2008.
37. Flowers RS, Anderson R. Injury to the lacrimal apparatus during rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1968 Dec [cited 2019 Nov 27];42(6):577–81. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5722161>
38. Holds JB, Anderson RL, Wolin MJ. Dacryocystectomy for the treatment of dacryocystitis patients with Wegener’s granulomatosis. *Ophthalmic Surg* [Internet]. 1989 Jun [cited 2019 Nov 27];20(6):443–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748091>
39. Pe’er JJ, Stefanyszyn M, Hidayat AA. Nonepithelial tumors of the lacrimal sac. *Am J*

- Ophthalmol [Internet]. 1994 Nov 15 [cited 2019 Nov 27];118(5):650–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7977578>
40. Bi YW, Chen RJ, Li XP. Clinical and pathological analysis of primary lacrimal sac tumors. Chinese J Ophthalmol. 2007 Jun;43(6):499–504.
  41. Barroso F, Paoli N, Nogués M. [Blinking reflex and protuberantial lesion]. Medicina (B Aires) [Internet]. 2008 [cited 2019 Nov 29];68(5):384. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977710>
  42. Kiers L, Carroll WM. Blink reflexes and magnetic resonance imaging in focal unilateral central trigeminal pathway demyelination. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 1990 Jun [cited 2019 Nov 29];53(6):526–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2380735>
  43. Narayanan K, Barnes EA. Epiphora with eyelid laxity. Orbit [Internet]. 2005 Sep [cited 2019 Nov 29];24(3):201–3. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169807>
  44. Cannon PS, Sadiq SA. Can eyelid taping predict the benefit of a lateral tarsal strip procedure in patients with eyelid laxity and functional epiphora? Ophthal Plast Reconstr Surg [Internet]. [cited 2019 Nov 29];25(3):194–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454929>
  45. Knijnik D. [Tearing and eyelid laxity with no ectropion: is tarsal strip always effective?]. Arq Bras Oftalmol [Internet]. [cited 2019 Nov 29];69(1):37–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16491232>
  46. Singh S, Nair AG, Alam MS, Mukherjee B. Outcomes of lacrimal gland injection of botulinum toxin in functional versus nonfunctional epiphora. Oman J Ophthalmol. 2019 May 1;12(2):104–7.
  47. Demorest BH, Milder B. Dacryocystography: II. The Pathologic Lacrimal Apparatus. AMA

- Arch Ophthalmol. 1955;54(3):410–21.
48. Peter NM, Pearson AR. Comparison of dacryocystography and lacrimal scintigraphy in the investigation of epiphora in patients with patent but nonfunctioning lacrimal systems. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. [cited 2019 Dec 7];25(3):201–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454931>
  49. Vick VL, Holds JB, Hartstein ME, Massry GG. Tarsal strip procedure for the correction of tearing. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 Nov 30];20(1):37–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752308>
  50. Munk PL, Lin DTC, Morris DC. Epiphora: Treatment by means of dacryocystoplasty with balloon dilation of the nasolacrimal drainage apparatus. *Radiology* [Internet]. 1990 [cited 2020 Jul 5];177(3):687–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2243969/>
  51. Muñoz F.J., Rebolleda G. MJ. Exploración del sistema lagrimal.
  52. Guzek JP, Ching AS, Hoang TA, Dure-Smith P, Llaurodo JG, Yau DC, et al. Clinical and radiologic lacrimal testing in patients with epiphora. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1875–81.
  53. García Sandoval B TFN. diagnóstico de las obstrucciones del conducto nasolagrimal. In: Manejo actual de las obstrucciones del conducto nasolagrimal Comunicación solicitada 77 Congreso de la SEO Barcelona [Internet]. Sociedad E. [cited 2019 Dec 8]. Available from: <https://studylib.es/doc/4444166/diagnóstico-de-las-obstrucciones-del-conducto-nasolagrimal>
  54. Wearne MJ, Pitts J, Frank J, Rose GE. Comparison of dacryocystography and lacrimal scintigraphy in the diagnosis of functional nasolacrimal duct obstruction. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(9):1032–5.
  55. Detorakis ET, Zissimopoulos A, Katernellis G, Drakonaki EE, Ganasouli DL, Kozobolis VP. Lower eyelid laxity in functional acquired epiphora: evaluation with quantitative

