

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Efecto sobre la superficie ocular del tratamiento  
farmacológico para trastorno bipolar**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Xabier Rodríguez Alonso**

DIRECTORAS

**Celia Sánchez Ramos**

**Cristina Bonnín Arias**

**Maria Inés López-Ibor Alcocer**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

Efecto sobre la superficie ocular del tratamiento farmacológico para trastorno bipolar.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Xabier Rodríguez Alonso

DIRECTOR

Celia Sánchez Ramos  
Cristina Bonnin Arias  
Maria Inés López-Ibor Alcocer



## **Agradecimientos**

Al final de este viaje largo y lleno de experiencias y aprendizaje tengo mucho por lo que dar gracias.

Me gustaría empezar, como no podría ser de otra manera, por mis directoras de tesis.

Muchas gracias, Celia, por transmitirme tu entusiasmo por la investigación. Por exigirme siempre lo mejor de mí mismo y ayudarme en cada paso con tu ejemplo y tu guía. Por apoyarme y no dejar que me planteara ni por un segundo rendirme en los momentos difíciles. Muchas gracias, Cristina, por servirme de apoyo en el día a día y ayudarme con tu experiencia a seguir adelante, sabiendo que los momentos de dificultades pasarían y los resultados llegarían. Por tus consejos y tus ánimos cuando más necesarios fueron. Muchas gracias a las dos por acogerme desde el TFM y guiarme en todo este proceso hasta el final de mi tesis doctoral, apoyándome siempre en lo académico, pero también en lo personal, sin lo cual no habría sido capaz de estar escribiendo estas líneas y llegando al final de este camino.

Muchas gracias, María Inés, por abrirme las puertas no sólo de tu clínica sino de tus conocimientos y en definitiva de todo un mundo como el de la psiquiatría que hasta no hace mucho me era totalmente desconocido y del que espero seguir aprendiendo mucho más.

También tengo que darle las gracias al Dr. Diego Urgelés, que tras muchos intentos de conseguir una muestra adecuada tuvo la amabilidad de ofrecernos su ayuda y sus conocimientos para que la teoría y los estudios piloto se pudieran convertir en una tesis real.

Muchas gracias, Ricardo, por tu ayuda inestimable con la estadística, no sólo facilitándome el trabajo numérico, sino ayudándome a ver la luz al final del túnel y todo el jugo que se le podía sacar a lo que estábamos haciendo.

Muchas gracias, Sara, por ser la mejor compañera que podría haber tenido en este camino. Hemos sufrido cuando hubo que sufrir, pero también nos hemos reído cuando había que reír y hemos disfrutado juntos de los éxitos que nos han traído hasta aquí. Esta experiencia habría sido no sólo más dura, sino imposible sin ti.

Por supuesto, este viaje no empezó hace algo más de 3 años con el comienzo de mi tesis doctoral, sino allá por 2012 cuando un chaval majorero llegó a Madrid dispuesto a convertirse no sólo en óptico sino en la mejor versión de sí mismo, y aquí es donde me toca agradecer a los grandísimos profesores que tuve en la carrera y que me inculcaron desde el principio la pasión por esta profesión, además de darme innumerables consejos que llevo conmigo siempre.

Retrocediendo aún más en el tiempo llego a los principales responsables de que yo pueda estar aquí, tecleando el final de mi tesis doctoral, y esos son mis padres. Todo lo que diga será poco para quienes me han dado alas desde niño para llegar a donde quiera. Siempre a mi lado y siempre orgullosos y felices de que hiciera lo que decidiera hacer. Con un apoyo y un cariño así los momentos difíciles duran segundos y los buenos eternidades, y nada hace más falta que eso para lograr cualquier cosa que te propongas.

Podría seguir agradeciendo a toda la gente que de una manera u otra ha hecho posible que llegue hasta aquí, pero confío en que especialmente al resto de mi familia y amigos, les he hecho saber siempre lo importantes que son para mí, así que estas páginas también son vuestras. Muchas gracias a todos.

Mamba Out!

## **0. Resumen**

### **0.1. Resumen en español**

#### **Título**

Efecto sobre la superficie ocular del tratamiento farmacológico para trastorno bipolar.

#### **Introducción**

Las enfermedades psiquiátricas en general y el trastorno bipolar en particular son afecciones que, pese al amplio estudio realizado sobre ellas, se encuentran en condiciones de tratamiento relativamente precario. Los fármacos empleados para ello son limitados y requieren de prescripciones basadas más en la experiencia que en datos objetivos, quedando los efectos secundarios producidos por estos en un segundo plano y aceptados como un mal necesario. Dentro de los efectos secundarios y como profesionales de la salud visual, es de especial interés la profundización sobre aquellos que afectan al sistema visual, generalmente desconocidos o escasamente valorados.

Para el análisis de los efectos adversos, de los fármacos antes mencionados, sobre el sistema visual, fueron escogidas para evaluar estructuras del segmento anterior, cuya respuesta al tratamiento psiquiátrico han sido menos estudiadas que otro tipo de respuestas como maculopatías o glaucomas. La aportación principal de esta Tesis Doctoral es atender a la influencia de la farmacología del tratamiento para la bipolaridad y para ello se analiza la estructura corneal, la composición y función de la lágrima, así como el estado de la conjuntiva, entre otros.

#### **Objetivo**

Conocer el estado de la superficie ocular de personas tratadas con fármacos psicótropos y compararlos con individuos control del mismo rango de edad sin tratamiento psiquiátrico; concretamente, tratamiento farmacológico para el trastorno bipolar.

#### **Muestra, material y método**

La muestra de estudio estuvo compuesta por 42 sujetos voluntarios con edades comprendidas entre 21 y 69 años (13 hombres y 30 mujeres; media:  $45,93 \pm 11,32$  años). Todos ellos con ausencia de enfermedades oculares manifiestas. Respecto a las enfermedades sistémicas se consideraron las incluidas en los criterios de selección.

Por otro lado, se incluyó un grupo control de 36 sujetos entre 21 and 75 años (media: 51,83 ± 17,98 años) sin afectaciones sistémicas u oculares manifiestas que pudieran interferir en los valores de las variables evaluadas.

Todos los sujetos participantes en el estudio recibían tratamiento farmacológico que, independientemente del diagnóstico, fuera compatible con trastorno bipolar. Todos los participantes en el grupo de estudio tomaban al menos un antidepresivo, un antipsicótico, un antiepiléptico o diferentes combinaciones entre ellos, así como complementos tales como estabilizadores del estado de ánimo o ansiolíticos.

Se unificó la evaluación de las variables seleccionadas empleando el Keratograph 5M (Oculus, Alemania) con el mismo protocolo y por el mismo examinador. Mediante este dispositivo se evaluaron las variables de estudio de excentricidad corneal, altura del menisco lagrimal, tiempo de rotura lagrimal, enrojecimiento ocular, dinámica de la película lagrimal, composición de la lágrima, meibografía inferior y frecuencia de parpadeo. Además, se realizó a todos los sujetos el cuestionario OSDI para valorar su sintomatología de sequedad ocular.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España) en 2017.

## **Resultados**

Los resultados mostraron independencia de las variables de estudio frente al diagnóstico; es decir, no hubo diferencias significativas entre los diferentes tipos de patología diagnosticada. Sin embargo, existieron diferencias significativas entre el grupo de control y estudio para algunas de las variables. Los grupos de control y estudio se compararon tanto en su totalidad como mediante divisiones en función del sexo y la edad.

Las principales diferencias halladas se encontraron en las variables de composición lipídica de la lágrima, presentando una menor proporción lipídica los sujetos en tratamiento farmacológico y en el enrojecimiento, donde los grupos tratados de manera más prolongada (mayores del grupo de estudio) presentan reducciones significativas en el enrojecimiento ocular. Además de estos datos, se encuentran otras diferencias en

forma de tendencias en unos casos o de diferencias significativas en otros, que requieren de un mayor estudio para su esclarecimiento.

## **Conclusiones**

El tratamiento con fármacos para el trastorno bipolar afecta a algunos aspectos de la superficie ocular como la composición de la lágrima o el enrojecimiento ocular.

### **0.2. Resumen en inglés**

#### **Title**

Effect on the ocular surface of pharmacological treatment for bipolar disorder.

#### **Introduction**

Psychiatric illnesses in general and bipolar disorder in particular are conditions that, despite the extensive study carried out on them, are in relatively poor treatment conditions. The drugs used for this are limited and require prescriptions more based on experience than on objective data, leaving the side effects produced by these in the background and accepted as a necessary evil. Within the side effects and as visual health professionals, it is of special interest to deepen those that affect the visual system, generally unknown or poorly valued.

For the analysis of the adverse effects of the aforementioned drugs on the visual system, they were chosen to evaluate structures of the anterior segment, whose response to psychiatric treatment has been less studied than other types of responses such as maculopathies or glaucomas. The main contribution of this Doctoral Thesis is to attend to the influence of the pharmacology of the treatment for bipolarity and for this, the corneal structure, composition and function of the tear are analyzed, as well as the state of the conjunctiva, among others.

#### **Objective**

To know the state of the ocular surface of people treated with psychotropic drugs and to compare them with control individuals of the same age range without psychiatric treatment; specifically, drug treatment for bipolar disorder.

## **Sample, material and method**

The study sample consisted of 42 volunteer subjects aged between 21 and 69 years (13 men and 30 women; mean:  $45,93 \pm 11,32$  years). All of them with the absence of obvious eye diseases. Regarding systemic diseases, those included in the selection criteria were considered.

On the other hand, a control group of 36 subjects between 21 and 75 years old (mean:  $51,83 \pm 17,98$  years) was included with no manifest systemic or ocular affectations that could interfere with the values of the variables evaluated.

All the subjects participating in the study received pharmacological treatment that, regardless of the diagnosis, was compatible with bipolar disorder. All participants in the study group were taking at least one antidepressant, an antipsychotic, an antiepileptic or different combinations between them, as well as supplements such as mood stabilizers or anxiolytics.

The evaluation of the selected variables was unified using the Keratograph 5M (Oculus, Germany) with the same protocol and by the same examiner. Using this device, the study variables of corneal eccentricity, tear meniscus height, tear break-up time, ocular redness, tear film dynamics, tear composition, lower meibography and blink frequency were evaluated. In addition, all subjects were given the OSDI questionnaire to assess their dry eye symptoms.

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain) in 2017.

## **Results**

The results showed independence of the study variables from the diagnosis; that is, there were no significant differences between the different types of diagnosed pathology. However, there were significant differences between the control and study groups for some of the variables. Control and study groups were compared both in their entirety and by divisions based on sex and age.

The main differences found were found in the lipid composition of the tear, with a lower lipid ratio in the subjects under drug treatment and in redness, where the groups treated for a longer time (greater than the study group) presented significant reductions in eye

redness. In addition to these data, there are other differences in the form of trends in some cases or significant differences in others, which require further study to clarify them.

### **Conclusions**

Drug treatment for bipolar disorder affects some aspects of the ocular surface such as tear composition or eye redness.

## 1. Índice

0. Resumen .....	1
0.1. Resumen en español .....	1
0.2. Resumen en inglés .....	3
1. Índice .....	6
2. Introducción .....	10
2.1. Tratamiento farmacológico .....	10
2.1.1 Trastorno bipolar .....	10
2.1.1.1. Enfermedad maniaco-depresiva .....	11
2.1.1.2. Características clínicas y subtipos de trastorno bipolar .....	11
2.1.1.3. Características clínicas de los episodios afectivos. ....	12
2.1.1.4. Manía .....	13
2.1.1.5. Depresión .....	14
2.1.1.6. Estados mixtos de trastorno bipolar .....	15
2.1.1.7. Subgrupos diagnósticos de trastorno bipolar .....	15
2.1.1.7.1. Bipolar I .....	15
2.1.1.7.2. Bipolar II .....	16
2.1.1.7.3. Ciclotimia .....	18
2.1.2. Tratamiento del trastorno bipolar .....	19
2.1.2.1. Tratamiento de la manía .....	20
2.1.2.2. Tratamiento de la depresión bipolar .....	20
2.1.2.3. Tratamiento de mantenimiento a largo plazo. ....	23
2.2. Estructura y función del segmento anterior ocular .....	24
2.2.1. Córnea .....	24
2.2.1.1. Generalidades .....	24
2.2.1.1.1. Epitelio Corneal .....	25

2.2.1.1.2. Capa de Bowman.....	25
2.2.1.1.3. Estroma corneal.....	25
2.2.1.1.4. Capa de Dua.....	25
2.2.1.1.5. Membrana de Descemet.....	26
2.2.1.1.6. Endotelio corneal .....	26
2.2.1.2. Medición de parámetros corneales .....	26
2.2.2. Lágrima .....	28
2.2.2.1. Composición y propiedades de la lágrima.....	28
2.2.2.1.1. Generalidades.....	28
2.2.2.1.1.1. Estructura de la película lagrimal .....	29
2.2.2.1.1.1.1. La capa lipídica .....	30
2.2.2.1.1.1.2. La capa acuosa.....	32
2.2.2.1.1.1.3. La capa mucosa .....	38
2.2.2.1.1.2. Propiedades físicas del total de la película lagrimal .....	41
2.2.2.1.2. Métodos de medida .....	43
2.2.2.2. Tiempo de rotura lagrimal .....	46
2.2.2.2.1. Generalidades.....	46
2.2.2.2.2. Métodos de medida .....	46
2.2.2.3. Altura de menisco .....	50
2.2.2.3.1. Generalidades.....	50
2.2.2.3.2. Métodos de medida .....	52
2.2.2.4. Cuestionarios de evaluación subjetiva de ojo seco.....	55
2.2.3. Conjuntiva.....	58
2.2.3.1. Morfología: .....	58
2.2.3.2. Hiperemia conjuntival .....	61
2.2.3.2.1. Definición y causas .....	61
2.2.3.2.2. Métodos de medida del enrojecimiento ocular .....	63
3. Justificación.....	67
4. Hipótesis .....	68
5. Objetivos.....	68
5.1. Objetivo general .....	68

5.2. Objetivos específicos .....	68
<b>6. Muestra, Material y Método .....</b>	<b>69</b>
6.1. Muestra .....	69
6.1.1. Características de persona .....	69
6.1.2. Criterios de inclusión y exclusión .....	69
6.1.3. Tratamientos farmacológicos .....	70
6.2. Material .....	70
6.2.1. Sala de evaluación .....	70
6.2.2. Keratograph .....	70
6.2.3. Mesa .....	71
6.2.4. Disposición .....	72
6.2.5. Cuestionario OSDI .....	72
6.3. Método .....	73
6.3.1. Diseño de protocolo de pruebas del Keratograph 5M .....	73
6.3.2. Consentimiento informado .....	74
6.3.3. Metodología para evaluación con el Keratograph .....	74
6.3.3.1. Altura del menisco lagrimal .....	74
6.3.3.2. Tiempo de rotura lagrimal .....	75
6.3.3.3. Topografía .....	76
6.3.3.4. Enrojecimiento ocular .....	77
6.3.3.5. Dinámica de la película lagrimal .....	77
6.3.3.6. Composición de la lágrima .....	78
6.3.3.7. Meibografía inferior .....	79
6.3.3.8. Frecuencia de parpadeo .....	80
6.3.3.9. Historia clínica .....	80
6.3.3.10. Cuestionario OSDI .....	80
6.3.4. Análisis estadístico .....	81
6.3.4.1. Comparación por grupos diagnósticos .....	81

6.3.4.2. Comparación entre grupo control y grupo de estudio.....	82
6.3.4.2.1. Totalidad de los grupos.....	82
6.3.4.2.2. En función del sexo .....	82
6.3.4.2.3. En función de la edad.....	82
7. Resultados.....	83
7.1. Resultados en función del diagnóstico .....	83
7.2. Resultados para el total de la muestra.....	85
7.2.1. Altura de menisco.....	85
7.2.2. Tiempo de rotura lagrimal .....	88
7.2.3. Dinámica de la película lagrimal .....	91
7.2.4. Composición de la película lagrimal .....	93
7.2.5. Meibografía .....	97
7.2.6. Frecuencia de parpadeo .....	99
7.2.7. Cuestionario OSDI.....	102
7.2.8. Enrojecimiento ocular .....	104
7.2.9. Excentricidad corneal .....	117
7.2.9. Resumen de resultados .....	124
8. Discusión .....	125
9. Limitaciones .....	140
10. Conclusiones .....	141
11. Bibliografía .....	143
12. Anexos.....	152
12.1. Anexo 1: Hoja Informativa del paciente examinado en el estudio .....	152
12.2. Anexo 2: Consentimiento informado .....	155
12.3. Anexo 3: Aprobación del Comité de Ética .....	156

## **2. Introducción**

### **2.1. Tratamiento farmacológico**

#### **2.1.1 Trastorno bipolar**

A lo largo de la historia, la concepción de los trastornos psiquiátricos en general y del trastorno bipolar en particular han ido variando y adaptándose a los conocimientos de cada época. Cuando se abrieron los primeros asilos, alrededor de 1800, manía era un término genérico para denominar la “locura”. El Tratado sobre la locura de Philippe Pinel que apareció en 1800 se llamó en consecuencia *Traité sur la Manie*. Durante 2000 años antes de Pinel, el principal determinante del diagnóstico en medicina radicaba en la exploración visible del paciente. Estas presentaciones visibles podrían conducir a diagnósticos fiables de tumores, diabetes, catatonía, epilepsia o locura. Las presentaciones visibles de locura involucraban hiperactividad y comportamiento maníaco. La manía fue diagnosticada en pacientes que estaban hiperactivos y que actualmente se diagnosticarían como esquizofrenia, depresión, delirio, senilidad y otras afecciones. Pinel tomó una posición sobre la importancia de la ciencia en la medicina, y fue el primero en pedir una “Medicina basada en la evidencia”. A partir de este punto se enfatizó el estudio del curso de las enfermedades en los diagnósticos, llegando a la conclusión de que algunas de estas afecciones eran recurrentes e incluso empeoraban con muchos de los tratamientos<sup>1</sup>.

Un mayor estudio del curso de la enfermedad llevó a distinguir la manía de otro tipo de trastornos mentales. Estas teorías fueron desarrollándose, y es en 1830 cuando se considera que la tristeza profunda o melancolía es un trastorno independiente<sup>2</sup>.

Posteriormente, alrededor de 1850, se comenzó a hablar de locura circular, descrita por Jean-Pierre Falret pero existían problemas para explicar cómo dos estados tan diferentes como la manía y la melancolía pudieran formar parte de una misma enfermedad subyacente. El primero en acercarse a lo que hoy se considera como trastorno bipolar fue Karl Kahlbaum, quien en 1883 describió la ciclotimia. Mientras que la locura circular era un trastorno psicótico, con características regulares y estables que conducían a la degeneración porque tenía un curso crónico, la ciclotimia era para Kahlbaum un trastorno del estado de ánimo específico del que los pacientes podían recuperarse<sup>2</sup>.

### **2.1.1.1. Enfermedad maniaco-depresiva**

En 1899, basándose en las ideas de Kahlbaum, Emil Kraepelin distinguió entre dos entidades de enfermedad: la demencia precoz y la locura maníaco-depresiva. La demencia precoz era un trastorno de la función cognitiva en el que quien lo sufre nunca vuelve a la normalidad. Dado que el curso clínico debía ser el principal determinante del estado de la enfermedad, si en un caso la recuperación fuera la excepción, debía haber un estado de contraste en el que la recuperación fuera la norma. La enfermedad maníaco-depresiva de Kraepelin se trataba de un trastorno en el que los pacientes se recuperaban de episodios agudos, pero corrían el riesgo de una recaída. Para Kraepelin, una alternancia bipolar entre excitación y estupor no podría ser un principio clasificatorio ya que ocurría una alternancia similar en otras patologías psiquiátricas. Pero las manías periódicas, circulares y simples, además de los trastornos melancólicos, podrían considerarse como manifestaciones de una enfermedad en el caso de mostrar un curso remitente<sup>3</sup>.

### **2.1.1.2. Características clínicas y subtipos de desorden bipolar**

El concepto unitario de Kraepelin de enfermedad maníaco-depresiva incluía todos los trastornos del estado de ánimo recurrentes. Estos se diferenciaban de la demencia precoz por antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo, la naturaleza episódica de la enfermedad del paciente y el curso de la enfermedad y el resultado relativamente benignos. En 1957, Leonhard observó que los pacientes maníaco-depresivos con antecedentes de manía (a quienes denominó bipolares) tenían una mayor incidencia de manía en sus familias comparándolos con aquellos que presentaban depresiones recurrentes solamente (a quienes denominó monopolares)<sup>4</sup>. La distinción bipolar-unipolar se incorporó formalmente al sistema de diagnóstico estadounidense, DSM, continuando como parte de este en su quinta versión de 2013 con posteriores modificaciones, existiendo también en el sistema de clasificación internacional ICD-11 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) de 2017 a pesar de las diferencias entre estos. El Manual estadístico de clasificación de enfermedades mentales en su versión V (DSM-V) (2013) considera el trastorno bipolar como una enfermedad separada distinta de todos los otros trastornos del estado de ánimo (es decir, de los trastornos depresivos) deja atrás la idea original de que se tratara

de dos formas (monopolar-bipolar) de la misma enfermedad. En otras palabras, la estructura del DSM V da prioridad a la polaridad sobre la ciclicidad, ocultando la realidad de que una variante bastante común de la enfermedad unipolar es tan recurrente o cíclica como la enfermedad bipolar. Además, el DSM V realmente considera que el paciente unipolar con recurrencias frecuentes comprende al menos el 80% de todos los pacientes con depresión mayor<sup>5</sup>.

Debido a que la ciclicidad en el DSM V está restringida en gran medida a la categoría bipolar, existe una tendencia a incluir formas altamente cíclicas de depresión unipolar dentro de un espectro bipolar. Si bien se pueden observar características comunes entre los pacientes con diversos trastornos del estado de ánimo cíclicos, ampliar la definición de trastorno bipolar en un grado tan grande puede debilitar el concepto central del trastorno bipolar. También puede restar importancia a algunas de las diferencias clínicas importantes entre pacientes unipolares y bipolares. Por ejemplo, una definición propuesta de trastorno del espectro bipolar incluye pacientes unipolares recurrentes con un inicio temprano de enfermedad que tienen antecedentes familiares de trastorno bipolar en un familiar de primer grado. Esta definición va más allá de la fenomenología clínica del trastorno bipolar a una definición basada en la vulnerabilidad genética presente en este tipo de casos<sup>5</sup>.

### **2.1.1.3. Características clínicas de los episodios afectivos.**

Bajo el sistema actual, el diagnóstico del trastorno bipolar se basa en la presentación de síntomas y el curso natural de la enfermedad. Aunque se han hecho progresos en el avance de la comprensión de la neurobiología y la genética del trastorno bipolar, se está lejos de poder validar el diagnóstico y agudizar sus límites con referencia a un agente etiológico identificado o una anomalía fisiopatológica característica. Existen desafíos importantes asociados con el uso de los síntomas como base para el diagnóstico. Los síntomas de algunos pacientes pueden corresponder bien con los criterios de diagnóstico publicados, mientras que otros son más ambiguos. Con el tiempo, el debate sobre lo que constituye las características clínicas centrales de los episodios de trastornos del estado de ánimo se ha reflejado en los criterios de diagnóstico cambiantes en el DSM y el ICD. Estos criterios son importantes ya que no sólo marcan el tratamiento

que va a recibir un paciente, sino también los criterios de las investigaciones que permiten el avance del conocimiento de estas afecciones.

#### **2.1.1.4. Manía**

El primer y principal componente del trastorno bipolar es la manía. Esta condición no sólo comprende una elevación patológica del estado de ánimo, sino que incluye alteraciones de diversos procesos motores y cognitivos que pueden ser los síntomas predominantes en algunos casos, siendo de creciente importancia el papel de la irritabilidad.

La manía representa la principal característica definitoria del trastorno bipolar. Aunque el énfasis principal se ha puesto en la elevación del estado de ánimo, Kraepelin describió la activación de procesos motores y cognitivos que pueden ser las características más predominantes en algunos pacientes. Por ejemplo, ha habido una creciente apreciación por el papel de la irritabilidad en ausencia de euforia<sup>6</sup>. Si bien el estado de ánimo elevado es un síntoma bastante específico de manía e hipomanía, la irritabilidad puede ser más ambigua porque también se observa comúnmente en episodios depresivos bipolares<sup>7</sup> y trastorno depresivo mayor<sup>8</sup>. La irritabilidad puede definirse como reacciones extremas a estímulos relativamente pequeños<sup>9</sup>, o como un umbral bajo para experimentar ira en respuesta a eventos emocionales negativos<sup>10</sup>. La hiperactividad, definida en el DSM V como aumento de la actividad dirigida al objetivo o agitación psicomotora, es también un criterio opcional para el diagnóstico, pudiendo jugar un papel determinante en algunos casos<sup>11</sup>.

En comparación con el estado de ánimo elevado, el comportamiento hiperactivo puede ser menos vulnerable a las distorsiones cognitivas asociadas con la pérdida de conocimiento que ocurre durante los episodios maníacos e hipomaníacos y, por lo tanto, es más fácil de identificar para los pacientes. Por otro lado, la agitación psicomotora también es parte de los criterios para el trastorno depresivo mayor, y esta superposición puede servir para difuminar la distinción entre la activación de la manía y la de la depresión. Para cumplir con los criterios de un episodio maníaco, se deben cumplir al menos cuatro o cinco de los criterios tales como autoestima exagerada o grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, verborrea, experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado, distraibilidad, aumento de la actividad intencionada o

implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves. No es necesario tener todos los síntomas enumerados, y para cada paciente individual, ciertos síntomas pueden ser más propensos que otros a acompañar un episodio maníaco. Los pacientes pueden experimentar un grado de consistencia de los síntomas en el transcurso de episodios consecutivos.

La evaluación formal de la consistencia de los síntomas en los episodios puede ser compleja. Los efectos de los medicamentos, como un antidepresivo que puede inducir o aumentar la agitación, o una benzodiacepina que modula la disminución de la necesidad de dormir, pueden introducir variaciones. Además, el momento de la evaluación puede conducir a la presentación de síntomas diferentes. Carlson y Goodwin, en 1973, encontraron diferencias sustanciales en la sintomatología basada en la etapa de manía durante la cual se evaluó a un sujeto<sup>12</sup>.

Los síntomas psicóticos que ocurren en el contexto de un episodio maníaco pueden tener un estado especial para definir un subtipo específico de trastorno bipolar. La psicosis generalmente se asocia con síntomas más severos de manía y posiblemente un curso a largo plazo menos favorable<sup>13</sup>.

#### **2.1.1.5. Depresión**

A pesar del predominio de los síntomas depresivos en el trastorno bipolar, ha habido un estudio menos cuantitativo de las características clínicas de la depresión bipolar que en el caso de la manía o la depresión no bipolar. Aunque el DSM V no distingue entre depresión unipolar y bipolar, los estudios que han comparado los dos generalmente encuentran diferencias en las presentaciones clínicas. Generalmente los pacientes con depresión bipolar I presentan más labilidad del estado de ánimo, características psicóticas, retraso psicomotor y abuso de sustancias. Por el contrario, el paciente unipolar típico presenta más ansiedad, agitación, insomnio, molestias físicas, anorexia o pérdida de peso. En la depresión bipolar II, algunos estudios han encontrado características más atípicas como hipersomnia, aumento del apetito, parálisis y sensibilidad al rechazo interpersonal en comparación con aquellos con depresión unipolar<sup>5, 14, 15</sup>. En comparación con la manía, el impacto acumulativo de la depresión sindrómica y subsindrómica en el desempeño de actividades cotidianas es mayor<sup>16</sup>.

### **2.1.1.6. Estados mixtos de trastorno bipolar**

Aunque esta categoría desaparece como independiente en el DSM V (donde pasa a ser un especificador de curso) se mantiene en el ICD 11 de manera similar a la aparecida en el DSM-IV-TR. Estos episodios mixtos requieren que un paciente cumpla con los criterios completos tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor, aunque el conocimiento de los estados mixtos es más limitado que otras manifestaciones del trastorno bipolar porque los pacientes que experimentan episodios mixtos a menudo se excluyen de los estudios. Aunque las estimaciones varían, en un estudio, el 40% de los ingresos hospitalarios bipolares I fueron por episodios mixtos<sup>17</sup>. Los episodios mixtos pueden evolucionar a partir de un episodio depresivo, un episodio maníaco o los síntomas mixtos pueden surgir al mismo tiempo. Los pacientes también pueden experimentar síntomas mixtos cuando una depresión bipolar se trata con un antidepresivo<sup>18</sup>. Sin embargo, esto no cumpliría con los criterios estrictos porque el DSM excluye los síntomas que ocurren como consecuencia directa del efecto de una sustancia. Un episodio mixto puede convertirse en un episodio depresivo mayor, pero es poco común que un episodio mixto se convierta en una manía pura<sup>19</sup>. Destacan entre las diferencias entre presentaciones de manías puras o mixtas la de la tendencia suicida, la cual se presenta de manera significativamente superior en los casos mixtos<sup>20</sup>. La tendencia suicida en un episodio bipolar, pese a que sería de esperar que se asociara con un estado de ánimo deprimido, necesita los factores de riesgo adicionales presentes en un episodio mixto como niveles más altos de energía, impulsividad e irritabilidad<sup>21</sup>.

### **2.1.1.7. Subgrupos diagnósticos de trastorno bipolar**

#### **2.1.1.7.1. Bipolar I**

En una versión del espectro del trastorno del estado de ánimo, el trastorno bipolar I está en un extremo, mientras que el trastorno depresivo mayor unipolar recurrente está en el otro extremo. Caracterizados por episodios maníacos o mixtos, los pacientes con trastorno bipolar I experimentan los niveles más altos de gravedad con respecto al estado de ánimo elevado. La replicación de la encuesta nacional de comorbilidad, una encuesta representativa a nivel nacional de los trastornos mentales entre los adultos en los Estados Unidos, estimó una prevalencia de por vida del trastorno bipolar I del 1,0%<sup>22</sup>. A diferencia del trastorno depresivo mayor, que es dos veces más frecuente en las

mujeres, la prevalencia del trastorno bipolar I es aproximadamente igual para hombres y mujeres (0,8 y 1,1%, respectivamente). Una diferencia de género que se observó fue que los hombres tenían más probabilidades que las mujeres de ser inicialmente maníacos, pero en general, ambos tenían más probabilidades de tener un primer episodio caracterizado por depresión. La edad típica de inicio varía según dichos datos desde la adolescencia hasta los 40 años, con un valor medio de 18,2 años. Los pacientes con trastorno bipolar I experimentan una morbilidad y mortalidad sustanciales, y tienden a funcionar por debajo del nivel de la población general, incluso entre episodios cuando el estado de ánimo es eutímico. Durante un seguimiento de dos años, realizado en el año 2000 por Tohen et al., de pacientes hospitalizados por un episodio afectivo psicótico (72,6% bipolar I), casi todos los sujetos lograron la recuperación sindrómica al final del estudio. Sin embargo, la recuperación funcional fue 2,6 veces menos probable que la recuperación sindrómica<sup>23</sup>. La mayoría de los que se recuperaron sintomatológicamente no se recuperaron funcionalmente en dos años. Los pacientes que tenían una edad avanzada de aparición de un trastorno del estado de ánimo tenían más probabilidades de experimentar una recuperación funcional que aquellos que eran más jóvenes cuando experimentaron su primer episodio, lo que probablemente refleja más tiempo acumulado de enfermedad. Los episodios de psicosis son comunes y afectan en algún momento al 75% de los pacientes con trastorno bipolar I<sup>24</sup>. Las características psicóticas son más comunes en presentaciones mixtas y menos comunes durante episodios depresivos puros. Los pacientes que experimentan episodios psicóticos pueden representar un fenotipo distinto, y parece haber una superposición genética entre estos pacientes y los pacientes con esquizofrenia<sup>25</sup>.

#### **2.1.1.7.2. Bipolar II**

El trastorno bipolar II, se caracteriza por al menos un episodio depresivo mayor con uno o más episodios hipomaníacos, a diferencia de los episodios maníacos o mixtos observados en el trastorno bipolar I. Los criterios para la hipomanía son esencialmente los mismos que para la manía; sin embargo, las manifestaciones son menos severas. Los pacientes diagnosticados con hipomanía no requieren hospitalización, no son psicóticos y no experimentan un deterioro marcado en el funcionamiento social u ocupacional<sup>26</sup>.

El trastorno bipolar II se describe en el DSM V y, tras ser ignorado en el ICD-10, finalmente se unificaron criterios sobre el mismo en el ICD-11. El DSM V requiere que los episodios hipomaníacos duren un mínimo de 4 días. Sin embargo, este criterio de duración es en gran medida arbitrario y puede no representar la mejor opción, ya que hay estudios que no presentan diferencias entre la utilización de un criterio de dos días o de cuatro días<sup>27</sup>. Utilizando los criterios más restrictivos del DSM V, el estudio de la Encuesta Nacional de Comorbilidad estimó que la prevalencia de por vida del trastorno bipolar II fue de 1,1%; aproximadamente igual al trastorno bipolar I, que fue del 1%<sup>22</sup>. En una muestra tomada por Benazzi et al., los pacientes con trastorno bipolar II (diagnosticados utilizando el criterio de duración de dos días) comprendieron aproximadamente la mitad de los pacientes que se presentaron para el tratamiento con un episodio depresivo mayor<sup>28</sup>. El trastorno bipolar II a veces se ve como una forma más leve de trastorno bipolar. Sin embargo, el efecto acumulativo de la enfermedad no es menos grave que el trastorno bipolar I. Aunque la manía se caracteriza por una mayor intensidad de los síntomas que la hipomanía, el trastorno bipolar II tiene un curso más crónico y se asocia con una mayor frecuencia de episodios, comorbilidad, comportamiento suicida<sup>29</sup> y más tiempo depresivo<sup>30</sup>. El trastorno bipolar II puede ser difícil de reconocer porque, por definición, los episodios hipomaníacos no causan un deterioro funcional marcado. Es posible que los pacientes no identifiquen los episodios de hipomanía como patológicos, o los vean como relacionados con episodios de depresión. Alternativamente, los episodios pueden manifestarse como breves períodos de irritabilidad y agitación, que pueden no reconocerse fácilmente como hipomanía. Como resultado, el diagnóstico erróneo es común, especialmente cuando un médico no incluye el estudio de los antecedentes familiares en el proceso de evaluación de diagnóstico de admisión. Una revisión de 85 pacientes realizada por Ghaemi et al. descubrió que el trastorno bipolar se diagnosticó erróneamente como depresión unipolar en el 37% de los pacientes que vieron por primera vez a un profesional de la salud mental después de su primer episodio de estado de ánimo elevado<sup>31</sup>. Los datos familiares y genéticos sugieren que existe una verdadera separación de los bipolares I y II en categorías separadas, en oposición a un espectro más continuo. El trastorno bipolar II se agrupa dentro de las familias, y parece reproducirse de verdad, como lo demuestra el hallazgo de que los pacientes bipolares II tienen más parientes bipolares II y

unipolares, y menos parientes bipolares I en comparación con los pacientes bipolares I<sup>32, 33</sup>. El trastorno bipolar II también parece ser fenomenológicamente estable, ya que generalmente los pacientes que lo sufren no desarrollan nunca un episodio maníaco completo como sí lo hacen los pacientes bipolares I<sup>34</sup>. La sintomatología predominante del trastorno bipolar II es la depresión, encontrándose en un estudio de Judd et al. en el 2003, que entre los síntomas anímicos presentados a lo largo de 10 años por los pacientes la depresión era 39 veces más común que la hipomanía, estando los pacientes sintomáticamente enfermos el 53,9% de las semanas estudiadas<sup>27</sup>. El mayor predominio de la depresión en el trastorno bipolar II puede contribuir a las tasas más altas de comportamiento suicida observadas en esta enfermedad. Un estudio de pacientes psiquiátricos hospitalizados realizado por Dunner et al. descubrió que los antecedentes de intentos de suicidio y suicidio después del alta eran más frecuentes entre los pacientes con trastorno bipolar II en comparación con aquellos con trastorno bipolar I<sup>26</sup>.

#### **2.1.1.7.3. Ciclotimia**

La ciclotimia, como el trastorno bipolar II, se caracteriza por una gravedad atenuada de los síntomas en el contexto de un alto grado de cronicidad. Los pacientes con ciclotimia experimentan numerosos períodos con síntomas hipomaníacos y períodos con síntomas deprimidos que no cumplen con los criterios completos para un trastorno depresivo mayor. Enfatizando la cronicidad, los criterios diagnósticos requieren que los pacientes no estén libres de síntomas por más de dos meses seguidos. La ciclotimia puede ser un precursor de otras formas de trastorno bipolar, en lugar de una entidad diagnóstica estable en sí misma. En un estudio de Akiskal et al. sobre el curso natural de la ciclotimia, el 35% desarrolló depresión sindrómica completa, hipomanía o manía durante el seguimiento sin medicamentos<sup>35</sup>. En comparación con los pacientes con antecedentes definidos de manía, los pacientes ciclotímicos presentan síntomas más leves de estado de ánimo y cognición anormales. La mayoría muestran alteraciones del sueño y niveles fluctuantes en la calidad del trabajo o la productividad escolar, así como períodos de irritabilidad o agresividad, patrones de cambios frecuentes en intereses o planes y abuso de drogas o alcohol. Debido al alto nivel de cronicidad, puede ser difícil distinguir la ciclotimia de los trastornos de la personalidad<sup>35</sup>.

### **2.1.2. Tratamiento del trastorno bipolar**

Los trastornos bipolares de los tipos I y II afectan aproximadamente al 2% de la población mundial, y las formas subliminales del trastorno afectan a otro 2%<sup>22, 36</sup>. Incluso con tratamiento, aproximadamente el 37% de los pacientes recaen en depresión o manía a lo largo de 1 año, y el 60% después de los 2 años<sup>16</sup>. En la cohorte STEP-BD (n = 1469), que se trata de un estudio con la finalidad de mejorar el tratamiento ofrecido a los pacientes que sufren trastorno bipolar, el 58% de los pacientes con trastorno bipolar tipos I y II lograron la recuperación, pero el 49% tuvo recurrencias en un intervalo de 2 años; el doble de estas recurrencias fueron de polaridad depresiva en lugar de polaridad maníaca<sup>37</sup>. Después del episodio inicial, los pacientes con trastorno bipolar tienen síntomas depresivos residuales durante aproximadamente un tercio de las semanas de sus vidas<sup>38</sup>. Los pacientes también experimentan síntomas psicóticos, deterioro del funcionamiento, calidad comprometida de vida y estigma<sup>39</sup>.

El tratamiento del trastorno bipolar se enfoca convencionalmente en la estabilización aguda, en la cual el objetivo es llevar a un paciente con manía o depresión a una recuperación sintomática con un estado de ánimo eutímico (estable); y en el mantenimiento, en el que los objetivos son la prevención de recaídas, la reducción de los síntomas por debajo del umbral y un mejor funcionamiento social y ocupacional. El tratamiento de ambas fases de la enfermedad puede ser complejo, porque los mismos tratamientos que alivian la depresión pueden causar manía, hipomanía o ciclos rápidos (definidos como cuatro o más episodios en 12 meses), y los tratamientos que reducen la manía pueden causar episodios depresivos de rebote.

A pesar de una expansión sustancial de la investigación sobre el trastorno bipolar y los posibles tratamientos durante las últimas 2 décadas, los verdaderos avances han sido pocos. El desarrollo de tratamientos efectivos para el trastorno bipolar se ve obstaculizado por el escaso conocimiento de los mecanismos básicos de la enfermedad y la consiguiente ausencia de objetivos farmacológicos validados, y modelos de medicamentos experimentales animales o humanos poco convincentes. La mayoría de los tratamientos recientemente introducidos para el trastorno bipolar, ya sean farmacológicos o psicológicos, se han basado en una extensión del uso de otro trastorno, por ejemplo, antipsicóticos en la manía y antidepresivos o terapia cognitivo-conductual

para la depresión bipolar<sup>40</sup>. Sin embargo, el litio sigue siendo único porque su uso terapéutico principal es en el trastorno bipolar, y la investigación de su mecanismo de acción ha sido, y sigue siendo, crucialmente importante en la identificación de objetivos futuros.

#### **2.1.2.1. Tratamiento de la manía**

Los ensayos pioneros de litio y clorpromazina se realizaron en la década de 1970 y fueron seguidos por un enfoque en antiepilépticos (por ejemplo, valproato y carbamazepina) en las décadas de 1980 y 1990. Existen pocos ensayos que evalúen directamente la eficacia comparativa de diferentes antipsicóticos de segunda generación, pero un metaanálisis de Cipriani et al. en 2011 sobre tratamientos mixtos comparó 13 agentes estudiados en 68 ensayos controlados aleatorios (16073 participantes)<sup>40</sup>. Los fármacos antipsicóticos parecen ser mejores que los anticonvulsivos y el litio en el tratamiento de los episodios maníacos. La olanzapina, la risperidona y el haloperidol parecen tener el mejor perfil de los agentes disponibles en la actualidad<sup>40</sup>. Por lo tanto, los agentes antipsicóticos a menudo serán el tratamiento clínico apropiado a corto plazo, aunque un fármaco con mejor evidencia a largo plazo de eficacia como el litio podría preferirse cuando se planifica la terapia farmacológica continua.

#### **2.1.2.2. Tratamiento de la depresión bipolar.**

El tratamiento de la depresión bipolar es un desafío importante, con pocos tratamientos de eficacia comprobada y, en particular, controversia sustancial sobre el papel de los fármacos antidepresivos. Los autores de las directrices y las declaraciones de consenso sobre este tema a menudo reflexionan sobre por qué los antidepresivos se usan con tanta frecuencia a pesar de la escasa evidencia de eficacia<sup>41-43</sup>. Hasta hace poco, después del trabajo de Emil Kraepelin, los episodios depresivos bipolares se consideraban fenomenológica y biológicamente similares a los episodios depresivos unipolares. Incluso en la década de 1990, los criterios de inclusión y exclusión en los ensayos clínicos de antidepresivos en pacientes con trastorno depresivo generalmente no se tenía en cuenta si padecían un trastorno bipolar o no. Los ensayos clínicos sugirieron que cuando se administraban con tratamiento antimaníaco, los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina eran más efectivos y no tenían más probabilidades de inducir manía que el placebo, y tenían menos probabilidades de inducir manía que los

antidepresivos tricíclicos<sup>43</sup>. En 2007, un ensayo de Sachs et al. no encontró beneficios asociados con la adición de paroxetina o bupropion a un estabilizador del estado de ánimo<sup>44</sup>; otro, de McElroy et al. en 2010, informó que la paroxetina no fue mejor para lograr una recuperación duradera que el placebo<sup>45</sup>.

Un metaanálisis de Cipriani et al. en 2009 de antidepresivos en la depresión bipolar informó de un efecto combinado no diferente del placebo con heterogeneidad estadísticamente significativa. Los análisis en pacientes con trastorno bipolar han agrupado los fármacos antidepresivos en una sola clase, a pesar de la heterogeneidad estadísticamente significativa observada y la evidencia en pacientes con trastorno unipolar de que los agentes antidepresivos varían en un grado clínicamente significativo tanto en eficacia como en tolerabilidad<sup>46</sup>. Por lo tanto, concluir que ningún agente antidepresivo es eficaz en la depresión bipolar probablemente sea prematuro, aunque la evidencia emergente sugiere que la paroxetina es ineficaz.

El fármaco antiepiléptico lamotrigina se investigó en pacientes con depresión bipolar después de que se observara un beneficio clínico posteriormente al tratamiento con el fármaco en pacientes con trastorno bipolar<sup>47</sup>. Un metaanálisis de Geddes et al. en 2009 de datos individuales a nivel de paciente de cinco ensayos de lamotrigina en depresión bipolar mostró un modesto efecto del tratamiento; sin embargo, ningún ensayo mostró beneficios estadísticamente significativos del tratamiento con lamotrigina en comparación con el placebo. Por lo tanto, el lugar de la lamotrigina en el tratamiento agudo sigue siendo incierto<sup>48</sup>.

Se han investigado antipsicóticos atípicos en la depresión bipolar con resultados variables. El tratamiento con quetiapina conduce a una mejoría sintomática en pacientes con depresión bipolar mayor que el placebo, la paroxetina y el litio<sup>49</sup>. Existen algunas pruebas de un menor riesgo de recurrencia en pacientes que responden a tratamiento en fase aguda y continúan con quetiapina en lugar de cambiar a placebo; por lo tanto, la continuación podría ser beneficiosa en pacientes que pueden tolerar los efectos adversos del medicamento, incluida la sedación y el aumento de peso<sup>50</sup>. El inicio de acción de la quetiapina es razonablemente rápido, es clínicamente útil porque proporciona a los médicos y pacientes un tratamiento que puede iniciarse al comienzo del curso de una depresión de la misma manera que los antipsicóticos se usan para los

síntomas maníacos emergentes. La combinación de olanzapina y fluoxetina conduce a una mejoría sintomática mayor que la olanzapina o el placebo solo, lo que podría sugerir que la fluoxetina es un tratamiento efectivo de la depresión bipolar aguda o que la combinación de fluoxetina y olanzapina es sinérgica.

Hasta ahora, la investigación de fármacos antipsicóticos atípicos ha aportado datos interesantes tanto por razones clínicas como metodológicas. La combinación de quetiapina y olanzapina-fluoxetina tiene aprobación regulatoria para la depresión bipolar en algunos países y se incluye como recomendaciones de primera línea en las directrices recientes. La evidencia emergente sugiere que la lurasidona también podría ser eficaz, mientras que el aripiprazol no parece serlo<sup>51</sup>. Los beneficios transdiagnósticos de un medicamento como la quetiapina, que es antipsicótico, antimaníaco y antidepressivo, tanto en la depresión unipolar como en la bipolar, enfatizan la importancia de la investigación de los efectos del tratamiento a través de los límites diagnósticos convencionales<sup>52</sup>. Sin embargo, esta no especificidad y escasez de evidencia convincente de modificación a largo plazo de la enfermedad por mecanismos conocidos sugiere que los efectos están mediados por el alivio a corto plazo de los síntomas. Sin embargo, debido a que la depresión bipolar es muy difícil de tratar, este alivio a menudo es útil para pacientes y médicos. Además, las combinaciones de antipsicóticos atípicos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, o con agentes que tienen efectos a mediano y largo plazo sobre la depresión (por ejemplo, lamotrigina) a menudo se usan en la práctica clínica y justifican la investigación en ensayos clínicos.

Hasta un tercio de los pacientes con trastorno bipolar no responden a los tratamientos en estudios naturalistas<sup>37-39</sup>; estas cifras probablemente subestiman la proporción de pacientes con depresión resistentes al tratamiento en la práctica clínica. Incluso los pacientes que reciben una farmacoterapia adecuada tienen períodos prolongados y debilitantes de síntomas depresivos por debajo del umbral después de episodios importantes. Los estudios longitudinales estiman que los pacientes con trastorno bipolar tipo I pasan hasta tres semanas deprimidos por cada una semana (hipo) maníaco; en cambio, la proporción en el trastorno bipolar tipo II es 37: 1,5<sup>27</sup>. Los síntomas depresivos por debajo del umbral están asociados con el deterioro social y

ocupacional<sup>53</sup>, y el aumento del deterioro psicosocial se asocia prospectivamente con recurrencias más tempranas<sup>54</sup>.