- scintigraphy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. [cited 2019 Dec 7];22(1):25–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418661>
56. Ibañez N, CLoSa R MM. Protocolo de manejo del paciente con epífora funcional. *Ann d’Oftalmologia*. 2011;19(3):154–61.
57. Conway ST. Evaluation and management of “functional” nasolacrimal blockage: results of a survey of the American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive surgery. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1994 Sep [cited 2019 Dec 8];10(3):185–7; discussion 188. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7947445>
58. O’Donnell B, Shah R. Dacryocystorhinostomy for epiphora in the presence of a patent lacrimal system. *Clin Exp Ophthalmol*. 2001;29(1):27–9.
59. Salour H, Khosravifard K, Bagheri A, Abrishami Y, Kheiri B, Tavakoli M. Efficacy of tightening of orbicularis oculi muscle in patients with functional nasolacrimal duct obstruction. *Orbit* [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 8];35(1):11–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646088>
60. Demirci H, Elnor VM. Double Silicone Tube Intubation for the Management of Partial Lacrimal System Obstruction. *Ophthalmology* [Internet]. 2008 Feb [cited 2020 Jul 5];115(2):383–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18243905/>
61. Moscato EE, Dolmetsch AM, Silkiss RZ, Seiff SR. Silicone intubation for the treatment of epiphora in adults with presumed functional nasolacrimal duct obstruction. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Jul 5];28(1):35–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22262288/>
62. Delaney YM, Khooshabeh R. External dacryocystorhinostomy for the treatment of acquired partial nasolacrimal obstruction in adults. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2002 [cited 2020 Sep 2];86(5):533–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11973249/>

63. Brewis C, Yung M, Merkonidis C, Hardman-Lea S. Endoscopic dacryocystorhinostomy in functional lacrimal obstruction. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2020 Sep 2];122(9):921–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18039417/>
64. Peter NM, Pearson AR. External dacryocystorhinostomy for the treatment of epiphora in patients with patent but non-functioning lacrimal systems. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2019 Nov 30];94(2):233–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692388>
65. Wormald PJ, Tsirbas A. Investigation and endoscopic treatment for functional and anatomical obstruction of the nasolacrimal duct system. *Clin Otolaryngol Allied Sci* [Internet]. 2004 Aug [cited 2019 Dec 8];29(4):352–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15270821>
66. Mandeville JTH, Woog JJ. Obstruction of the lacrimal drainage system. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2002 Oct [cited 2019 Dec 8];13(5):303–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218461>
67. Anderson RL, Gordy DD. The tarsal strip procedure. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 1979 Nov [cited 2019 Dec 8];97(11):2192–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/508189>
68. Carruthers A. Botulinum toxin type A: History and current cosmetic use in the upper face. *Disease-a-Month*. 2002;48(5):299–322.
69. Burke GS. NOTES ON BACILLUS BOTULINUS [Internet]. *ncbi.nlm.nih.gov*. [cited 2020 Jul 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC378820/>
70. Snipe P, diseases HS-TJ of infectious, 1928 undefined. *Studies on Botulinus Toxin: 3. Acid Precipitation of Botulinus Toxin*. *JSTOR* [Internet]. [cited 2020 Jul 6]; Available from: <https://www.jstor.org/stable/30083772>
71. Schantz E, *Medicine EJ-P in B and*, 1997 undefined. *Botulinum toxin: the story of its*