Existe muy poca evidencia de estrategias efectivas para pacientes que no responden a tratamientos de primera línea. Una revisión de estrategias de 2013 de Sienaert et al. informó de solo siete ensayos pequeños; uno para ketamina, pramipexol, lamotrigina y risperidona, y dos para modafinilo y terapia electroconvulsiva<sup>55</sup>. Por lo tanto, las recomendaciones en las guías de práctica clínica para la depresión bipolar resistente al tratamiento a menudo se basan en la extrapolación de la evidencia sobre las estrategias de aumento y cambio en depresión mayor unipolar. Esta situación podría conducir a una subestimación de los riesgos concomitantes de hipomanía o manía emergente del tratamiento en pacientes con trastorno bipolar.

### **2.1.2.3. Tratamiento de mantenimiento a largo plazo.**

El litio, introducido por John Cade en 1949, sigue siendo el tratamiento a largo plazo mejor establecido para el trastorno bipolar<sup>56</sup>. Aunque este metal ha estado en uso clínico durante más de 50 años, la evidencia más convincente de eficacia a largo plazo proviene de ensayos clínicos aleatorios en el que se incluyó litio como un comparador activo<sup>57</sup>. Un metaanálisis de Geddes et al. de cinco ensayos de mantenimiento de litio controlados con placebo (n = 770) mostró que el litio reduce el riesgo de recaídas maníacas en un 38% y recaída depresiva en un 28%<sup>57</sup>. El litio es el único tratamiento conocido con evidencia aleatoria de una reducción en el riesgo de suicidio de más de 50 %<sup>58</sup>. Sin embargo, los beneficios del litio están restringidos por los efectos adversos y un bajo índice terapéutico<sup>59</sup>. Aunque existe poca evidencia de una reducción clínicamente sustancial de la función renal en la mayoría de los pacientes, el riesgo de insuficiencia renal en etapa terminal sigue sin estar claro. El riesgo de malformaciones congénitas en los bebés de madres que han tomado litio durante el embarazo es incierto, pero probablemente sea más bajo de lo que se pensaba. Debe considerarse el equilibrio de riesgos antes de retirar el litio durante el embarazo. Además de los efectos conocidos del litio en la tiroides, aumenta el riesgo de hiperparatiroidismo y se deben controlar las concentraciones de calcio antes y durante el tratamiento<sup>59</sup>.

Las limitaciones del litio hacen que a menudo se necesiten alternativas para el tratamiento a largo plazo. Un análisis de dos ensayos aleatorizados de lamotrigina frente

a placebo realizado por Goodwin et al. en 2004 informó una reducción del 36% para la lamotrigina en el riesgo de recaída durante 18 meses<sup>60</sup>. A pesar del aumento considerable en el uso de valproato en las últimas dos décadas<sup>61</sup>, pruebas controladas con placebo para valproato en la prevención a largo plazo sigue siendo escasa<sup>62</sup>. Además, el ensayo BALANCE, de Geddes et al. en 2002 descubrió que el litio era mejor que el valproato en la prevención de episodios maníacos<sup>63</sup>.

Un ensayo de Weisler et al. en 2013 trató a 2438 pacientes con quetiapina durante 4 a 24 semanas; 1226 (50%) que respondieron al tratamiento fueron asignados aleatoriamente para continuar con quetiapina o para cambiar a placebo o litio<sup>50</sup>. Durante 104 semanas, el tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento anímico fue significativamente más tiempo para los pacientes que recibieron quetiapina versus placebo y para los pacientes que recibieron litio versus placebo.

Debido a que los antipsicóticos son los tratamientos más potentes en la manía aguda<sup>46</sup>, en muchas situaciones clínicas, parecerá razonable continuarlos después de la remisión del episodio agudo<sup>41</sup>. Sin embargo, hay pocos ensayos a largo plazo, la mayoría usa diseños de enriquecimiento y ninguno tiene el mismo grado de replicación independiente de eficacia que el litio. Por lo tanto, el papel de los antipsicóticos como estabilizadores del estado de ánimo a largo plazo sigue siendo incierto.

## **2.2. Estructura y función del segmento anterior ocular**

### **2.2.1. Córnea**

#### **2.2.1.1. Generalidades**

La córnea es un tejido avascular y transparente que proporciona la mayor parte de la potencia óptica para refractar la luz que ingresa al ojo. Generalmente es de naturaleza ovoide, con un radio de curvatura más pronunciado o más corto en la vertical que en el plano horizontal. Ocupa una posición central en la superficie ocular y consta de varias capas que incluyen el epitelio, el estroma y el endotelio.

El estroma está separado del epitelio y el endotelio por la membrana de Bowman y la membrana de Descemet, respectivamente<sup>64</sup>.

#### **2.2.1.1.1. Epitelio Corneal**

El epitelio es la capa más externa de la córnea. El epitelio corneal tiene un espesor aproximado de 50  $\mu\text{m}$  y está compuesto de cinco a siete capas celulares. El epitelio estratificado de la córnea no está queratinizado y está compuesto por varias capas de células morfológicamente distintas, incluidas dos o tres capas de células escamosas planas superficiales, varias capas de células de ala y una sola capa de células basales columnares<sup>64</sup>.

#### **2.2.1.1.2. Capa de Bowman**

La capa de Bowman, producida por el epitelio corneal, es una capa delgada que separa el epitelio corneal del estroma. Suele tener un grosor de 10-17  $\mu\text{m}$  y comprende filamentos de colágeno encontrados en distribución aleatoria. El daño a la capa de Bowman puede alterar la adherencia del epitelio corneal al estroma e interrumpir la integridad estructural de la superficie ocular<sup>64</sup>.

#### **2.2.1.1.3. Estroma corneal**

El estroma representa aproximadamente el 90% del volumen corneal total. Está compuesto predominantemente por fibrillas hidratadas de colágeno, glicoproteínas (como fibronectina y laminina) y proteoglicanos. Tiene tendencia a absorber líquidos y la deshidratación controlada es esencial para mantener la transparencia de la córnea. El daño en las capas limitantes celulares, con la afluencia de líquido posterior, interfiere con la disposición fibrilar ordenada de las láminas del estroma aumentando la dispersión de la luz, lo que produce la pérdida de transparencia de la córnea. La infiltración de la córnea con células inmunes como los macrófagos también puede reducir la transparencia corneal<sup>64</sup>.

#### **2.2.1.1.4. Capa de Dua**

Aunque la concepción clásica de la córnea la divide en cinco capas, en junio de 2013 Harminder Dua logró con su investigación el descubrimiento de una sexta capa corneal conocida como capa de Dua. Esta capa, que se encuentra entre el estroma y la membrana de Descemet tiene un grosor aproximado de 15  $\mu\text{m}$  y se trata de una capa muy resistente e impermeable al aire<sup>65</sup>.

#### **2.2.1.1.5. Membrana de Descemet**

La membrana de Descemet, que es una membrana basal secretada por el endotelio, separa el estroma del endotelio. La membrana de Descemet tiene aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  de grosor en una córnea humana adulta y su grosor aumenta a lo largo de la vida<sup>64</sup>.

#### **2.2.1.1.6. Endotelio corneal**

El endotelio corneal es una monocapa celular de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  de espesor. Las células endoteliales que forman esta capa están unidas por interdigitaciones y uniones herméticas. Para mantener la córnea deshidratada, las células endoteliales sirven como una bomba que elimina el líquido mediante transporte activo desde el estroma corneal al acuoso. El número de células endoteliales en humanos disminuye con la edad. Después de una lesión, en humanos el endotelio repara la herida endotelial mediante el agrandamiento y la migración de las células existentes en lugar de la mitosis<sup>64</sup>.

#### **2.2.1.2. Medición de parámetros corneales**

La medición de la forma, el poder refractivo y el grosor de la córnea es esencial para la planificación de la cirugía refractiva corneal, para el diagnóstico de enfermedades corneales y para la adaptación de lentes de contacto. Sin embargo, estas no son las únicas utilidades del análisis de la córnea. Diferentes condiciones tanto patológicas como generadas por tratamientos farmacológicos pueden desestabilizar la córnea y generar cambios que deben ser analizados.

Se han desarrollado varios procedimientos de diagnóstico para el análisis de la superficie corneal. Las mediciones topográficas corneales pueden ser realizadas por topógrafos clásicos basados en discos de Plácido, así como también por sistemas de tomografía que producen modelos corneales tridimensionales a partir de imágenes de diferentes secciones transversales<sup>66</sup>.

La videoqueratoscopía computarizada basada en el disco de Plácido, propuesta por primera vez por Klyce en 1984, es el sistema de topografía corneal más utilizado en la práctica clínica. Este método de obtención de imágenes de la superficie corneal anterior analiza imágenes reflejadas en la película lagrimal de múltiples anillos concéntricos proyectados en la córnea, siendo el sistema en que se basa la obtención de imágenes

del Keratograph 5M empleado para la realización de la topografía en la presente tesis doctoral<sup>66</sup>.

La necesidad de una medición precisa es fundamental no solo para el desarrollo de técnicas de investigación, sino principalmente debido a la necesidad de obtener más datos métricos sobre la córnea. La superficie corneal anterior esférica se puede describir mediante secciones cónicas que se definen por su radio de curvatura y por un parámetro que mide la excentricidad corneal (asfericidad). Las secciones cónicas, obtenidas cortando un cono por un plano, incluyen elipses oblatas y prolatas, hipérbolas y parábolas. Otros dos parámetros útiles son el radio apical de la elipse y su excentricidad. Estos se definen como términos por una ecuación de segundo orden donde el radio apical es  $r_0$  y la excentricidad es  $e$ . El radio apical es el del círculo tangente al vértice de la sección cónica y  $a$  describe la variación de esta curva con la distancia desde el ápice corneal. Existen diferentes modelos esquemáticos del ojo que describen matemáticamente el segmento anterior. La superficie esférica, como la córnea anterior, muestra cómo la forma esférica es diferente de la superficie de referencia (esfera) si se mueve del centro a la periferia. El radio de curvatura de la parte periférica de la lente debe ser un elipsoide más bajo que la superficie esférica. Para la descripción es suficiente conocer el radio apical  $r_0$  y el coeficiente de asfericidad ( $Q$ ). Tenemos  $Q = p - 1$ ,  $Q = -SF$ ,  $Q = -e^2$ , donde  $p$  y  $SF$  son factores de forma y  $e$  es excentricidad. Para una superficie esférica,  $Q = 0$  para cualquier superficie esférica,  $Q$  no será cero. El término asfericidad se denomina  $Q$ . La superficie anterior de la córnea se puede describir como:  $p = b^2 / a^2$ ;  $e = \sqrt{1 - p}$ ;  $SF = e^2 = 1 - p$ ;  $Q = -e^2$  (donde  $a$  es horizontal y  $b$  es semieje vertical). Por lo tanto, puede expresar la relación de hipérbola donde  $Q < -1$ ; para parábola a lo largo del eje  $Z$  es  $Q = -1$ . En el caso de elipses oblatas con el eje  $Z$ , está en el intervalo  $-1 < Q < 0$ , para un eje de elipse prolato entre  $X$  e  $Y$  es  $Q > 0$ . El promedio de asfericidad en la población tiene un valor de  $-0,26$ , mientras que el de excentricidad ronda el valor de  $0,50$ . Hay una gran variación individual en la población. En la bibliografía se refiere poca conexión entre la asfericidad y el error de refracción (ametropía), excepto por una tendencia al aplanamiento en la miopía. La mayoría de los algoritmos asumen estas propiedades de los elipsoides. La asfericidad se traduce en

variaciones en el radio de curvatura desde el vértice hasta la periferia, aumentando para una periferia plana y disminuyendo para una con gran desnivel<sup>67</sup>.

Tratándose de un parámetro fácilmente comparable, la excentricidad (Figura 1) es un valor de utilidad para analizar de manera numérica y estadística el posible cambio existente en la forma de la córnea entre una población expuesta a un factor concreto (patología, tratamiento farmacológico, etc) y el común de la población general.

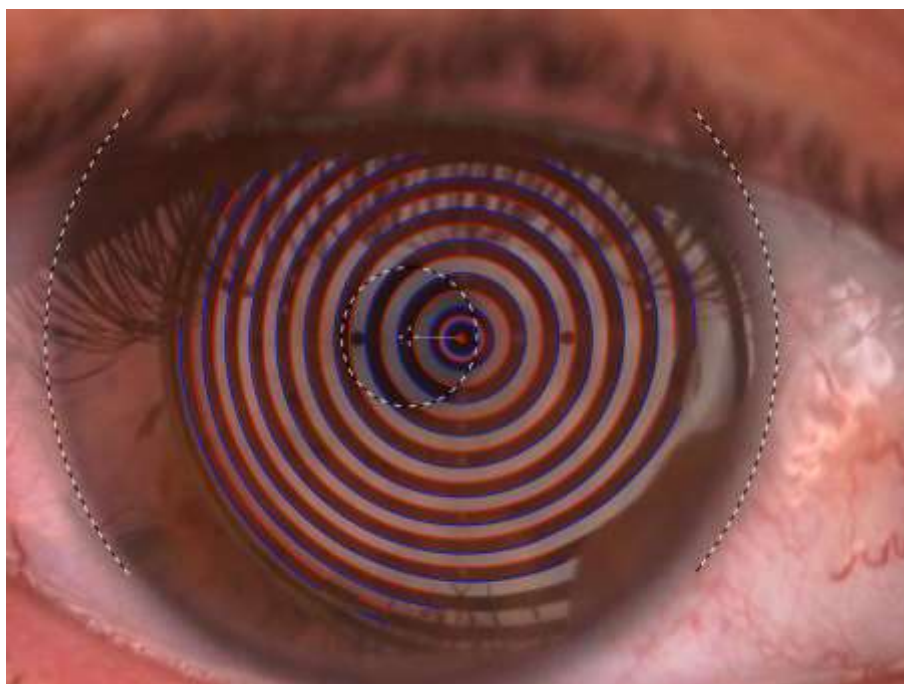


Figura 1: Representación de la excentricidad corneal en la toma de imagen topográfica en el Keratograph 5M. Elaboración propia.

## **2.2.2. Lágrima**

### **2.2.2.1. Composición y propiedades de la lágrima**

#### **2.2.2.1.1. Generalidades**

La película lagrimal es un elemento húmedo altamente especializado y cuidadosamente estructurado que cubre la conjuntiva bulbar y palpebral, así como la córnea. Cuantitativa y cualitativamente, su composición debe mantenerse dentro de límites bastante estrechos para constituir un sistema visual saludable y funcional. Las anomalías de la película, que afectan a su composición o su volumen, pueden provocar rápidamente una disfunción grave de los párpados, la conjuntiva y, en última instancia llegar a afectar a la transparencia de la córnea<sup>68</sup>. La presencia de una película lagrimal saludable es importante por cuatro razones principales. En primer lugar, llena pequeñas

irregularidades superficiales en el epitelio corneal, proporcionando así una superficie óptica perfecta, lisa y regular. En segundo lugar, la película lagrimal es importante mecánicamente, porque se adhiere a las superficies conjuntivales palpebral y bulbar y las mantiene húmedas y bien lubricadas. Las lágrimas fluyen constantemente a través de la superficie ocular debido al mecanismo de parpadeo, y esto elimina los desechos celulares y otros materiales hacia la carúncula para su eliminación. Además, donde existe un gradiente osmótico, el agua puede moverse entre la córnea y la película lagrimal debido a la presión osmótica. En tercer lugar, dado que la superficie corneal es avascular, depende en gran medida de la película lagrimal para su nutrición. El oxígeno del aire se disuelve en el fluido lagrimal y se transfiere al epitelio corneal. Además, los nutrientes como la glucosa, que se encuentran en el torrente sanguíneo, pasan de los vasos conjuntivales palpebrales a la película lagrimal y, nuevamente, se transfieren a la córnea. Por último, la película lagrimal es la primera línea de defensa contra infecciones en la superficie ocular gracias a la actividad antibacteriana de ciertas proteínas y enzimas constituyentes, siendo la principal la lisozima. La película lagrimal forma las tiras marginales y cubre la conjuntiva palpebral, la conjuntiva bulbar y la córnea. Para la realización del examen clínico, la porción más relevante de la película lagrimal es la que cubre la superficie ocular expuesta; en particular, la película lagrimal precorneal<sup>69</sup>.

#### **2.2.2.1.1.1. Estructura de la película lagrimal**

La película lagrimal normal se describe clásicamente como una estructura trilaminar que comprende una capa lipídica superficial, una fase acuosa intermedia y una capa mucosa subyacente<sup>70, 71</sup>.

Más recientemente, los investigadores han demostrado que la película lagrimal es más compleja de lo que se creía originalmente, y que contiene capas e interfaces adicionales. Tiffany (1988)<sup>72</sup> propuso un modelo de película lagrimal que incluía varias capas interfaciales interpuestas. Prydal et al.<sup>73</sup> más tarde sugirieron que informes anteriores habían subestimado enormemente el grosor de la mucosidad y propusieron que la película lagrimal era de alrededor de 40  $\mu\text{m}$  en lugar de 7  $\mu\text{m}$ , con moco adicional que proporciona la diferencia en el grosor. Desde entonces, este valor ha sido cuestionado, pero los problemas inherentes a la visualización de esta capa (debido a la similitud en el índice de refracción entre las capas acuosa y de mucina) hacen que las mediciones de

espesor sean muy difíciles. Otro trabajo demostró un grosor de entre 1,6 y 7,3  $\mu\text{m}$ , según lo determinado por los espectros de reflectancia, pero este estudio no pudo confirmar si esto corresponde solo al componente acuoso o a la película lagrimal completa<sup>74</sup>. La búsqueda de un valor indiscutible para el grosor de la película lagrimal precorneal continúa en la actualidad. La investigación también demostró que hay mucinas disueltas en toda la fase acuosa, disminuyendo su concentración hacia la capa de lípidos. De hecho, se ha sugerido que las capas mucosa y acuosa no deben considerarse como capas completamente distintas sino más bien como fases de la película lagrimal, con más o menos mucosa respectivamente.

#### **2.2.2.1.1.1.1. La capa lipídica**

##### **a) Origen e inervación**

La capa lipídica superficial es una capa aceitosa relativamente delgada, de alrededor de 100 nm de espesor, y se produce en tres fuentes que se encuentran en los párpados. La mayoría de los lípidos son producidos por las glándulas tubuloacinares meibomianas, incrustadas en las placas tarsales superior e inferior<sup>75</sup>. La acción de parpadeo llena y libera líquido de los conductos de la glándula meibomiana. La secreción de la glándula de Meibomio se realiza a través de un mecanismo holocrino, liberando toda la célula y su contenido de lípidos. Las glándulas meibomianas, y los vasos asociados estrechamente con ellas, están ricamente inervados por fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas<sup>76</sup>. Se cree que el control hormonal desempeña un papel importante en la regulación de la secreción de líquido meibomiano.

La presencia de enzimas metabolizadoras de andrógenos en la glándula de Meibomio y la asociación entre el eccema seborreico (una afección que se sabe que está influenciada por los niveles de andrógenos)<sup>77</sup>, y la disfunción de la glándula meibomiana, llevó a los investigadores a creer que una pérdida en los andrógenos circulantes puede ser un factor desencadenante en el desarrollo de la enfermedad. Las glándulas de Moll y las glándulas de Zeiss de las pestañas secretan algo de lípido adicional en el margen del párpado<sup>77</sup>.

##### **b) Funciones**

La capa lipídica es importante para retrasar la evaporación de la capa acuosa subyacente. Cuando la capa lipídica humana está ausente o no es adecuada se observa una evaporación de la lágrima cuatro veces mayor. También previene la contaminación de la película lagrimal por los lípidos de la piel. Esto es importante ya que los lípidos de la piel difieren en su composición de los lípidos de la película lagrimal y tienen el potencial de desestabilizar la película lipídica. Finalmente, el lípido forma una barrera que evita que las lágrimas se viertan sobre el párpado<sup>78</sup>.

### **c) Composición**

La capa lipídica comprende lípidos polares y no polares. Los componentes principales son los ésteres de cera mixtos y los ésteres de esteroides. Estos representan alrededor del 90% del lípido total. El resto consiste en esteroides libres, ácidos grasos libres, hidrocarburos y fosfolípidos. Las técnicas cromatográficas, utilizadas para separar e identificar los componentes de la capa lipídica, han demostrado que existe una considerable variación entre sujetos en los lípidos de la película lagrimal<sup>79</sup>.

### **d) Propiedades**

En experimentos específicamente diseñados se observa que la grasa meibomiana se extiende bien sobre la fase acuosa de las lágrimas en estudios *in vivo*<sup>80</sup>, pero los lípidos meibomianos aislados no se propagan bien en solución salina. La grasa meibomiana se derrite en un rango de temperaturas (19–32° C), que generalmente están dentro del rango normal de temperaturas de los párpados, aunque los lípidos producidos por las glándulas de Meibomio son menos fluidos que el sebo a temperatura fisiológica. Los lípidos lagrimales humanos no pueden inhibir la evaporación de una solución salina subyacente en estudios *in vitro*. Las diferencias en los hallazgos entre los estudios *in vivo* e *in vitro* se atribuyen a las fuertes interacciones que se cree que existen entre los componentes acuosos de la película lagrimal y la capa de lípidos en el ojo, pero no cuando se usa solución salina para imitar la capa acuosa. Estas interacciones son complejas y no se entienden completamente, aunque se ha reconocido un papel importante de una proteína lagrimal, la lipocalina. Las variaciones en la composición de la secreción meibomiana alteran el punto de fusión de la capa lipídica. En consecuencia, esto afecta las propiedades de dispersión y las propiedades de barrera de la capa. En la queratoconjuntivitis meibomiana se observa un aumento en la proporción de lípidos de

alto punto de fusión, y se cree que contribuye a la pobre estabilidad de la película lagrimal observada en esta condición.

#### **2.2.2.1.1.1.2. La capa acuosa**

##### **a) Origen e inervación**

La principal fase intermedia "acuosa" de la película lagrimal tiene un grosor aproximado de 6.5–7.5  $\mu\text{m}$  y contiene iones y proteínas disueltos. La fase acuosa se origina en la glándula lagrimal principal, las glándulas accesorias de Krause y las glándulas accesorias de Wolfring. La glándula lagrimal está situada en el ángulo temporal superior de la órbita y consta de dos porciones conocidas como lóbulos orbitales y palpebrales. El lóbulo orbital más grande se vacía a través de dos a ocho conductos hacia el saco conjuntival principalmente en el fórnix temporal superior. Los conductos de la porción orbital de la glándula pasan a través del lóbulo palpebral más pequeño que tiene 6-10 conductos, de modo que la extracción del lóbulo palpebral aboliría la secreción de toda la glándula lagrimal<sup>69</sup>. La glándula lagrimal humana es una glándula tubuloalveolar compuesta, similar a la glándula salival. Las células mioepiteliales ramificadas contráctiles, que se encuentran entre la lámina basal y las células del acino, rodean las zonas terminales de la glándula lagrimal. No se ha establecido su función precisa en la glándula lagrimal, pero estas células pueden acelerar la secreción glandular por contracción espontánea en otras partes del cuerpo. El tejido intersticial de la glándula lagrimal es de malla ancha y rico en células libres. Estas células son típicamente eosinófilos, linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. Las células plasmáticas contribuyen a los anticuerpos en la película lagrimal (IgA), mientras que el resto surge del suero a través de la fuga de los vasos conjuntivales. Se cree que una densa red de capilares alrededor de los conductos ayuda a la adsorción de líquidos. La concentración de agua y solutos producidos por las estructuras terminales se modifica a medida que el fluido pasa a lo largo de los conductos lagrimales. Aquí, el agua se secreta o se absorbe (dependiendo de si la demanda es de flujo lagrimal basal o reflejo) y los iones de potasio se secretan en el líquido. Las células del conducto también pueden secretar proteínas y otras sustancias, pero la composición final de la película lagrimal no se logra hasta que el líquido de la glándula lagrimal se combina con las secreciones de las glándulas accesorias, los epitelios de la superficie ocular y las glándulas meibomianas<sup>81</sup>. El control nervioso de la

secreción lagrimal se deriva del nervio trigémino (V) (vía aferente principal), el nervio facial (VII) (vía eferente principal) y las fibras nerviosas simpáticas cervicales<sup>69</sup>.

La glándula lagrimal es responsable de la secreción de lágrimas reflejas. La secreción refleja puede ser de origen sensorial periférico a través de la estimulación del nervio trigémino (córnea, conjuntiva, piel, nariz) o de origen sensorial central. En este último, la estimulación puede ser retiniana, variando con la intensidad de la luz, o psicógena, como en el llanto causado por trastornos emocionales o por varias enfermedades del sistema nervioso central<sup>69</sup>. El control neuronal de la secreción de líquido de la glándula lagrimal se ha aclarado mediante investigaciones en los últimos años. Las fibras parasimpáticas están dispuestas íntimamente alrededor de las células acinares, las células de los conductos, las células mioepiteliales y los vasos sanguíneos. Los nervios simpáticos inervan los vasos sanguíneos y pueden estar asociados con las células mioepiteliales. Los nervios parasimpáticos controlan principalmente la secreción de electrolitos, agua y proteínas, por medio del neurotransmisor y la acetilcolina<sup>81</sup>. Los receptores para los agonistas colinérgicos se encuentran en las células acinares, probablemente en las células del conducto, y también se encuentran en los vasos sanguíneos. La estimulación por agonistas colinérgicos causa vasodilatación que aumenta la tasa de secreción. El sistema nervioso simpático inerva principalmente los vasos sanguíneos de la glándula lagrimal, por medio del neurotransmisor noradrenalina. Otros neurotransmisores encontrados en fibras nerviosas sensitivas parasimpáticas o simpáticas incluyen la sustancia P, una familia de péptidos de encefalina, péptido relacionado con el gen de calcitonina y neuropéptido Y<sup>81</sup>. También se cree que tienen funciones potenciales en el control de la secreción de electrolitos, agua y proteínas. Una proporción del componente acuoso de las lágrimas también es secretada por las glándulas lagrimales accesorias. Hay aproximadamente 20 glándulas de Krause en el fórnix conjuntival superior, y alrededor de seis a ocho glándulas en el fórnix inferior. Las glándulas de Wolfring producen cierta secreción lagrimal, que se encuentran principalmente en la conjuntiva supratarsiana del párpado superior y ocasionalmente en la conjuntiva infratarsiana del párpado inferior<sup>69</sup>.

## **b) Funciones**

Los electrolitos presentes en la película lagrimal son responsables de la osmolalidad (tonicidad) de las lágrimas. Estos iones esenciales juegan un papel importante en el mantenimiento de la integridad epitelial. Las proteínas presentes en las lágrimas también cumplen muchas funciones. Estas incluyen una acción de humectación generalizada al reducir la tensión superficial y permitir que la película lagrimal se extienda y humedezca la córnea y las superficies conjuntivales de manera más efectiva. Otras funciones importantes incluyen el transporte de metales, el control de agentes infecciosos, la regulación osmótica y la amortiguación contra los cambios que afectarían a su equilibrio<sup>68</sup>.

### **c) Composición**

La fase acuosa de la película lagrimal preocular sana contiene muchos iones y moléculas, incluidos electrolitos, iones de hidrógeno, proteínas, enzimas y metabolitos<sup>69</sup>.

- Electrolitos / iones de hidrógeno

La solución lagrimal básica contiene agua e iones de sodio, potasio, magnesio, calcio, cloruro, bicarbonato y fosfato. Los niveles de iones de potasio y cloruro son mayores en el líquido lagrimal que en el plasma, lo que sugiere que son secretados o concentrados por la glándula lagrimal<sup>69</sup>. El pH lagrimal depende de la concentración de iones de hidrógeno en el fluido lagrimal.

- Proteínas / enzimas

Se han identificado más de 60 componentes diferentes de proteínas en lágrimas humanas, pero solo se describirán las principales proteínas de las lágrimas. Las proporciones relativas de las proteínas presentes en una muestra individual de lágrimas dependen del método de recolección de las lágrimas<sup>69</sup>. Los métodos invasivos, que incluyen papel de filtro y esponjas de celulosa, estimulan la conjuntiva, inducen una fuga de suero y dan como resultado una mayor proporción de proteínas plasmáticas. Las muestras recogidas por medios menos invasivos, como los tubos capilares finos sumergidos en el menisco lagrimal, muestran una mayor proporción de proteínas de la glándula lagrimal. El contenido total de proteínas en las lágrimas basales normales varía de alrededor de 0,136-4,5 g / 100 ml, con un promedio de 0,7 g / 100 ml. La lipocalina lagrimal es una proteína ácida que predomina en las lágrimas. No se ha establecido la

función específica de la lipocalina lagrimal, pero se ha identificado su secuencia de aminoácidos y se ha encontrado que coincide estrechamente con la familia de proteínas de la lipocalina. Se ha demostrado que es capaz de unir y transportar una amplia gama de moléculas de lípidos endógenos. Es posible, por lo tanto, que la lipocalina lagrimal pueda unir ligandos de ácidos grasos a la superficie externa de la película lagrimal y contribuir así, significativamente, a la estabilidad de la película lagrimal. En el caso de existir una deficiencia de la lipocalina lagrimal, se considera posible que los componentes lipídicos puedan migrar al exterior del ojo por precipitación que conduzca a la formación de hebras mucosas y la ruptura de la película lagrimal<sup>82</sup>. La albúmina, idéntica a la albúmina sérica, se trata de un componente menor de las lágrimas continuas, pero aumenta notablemente con la estimulación conjuntival<sup>83</sup>.

Los anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas, son moléculas de proteínas sintetizadas por las células plasmáticas. Comprenden aproximadamente el 20% de la proteína sérica total, pero una proporción bastante menor de la proteína lagrimal total (no estimulada)<sup>69</sup>, y se cree que afectan los aspectos humorales de la inmunidad. En los humanos hay cinco tipos distintos de inmunoglobulinas, cada uno con una composición química específica, configuración física y función biológica. Se denominan IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, según su actividad inmunológica y función, y desempeñan un papel importante en la defensa ocular. Las inmunoglobulinas individuales son específicas de antígeno. Se miden mayores cantidades de inmunoglobulinas, IgE, IgM e IgG, en la película lagrimal en presencia de inflamación ocular o cuando se estimula la conjuntiva durante la recolección de muestras de lágrimas, ya que estas inmunoglobulinas grandes se originan en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, su presencia en la película lagrimal sugiere una fuga de suero. La IgA, que es la inmunoglobulina predominante de las lágrimas, está unida a un fragmento antigénico, componente secretor, y se ha propuesto como la primera línea del mecanismo de defensa del individuo al proporcionar a la conjuntiva un recubrimiento inmunológico. Los anticuerpos fluorescentes y las técnicas ultraestructurales han demostrado que la IgA contenida en las células plasmáticas de la glándula lagrimal implica la producción local de esta inmunoglobulina. Un sistema de inmunoglobulina abundante y activo, combinado con células fagocíticas activas (por ejemplo, linfocitos y

glóbulos blancos) en la película lagrimal, es importante para ayudar a proteger las estructuras oculares contra la invasión de microorganismos, particularmente el epitelio corneal delgado no queratinizado. El suministro de lágrima de la conjuntiva aumenta la susceptibilidad del segmento anterior a la infección oportunista. Alrededor del 20-40% de la proteína total de lágrimas está compuesta de lisozima<sup>84</sup>, la proteína más alcalina en las lágrimas. La concentración de lisozima en la película lagrimal es mayor que en cualquier otro fluido corporal. Es una enzima glucolítica de cadena larga y alto peso molecular producida por los lisosomas (dentro de la ultraestructura celular). Tiene la capacidad de disolver las paredes bacterianas mediante la digestión enzimática de los mucopolisacáridos tisulares<sup>69</sup>. Aunque la lisozima está presente en la mayoría de los tejidos y secreciones animales, su concentración es lo suficientemente alta como para ser antibacteriana solo en los glóbulos blancos, las secreciones nasales y las lágrimas. Los niveles de lisozima disminuyen con la edad y en el ojo seco. La proteína bactericida no lisozimática, la beta-lisina, se encuentra en las lágrimas y el humor acuoso. Procede principalmente de las plaquetas, existiendo una mayor concentración en las lágrimas que en el plasma sanguíneo. La beta-lisina actúa principalmente sobre la membrana celular, en contraste con la lisozima que disuelve las paredes celulares bacterianas. La lactoferrina es una proteína de unión al hierro que se encuentra en la mayoría de los fluidos corporales, como la saliva, las secreciones nasales, las lágrimas y otros fluidos biológicos asociados con las superficies epiteliales<sup>84</sup>. Es producida por la glándula lagrimal y, por lo tanto, su concentración disminuye con la disminución del flujo lagrimal que acompaña al ojo seco con deficiencia acuosa. Similar a la lisozima, la lactoferrina tiene propiedades antibacterianas. Elimina (mediante unión) el hierro necesario para la replicación de bacterias. Por lo tanto, su acción se clasifica como bacteristática en lugar de bactericida. La transferrina tiene un modo de acción similar a la lactoferrina, pero está presente en concentraciones mucho más bajas en las lágrimas. Su presencia es el resultado del transporte pasivo, junto con proteínas séricas, en lugar de la secreción activa.

Se han identificado doce enzimas en las lágrimas. Estos incluyen cantidades significativas de lactato deshidrogenasa (LDH), piruvato quinasa, malato deshidrogenasa (MDH) y amilasa. En condiciones de estrés corneal, la concentración de LDH aumenta, mientras

que la concentración de MDH no aumenta. La relación LDH / MDH puede utilizarse como índice de estrés hipóxico. Se ha demostrado que la proporción aumenta durante el cierre ocular durante la noche, cuando hay un suministro reducido de oxígeno a la superficie ocular. Se encuentra que el alto nivel de LDH en las lágrimas disminuye durante las primeras tres horas después del despertar, a un mínimo estable durante el resto de las horas de vigilia. Se induce un grado de estrés hipóxico similar al observado con el cierre de los ojos durante el uso de lentes de contacto<sup>85</sup>. No es inesperado que la proporción sea mayor cuando se ajustan lentes de menor permeabilidad al oxígeno, en lugar de lentes altamente permeables al oxígeno.

#### - Metabolitos

Los metabolitos de las lágrimas incluyen glucosa y urea. La fuente de estos compuestos es la sangre y son llevados hasta la película lagrimal por un sistema de transporte desde el suero. Se observan niveles más altos de glucosa en las lágrimas después de la fuga de suero, inducida cuando se utilizan métodos invasivos de recolección de lágrimas. Hay muchos otros tipos de células en la película lagrimal, algunas vivas y otras muertas<sup>68</sup>. Estos desechos incluyen células fragmentadas de la córnea, del epitelio conjuntival, de los vasos sanguíneos y de los tejidos linfáticos conjuntivales. La mayoría de estas células son células epiteliales, linfocitos o leucocitos. Muchos quedan atrapados dentro de la mucosidad debajo del párpado inferior y son arrastrados medialmente hacia la carúncula para su eliminación.

#### **d) Propiedades**

Los valores normales de pH de la lágrima se encuentran entre 7,14 y 7,82 con un valor medio, similar al pH plasmático, alrededor de 7,4–7,5. Es más bajo al despertar como resultado de subproductos ácidos asociados con las condiciones relativamente anaeróbicas en el cierre prolongado de los párpados, y aumenta bastante rápido debido a la pérdida de CO<sub>2</sub> una vez que los ojos están abiertos. El pH lagrimal es característico de cada individuo, y el mecanismo de amortiguación normal (bicarbonato) mantiene el pH a un nivel relativamente constante durante las horas de vigilia<sup>86</sup>. Se cree que la permeabilidad del epitelio corneal no se ve afectada significativamente por las grandes variaciones en el pH de las lágrimas. Sin embargo, las soluciones con un pH inferior a 6.6 o superior a 7.8 pueden causar irritación en la instilación<sup>69</sup>.

La osmolaridad es una expresión de la concentración total de partículas disueltas en una solución sin importar su tamaño, densidad, configuración o carga eléctrica. La osmolaridad disminuye ligeramente durante el tiempo que permanecen los ojos cerrados durante la noche, como resultado de la disminución de la evaporación de la película lagrimal durante el sueño. Después de la estabilización de la osmolaridad en la apertura de los ojos, no se han detectado variaciones diurnas repetibles. La osmolaridad aumenta en el ojo seco, lo que significa una mayor concentración de partículas, principalmente electrolitos. Esto puede ser el resultado del aumento de la evaporación de las lágrimas en presencia de la producción normal de lágrimas (ojo seco por evaporación) o de ojos secos con deficiencia acuosa.

Algunos suplementos de lágrimas artificiales (utilizados para aliviar los síntomas del ojo seco) están diseñados para tener una baja osmolaridad, en un intento de reducir la osmolaridad de la lágrima en la aplicación. Según lo previsto, la osmolaridad lagrimal disminuye de hecho con la instilación, pero se encuentra que vuelve a los niveles previos a la instilación en cuestión de minutos<sup>87</sup>.

### **2.2.2.1.1.1.3. La capa mucosa**

#### **a) Origen e inervación**

Las principales fuentes de mucina son las células caliciformes de la conjuntiva (fuente primaria) y las criptas de Henle en los fórnicos. La existencia de las glándulas de Manz en el anillo limbal, que alguna vez se creyó que era una fuente adicional de mucina<sup>88</sup>, fue refutada más tarde<sup>89</sup>. Se cree que las estructuras confundidas con las glándulas en estos primeros estudios fueron, de hecho, las empalizadas limbales. Las fuentes secundarias de mucina son las células epiteliales no caliciformes de la conjuntiva que contienen vesículas secretoras de moco. El número de vesículas aumenta en ciertos estados de enfermedad, como la conjuntivitis alérgica. La película lagrimal preocular del ojo humano depende de un suministro constante de mucina, que debe ser de calidad química y física adecuada para mantener las superficies corneales y conjuntivales en el estado adecuado de hidratación, así como para llevar a cabo muchas de las otras funciones vitales de las lágrimas, como la lubricación. La mucosidad es secretada por las células caliciformes, de las cuales hay aproximadamente 1,5 millones distribuidos sobre la superficie conjuntival. Estas glándulas unicelulares son más numerosas en la

conjuntiva nasal y plica y menos en la conjuntiva bulbar temporal superior. La capa mucosa contiene proteínas de alto peso molecular con una alta relación de carbohidratos y proteínas, conocidas como glucoproteínas.

Las células caliciformes se encuentran aisladas o en grupos, ubicadas en la superficie del epitelio conjuntival y conectadas por uniones estrechas con las células vecinas. Estas células apocrinas especializadas producen mucinas, que se almacenan en grandes gránulos secretores en el lado apical de la célula. El mecanismo exacto de la secreción de mucina de las células caliciformes no ha sido completamente esclarecido, pero se cree que está bajo control neuronal<sup>81</sup>. Las células caliciformes no están directamente innervadas; sin embargo, el estroma conjuntival y las células escamosas estratificadas del epitelio permiten una vía para la difusión de neurotransmisores a las células caliciformes. Se cree que la unión del ligando neurotransmisor a los receptores de la superficie celular hace que las membranas de los gránulos de mucina se fusionen con la membrana apical de las células caliciformes que libera la mucina en la superficie ocular. Tal regulación neuronal de la secreción podría permitir la liberación rápida de mucina en respuesta a irritantes de la superficie, traumas o toxinas bacterianas o ambientales<sup>90</sup>.

## **b) Funciones**

La mucosidad ocular realiza varias funciones. Entre las más importantes se encuentra la lubricación, que permite que los márgenes de los párpados y la conjuntiva palpebral se deslicen suavemente unos sobre otros con una fricción mínima durante el parpadeo y los movimientos de rotación ocular<sup>91</sup>. Otra función importante es la protección de las superficies epiteliales. Los hilos mucosos son responsables de cubrir los cuerpos extraños con una capa resbaladiza de moco para proteger la córnea y la conjuntiva de la abrasión. La mucosidad ocular también ayuda a humedecer la superficie ocular, tanto directamente como a través del papel de las glucoproteínas oculares en la formación de glucocalix<sup>92</sup>. Originalmente se creía que la superficie corneal era de naturaleza hidrófoba, pero estudios más recientes, utilizando técnicas más sofisticadas, han demostrado que la superficie corneal es relativamente humectable y capaz de soportar la película lagrimal sin la ayuda de moco. Sin embargo, cuando se producen áreas no humectantes, por ejemplo, como resultado de la descamación epitelial o el daño de la

superficie, el moco puede desempeñar un papel esencial en la superación de la hidrofobicidad temporal<sup>93</sup>.

### **c) Composición**

Las células caliciformes de la conjuntiva secretan un grupo heterogéneo de glucoproteínas unidas a oxígeno. La composición de estas mucinas difiere de las producidas por las vesículas secretoras del subsuelo de las células epiteliales conjuntivales no caliciformes en ojos normales<sup>94</sup>. Dilly propuso que las vesículas subsuperficiales son una fuente de moléculas de "unión" de glucoproteína de cadena larga (glucocalix). Las vesículas se forman y migran a la superficie de la célula. La vesícula se convierte en parte de la membrana celular y las moléculas de unión se proyectan en la película lagrimal. Se cree que las moléculas de la vesícula subsuperficial unen el moco de las células caliciformes al epitelio. La presencia del glicocalix en la superficie epitelial probablemente hace que esta área de interfaz sea altamente polar y, en consecuencia, humectable por soluciones acuosas. En las enfermedades de las células epiteliales, este sistema de anclaje de glucocalix se destruye, con una desestabilización posterior de la película lagrimal<sup>92</sup>.

### **d) Propiedades**

Se ha demostrado que la mucosidad es de naturaleza viscoelástica y puede extenderse para sanar, rápidamente, cualquier espacio o imperfección en su superficie. Se cree que los bordes de cada defecto de la superficie ocular se unen por fuerzas de atracción, mejoradas por la compresión del parpadeo.

La superficie de la fase mucosa es la primera capa sólida encontrada por elementos invasores como las bacterias, por lo tanto, la rápida reparación de las imperfecciones de la capa mucosa es esencial para proteger el epitelio contra los efectos de secado de la superficie localizada y la infiltración bacteriana. Debido a su estructura micelar, esta capa probablemente también actúa como un reservorio de inmunoglobulina. Permite la liberación lenta de las inmunoglobulinas durante el día, cuando el estado de ojo abierto hace que la superficie ocular sea más vulnerable a los patógenos transportados por el aire<sup>92</sup>. Se ha demostrado que la capa mucosa intacta reduce la adherencia de *Pseudomonas aeruginosa* a la córnea. Por lo tanto, las alteraciones en la producción,

composición y eliminación de moco (como se encuentra en algunas afecciones del ojo seco), y el uso de agentes mucolíticos, pueden contribuir a la patogénesis de la queratitis infecciosa.

#### **2.2.2.1.1.2. Propiedades físicas del total de la película lagrimal**

La variada concentración de elementos orgánicos e inorgánicos presentes en la lagrimal, determina las particulares propiedades físicas de la misma. Estas características físicas deben guardar un constante equilibrio para mantener la fisiología ocular normal, ya que mínimas variaciones en las mismas pueden provocar cambios fisiopatológicos de graves consecuencias. Las principales propiedades físicas de la lágrima incluyen: osmolaridad, evaporación, pH, temperatura, tensión superficial, cristalización y viscosidad.

- Osmolaridad: El registro de valores de la osmolaridad de la película lagrimal varía, aceptándose como promedio que la osmolaridad de la película lagrimal se encuentra en aproximadamente 304 +/- 10 mOsm/l. La tonicidad de la película está ligada a los fenómenos evaporativos registrados en la misma, ya que, al disminuir la concentración de líquido, los elementos sólidos presentes en la capa acuosa se hiperconcentran aumentando la osmolaridad de la misma. En ese sentido, el sodio juega un rol preponderante en el correcto mantenimiento de la osmolaridad. La osmolaridad de la película lagrimal es un punto clave dentro de la fisiopatología del ojo seco, ya que en los pacientes que padecen de sequedad ocular se encuentra aumentada. La hiperosmolaridad es la responsable de una serie de cambios estructurales y funcionales cuyo resultado final es la evidencia de daño a nivel del epitelio de la córnea y de la conjuntiva<sup>95</sup>.
- Evaporación: Normalmente la película lagrimal se evapora entre un 10 y un 25% y a una tasa de  $4.1 \times 10^{-7}$  /cm<sup>2</sup> / segundo; con los ojos cerrados, no existe evaporación de las lágrimas y la película lagrimal se encuentra en equilibrio osmótico con respecto a la córnea; al abrir los ojos, la evaporación se hace presente y varía según las condiciones existentes en el medio ambiente. Edificios de ventanales sellados, climatización artificial, monitores de ordenador, radiaciones solares, viento, etc. aumentan significativamente la evaporación de la película lagrimal. Estos fenómenos evaporativos, están íntimamente ligados a la integridad de la capa lipídica. Cuando esta capa está alterada, la tasa

evaporativa aumenta de 10 a 20 veces; la evaporación de los componentes acuosos de la película lagrimal, trae aparejados cambios osmolares en el mismo; al disminuir la concentración de líquidos, los sólidos presentes en la película lagrimal (elementos orgánicos e inorgánicos) se hiperconcentran, por lo que la osmolaridad de la película aumenta<sup>95</sup>.

- El pH: La película lagrimal tiene un balance ácido-base determinado por los buffers de la lagrime, que establecen un pH neutro semejante al del plasma: 7.3-7.7. Estos valores, sufren modificaciones en íntima relación con los movimientos palpebrales. Al momento del cierre de los ojos, la concentración de oxígeno decae, por aumento en la concentración de anhídrido carbónico dado por anaerobiosis; cuando se abren los ojos, se pierde anhídrido carbónico (por intercambio con el medio), y el pH se equilibra<sup>95</sup>.
- Temperatura: Ésta varía entre 30 y 35°C, pudiendo aumentar aproximadamente medio grado al cerrar los ojos.
- Tensión superficial: Las fuerzas físicas de atracción existentes a nivel de la capa acuosa, determinan un valor de tensión superficial de 43,2 dyn/cm<sup>2</sup>., que facilita la distribución y extensión total de la capa acuosa sobre el epitelio de la córnea. Este valor tensional está influenciado por la acción de las 20 glicoproteínas de la capa mucosa, ya que si se mediera exclusivamente la tensión superficial de los componentes acuosos del film, su valor estaría aproximadamente en los 70 dyn/cm<sup>295</sup>.
- Cristalización: Las lágrimas presentan fenómenos de cristalización a modo de "helecho". Si bien son numerosos los factores que intervienen en la cristalización lagrimal, el mucus existente en la película es el principal responsable de la cristalización de las mismas. Diferentes autores analizaron en profundidad los distintos aspectos de la cristalización lagrimal en condiciones normales y en condiciones de ojo seco, lo que permitió que en la actualidad las distintas maneras por las que la película lagrimal cristaliza, sean tenidas en cuenta como modalidad diagnóstica de sequedad ocular<sup>95</sup>.
- Viscosidad: La viscosidad de la película lagrimal es de aproximadamente 9 milipoises, pudiéndose encontrar variaciones en su valor según estén los ojos abiertos o cerrados. La viscosidad de la película lagrimal estaría en relación con

los componentes lipídicos y proteicos disueltos en la misma. La viscosidad de la película lagrimal y la agudeza visual están vinculados entre sí, ya que aumentos en la viscosidad pueden provocar alteraciones en las mismas. Los parámetros de viscosidad lagrimal son muy tenidos en cuenta por la industria farmacológica para la elaboración de los lubricantes artificiales<sup>95</sup>.