- development for the treatment of human disease. muse.jhu.edu [Internet]. [cited 2020 Jul 6]; Available from: <https://muse.jhu.edu/article/401284/summary>
72. SCHANTZ EJ. Historical Perspective on Paralytic Shellfish Poison. In 1984. p. 99–111.
  73. Scott A, Rosen-Baum CCC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. A L A N B [Internet]. iovs.arvojournals.org. [cited 2020 Jul 6]. Available from: [https://iovs.arvojournals.org/arvo/content\\_public/journal/iov/933605/924.pdf](https://iovs.arvojournals.org/arvo/content_public/journal/iov/933605/924.pdf)
  74. strabismus AS-J of pediatric ophthalmology and, 1980 undefined. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. healio.com [Internet]. [cited 2020 Jul 6]; Available from: <https://www.healio.com/ophthalmology/journals/jpos/1980-1-17-1/%7Bd3e49536-ed75-4722-93dd-aec85ccb01e1%7D/botulinum-toxin-injection-into-extraocular-muscles-as-an-alternative-to-strabismus-surgery>
  75. Osako M, Keltner JL. Botulinum A toxin (Oculinum®) in ophthalmology. Vol. 36, Survey of Ophthalmology. 1991. p. 28–46.
  76. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Rödel R, Beuche W. [Blocking secretion of exocrine glands in the head-neck area by administration of botulinum toxin A. Therapy of a rare disease picture]. HNO [Internet]. 2001 Oct [cited 2019 Dec 8];49(10):807–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11699140>
  77. Naumann M, Hofmann U, ... IB-A of, 1998 undefined. Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2020 Jul 6]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/188904>
  78. ALBANESE A, BENTIVOGLIO AR, CASSETTA E, VIGGIANO A, MARIA G, GUI D. Review article The use of botulinum toxin in the alimentary tract. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(6):599–604.

79. Demetriades AM, Leyngold IM, D'Anna S, Eghrari AO, Emmert DG, Grant MP, et al. Intraglandular injection of botulinum toxin a reduces tear production in rabbits. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. [cited 2019 Dec 8];29(1):21–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23128538>
80. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1949–51.
81. Jost WH, Blümel J, Grafe S. Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (XEOMIN®) in focal dystonia. Vol. 67, *Drugs*. 2007. p. 669–83.
82. Kanovský P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Sassin I, Comes G, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol* [Internet]. [cited 2019 Dec 12];32(5):259–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644361>
83. Dressler D, Pan L, Bigalke H. Comparing incobotulinumtoxinA (Xeomin®) and onabotulinumtoxinA (Botox®): identical potency labelling in the hemidiaphragm assay. *J Neural Transm*. 2018 Sep 1;125(9):1351–4.
84. Jost WH, Kohl A, Brinkmann S, Comes G. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX) in healthy volunteers. *J Neural Transm* [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 Dec 12];112(7):905–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15526142>
85. Kutschenko A, Manig A, Reinert MC, Mönnich A, Liebetanz D. In-vivo comparison of the neurotoxic potencies of incobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, and abobotulinumtoxinA. *Neurosci Lett*. 2016 Aug 3;627:216–21.
86. Boroogerdi B. Botulinum toxin treatment of synkinesia and hyperlacrimation after facial

- palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1998 [cited 2020 Jul 6];65(1):111–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9667571/>
87. Riemann R, Pfennigsdorf S, Riemann E, Naumann M. Successful treatment of crocodile tears by injection of botulinum toxin into the lacrimal gland: A case report. *Ophthalmology* [Internet]. 1999 Dec 1 [cited 2020 Jul 7];106(12):2322–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10599665/>
  88. Hofmann RJ. Treatment of Frey’s syndrome (gustatory sweating) and “crocodile tears” (Gustatory Epiphora) with purified botulinum toxin. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2000 [cited 2020 Jul 7];16(4):289–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10923977/>
  89. Wojno TH. Results of lacrimal gland botulinum toxin injection for epiphora in lacrimal obstruction and gustatory tearing. *Ophthal Plast Reconstr Surg* [Internet]. [cited 2019 Dec 12];27(2):119–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21224749>
  90. Ziahosseini K, Al-Abbadi Z, Malhotra R. Botulinum toxin injection for the treatment of epiphora in lacrimal outflow obstruction. *Eye (Lond)* [Internet]. 2015 May [cited 2019 Dec 12];29(5):656–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744443>
  91. Whittaker KW, Matthews BN, Fitt AW, Sandramouli S. The use of botulinum toxin A in the treatment of functional epiphora. *Orbit* [Internet]. 2003 Sep [cited 2019 Dec 12];22(3):193–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12868028>
  92. Maroto B, Genol I, Toledano N. Effect of incobotulinumtoxinA (Xeomin) for the treatment of obstructive and functional epiphora: A short-term pilot study. *Toxicon*. 2016 Dec;123:S60.
  93. Eustis HS, Babiuch A. Botulinum toxin injection into the lacrimal gland for treatment of proximal nasolacrimal duct obstructions in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2019 Dec 12];51 Online:e75-7. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25427340>

94. Tu AH, Chang EL. Botulinum toxin for palliative treatment of epiphora in a patient with canalicular obstruction. *Ophthalmology* [Internet]. 2005 Aug [cited 2019 Dec 12];112(8):1469–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15953639>
95. Kaynak P, Karabulut GO, Ozturker C, Fazil K, Arat YO, Perente I, et al. Comparison of botulinum toxin-A injection in lacrimal gland and conjunctivodacryocystorhinostomy for treatment of epiphora due to proximal lacrimal system obstruction. *Eye*. 2016 Aug 1;30(8):1056–62.
96. Kafil-Hussain N, Khooshebah R. Clinical research, comparison of the subjective visual function in patients with epiphora and patients with second-eye cataract. *Orbit* [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 Dec 27];24(1):33–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764114>
97. Shin J-H, Kim Y-D, Woo KI, Korean Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery (KSOPRS). Impact of epiphora on vision-related quality of life. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2015 Jan 21 [cited 2020 Jan 2];15:6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25613683>
98. Ahn C, Kang S, Sa HS. Repeated injections of botulinum toxin-A for epiphora in lacrimal drainage disorders: qualitative and quantitative assessment. *Eye* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Jan 11];33(6):995–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30765885>
99. Girard B, Piaton JM, Keller P, Nguyen TH. Botulinum neurotoxin A injection for the treatment of epiphora with patent lacrymal ducts. *J Fr Ophtalmol*. 2018 Apr 1;41(4):343–9.
100. Sipkova Z, Vonica O, Olurin O, Obi EE, Pearson AR. Assessment of patient-reported outcome and quality of life improvement following surgery for epiphora. *Eye*. 2017 Dec

- 1;31(12):1664–71.
101. Abd-Allah NM, Hassan AA, Omar G, Hamdy M, Abdelaziz STA, El Hamid WMA, et al. Evaluation of patients with dry eye for the presence of primary or secondary sjögren's syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1787–97.
  102. Asbell PA, Maguire MG, Peskin E, Bunya VY, Kuklinski EJ. Dry Eye Assessment and Management (DREAM©) Study: Study design and baseline characteristics. *Contemp Clin Trials*. 2018 Aug 1;71:70–9.
  103. OPTICA FISIOLÓGICA. PSICOFÍSICA DE LA VISION. ARTIGAS, J.M.; CAPILLA, P.; FELIPE, A.; PUJOL, J.. 9788448601157 LIBRERIA LLORENS / LLIBRERIA LLORENS [Internet]. [cited 2020 Jul 8]. Available from: [https://www.libreriallorens.com/es/libro/optica-fisiologica-psicofisica-de-la-vision\\_78826](https://www.libreriallorens.com/es/libro/optica-fisiologica-psicofisica-de-la-vision_78826)
  104. Zhang Y, Potvin R, Gong L. A study of the short-term effect of artificial tears on contrast sensitivity in patients with sjögren's syndrome. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(13):7977–82.
  105. Akin T, Karadayi K, Aykan U, Certel I, Bilge AH. The effects of artificial tear application on contrast sensitivity in dry and normal eyes. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. [cited 2020 Feb 1];16(6):785–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17191182>
  106. Denoyer A, Rabut G, Baudouin C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology*. 2012 Sep;119(9):1811–8.
  107. Spielmann PM, Hathorn I, Ahsan F, Cain AJ, White PS. The impact of endonasal dacryocystorhinostomy (DCR), on patient health status as assessed by the Glasgow benefit inventory. *Rhinology* [Internet]. 2009 Mar [cited 2020 Feb 1];47(1):48–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19382495>
  108. Bakri SJ, Carney AS, Robinson K, Jones NS, Downes RN. Quality of life outcomes following dacryocystorhinostomy: External and endonasal laser techniques compared. *Orbit*.