#### **2.2.2.1.2. Métodos de medida**

En lo referente a las medidas relacionadas con la composición de la película existen diversos conceptos estrechamente relacionados. Factores que se comentarán más adelante como el tiempo de rotura lagrimal tienen relación con la composición de la lágrima, pero este apartado se centrará en el estudio del contenido lipídico de ésta. A lo largo de los años se ha utilizado la interferometría para obtener información del espesor de cada capa, y esta se ha aplicado a la capa lipídica de la película lagrimal observando patrones de interferencia generados por la luz reflejada desde la superficie de la capa lipídica y desde la interfaz entre esa capa y la capa acuosa de la película lagrimal. Esto proporciona información sobre el grosor y la fluidez de la capa lipídica. McDonald en 1969 fue pionero en el estudio de los patrones de interferometría utilizando para ello medios rudimentarios<sup>96</sup>. Por su parte, Doane en 1989 desarrolló un instrumento más sofisticado con el fin de analizar dichos patrones aplicados también a mediciones como la del tiempo de rotura lagrimal o a la adaptación de lentes de contacto<sup>97</sup>. Basándose en ese trabajo, Yokoi et al. diseñaron en 1996 el DR-1. Se trata de un interferómetro disponible comercialmente donde el reflejo especular de la superficie de la lágrima (un área circular de 8 o 2 mm de diámetro) forma una imagen usando una cámara de video, pasando a un monitor de TV y siendo registrada en una grabadora de video digital<sup>98</sup>.

Utilizando este mismo dispositivo, Yokoi et al. diseñaron una escala de gradación de la composición lipídica de la lágrima en función de lo observado por interferometría (Figura 2) donde el grado 1 muestra un color grisáceo de distribución uniforme, el grado 2 muestra un color grisáceo y una distribución no uniforme, el grado 3 muestra algunos colores con una distribución no uniforme, el grado 4 muestra muchos colores y una distribución no uniforme, y el grado 5 muestra que la superficie corneal está parcialmente expuesta, sin patrón de interferencia de la capa lipídica<sup>98</sup>. En este estudio, también se encontró que había una correlación significativa entre los grados y la

gravedad del ojo seco. Además, mientras que los ojos normales de control se clasificaron como Grado 1 o 2, los ojos secos se clasificaron como Grados 2-5, siendo 2 correspondiente con un escaso contenido lipídico y 5 con un gran exceso de lípidos, lo que implica la aplicabilidad potencial de esta clasificación para la detección del ojo seco.

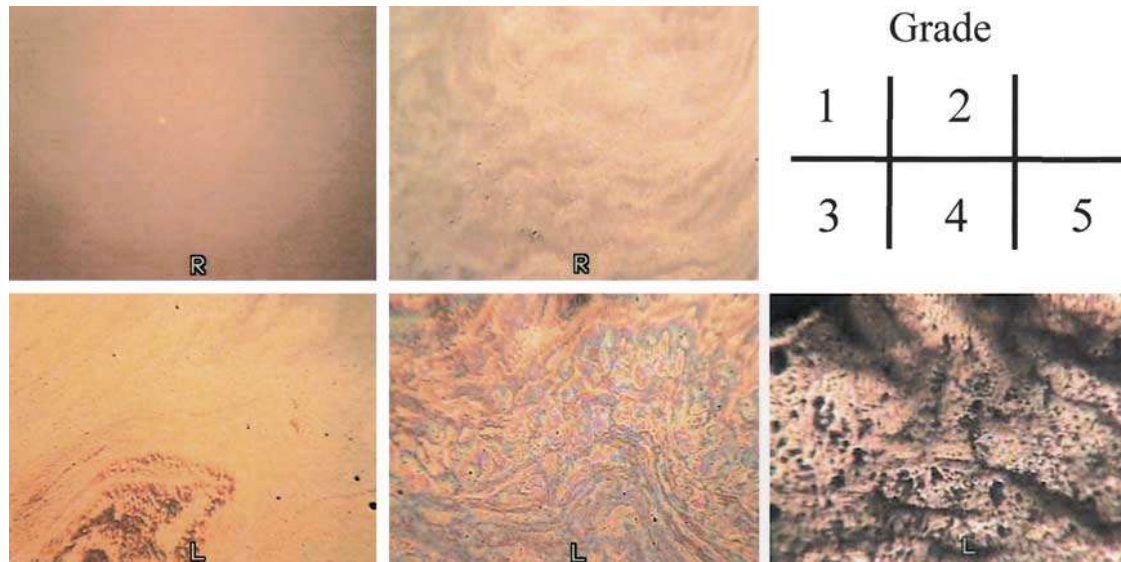


Figura 2: Clasificación de los grados de interferencia de la capa lipídica de la película lagrimal basada en la observación mediante DR-1. El grado 1 muestra un color grisáceo y una distribución uniforme, el grado 2 muestra un color grisáceo, una distribución no uniforme, el grado 3 muestra algunos colores, una distribución no uniforme, el grado 4 muestra muchos colores, una distribución no uniforme y el grado 5 muestra que la córnea la superficie está parcialmente expuesta sin interferencia de la capa lipídica. Extraído de N. Yokoi, A. Komuro / Experimental Eye Research 78 (2004) 399–407

Esta clasificación de grados se comprende mejor cuando se tiene en cuenta la dinámica de la capa lipídica de la película lagrimal. Se ha propuesto que la capa de lípidos se expande y comprime repetidamente entre el margen del párpado superior e inferior al parpadear<sup>99</sup> y durante este proceso, el lípido de Meibomio se expresa en el depósito de lípidos a lo largo del margen del párpado. Este lípido también se suministra a la capa lipídica de la película lagrimal y desempeña un papel en la inhibición de la evaporación de la capa acuosa<sup>100</sup> y en el mantenimiento de la estabilidad de la película acuosa<sup>101</sup>.

Como se mencionó anteriormente, al pasar de los grados 2 a 4, el color del patrón de la capa de lípidos aumenta. Esto implica que, en el caso del ojo seco más severo, existe una capa lipídica más gruesa. Este resultado inesperado en el ojo seco se explica de la siguiente manera: el volumen de componente acuoso en la lágrima reducido en el ojo seco acuodeficiente reduce en consecuencia el desplazamiento de lípidos del párpado a

medida que la película lagrimal se comprime durante el parpadeo, dejando una mayor cantidad de lípidos en el margen del párpado para que se redistribuya por la película lagrimal precorneal<sup>98</sup>. Dado que la capa lipídica desempeña un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad de la película lagrimal y en la inhibición de la evaporación lagrimal<sup>100</sup>, un aumento del grosor de la capa lipídica puede desempeñar un papel importante en la moderación de la gravedad del ojo seco acuodeficiente en ausencia de disfunción concomitante de la glándula de Meibomio.

El patrón de interferencia del grado 5 ocurre en la forma más severa de ojo seco acuodeficiente. En esta situación, incluso en ausencia de desaparición de las glándulas de Meibomio, la capa lipídica no se puede observar en la película lagrimal precorneal. El epitelio corneal parece estar cubierto solo por una capa acuosa delgada e inestable. En formas más moderadas de ojo seco, la capa de lípidos se espesa en proporción a la deficiencia acuosa, en los casos de ojo seco de grado 5, la capa acuosa es demasiado fina para transportar lípidos del reservorio de lípidos a lo largo del margen del párpado sobre la película lagrimal precorneal<sup>98</sup>. Esto resulta en la desaparición de la capa lipídica.

Posteriormente se desarrollaron nuevos sistemas de clasificación basados en los mismos patrones de interferencia como los de Guillon y Guillon<sup>102</sup>, Mathers et al<sup>103</sup> o Thai et al<sup>104</sup>.

Este mismo sistema es empleado por el Keratograph 5M (Oculus, Alemania), el cual se trata del dispositivo utilizado para la toma de medidas de esta tesis doctoral. La clasificación utilizada se basa en la de Guillon, sin embargo los principios de esta son los mismos expuestos previamente para la de Yokoi, habiendo sido además comprobada la equivalencia entre ambas escalas mediante el uso del propio Keratograph y el DR-1 empleado por Yokoi<sup>105</sup>.

Además, dada la relación ya comentada entre la dinámica de la película lagrimal y la composición lipídica de ésta, el Keratograph 5M emplea un segundo tipo de medida donde gradúa también el movimiento de la película lagrimal. En una escala del 1 al 4 el 1 se corresponde con una fluidez normal, 2 y 3 con lágrimas viscosas y 4 con una película lagrimal muy acuosa<sup>106</sup>.

## **2.2.2.2. Tiempo de rotura lagrimal**

### **2.2.2.2.1. Generalidades**

El parámetro del tiempo de rotura lagrimal (Tear Break-up Time; TBUT) es importante en la evaluación de la estabilidad de la película lagrimal, y es un criterio esencial para el diagnóstico del ojo seco<sup>107</sup>. Se define como el intervalo de tiempo entre un parpadeo completo y la primera aparición de un punto seco en la película lagrimal<sup>108</sup>. Clínicamente, se puede medir de forma invasiva instilando un tinte de fluoresceína para hacer que la película lagrimal sea observable y luego detectar su primer corte (FTBUT). Alternativamente, también se puede medir de manera no invasiva (es decir, sin fluoresceína preinstilada [NITBUT]) mediante instrumentos especiales como el Tearscope<sup>109</sup>. Debido a que es simple y no requiere instrumentos costosos, FTBUT se usa más comúnmente en la práctica clínica. Sin embargo, su fiabilidad y repetibilidad han sido cuestionadas porque se ha demostrado que sus resultados están influenciados por muchos factores, como el método de instilación (por ejemplo, con una varilla de vidrio, que se usa comúnmente en Asia, o directamente con una tira de fluoresceína<sup>110</sup>) y el volumen instilado de solución de fluoresceína. Teóricamente, las técnicas no invasivas son más fiables que las invasivas más comúnmente utilizadas, ya que no requiere la adición de fluoresceína y, por lo tanto, no altera el volumen o las propiedades fisicoquímicas de la capa lagrimal<sup>111</sup>. Sin embargo, la mayoría de estas técnicas son subjetivas y requieren que el examinador detecte la rotura de la película lagrimal, lo que da lugar a una considerable variabilidad entre los examinadores.

Recientemente, se lanzó un dispositivo objetivo de medida, independiente del examinador, Oculus Keratograph 5M, mencionado en previos apartados para la valoración de otros aspectos estructurales y funcionales de la visión. Este instrumento ha sido el seleccionado para la obtención de datos en la presente tesis doctoral, que ofrece la primera técnica automatizada y objetiva para medir rotura lagrimal de manera no invasiva.

### **2.2.2.2.2. Métodos de medida**

Para desarrollar los diferentes métodos de medida disponibles para evaluar el tiempo de rotura lagrimal es necesario comenzar por el más tradicional, el de la lámpara de hendidura con instilación de fluoresceína. Una tira de fluoresceína se humedece con

solución salina y se coloca en el fondo de saco inferior. Para una mejor precisión, esta prueba debe realizarse antes de que se hayan usado colirios o manipulado los párpados. Se observa al paciente con un filtro azul cobalto y una iluminación difusa en la lámpara de hendidura. El tiempo (en segundos) entre un parpadeo y la aparición de una mancha oscura en la fluoresceína es el TBUT. Se debe permitir que el paciente parpadee libremente antes de la prueba porque el parpadeo forzado puede causar rotura refleja y afectar la precisión. La prueba debe repetirse tres veces y utilizar el promedio para obtener el resultado más confiable. Diez segundos o más se considera un tiempo de rotura normal. Se pueden producir resultados anormales en las formas de ojo seco deficientes en evaporación y en componente acuoso. Esta prueba ha sido criticada porque la fluoresceína misma puede causar inestabilidad en la película lagrimal y dar un resultado falsamente bajo<sup>112</sup>.

Posteriormente se han desarrollado diferentes miras y rejillas unidas a queratómetros para facilitar la medida del tiempo de rotura lagrimal pero el siguiente paso destacado en la evaluación de este parámetro es el desarrollo del TearScope.

El Keeler TearScope Plus (Windsor, Berks, Reino Unido) se lanzó en 1997 como un instrumento comercialmente disponible para la evaluación subjetiva de la estructura, el grosor y la estabilidad de la capa lipídica de la película lagrimal. Una de las principales ventajas del instrumento es que permite el examen no invasivo de la película lagrimal, incluidos los patrones de interferencia lagrimal y el tiempo de rotura lagrimal no invasivo (NITBUT). La interferometría de la lágrima se usa cada vez más en investigación para observar la película lagrimal. En la práctica clínica, la observación interferométrica se puede obtener usando un instrumento portátil diseñado para ser utilizado conjuntamente con la lámpara de hendidura. El Tearscope (Figura 3) comprende una copa semi hemisférica de 90 mm y un mango con un orificio de observación de 15 mm de diámetro. La superficie interna de la copa se ilumina mediante una fuente de luz de anillo catódico frío, diseñado para evitar la evaporación artificial por calor de la película lagrimal durante la realización del examen. Dado que la luz emitida es difusa, no requiere de enfoque para la evaluación de la película lagrimal. El dispositivo se debe situar lo más cercanamente posible al ojo, alineando uno de los oculares de la lámpara de hendidura con el orificio de observación del TearScope para permitir el análisis de la

película lagrimal. Para analizar correctamente los patrones de interferencia se pueden introducir de 20 a 40 aumentos<sup>113</sup>.



Figura 3: Imagen del TearScope Plus. Imagen tomada de “Estudio de la película lagrimal” de The Vision Care Institute of Johnson and Johnson MEDICAL.

Este instrumento está diseñado para medir el tiempo de rotura no invasivo y para realizar un estudio completo de la capa lipídica por interferometría. La interpretación de los patrones de interferencia observados lleva tiempo de perfeccionamiento, lo que impide la objetividad y gran repetibilidad de los datos ofrecidos por el dispositivo al igual que ocurre con los métodos tradicionales<sup>114</sup>.

Hasta llegar a los dispositivos automáticos más actuales, se han probado diferentes métodos de medida automatizada del BUT, quedando muchos de ellos en experimentos de investigación sin llegar a la práctica clínica. Algunos ejemplos de estos intentos son el uso de un aberrómetro modificado para la medición del BUT mediante frente de ondas así como medidas basadas en analizar los cambios en la sensibilidad al contraste en usuarios de lentes de contacto<sup>115</sup>.

Los videoqueratómetros, generalmente conocidos como topógrafos, evalúan la curvatura corneal sobre una región amplia (hasta 10 mm de diámetro) de la córnea al reflejar un disco de plácido iluminado de proporciones conocidas sobre la película lagrimal y comparar el disco original con el reflejo de la imagen. El software de procesamiento de imágenes detecta la ubicación de los anillos de manera objetiva en múltiples meridianos y muestra los datos en forma de mapas de contorno junto con lecturas simuladas de queratometría en los ejes principales. Además de proporcionar información generalmente fiable sobre la topografía corneal de un área corneal amplia,

la calidad de reflexión de las miras de plácido indica la calidad de la película lagrimal a lo largo del tiempo. Si bien esto se ha utilizado en un entorno de investigación, hasta hace unos años (2012) no se disponía de dispositivos comerciales para evaluar objetivamente el tiempo de rotura lagrimal no invasivo. Analizar objetivamente los reflejos de plácido de la película lagrimal a lo largo del tiempo se ha demostrado que tiene una mayor sensibilidad, pero una especificidad similar en la predicción del ojo seco sintomático por el tiempo de ruptura observado con fluoresceína<sup>116</sup>.

El Keratograph 4 fue el primer dispositivo en permitir el análisis objetivo mediante discos de plácido, donde el software muestra en un mapa mediante un código de colores el tiempo de rotura lagrimal por áreas. A partir de estos datos ofrece el valor de tiempo en segundos de la primera rotura lagrimal, así como el tiempo de rotura medio de toda la superficie de la película lagrimal analizada<sup>116</sup> (Figura4). Esta misma característica fue pulida e incluida de nuevo en la siguiente versión del dispositivo, denominada Keratograph 5M, que es el instrumento empleado para la valoración de este parámetro en la presente tesis doctoral. Siguiendo el mismo principio de videoanálisis de discos de plácido existen otros dispositivos que evalúan el tiempo de ruptura lagrimal como el topógrafo corneal E300 (Medmont International Pty Ltd., Victoria, Australia)<sup>117</sup>, el cual fue desarrollado en el período intermedio entre ambas versiones mencionadas del Keratograph, siendo el Keratograph 5M el dispositivo más reciente.

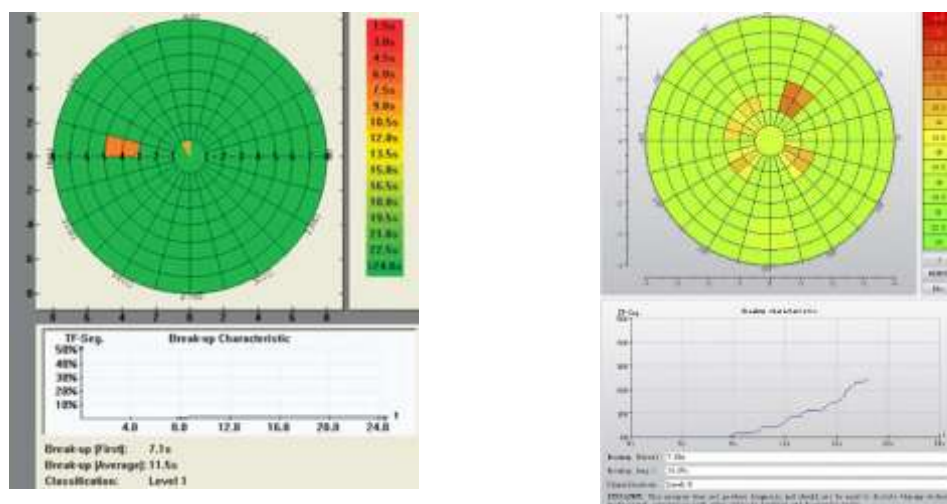


Figura 4: Presentación de resultados del Keratograph 4 (izquierda) y el Keratograph 5M (derecha). Elaboración propia.

### **2.2.2.3. Altura de menisco**

#### **2.2.2.3.1. Generalidades**

Antes de analizar cómo se puede medir el menisco lagrimal es necesario comentar de qué se trata esta zona de la película lagrimal. Existen tanto un menisco lagrimal superior como uno inferior, los cuales ocupan el espacio existente entre la superficie bulbar anterior y los márgenes del párpado correspondiente (superior o inferior)<sup>118</sup>.

Existen unas fuerzas fisicoquímicas que permiten la presencia de esta área sobreelevada de lágrima en el borde palpebral, siendo diferentes en el párpado superior que en el inferior, y son las siguientes:

1. El equilibrio entre las fuerzas de adhesión entre las moléculas del epitelio oculopalpebral y las moléculas de la lágrima, por una parte, y las fuerzas de cohesión entre las moléculas lagrimales, por otra.
2. La fuerza de la gravedad, que facilita la acumulación de un mayor menisco lagrimal inferior, pero perjudica la formación del superior.

La forma de ambas formaciones lagrimales es semejante a un prisma triangular cuyo eje sigue la misma curvatura de concavidad hacia atrás y hacia la pupila que el borde palpebral (Figura 5). La cara posterior se apoya sobre el bulbo ocular, la cara superior o inferior de los respectivos meniscos se apoya sobre el borde libre de sus correspondientes párpados y la cara anterior limita con el aire. Estas formaciones lagrimales denominados meniscos lagrimales son evaluados con el fin de determinar cualitativamente el volumen lagrimal presente<sup>118</sup>.

En 1966, Mischima et al. calcularon el área de la sección anteroposterior del menisco en 0,05 mm y establecieron que 3/4 partes del volumen total están contenidos en los meniscos palpebrales. Posteriormente, en 1984, Terry determinó la altura del menisco lagrimal normal entre 0,1 y 0,3 mm. Su volumen promedio es de 2 a 3  $\mu\text{l}$ <sup>119</sup>, estableciéndose en 1992 que el 25% del volumen lagrimal expuesto está contenido en cada menisco lagrimal, sumando un 50% entre los dos<sup>120</sup>. La estructura de la lágrima de cada menisco tiene componente oleoso, acuoso y mucinoso como el resto de la película lagrimal. Cuando se aumenta el volumen lagrimal, el menisco inferior se rebosa, pero su borde inferior no sobrepasa las glándulas de Meibomio y se vuelve convexo. Si

sobrepasa la barrera meibomiana y la presión hidrostática de la lágrima vence la presión de superficie, la lágrima llega hasta las pestañas y por la grasa de las glándulas de Zeiss y Moll forma una nueva barrera hidrofóbica a la lágrima. Si la lágrima sobrepasa esta barrera, se derrama por la cara anterior de párpado inferior<sup>119</sup>.

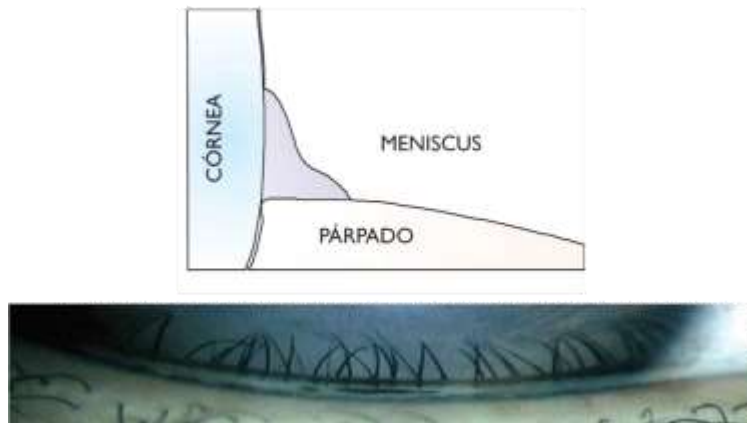


Figura 5: Representación de la estructura del menisco lagrimal. Tomado de Mayorga, 2008.

La zona de transición entre el menisco lagrimal y la película lagrimal presenta un adelgazamiento de líquido que aparece como una línea oscura cuando se tiñe con fluoresceína y se observa con luz azul cobalto. Esta línea se conoce como línea de McDonald y Brubaker, o línea negra, y se forma por gradientes de presión hidrostática; cuando gradientes de presión hidrostática finitas están presentes en el menisco, el flujo hidráulico en el menisco lagrimal es muy rápido; cuando el ojo se abre, el flujo Marangoni (flujo conducido por los gradientes de presión de superficie) generado por el lípido esparcido, vaciará el menisco hasta que la presión negativa causada por la curvatura cóncava de la superficie fluida del menisco sea descompensada. Adyacente al menisco seco se adelgaza la película lagrimal que restringe el flujo desde el menisco a la película lagrimal y viceversa. Esta línea también se forma en la película lagrimal junto al menisco que se forma alrededor de cuerpos extraños<sup>119</sup>.

Las funciones de los meniscos lagrimales son:

- Drenaje de los detritus y transporte de estos hacia los puntos lagrimales.
- Reserva de lágrima para la película lagrimal.
- Conducto para el flujo hidráulico de la lágrima.

### **2.2.2.3.2. Métodos de medida**

Las mediciones de la altura del menisco lagrimal (Tear Meniscus Height; TMH) en la enfermedad de ojo seco han demostrado ser útiles, lográndose medidas con una alta sensibilidad y especificidad. La altura del menisco lagrimal también se correlaciona bien con otras pruebas de función lagrimal. Se han utilizado diferentes métodos para medir la TMH a lo largo del tiempo, incluyendo retículas acopladas a lámparas de hendidura, evaluación mediante fotografías, videoevaluación, etc. Sin embargo, estos métodos no se usan con frecuencia clínicamente porque son procedimientos complejos y han demostrado tener una precisión limitada<sup>121</sup>.

Otro método utilizado para caracterizar la película lagrimal y los meniscos lagrimales, la tomografía de coherencia óptica (OCT), ha mostrado una baja variabilidad, así como una buena reproducibilidad y repetibilidad en las mediciones de la altura del menisco. Por lo tanto, la medición del TMH por OCT se ha descrito como un buen método de diagnóstico con una alta sensibilidad y especificidad para la enfermedad de ojo seco, incluido el síndrome de ojo seco de Sjögren. Por otro lado, existen dispositivos de nueva implantación útiles para esta finalidad. El recientemente introducido Keratograph (OculusOptikgerate GmbH, Wetzlar, Alemania) tiene varias funciones relacionadas con el segmento anterior del ojo y la película lagrimal, como la topografía corneal basada en disco de Placido, pupilometría, meibografía y análisis de película lagrimal, incluido el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (NITBUT) y la altura del menisco lagrimal inferior, método que será posteriormente analizado por ser el empleado en el presente estudio<sup>121</sup>.

A continuación, se repasarán algunos de los métodos existentes de evaluación de la altura del menisco lagrimal.

El método tradicional de medida del menisco lagrimal es mediante la lámpara de hendidura a la cual se puede acoplar una retícula milimetrada, donde la evolución de la técnica ha permitido el paso de la observación subjetiva o el uso de medidas manuales simultáneas a la observación a la medida basada en toma de imágenes fotográficas o de vídeo. La fotografía en lámpara de hendidura se ha utilizado para medir la altura, el radio, el ancho y el área de sección transversal del menisco lagrimal, y se encontró que el radio de curvatura del menisco es también útil para el diagnóstico del ojo seco<sup>122</sup>. Sin

embargo, este método, al igual que en la observación tradicional, requiere de la instilación de fluoresceína, lo que los hace ligeramente invasivos. Para superar tales dificultades y estudiar la cinética de las lágrimas en la superficie ocular, se desarrolló un videomeniscómetro<sup>123</sup> basado en el sistema original presentado por Bron<sup>124</sup>. En este dispositivo, se introduce coaxialmente un sistema de proyección giratorio con un objetivo que comprende una serie de franjas en blanco y negro (cuatro negras y cinco blancas; cada una de 4 mm de ancho). La alineación coaxial del videomeniscómetro permite acceder fácilmente al menisco de cualquiera de los ojos y permite el registro en tiempo real del comportamiento del menisco en un área de 1,1 x 1,5 mm<sup>2</sup>. Las imágenes grabadas con una grabadora de video digital se transfieren a un ordenador, y el software de análisis de imágenes se utiliza para calcular el radio de curvatura del menisco, aplicando la fórmula del espejo cóncavo<sup>125</sup>.

Posteriormente, y dado el auge de nuevos y sofisticados sistemas de imagen para las diferentes estructuras oculares, se pasó a la aplicación de la tomografía de coherencia óptica para la medición de la altura del menisco lagrimal. Uno de los primeros dispositivos empleados con este fin fue el Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA) con el cual se determinó que esta técnica poseía un alto potencial para el examen y la evaluación del menisco lagrimal debido a su rapidez, alta resolución y capacidad de proporcionar información detallada sobre la superficie ocular de forma no invasiva. Sin embargo, este dispositivo como otras tomografías de coherencia óptica (OCT) estaban desarrolladas con la finalidad de permitir la observación del polo posterior del ojo. Posteriormente, equipos más recientes como el Visante OCT fueron adaptándose a las medidas específicas del segmento anterior y en concreto a la automatización de la evaluación del menisco lagrimal, mejorando la precisión y repetibilidad de las medidas<sup>126</sup>.

De las diferentes técnicas aplicadas para medir la altura del menisco lagrimal, la tomografía de coherencia óptica del segmento anterior es la más prometedora. Puede medir la altura del menisco lagrimal, el área de la sección transversal del menisco lagrimal y la profundidad del menisco lagrimal simultáneamente con una gran precisión y fiabilidad. Sin embargo, existen otras posibilidades como el ya mencionado Keratograph 5M<sup>127</sup>.

Las últimas versiones del Keratograph de OCULUS están equipadas con un queratógrafo no invasivo, que no sólo permite una adquisición de imágenes más rápida del menisco lagrimal inferior con una resolución más alta, sino que también obtiene imágenes claras y facilita la medición de la altura del menisco lagrimal de acuerdo con el método generalmente aceptado<sup>127</sup>.



Figura 6: Medida del menisco lagrimal mediante Keratograph. Tomada de Arriola-Villalobos, 2014

Este dispositivo utiliza cuatro diodos emisores de luz infrarroja para iluminar la córnea a fin de garantizar un entorno de examen oscuro y evitar el impacto de reflejos. Se pueden capturar una o más fotos manualmente, cada una de las cuales toma de 1 a 2 segundos, y luego almacenarse automáticamente. El Keratograph incluye un software de medición incorporado, que mejora la precisión de la medición de la altura del menisco lagrimal (Figura 6) y la hace más fácil e intuitiva<sup>127</sup>.

Dado que existen estudios que confirman la correlación de las medidas obtenidas por este método con respecto a las que ofrecen los sistemas de OCT, el Keratograph se presenta como una alternativa que, dado su fácil manejo, la rapidez en la toma de medidas y la fácil interpretación de sus resultados, puede competir en validez con la OCT (Figura 7). Además, dado que el diagnóstico de ojo seco depende de otros factores más allá de la altura del menisco lagrimal, se hace necesario combinar esta medida con otras

pruebas relacionadas, muchas de ellas incluidas en la evaluación del Keratograph 5M, lo que lo hace una elección apropiada para el análisis clínico de la patología de ojo seco.

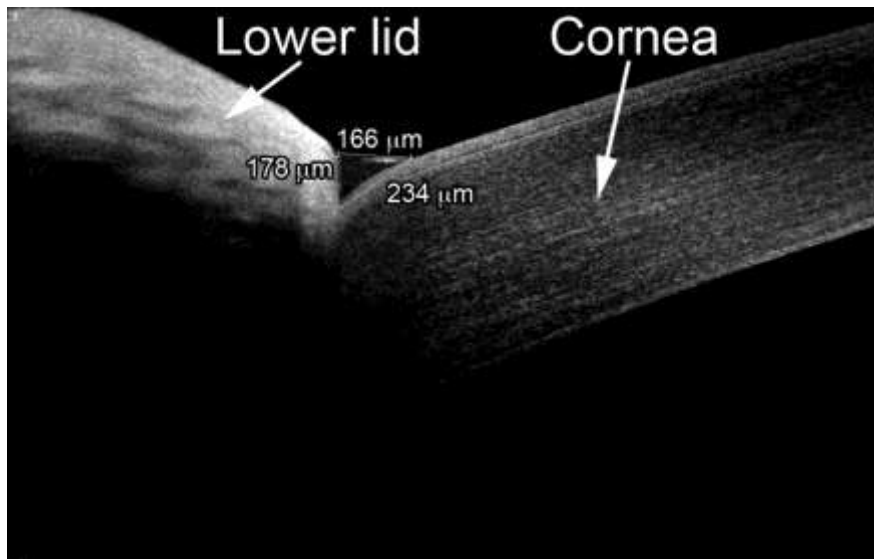


Figura 7: Menisco evaluado con OCT. Extraído de Qvision.es

#### 2.2.2.4. Cuestionarios de evaluación subjetiva de ojo seco

La enfermedad del ojo seco es una afección compleja, heterogénea y multifactorial tal y como se ha expresado con anterioridad. Los cuestionarios validados se utilizan con frecuencia para detectar síntomas de ojo seco antes de evaluar los marcadores de homeostasis de la película lagrimal. Recientemente, el Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II) recomendó el uso del Índice de Enfermedades de la Superficie Ocular (Ocular Surface Disease Index; OSDI) y el Cuestionario de 5 elementos para ojo seco (5-item Dry Eye Questionnaire; DEQ-5) como parte de los criterios de diagnóstico del ojo seco<sup>128</sup>.

El Informe de Metodología de Diagnóstico TFOS DEWS II destacó la considerable heterogeneidad en las poblaciones de estudio, metodologías y estándares de referencia utilizados en estudios de precisión diagnóstica previos de cuestionarios validados de síntomas de ojo seco. Esta heterogeneidad puede presentar desafíos significativos al interpretar el rendimiento relativo de estos elementos de detección<sup>128</sup>.

Entre los cuestionarios relacionados con la sintomatología de ojo seco se explicarán brevemente a continuación cinco de los más comúnmente utilizados.

### a) OSDI

El OSDI fue creado por el Outcomes Research Group de Allergan Inc para evaluar rápidamente los síntomas de irritación ocular en la enfermedad del ojo seco y cómo afectan al funcionamiento relacionado con la visión<sup>129</sup>. Este cuestionario de 12 ítems evalúa los síntomas del ojo seco y los efectos que tiene sobre la función relacionada con la visión en la última semana de vida del paciente<sup>130</sup>. El cuestionario tiene 3 subescalas: síntomas oculares, función relacionada con la visión y desencadenantes ambientales. Los pacientes califican sus respuestas en una escala de 0 a 4, donde 0 corresponde a "ninguna de las veces" y 4 corresponde a "todo el tiempo". Se calcula una puntuación final que varía de 0 a 100 siendo las puntuaciones de 0 a 12 las que representan un nivel de sequedad normal, de 13 a 22 representan la enfermedad leve del ojo seco, de 23 a 32 representan la enfermedad moderada del ojo seco y más de 33 representan la enfermedad severa del ojo seco<sup>131</sup>.

El OSDI evalúa las medidas de calidad de vida, lo que coordina el cuestionario con el énfasis de la Administración Federal de Alimentos y Medicamentos (FDA) en utilizar los resultados informados por los pacientes para respaldar las recetas de medicamentos y la eficacia de los ensayos clínicos sobre estos<sup>130</sup>. Al comparar el OSDI y el tiempo de ruptura lagrimal, se encontró una correlación inversa estadísticamente significativa entre los puntajes de las pruebas; cuanto mayor o peor es el puntaje OSDI, menor o peor es el tiempo de ruptura de lágrimas<sup>132</sup>.

El OSDI se limita a evaluar una pequeña cantidad de síntomas de ojo seco, incluida la sensibilidad a la luz, la sensación de arenilla y el dolor. El cuestionario no evalúa otros síntomas como el desgarro y la sensación de cuerpo extraño<sup>131</sup>. La falta de estos campos hace que el cuestionario sea menos preciso para evaluar los síntomas específicos que el paciente puede describir. Además, aunque la frecuencia puede ser una buena medida de la experiencia de los síntomas de un paciente, no es un sustituto completo de la gravedad de los síntomas que experimenta el paciente.

El OSDI ha demostrado una buena especificidad (0,83) y una sensibilidad moderada (0,60) al distinguir entre pacientes con enfermedad del ojo seco y sujetos normales<sup>129</sup>.

## **b) DEQ-5**

El cuestionario de ojo seco (DEQ) y el cuestionario de ojo seco de lentes de contacto (CLDEQ), fueron diseñados en 2001 por Begley et al. para evaluar la prevalencia, frecuencia y severidad durante el día de los síntomas de la superficie ocular, siendo el primero para no usuarios de lentes de contacto<sup>133</sup>.

Este cuestionario mide varios síntomas utilizando cuatro variables: grado de irritación, frecuencia, intensidad en la mañana e intensidad al final del día<sup>134</sup>. El período de recuerdo del paciente en los elementos que determinaron la experiencia de los síntomas es de la última semana. El DEQ no demuestra una correlación con los parámetros clínicos, pero permite diferenciar el estado oftálmico: ojo seco versus pacientes sin ojo seco, síndrome de Sjögren (SS) y queratoconjuntivitis seca (KCS) versus pacientes sin SS-KCS, y control vs. pacientes con SS-KCS y sin SS-KCS<sup>135</sup>.

## **c) McMonnies Dry Eye Questionnaire**

Este cuestionario fue desarrollado por McMonnies et al. para detectar posibles síntomas de ojo seco y evaluar los factores de riesgo<sup>136</sup>. Este test tiene 14 preguntas que se centran en los factores de riesgo del ojo seco. Estos factores de riesgo incluyen género, edad, antecedentes de lentes de contacto, síntomas del ojo seco, síntomas secundarios, afecciones médicas asociadas con el síndrome del ojo seco, sequedad de las membranas mucosas, uso de medicamentos y tratamientos previos del ojo seco<sup>137</sup>. Este cuestionario ayuda a detectar la enfermedad del ojo seco, así como a los pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad del ojo seco debido a la exposición a factores específicos que indica el cuestionario<sup>137</sup>.

## **d) Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)**

El cuestionario SANDE fue desarrollado por Schaumberg et al. y tiene dos series de preguntas presentadas en escala visual analógica. Las dos preguntas evalúan la frecuencia y la gravedad del síndrome del ojo seco. La primera y la segunda versión del cuestionario evalúan los síntomas del paciente con dos meses de diferencia. El cuestionario mostró una buena fiabilidad de la prueba cuando se realizaron evaluaciones repetidas en unos pocos días, lo que sugiere que podría ser útil para detectar cambios en los síntomas con el tiempo<sup>138</sup>.

### **e) Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED)**

El cuestionario SPEED fue diseñado por Korb y Blackie para evaluar rápidamente la progresión de los síntomas del ojo seco con el tiempo<sup>139</sup>. Este cuestionario proporciona una puntuación de 0 a 28 que es el resultado de 8 ítems que evalúan la frecuencia y la gravedad de los síntomas. Los síntomas evaluados incluyen sequedad, arenilla, arañazos, irritación, ardor, lagrimeo, dolor y fatiga ocular. El cuestionario evalúa además si estos síntomas fueron problemáticos, tolerables, incómodos, molestos o intolerables<sup>139</sup>. El cuestionario también monitoriza los cambios a lo largo del día y los síntomas durante 3 meses<sup>140</sup>. La validez del cuestionario se determinó al ver su capacidad para diferenciar a los pacientes según sus síntomas comparándolo con el cuestionario OSDI. La sensibilidad y especificidad resultantes fueron 0,90 y 0,80 respectivamente<sup>140</sup>.

### **2.2.3. Conjuntiva**

#### **2.2.3.1. Morfología:**

La conjuntiva es una membrana mucosa delgada y translúcida que se extiende desde el limbo sobre la esclera anterior, forma un fondo de saco en los fornices superior e inferior, y gira hacia delante para alinearse con los párpados. Facilita un movimiento suave de los párpados sobre el globo. La conjuntiva se puede dividir en tres secciones que son continuas entre sí: el tejido que recubre los párpados es la conjuntiva palpebral o conjuntiva tarsal; la conjuntiva bulbar cubre la esclerótica; y el fórnix conjuntival es el fondo de saco que conecta las secciones palpebral y bulbar. Cabe destacar que las células madre conjuntivales están dispersas en la capa basal por toda la conjuntiva, pero son más numerosas en la región del fórnix<sup>141</sup>.

En la unión mucocutánea del margen del párpado, el epitelio conjuntival palpebral escamoso no queratinizado es continuo con el epitelio escamoso queratinizado de la epidermis del párpado. La conjuntiva que forma los fornices está unida suavemente a las extensiones fasciales del elevador, el tarso y los músculos extraoculares, proporcionando coordinación del movimiento conjuntival con el movimiento del globo y los párpados. Los fornices están presentes en la zona superior, inferior y lateralmente, lo que facilita el movimiento del globo sin crear un estiramiento indebido de la

conjuntiva. El fórnix lateral es el más profundo y se extiende hasta el área posterior al ecuador del globo. La conjuntiva bulbar es translúcida, lo que permite que la esclerótica se vea, y es incolora, excepto cuando sus vasos sanguíneos están llenos. La conjuntiva bulbar es débilmente adherente al tejido subyacente hasta 3 mm en el interior de la córnea, donde se vuelve firmemente adherente y se fusiona con la cápsula y la esclera de Tenon subyacente<sup>141</sup>.

En conjunto, el epitelio corneal y la conjuntiva constituyen la superficie ocular. La córnea está revestida por el epitelio corneal, un epitelio plano no queratinizado de 5-7 capas de grosor. En el limbo esclerocorneal este epitelio se une con el conjuntival y la capa compacta de Bowman de la córnea se continua con el estroma vascular laxo de la conjuntiva bulbar. Las células madre del limbo esclerocorneal proporcionan la fuente para la restitución y renovación del epitelio corneal. La conjuntiva está constituida por un epitelio cúbico estratificado que descansa sobre una fina membrana basal. Este epitelio tiene un grosor de 2-3 capas celulares y sus células se disponen de forma menos regular que en el epitelio corneal. Las membranas celulares presentan pliegues y microvellosidades. Las células de la conjuntiva muestran numerosos orgánulos, sobre todo mitocondrias. La conjuntiva realiza diferentes funciones principales: proporciona material mucinoso para la película lagrimal y protege la superficie ocular de los patógenos, tanto en forma de barrera física, como actuando de fuente de células inflamatorias. La conjuntiva presenta un epitelio de superficie y un estroma de tejido conjuntivo en todas sus porciones; además, contiene células inmunitarias y muestra una vascularización abundante. También contiene mastocitos, células plasmáticas y neutrófilos, lo que facilita la respuesta inmunitaria celular<sup>69</sup>.

Dinámica de la conjuntiva durante los movimientos oculares:

La conjuntiva proporciona una barrera mucosa que reviste los párpados y la superficie bulbar. Está íntimamente relacionada con el tejido conjuntivo subyacente de los párpados y de la órbita, formando un sistema que permite el movimiento del globo ocular sin que se produzca el prolapso de la conjuntiva redundante. Las extensiones fasciales de los músculos rectos crean un sistema dinámico en el que la conjuntiva y el fondo de saco conjuntival se desplazan al unísono con el globo ocular. El aparato suspensorio del fondo de saco conjuntival se puede dividir en una porción bulbar y otra

palpebral. La porción capsular interna de las cabezas capsulopalpebrales de los músculos rectos forma la porción bulbar. Estas fibras de tejido conjuntivo se insertan oblicuamente en la conjuntiva subyacente y la unen de manera laxa al globo ocular. La adherencia firme de la conjuntiva palpebral al tejido conjuntivo subyacente del párpado forma la porción palpebral del aparato suspensorio del fondo de saco conjuntival. Las fijaciones de la conjuntiva palpebral al párpado subyacente determinan la localización y profundidad del fondo de saco conjuntival. El tejido conjuntivo que queda bajo la conjuntiva palpebral forma la mayor parte del aparato suspensorio del fondo de saco conjuntival y representa la parte anterior de las cabezas capsulopalpebrales de los músculos rectos. Las fijaciones de la conjuntiva a los ligamentos cantales interno y externo, las conexiones con la tróclea y los ligamentos suspensorios de la glándula lagrimal también contribuyen al aparato suspensorio del fondo de saco conjuntival. Este sistema permite un movimiento amplio del globo ocular sin que se produzcan prolapso ni bloqueo del eje visual por la conjuntiva redundante<sup>69</sup>.

#### Vasos Sanguíneos conjuntivales

La conjuntiva palpebral recibe su suministro de sangre de las arcadas palpebrales. Las ramas de las arcadas se anastomosan a ambos lados de la placa tarsal. Los vasos de la red posterior irrigan la conjuntiva palpebral en los párpados superior e inferior. Los fornices reciben el suministro de nutrientes por ramas de las arcadas periféricas, que luego se ramifican nuevamente y entran en la conjuntiva bulbar, formando un plexo de vasos denominados arterias conjuntivales posteriores. Estos se anastomosan con el plexo de las arterias conjuntivales anteriores formadas por ramas de las arterias ciliares anteriores. Las venas conjuntivales son paralelas a las arterias, pero son más numerosas. Drenan en las venas palpebrales y oftálmicas<sup>141</sup>.

#### Sistema linfático conjuntival

Los vasos linfáticos conjuntivales están dispuestos en redes superficiales y profundas dentro de la submucosa. Estos vasos drenan en los vasos linfáticos de los párpados; los del área lateral se vacían en el ganglio linfático parotídeo, y los del área medial se vacían en el ganglio linfático submandibular<sup>141</sup>.

#### Inervación conjuntival

La inervación sensorial de la conjuntiva bulbar se produce a través de los nervios ciliares largos. La inervación sensorial de la conjuntiva palpebral superior es proporcionada por las ramas frontal y lagrimal del nervio oftálmico. La inervación de la conjuntiva palpebral inferior es proporcionada por el nervio lagrimal y la rama infraorbitaria del nervio maxilar. Toda la información sensorial se transporta a través del nervio trigémino<sup>141</sup>.

### **2.2.3.2. Hiperemia conjuntival**

#### **2.2.3.2.1. Definición y causas**

El enrojecimiento ocular es una respuesta ocular inespecífica debido a la vasodilatación de los vasos sanguíneos conjuntivales (hiperemia conjuntival) o en ocasiones de la esclera, e indica un flujo sanguíneo aumentado en los tejidos oculares anteriores. Las condiciones que inducen enrojecimiento ocular son muy diversas e incluyen inflamación del segmento anterior del ojo, conjuntivitis alérgica e infecciosa, uso de lentes de contacto, disfunción de las glándulas de Meibomio u ojo seco entre otras<sup>142</sup>.

La mayoría de las causas de enrojecimiento ocular se pueden reconocer mediante la obtención de una historia clínica detallada y la realización de pruebas simples. Algunas de las cuestiones clave a tener en cuenta son:

- Asociación con dolor.
- Historia de trauma anterior.
- Ocurrencia estacional o recurrente (reacciones alérgicas, iritis)
- Cambios en el párpado (dermatitis de contacto, rosácea ocular)
- Uso de colirios u otra medicación ocular (glaucoma, ojo seco)

La evaluación de los signos clínicos debe incluir la ubicación anatómica del enrojecimiento (párpados, conjuntiva, córnea, esclera o estructuras intraoculares); síntomas en uno o los dos ojos; posibles síntomas asociados (dolor, picazón, disminución o pérdida visual); y otros hallazgos oculares prominentes (secreción mucopurulenta, blefaroespasma, lagofthalmos) o sistémicos (fiebre, náuseas)<sup>143</sup>.

En particular, la aparición de dolor ocular es un indicador importante. El dolor puede tener varias fuentes, que se originan en el ojo mismo o en la región periocular. Los síntomas dolorosos pueden proyectarse al ojo desde otras regiones. Las causas típicas

son las alteraciones en los párpados, los músculos oculares, la córnea, la esclera, la úvea o el nervio óptico. Los síndromes asociados con dolor frecuente son migraña, cefalea en racimos, arteritis temporal y neuralgia del trigémino o por herpes zoster<sup>143</sup>.

A continuación, se repasarán algunas de las principales causas de enrojecimiento ocular.

- Conjuntivitis:

Las causas a considerar en pacientes con sospecha de conjuntivitis aguda son alérgicas, bacteriana (estafilococos, neumococos, gonococos, hemófilos), viral (adenovirus, virus del herpes) y clamidia. Los signos más destacados son la hiperemia conjuntival generalizada con molestias arenosas, fotofobia leve y secreción variable, pero sin pérdida de agudeza visual<sup>143</sup>.

- Epiescleritis y escleritis:

La epiescleritis es una inflamación localizada debajo de la conjuntiva adyacente a la esclera, mientras que la escleritis es una inflamación localizada más dolorosa de la esclera misma. La artritis reumatoide puede estar asociada. El ojo presenta un elevado enrojecimiento y está dolorido con lagrimeo reflejo pero sin secreción. La progresión a la perforación del globo ocular puede ocurrir en la escleritis<sup>143</sup>.