- 1999;18(2):83–8.
109. Mistry N, Rockley TJ, Reynolds T, Hopkins C. Development and validation of a symptom questionnaire for recording outcomes in adult lacrimal surgery. *Rhinology*. 2011 Dec;49(5):538–45.
  110. Singh S, Ali MJ, Paulsen F. A review on use of botulinum toxin for intractable lacrimal drainage disorders. Vol. 38, *International Ophthalmology*. Springer Netherlands; 2018. p. 2233–8.
  111. Kielhorn I, Rowson NJ. Lateral canthal surgery in the management of epiphora. *Orbit*. 2002;21(2):111–6.
  112. Barañano DE, Miller NR. Long term efficacy and safety of botulinum toxin A injection for crocodile tears syndrome [9]. Vol. 88, *British Journal of Ophthalmology*. BMJ Publishing Group Ltd; 2004. p. 588–9.
  113. Dutton JJ, Fowler AM. Botulinum Toxin in Ophthalmology. Vol. 52, *Survey of Ophthalmology*. *Surv Ophthalmol*; 2007. p. 13–31.
  114. JB H, KA, SG F, RL A. Motor Nerve Sprouting in Human Orbicularis Muscle After Botulinum A Injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(5).
  115. Thesleff S, Molgó J, Tågerud S. Trophic interrelations at the neuromuscular junction as revealed by the use of botulinal neurotoxins. *J Physiol (Paris)* [Internet]. 1990 [cited 2020 Feb 8];84(2):167–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2290131>
  116. Kielhorn I, Rowson NJ. Lateral canthal surgery in the management of epiphora. *Orbit*. 2002;21(2):111–6.
  117. Lee H, Park M, Chang M, Kang DW, Lee JS, Baek S. Clinical characteristics and effectiveness of the lateral tarsal strip and medial spindle procedure. *Ann Plast Surg*. 2015 Oct 1;75(4):365–9.
  118. Ohtomo K, Ueta T, Fukuda R, Usui T, Miyai T, Shirakawa R, et al. Tear meniscus volume

- changes in dacryocystorhinostomy evaluated with quantitative measurement using anterior segment optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Apr 3;55(4):2057–61.
119. Singh S, Rajput A, Mohamed A, Mittal V. Spectral domain optical coherence tomography for measuring tear film meniscus height and its relationship with epiphora. *Indian J Ophthalmol.* 2018 Nov 1;66(11):1592–4.
120. Karaca EE, Özek D, Evren Kemer Ö. Comparison study of two different topical lubricants on tear meniscus and tear osmolarity in dry eye. *Contact Lens Anterior Eye.* 2019;
121. García-Resúa C, Pena-Verdeal H, Remeseiro B, Giráldez MJ, Yebra-Pimentel E. Correlation between tear osmolarity and tear meniscus. *Optom Vis Sci.* 2014 Dec 1;91(12):1419–29.