- Queratitis y Úlcera Corneal

La queratitis es una inflamación de la córnea con muchas causas posibles, incluidos virus como el herpes simple y el adenovirus, infección bacteriana de una úlcera corneal, abrasión, exposición o uso de lentes de contacto. La característica distintiva de la conjuntivitis es el dolor prominente con disminución de la visión en el caso de que exista una úlcera central o exudado en la cámara ocular anterior (hipopion). La úlcera puede verse como un infiltrado de color blanquecino<sup>143</sup>.

- Glaucoma (agudo y crónico)

El glaucoma agudo se asocia con una cámara anterior estrecha con obstrucción del flujo de salida del humor acuoso, lo que conduce a un aumento de la presión intraocular. Esta patología es más común en colectivos como hipermétropes de mediana edad, en ancianos y en población asiática, siendo la dilatación pupilar el detonante más habitual. Se presenta con dolor punzante e intenso acompañado de náuseas, vómitos y

postración. La agudeza visual se reduce notablemente con halos alrededor de las luces. En el examen oftalmológico, el ojo presenta hiperemia y presenta una pupila ovalada, hiporreactiva y semidilatada. Con una palpación suave, el ojo se presenta endurecido debido al aumento de la presión intraocular.

El glaucoma crónico de ángulo abierto también conduce a un aumento leve de la presión intraocular y al posible enrojecimiento de los ojos, pero los cambios se producen durante varios meses o años y provocan daños en el nervio óptico, escotomas y pérdida de la visión periférica<sup>143</sup>.

- Ojo seco

El signo típico del ojo seco común es una sensación de cuerpo extraño, y la sensación puede verse incrementada por el aire seco, como es el caso del aire acondicionado. El caso más marcado de ojo seco se encuentra en pacientes con síndrome de Sjögren<sup>143</sup>.

- Blefaritis

La blefaritis es una inflamación crónica frecuente del margen del párpado que causa enrojecimiento palpebral, con picazón y costras, así como otras alteraciones asociadas como orzuelos y chalazión<sup>143</sup>.

#### **2.2.3.2.2. Métodos de medida del enrojecimiento ocular**

A pesar de que el enrojecimiento ocular es un signo inespecífico y generalmente de escasa gravedad, su valoración y cuantificación pueden ser de gran importancia a la hora tanto de realizar un diagnóstico acertado como de valorar la respuesta a un tratamiento o los posibles efectos adversos de otros tratamientos ajenos al sistema visual.

Los métodos tradicionales de evaluación se basan en la comparación visual de la condición del sujeto frente a escalas gradadas de imágenes. McMonnies / Chapman-Davies (MC-D) y Efron son dos escalas de clasificación basadas en imágenes conocidas para puntuar la hiperemia conjuntival. A pesar del uso rápido y fácil de estos métodos, se han referido algunas limitaciones, como la inclusión de diferentes pasos y una considerable variabilidad intra e inter observacional. Debido a esto, numerosos estudios han tratado de dar con métodos objetivos de evaluación de la hiperemia conjuntival, basándose en el análisis computerizado de imágenes mediante softwares diseñados específicamente para detectar los signos de enrojecimiento ocular y graduarlos de la

manera más sensible y fiable posible. Sin embargo, a diferencia de las escalas basadas en imágenes, actualmente hay pocos sistemas computerizados disponibles comercialmente y el análisis de la imagen capturada no es automático en la mayoría de ellas, lo que dificulta y alarga el proceso de evaluación<sup>144</sup>.

Comenzando por los sistemas tradicionales basados en escalas de imágenes, en 1987, Charles McMonnies y Anthony Chapman-Davies introdujeron la primera escala fotográfica de graduación de enrojecimiento bulbar en un intento por mejorar la estandarización de los procedimientos clínicos. Su escala constaba de 6 estadios fotografiados, representando el mínimo y máximo de enrojecimiento ocular y cuatro puntos relativamente equidistantes entre sí de enrojecimiento intermedio<sup>145</sup>. Después de este ejemplo, se han desarrollado varias escalas como la del Institute for Eye Research (IER; anteriormente conocida como CCLRU), que se divide en 4 etapas reflejadas también fotográficamente, una tercera escala, la escala Efron que utiliza cinco ilustraciones gradadas representadas por artistas, o la escala de Enrojecimiento Bulbar Validada (Validated Bulbar Redness; VBR) en la cual los niveles de referencia se validaron objetivamente<sup>146</sup>.

Documentar la apariencia ocular usando fotografías digitales es común en la práctica oftalmológica y optométrica contemporánea. Es por ello que se han sugerido métodos para el procesamiento de imágenes digitales que se pueden aplicar para cuantificar el enrojecimiento bulbar ocular. Con este fin, se han desarrollado diversos softwares e índices que son capaces de cuantificar esta condición de la manera más exacta y repetible posible.

En primer lugar, durante la última década, Amparo et al. propusieron cuantificar el enrojecimiento ocular de fotografías digitales utilizando el espacio de color HSV (Hue, Saturation and Value) con una escala continua de 0 a 100. Estos autores encontraron que dicho método se correlacionaba con los diagnósticos de dos clínicos diferentes. Sin embargo, esta técnica no es intuitivamente simple y requiere transformaciones y codificaciones relativamente complejas para obtener sus resultados. La técnica consiste en marcar una referencia blanca dentro de la imagen y, tras delimitar mediante siete puntos el área a evaluar (que no puede ser del total de la conjuntiva sino de áreas romboides parciales), cada pixel será comparado con esa referencia mediante

algoritmos que identifican el componente rojo del mismo para realizar un promedio y obtener un valor final denominado Ocular Redness Index(Figura 8)<sup>147</sup>.

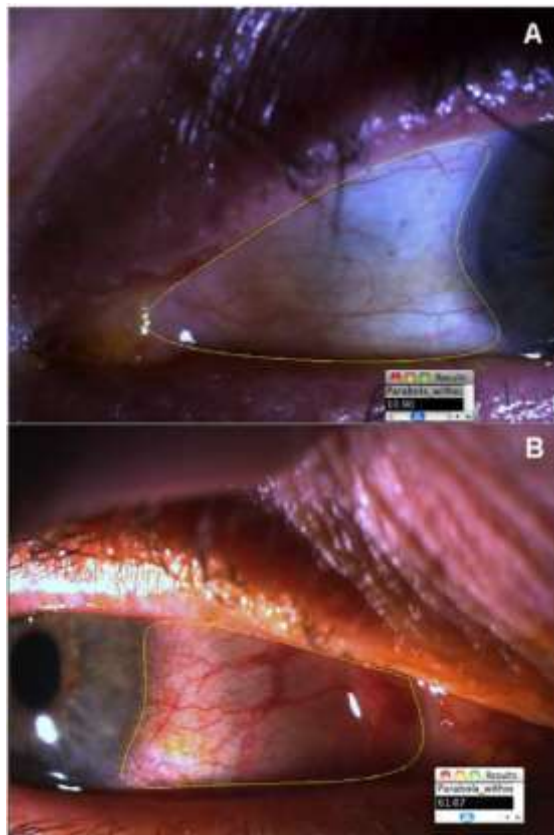


Figura 8: Imagen de diferentes puntuaciones y selección de áreas evaluadas mediante el Ocular Redness Index. Tomado de Amparo, 2013.

Por el contrario, Wolffsohn sugirió un enfoque directo para la clasificación del enrojecimiento ocular de las imágenes digitales; este método determina la cantidad relativa de actividad del canal rojo en comparación con la actividad total del canal (Rojo, verde y azul). Wolffsohn demostró que este enfoque se puede utilizar para comparar escalas de clasificación clínica del enrojecimiento bulbar. Su simplicidad plantea la posibilidad de considerar su implantación en entornos clínicos, sin embargo, al igual que el método del Ocular Redness Index, requiere de una selección manual del área de la imagen a analizar <sup>142, 148</sup>.

Variantes derivadas de estos métodos han sido estudiadas y utilizadas en el ámbito de la investigación, sin embargo, ninguna de ellas ha sido comercializada o ampliamente extendida con fines clínicos. El único dispositivo que implementa de manera

automatizada un sistema de análisis y cuantificación del enrojecimiento ocular es el topógrafo Oculus Keratograph 5M, desarrollado por Oculus en Alemania.

Esta función no estaba originalmente implementada en las primeras versiones del dispositivo, pero tras estudios en los que el topógrafo era modificado para obtener una valoración del enrojecimiento ocular y su correlación con las escalas subjetivas tradicionales fue comprobada<sup>149</sup>, se introdujo esta herramienta de fábrica en el dispositivo comercial.

Este sistema utiliza, para el denominado R-scan, unos discos de Plácido con una abertura de cámara que tiene una marca de fijación en el centro. El dispositivo proporciona una iluminación constante, lo que permite escanear la conjuntiva bulbar expuesta. El software del Keratograph analiza posteriormente el área escaneada. Este sistema genera una puntuación de enrojecimiento automáticamente, que se basa en la proporción de porcentaje de área entre los vasos y el resto del área analizada. La puntuación otorgada, denominada Redness Score varía entre 0,0 y 4,0 en pasos de 0,1, lo que representa entre un 0 y un 40% de área ocupada por vasos sanguíneos<sup>150</sup>. Proporciona además 5 valores diferentes en función del área a la que se refieren, siendo estos los correspondientes a la conjuntiva bulbar nasal y temporal, conjuntiva bulbar en su totalidad y zona limbar tanto nasal como temporal.

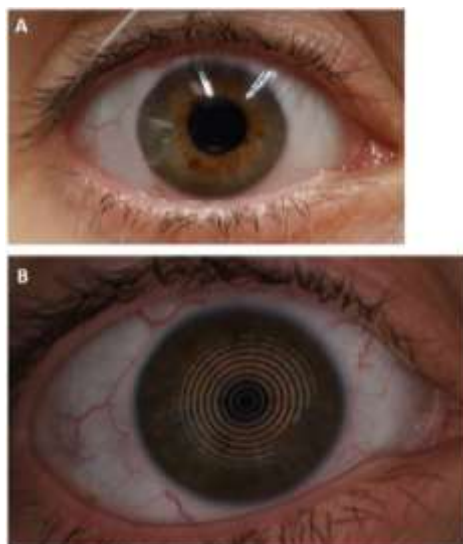


Figura 9: Imagen de ojos evaluados mediante Keratograph 5M con diferentes niveles de enrojecimiento. La imagen A muestra la vista previa a la toma de la medición, mientras que la imagen B presenta la imagen durante la toma de la medida con el sistema de iluminación activo. Extraído de “Assessment of ocular redness measurements obtained with keratograph5M and correlation with subjective gradingscales”.

La principal diferencia de este sistema frente a los anteriores es la regularización de los resultados mediante la inclusión de un sistema de iluminación estándar y fijo, así como la reducción del efecto de las posibles diferencias en la intensidad del color o los brillos de los vasos, dado que en lugar de analizar la presencia de color rojo analiza el área ocupada por los vasos tanto conjuntivales como esclerales.

### **3. Justificación**

Los trastornos mentales en general y el trastorno bipolar en particular son trastornos frecuentes y uno de los tratamientos más utilizados para ellos son los psicofármacos. El tratamiento con este tipo de fármacos normalmente se prolonga a lo largo de años o incluso de manera crónica. La psiquiatría, encargada de diagnosticar y tratar de manera adecuada estos trastornos, es una disciplina con grandes limitaciones en lo que a pruebas objetivas y datos exactos se refiere. Esto provoca que los tratamientos deban ser adaptados a cada individuo mediante ensayo y error combinando diversos tipos de fármacos, especialmente en el caso de trastornos complejos como el trastorno bipolar, donde la enfermedad cursa con diferentes sintomatologías a lo largo del tiempo que requieren de diferentes atenciones farmacológicas. Estos tratamientos llevan consigo la aparición de numerosos efectos secundarios que, dada la falta de alternativas de tratamiento, en muchos casos son aceptados o incluso desconocidos.

Entre los efectos secundarios, uno de los campos con gran afección sobre la calidad de vida que menos ha sido estudiado a lo largo del tiempo es el del sistema visual. Numerosos fármacos y estudios hacen referencia a efectos tales como visión borrosa o aparición de cataratas, pero los mecanismos o la incidencia real de estos efectos no han sido estudiados en profundidad. La bibliografía es aún más escasa en lo que se refiere a efectos generados sobre la superficie ocular, siendo un aspecto con grandes implicaciones sobre la calidad de vida de los sujetos y siendo numerosos los pacientes que, encontrándose en tratamiento psiquiátrico, refieren molestias relacionadas, por ejemplo, con la sequedad ocular. Puesto que la tecnología actual permite la valoración más precisa de los distintos mecanismos y estructuras implicadas en las patologías de la

superficie ocular se hace necesario, como profesionales de la salud visual, emplear estos medios para la obtención de medidas objetivas y cuantitativas que permitan valorar realmente el alcance de estos efectos secundarios para poder paliarlos dentro de lo posible en una población que ya de por sí ve reducida su calidad de vida por otras muchas razones.

En resumen, esta tesis doctoral se justifica por la necesidad de conocer y tratar las enfermedades de superficie ocular inducidas por tratamiento psiquiátrico farmacológico que dan lugar a síntomas y signos que dificultan la visión y el confort de las personas, ya que esto tiene una importancia en la calidad de vida de los pacientes.

#### **4. Hipótesis**

Entre los efectos secundarios con fármacos psicótropos destacan las enfermedades de superficie ocular, presentándose diferencias para la mayoría de síntomas y signos de sequedad ocular entre personas tratadas con medicamentos psiquiátricos y personas control.

#### **5. Objetivos**

##### **5.1. Objetivo general**

Conocer el estado de la superficie ocular de personas tratadas con fármacos psicótropos y compararlo con individuos control del mismo rango de edad sin tratamiento psiquiátrico.

##### **5.2. Objetivos específicos**

1. Medir el menisco lagrimal en ambos ojos y en ambos grupos
2. Medir el tiempo de rotura lagrimal inicial y medio en ambos ojos y ambos grupos
3. Categorizar la dinámica lagrimal en ambos ojos y ambos grupos.
4. Analizar la composición lagrimal en ambos ojos y ambos grupos.
5. Valorar el estado de las glándulas de Meibomio en ambos ojos y ambos grupos.
6. Evaluar el número de parpadeos en ambos ojos y en ambos grupos.
7. Valorar el enrojecimiento ocular en cuatro áreas en ambos ojos y en ambos grupos.
8. Analizar las respuestas del cuestionario OSDI de enfermedades de superficie ocular en ambos grupos.

9. Determinar la excentricidad vertical, horizontal y media en ambos ojos y en ambos grupos.
10. Comparar entre los grupos de personas tratadas todas las variables anteriores.
11. Comparar entre la totalidad de los grupos tratados farmacológicamente y el grupo control todas las variables estudiadas.

## **6. Muestra, Material y Método**

### **6.1. Muestra**

#### **6.1.1. Características de persona**

Dadas las características especiales de la población a estudiar se realizó un muestreo de conveniencia. La muestra estuvo compuesta por 42 sujetos con edades comprendidas entre 21 y 69 años (13 hombres y 30 mujeres; media y desviación típica: 45,93 y 11,32 años) con ausencia de enfermedades oculares manifiestas siendo las enfermedades sistémicas tenidas en cuenta dentro de los criterios de selección. Este tamaño muestral se consideró adecuado tras analizar la bibliografía y encontrar diversos estudios con resultados relacionados con la lágrima y los trastornos psiquiátricos empleando muestras de similar tamaño<sup>151-153</sup>. Todos ellos eran pacientes de la Clínica Nuestra Señora de la Paz que participaron de manera voluntaria.

Por otro lado, se incluyó un grupo control de 36 sujetos entre 21 and 75 años (media y desviación estándar: 51,83 y 17,98 años) sin afectaciones sistémicas u oculares manifiestas que pudieran interferir en los valores de las variables evaluadas reclutados a través de una petición generalizada de voluntarios en el mismo lugar de evaluación.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España) en 2017.

#### **6.1.2. Criterios de inclusión y exclusión**

Los criterios de inclusión en esta investigación fueron manifestar algún tipo de trastorno psiquiátrico en tratamiento farmacológico compatible con trastorno bipolar en el momento de realización de las pruebas, debiendo ser la edad del sujeto superior a 18 años y no padecer ninguna alteración o trastorno que le impidiese dar consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron manifestar una enfermedad metabólica u ocular que presente relación con cualquiera de los parámetros evaluados alterándolos de cualquier forma ajena al tratamiento psiquiátrico sometido a estudio.

### **6.1.3. Tratamientos farmacológicos**

Los fármacos principales comprendieron siempre un antidepresivo, un antipsicótico, un antiepiléptico o diferentes combinaciones entre ellos, así como complementos tales como estabilizadores del estado de ánimo o ansiolíticos.

## **6.2. Material**

### **6.2.1. Sala de evaluación**

La sala en la que se realizaron las medidas fue un despacho de la Clínica Nuestra Señora de la Paz habilitado para tal uso. Sus dimensiones fueron de 3 metros de largo y 3 metros de ancho, situándose el dispositivo en una de las esquinas, evitando incidencia directa tanto de luz como de aire acondicionado.

### **6.2.2. Keratograph**

El instrumento empleado para la toma de todas las medidas realizadas en esta tesis doctoral es el Keratograph 5M (Oculus, Alemania; Figura 10). Este dispositivo tiene como base un topógrafo de 22 anillos capaz de medir la potencia dióptrica de la córnea con una precisión y una reproducibilidad de  $\pm 0,1$  D. La evaluación topográfica se realiza en un total de 22.000 puntos a una distancia de trabajo de 78 a 100 mm.

Incluye una cámara CCD digital para la toma de imágenes de las diferentes mediciones que puede realizar, incluyendo diferentes sistemas de iluminación para cada una de las medidas.

Para la realización de la topografía, la iluminación empleada son diodos blancos e infrarrojos que emiten en una longitud de onda de 880 nm. En el caso de la toma de imágenes con fluoresceína, los diodos empleados son emisores de luz azul de 465 nm. Para la realización de la meibografía se utilizan también diodos infrarrojos, pero en este caso emiten a 840 nm. Para la evaluación de la dinámica de la película lagrimal se emplean de nuevo los diodos blancos. Por último, para la realización de la pupilometría, se vuelve a recurrir a los diodos infrarrojos de 880 nm.



Figura 10: Imagen del frente del Keratograph 5M con diferentes sistemas de iluminación activos. Tomada de Oculus, Alemania.

### **6.2.3. Mesa**

El Keratograph se dispuso en una mesa proporcionada por el propio fabricante del instrumento (Figura 11). Esta mesa se encontraba perfectamente regulada para evitar cualquier movimiento imprevisto del dispositivo que pudiera afectar a su uso o calibración. Dicha mesa, además, carecía de ruedas para garantizar, en mayor medida, la ausencia de movimientos indeseados, así como la presencia de unas condiciones estables e iguales para todos los participantes del estudio. Por otro lado, la mesa permitía un ajuste de altura para adaptarse a las condiciones anatómicas y de comodidad de cada sujeto para realizar las medidas de la manera más adecuada en cada caso.



Figura 11: Disposición del Keratograph 5M sobre la mesa específicamente diseñada de Oculus junto al ordenador utilizado para la toma de medidas. Tomada de Oculus, Alemania.

#### **6.2.4. Disposición**

El instrumento se dispuso en una esquina de la sala, de manera que se encontrara en una condición de buena iluminación ambiente, pero sin recibir luz directa en los ojos de los participantes que pudiera interferir en su comodidad y naturalidad a la hora de realizar las pruebas. Además, se tuvo en cuenta que otros elementos que pudieran alterar las variables a medir referentes a la película lagrimal, como son los aires acondicionados, estuvieran situados con una distancia suficiente al sujeto como para que sus efectos no fueran sufridos por éste.

#### **6.2.5. Cuestionario OSDI**

El OSDI (Ocular Surface Disease Index) es un cuestionario que incluye 12 preguntas, que se subdividen en tres grupos (tal y como se ha explicado detalladamente en el apartado 2.2.3.4 “Cuestionarios de evaluación subjetiva de ojo seco”). El primer grupo contiene preguntas sobre los síntomas oculares relacionadas con el síndrome de ojo seco, el segundo sobre los síntomas oculares mientras mira televisión o lee un libro, y el tercer grupo contiene preguntas sobre los síntomas oculares inducidos por factores ambientales.

El cuestionario OSDI está gradado de 0 a 4, donde 0 indica en ningún momento; 1, algunas veces; 2, la mitad del tiempo; 3, la mayoría de las veces; 4, todo el tiempo. El

puntaje total de OSDI se calcula sobre la base de la siguiente fórmula:  $OSDI = [(suma\ de\ puntajes\ para\ todas\ las\ preguntas\ respondidas) \times 100] / [(número\ total\ de\ preguntas\ respondidas) \times 4]$ .

Este cuestionario viene incorporado en el software del Keratograph 5M como parte del estudio estándar a realizar para la evaluación de la presencia de ojo seco, utilizándose por tanto la versión ofrecida por dicho dispositivo.

### **6.3. Método**

#### **6.3.1. Diseño de protocolo de pruebas del Keratograph 5M**

Aunque el Keratograph 5M dispone de una gran variedad de pruebas enfocadas a la detección del ojo seco, así como a otras múltiples aplicaciones clínicas, para la realización de esta Tesis Doctoral fue necesario seleccionar las pruebas más importantes y que ofrecieran datos más valiosos de cara a la realización del estudio sobre los efectos farmacológicos de los tratamientos psiquiátricos sobre el ojo seco.

A la hora de seleccionar las pruebas fue necesario tener en cuenta las características especiales de la muestra de estudio, tratándose de personas potencialmente sensibles y reacias a ciertos contactos o a cualquier tipo de prueba invasiva. Además, se disponía de un tiempo limitado de atención de los sujetos por lo que la batería de pruebas debía ser lo más concisa posible.

Teniendo en cuenta todos estos factores se seleccionaron las siguientes pruebas, realizadas en orden de manera que las pruebas no interfirieran unas con otras, efectuándose primero aquellas cuyos resultados se pudieran ver alterados por el resto de la evaluación:

- Altura del menisco lagrimal
- Tiempo de rotura lagrimal
- Topografía
- Enrojecimiento ocular
- Dinámica de la película lagrimal
- Composición de la lágrima
- Meibografía inferior

- Frecuencia de parpadeo/Historia clínica
- Cuestionario OSDI

Cabe destacar que se decidió la realización de la historia clínica de manera simultánea a la medición de la frecuencia de parpadeo ya que durante la grabación en vídeo de esta el sujeto debe estar lo más distraído posible para obtener un parpadeo natural, obteniéndose además un ahorro de tiempo para el sujeto que permitió la realización de una batería de pruebas más completa.

### **6.3.2. Consentimiento informado**

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y el protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España). En primer lugar, los sujetos participantes en el estudio fueron informados por su psiquiatra de nociones básicas del estudio y de que en ningún caso este influiría en su tratamiento ni atención psiquiátrica habitual. Posteriormente, se les hizo pasar a cada uno individualmente a la sala de examen donde se les explicaban en detalle las pruebas a realizar, así como las implicaciones del estudio, de manera que una vez entendido procedieran voluntariamente a firmar el consentimiento informado, así como la hoja de información previamente suministrada.

### **6.3.3. Metodología para evaluación con el Keratograph**

Posteriormente a la obtención del consentimiento informado, se procedió a sentar al participante frente a la mesa en que se situaba el Keratograph 5M, para preguntarle su nombre y su fecha de nacimiento necesarias para comenzar con la evaluación. A continuación, se le pidió que apoyara en todo momento la barbilla en la mentonera del dispositivo, así como la frente en la barra frontal del mismo, superficies que fueron desinfectadas antes de cada examen. Una vez realizado esto se procedió a la realización de todas las pruebas seleccionadas del Keratograph 5M.

#### **6.3.3.1. Altura del menisco lagrimal**

Se le pidió al sujeto que mirara al centro del dispositivo y que parpadeara de manera natural mientras se realizaba el enfoque. Una vez obtenida una imagen enfocada se le requirió que no parpadeara durante unos segundos mientras se tomaba una fotografía del menisco lagrimal.

Posteriormente a la totalidad de la toma de datos, las fotografías realizadas eran evaluadas y se efectuaban tres medidas manuales mediante la herramienta métrica del software del dispositivo, siendo estas en el centro del menisco lagrimal y a cada lado de éste (Figura 12). De estos tres valores se obtuvo el valor medio.

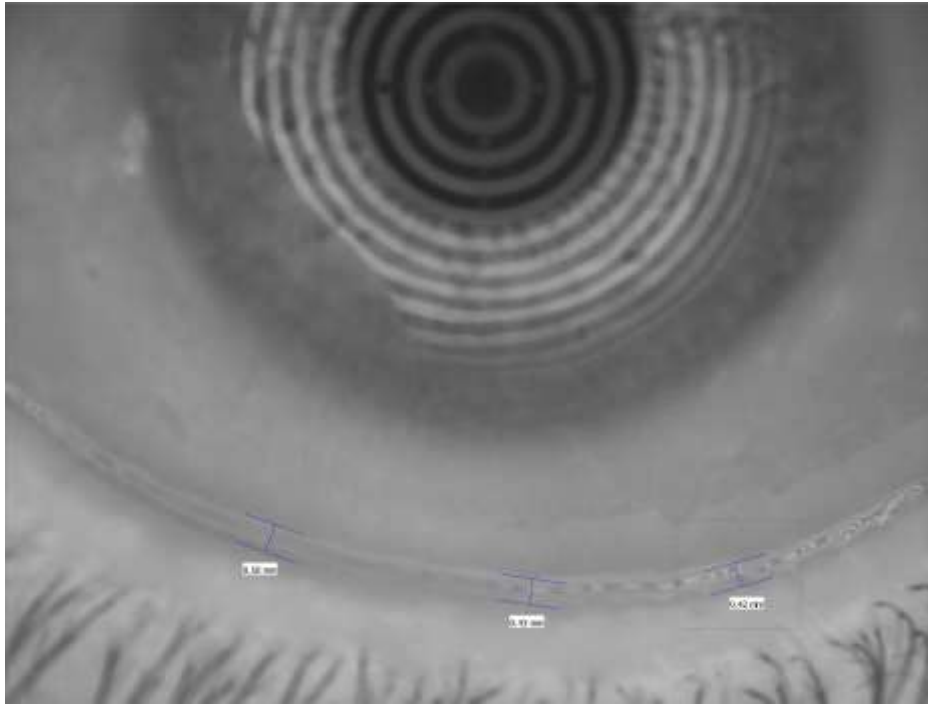


Figura 12: Imagen tomada mediante el Keratograph 5M donde se observa la medición de la altura del menisco lagrimal en tres puntos diferentes. Elaboración propia.

### 6.3.3.2. Tiempo de rotura lagrimal

Para esta prueba se le pidió al participante que, una vez enfocado el ojo, parpadeara dos veces, lo cual hace comenzar automáticamente la prueba. A partir de ese momento se le solicitó al sujeto que intentara no parpadear hasta que se le indicase. Si el sujeto no parpadea la evaluación dura 24 segundos, en los cuales se analiza la película lagrimal por áreas indicando el tiempo de rotura de cada una de ellas si está dentro del tiempo evaluado. Si el sujeto parpadea antes del tiempo establecido se debe evaluar que se hayan obtenido valores de rotura de la película lagrimal previos al parpadeo. Este análisis ofrece dos datos, uno es el primer tiempo de rotura lagrimal que indica cuándo rompe la lágrima de la zona donde se da la primera rotura, y el segundo es el tiempo de rotura medio, donde se obtiene el valor medio de las áreas que han sufrido rotura durante el tiempo evaluado (Figura 13).

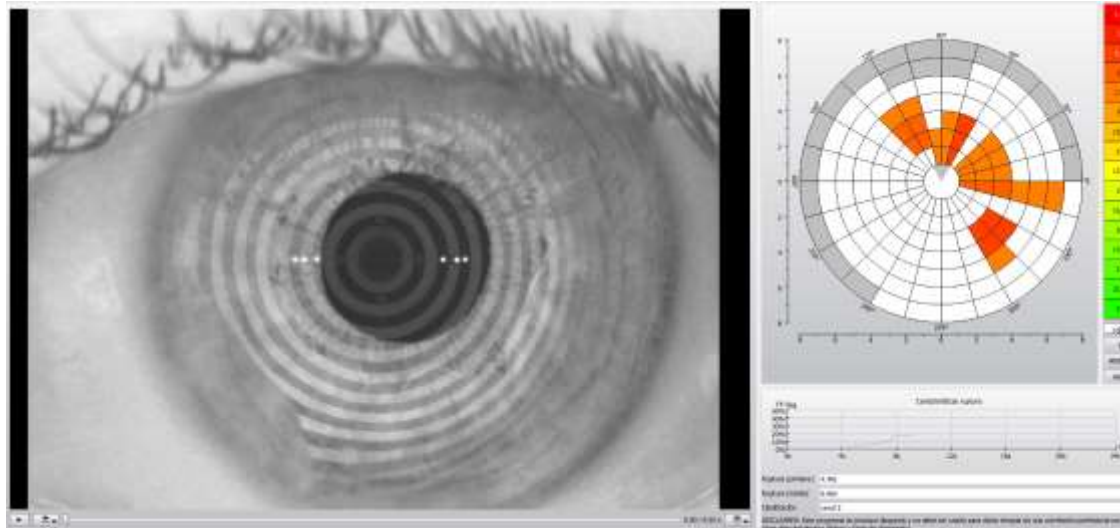


Figura 13: Pantalla de resultados de la medición del tiempo de rotura lagrimal mediante el Keratograph 5M que ofrece una representación gráfica de estos, así como el valor de Primer tiempo de rotura lagrimal y el Tiempo de rotura lagrimal medio. Elaboración propia.

### 6.3.3.3. Topografía

Para la realización de esta prueba se le pidió al sujeto que mirara al centro del dispositivo durante unos segundos y la medida se realizó de manera automática en el momento en que la imagen del ojo estuvo enfocada.

De los mapas topográficos se extrajo el valor de excentricidad corneal horizontal, vertical y total con la finalidad de utilizar un valor que pudiera ser comparable entre diferentes córneas con diferentes ametropías (Figura 14).

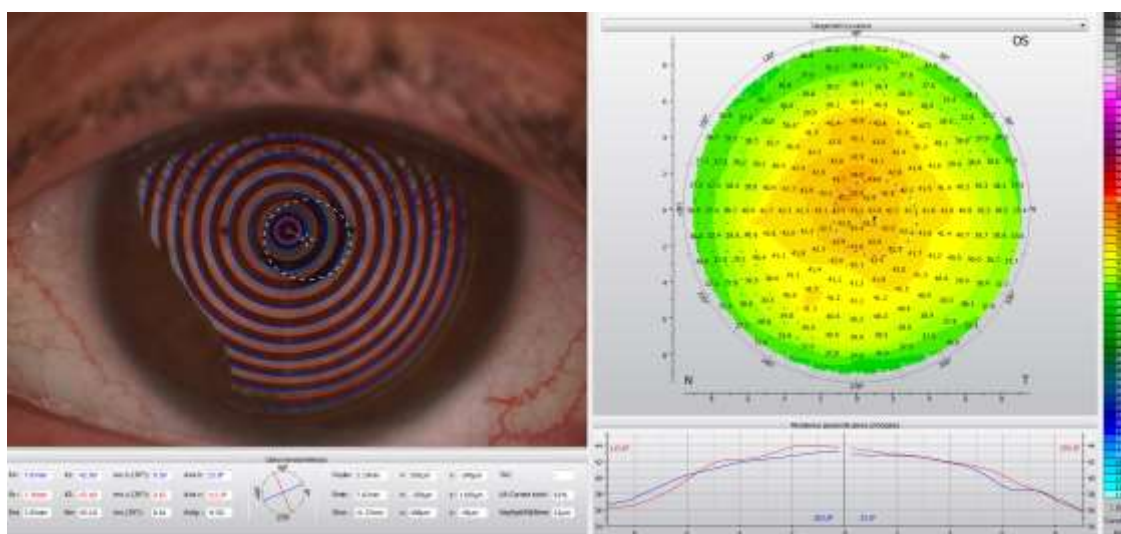


Figura 14: Pantalla de resultados de la topografía corneal realizada mediante Keratograph 5M donde se observa tanto la imagen tomada como la representación gráfica de los valores. En la parte inferior se presentan los valores de curvatura junto a los de excentricidad vertical, horizontal y general empleados en la presente tesis doctoral. Elaboración propia.

#### 6.3.3.4. Enrojecimiento ocular

Para la óptima realización de esta prueba se requirió al sujeto que abriera los ojos todo lo posible de manera que quedara expuesta una gran área conjuntival. En ese momento se enfocaron los vasos sanguíneos conjuntivales y se procedió a la toma de la imagen. Esta imagen es automáticamente procesada por el software del dispositivo de manera que ofrece diversos valores de enrojecimiento que son: enrojecimiento bulbar nasal, enrojecimiento bulbar temporal, enrojecimiento bulbar general, enrojecimiento limbar nasal y enrojecimiento limbar temporal.

Para la obtención de dichos valores, el software interpreta el porcentaje de área ocupada por los vasos sanguíneos dentro de la zona analizada, teniendo un rango de medida entre el 0% y el 40%, expresados en puntuaciones entre 0.0 y 4.0 (Figura 15).



Figura 15: Pantalla de resultados de la evaluación de enrojecimiento ocular realizada por el Keratograph 5M donde se observa la imagen al natural, así como la imagen filtrada de diferentes maneras. En la esquina inferior derecha se muestran los valores de enrojecimiento bulbar nasal, bulbar temporal, bulbar general, limbar nasal y limbar temporal. Elaboración propia.

#### 6.3.3.5. Dinámica de la película lagrimal

Mientras el sujeto miraba al centro se procedió a enfocar la película lagrimal con dos pequeños puntos de luz reflejados sobre ésta. Posteriormente se le solicitó al sujeto que parpadeara dos veces de manera enérgica, manteniendo tanto el cierre como la apertura mientras se realizó una grabación de vídeo que posteriormente sería analizada (Figura 16).

A continuación de la realización de todas las medidas se analizó la dinámica de la película lagrimal categorizándola en una escala del 1 al 4, siendo el 1 una dinámica normal y el 4 una dinámica totalmente anormal. Para esto se utilizó como referencia la descripción ofrecida por el fabricante de cada uno de los estadios.



Figura 16: Presentación de la imagen enfocada que se observa en movimiento mediante la cámara del Keratograph 5M para analizar el movimiento de partículas y la viscosidad de la lágrima. Elaboración propia.

#### **6.3.3.6. Composición de la lágrima**

En primer lugar y con el sujeto mirando al centro del dispositivo, se realizó un enfoque de la imagen sobre la capa lipídica de la película lagrimal de manera que se pudieran observar sus diferentes componentes. De nuevo se instruyó al participante para realizar dos parpadeos largos y enérgicos con la finalidad de realizar una grabación en vídeo de la película lagrimal (Figura 17).

Posteriormente a la realización de todas las medidas se analizó la composición de la película lagrimal en función de los patrones y colores que aparecieron, categorizándola en una escala del 1 al 4, siendo el 1 una composición normal y el 4 una composición totalmente anormal. Para esto se utilizó como referencia la descripción ofrecida por el fabricante de cada uno de los estadios.



Figura 17: Pantalla en la que se analiza el vídeo tomado por el Keratograph 5M mediante interferometría para evaluar la composición lipídica de la lágrima. Elaboración propia.

#### **6.3.3.7. Meibografía inferior**

Esta prueba fue realizada a modo de descarte de daños estructurales en las glándulas de Meibomio. Para ello se instruyó a los sujetos para realizarse a sí mismos una leve eversión del párpado inferior tirando del borde de sus pestañas y situando su mano por delante de la mentonera para permitir la evaluación con el Keratograph. Una vez realizada la eversión se procedió al enfoque de las glándulas de Meibomio visibles de las cuales se tomó una fotografía mediante infrarrojos (Figura 18). Esta imagen fue posteriormente mejorada por el software del Keratograph 5M y fue evaluada por el examinador para comprobar que no existía en ningún caso una pérdida severa de glándulas de Meibomio.

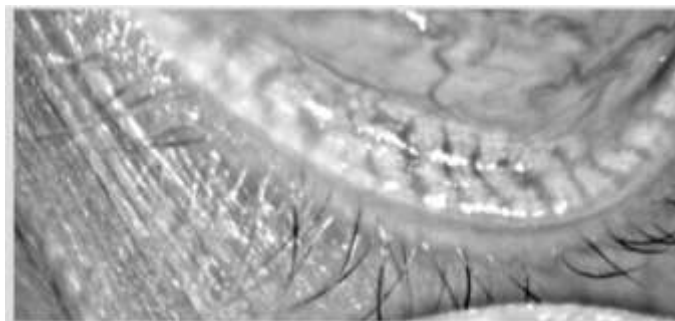


Figura 18: Imagen filtrada por el Keratograph 5M para la evaluación de las glándulas de Meibomio del párpado inferior. Elaboración propia.

#### **6.3.3.8. Frecuencia de parpadeo**

Para la medición de la frecuencia de parpadeo no fue posible la utilización de la herramienta predefinida para ello dentro del Keratograph 5M, ya que para la realización de dicha prueba es necesaria la instilación de fluoresceína. Por ello, se utilizó una de las herramientas de vídeo con luz blanca para realizar una grabación durante 30 segundos de cada uno de los ojos del sujeto por separado. Se le solicitó al participante que mirara al centro del dispositivo parpadeando de manera natural y atendiendo a nuestras preguntas. Sólo se contabilizaron los parpadeos completos, siendo el número obtenido multiplicado por dos para estimar los parpadeos por minuto de cada ojo.

Mientras se realizaba esta grabación se le efectuaron las preguntas pertinentes para la obtención de la historia clínica de modo que el sujeto no estuviera totalmente pendiente de la evaluación del parpadeo y su respuesta fuera lo más real que el entorno de evaluación permitiera.

#### **6.3.3.9. Historia clínica**

Simultáneamente a la medición de la frecuencia de parpadeo, se le preguntó al participante si padecía alguna enfermedad sistémica u ocular, así como por la presencia de antecedentes familiares de dichos tipos de afecciones. Por otro lado, se les preguntó si tomaba alguna medicación adicional a los fármacos psiquiátricos motivo del estudio.

#### **6.3.3.10. Cuestionario OSDI**

Por último, se le solicitó al participante que se retirara de la mentonera para proceder a la respuesta de unas últimas cuestiones. A continuación, se le realizaron una a una las preguntas incluidas en el cuestionario OSDI asegurando que el sujeto entendiera correctamente todas las preguntas y su respuesta fue registrada en el software del Keratograph 5M (Figura 19).

Have you experienced any of the following during the last week?


	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	
1. Eyes that are sensitive to light?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Eyes that feel gritty?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
3. Painful or sore eyes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
4. Blurred vision?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
5. Poor vision?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Have problems with your eyes limited you in performance any of the following during the last week?

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	No Answer
6. Reading?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Driving at night?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Working with a computer or bank machine (ATM)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9. Watching TV?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Have your eyes felt uncomfortable in any of the following situations during last week?

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	No Answer
10. Windy conditions?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Places or areas with low humidity (very dry)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Areas that are air conditioned?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



OSDI Coefficient: 11

Figura 19: Presentación ofrecida por el Keratograph 5M de los resultados del test OSDI. Elaboración propia.

### 6.3.4. Análisis estadístico

Previamente a explicar cuáles fueron los test estadísticos empleados para cada una de las comparaciones realizadas es necesario destacar que se estableció como p-valor mínimo para considerar una diferencia estadísticamente significativa el 0,05.

#### 6.3.4.1. Comparación por grupos diagnósticos

Para el análisis de las variables cuantitativas, en primer lugar, se valoró la normalidad de la distribución de los datos mediante el test de Shapiro-Wilk. En caso de normalidad, se compararon los tres grupos diagnósticos mediante ANOVA. Cuando la distribución de los datos no fue normal, y por tanto no se pudo utilizar una prueba paramétrica, se empleó el test de Kruskal-Wallis.

Para las variables cualitativas ordinales se empleó la misma prueba no paramétrica, es decir, el test de Kruskal-Wallis.

### **6.3.4.2. Comparación entre grupo control y grupo de estudio**

#### **6.3.4.2.1. Totalidad de los grupos**

Para comparar los grupos completos se siguió un procedimiento similar, evaluando la normalidad mediante Shapiro-Wilk. Dado que todas las variables cuantitativas tuvieron una distribución normal se empleó para todas ellas el test de la t de Student.

Para las variables categóricas se empleó el test de Wilcoxon a la hora de evaluar las diferencias entre grupos.

La igualdad de las varianzas fue analizada mediante la prueba F, adaptando la utilización de los test al resultado obtenido.

#### **6.3.4.2.2. En función del sexo**

Una vez valorada la normalidad de las variables cuantitativas mediante Shapiro-Wilk se realizaron las comparaciones pertinentes entre control y estudio de un mismo sexo y entre diferentes sexos de un mismo grupo (control o estudio). Para ello se empleó la t de Student en el caso de los datos cuantitativos y el test de Wilcoxon para las variables categóricas.

#### **6.3.4.2.3. En función de la edad**

Del mismo modo que en el caso del sexo, se comprobó la normalidad de todas las variables cuantitativas mediante Shapiro-Wilk para pasar a las comparaciones entre diferentes grupos de edad del mismo grupo (control o estudio) o del mismo grupo de edad entre control y estudio. Para esta comparación se utilizó la t de Student para las variables cuantitativas y el test de Wilcoxon para las cualitativas ordinales.

## **7. Resultados**

### **7.1. Resultados en función del diagnóstico**

En primer lugar, y previamente a realizar comparaciones entre el grupo de estudio y el grupo control, se realizaron comparaciones entre los tres tipos de diagnóstico encontrados en los miembros del grupo de estudio para las variables estudiadas.

Estos grupos son: bipolares tipo 1 (n=15), bipolares tipo 2 (n=9) y pacientes en tratamiento para bipolaridad sin diagnóstico específico de ésta (n=18). En las tablas siguientes se reflejan los valores medios en el caso de las variables cuantitativas y los mínimos, medianas y máximos para las variables cualitativas. A su lado se presentan los p-valor correspondientes a la comparación entre los tres grupos que conforman el grupo de estudio, donde se puede comprobar que ninguna de las comparaciones se acerca a la significancia estadística. Esto supone que los resultados de los tres grupos, para todas y cada una de las variables, son prácticamente iguales y es por ello por lo que en las comparaciones respecto al grupo de control se incluirán todos los sujetos en tratamiento como parte de un único grupo de estudio homogéneo.

Para todas las variables que así lo permitieron se dividieron los resultados en ojo derecho y ojo izquierdo. Se estimó oportuno realizar esta división en lugar de analizar todos los ojos como independientes debido a que en la gran mayoría de las variables el comportamiento es similar entre de los dos ojos de un mismo individuo, siendo irreal su utilización de manera independiente, y en otros casos se pudieron establecer tendencias claramente diferenciadas entre uno y otro dentro de un mismo sujeto, las cuales se verían anuladas en el caso de realizar un análisis conjunto.<sup>154</sup>

Tabla 1: Media y desviación obtenidos para cada variable cuantitativa de cada uno de los tres grupos tratados farmacológicamente y p-valor obtenido para la comparación entre los tres.

Variable	Bipolares tipo 1 ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Bipolares tipo 2 ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Otro diagnóstico ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	P-valor
MENISCO_OD	0,289 ± 0,119	0,296 ± 0,080	0,309 ± 0,139	0,8193
MENISCO_OI	0,292 ± 0,117	0,376 ± 0,189	0,298 ± 0,146	0,3514
BUT1_OD	10,364 ± 7,914	11,229 ± 6,059	12,114 ± 5,650	0,6488
BUT2_OD	13,963 ± 6,922	14,116 ± 6,312	16,316 ± 4,726	0,5856
BUT1_OI	10,443 ± 6,672	6,869 ± 5,744	12,718 ± 8,582	0,2176
BUT2_OI	15,152 ± 4,887	10,644 ± 5,983	14,935 ± 7,375	0,1971
FPAR_OD	36,933 ± 21,711	36,250 ± 23,236	33,429 ± 14,559	0,8843
FPAR_OI	37,200 ± 21,338	32,750 ± 21,645	31,429 ± 16,887	0,7219
OSDI2	26,933 ± 23,420	23,444 ± 24,704	22,286 ± 20,638	0,8734
EBN_OD	1,167 ± 0,482	1,178 ± 0,449	1,223 ± 0,409	0,8295
EBT_OD	0,893 ± 0,480	1,000 ± 0,265	0,923 ± 0,300	0,2543
EB_OD	1,033 ± 0,494	1,056 ± 0,317	1,054 ± 0,338	0,8489
ELN_OD	0,860 ± 0,432	0,711 ± 0,302	0,815 ± 0,300	0,4471
ELT_OD	0,640 ± 0,329	0,567 ± 0,235	0,677 ± 0,235	0,4791
EBN_OI	0,920 ± 0,395	0,900 ± 0,255	0,900 ± 0,283	0,9751
EBT_OI	1,040 ± 0,383	1,111 ± 0,322	1,146 ± 0,399	0,8969
EB_OI	0,980 ± 0,375	0,978 ± 0,282	0,977 ± 0,352	0,9997
ELN_OI	0,587 ± 0,280	0,578 ± 0,205	0,554 ± 0,215	0,9357
ELT_OI	0,733 ± 0,282	0,722 ± 0,217	0,808 ± 0,256	0,6779
EXH_OD	0,386 ± 0,445	0,310 ± 0,467	0,498 ± 0,201	0,6112
EXV_OD	0,388 ± 0,420	0,342 ± 0,519	0,448 ± 0,259	0,9106
EX_OD	0,386 ± 0,427	0,326 ± 0,485	0,472 ± 0,200	0,7212
EXH_OI	0,411 ± 0,411	0,284 ± 0,395	0,538 ± 0,234	0,1394
EXV_OI	0,399 ± 0,372	0,301 ± 0,529	0,529 ± 0,200	0,6909
EX_OI	0,406 ± 0,386	0,294 ± 0,452	0,533 ± 0,211	0,2468

Tabla 2: Mínimo, mediana y máximo obtenidos para cada variable cualitativa de cada uno de los tres grupos tratados farmacológicamente.

Variable	Bipolares tipo 1 (Min/Median/Max)	Bipolares tipo 2 (Min/Median/Max)	Otro diagnóstico (Min/Median/Max)	P-valor
DIN_OD	1,0/2,0/3,0	1,0/2,0/3,0	1,0/2,0/3,0	0,2553
DIN_OI	1,0/1,0/3,0	1,0/2,0/3,0	1,0/2,0/3,0	0,0705
INT_OD	1,0/2,0/3,0	1,0/2,0/3,0	1,0/3,0/3,0	0,7428
INT_OI	1,0/2,0/3,0	1,0/2,0/3,0	1,0/3,0/3,0	0,8815
MEIBO_OD	0,0/0,0/1,0	0,0/0,0/1,0	0,0/0,0/2,0	0,4154
MEIBO_OI	0,0/0,0/1,0	0,0/0,0/1,0	0,0/0,0/2,0	0,4847
OSDI1	1,0/3,0/4,0	1,0/2,0/4,0	1,0/2,0/4,0	0,7517

Después de comprobar que el comportamiento de todo el grupo de personas tratadas farmacológicamente para diagnósticos de bipolaridad tipo 1, tipo 2 y otras afecciones psiquiátricas es idéntico tal y como se ha dicho en el primer párrafo de los resultados, a continuación, se exponen para cada variable el comportamiento de las personas sin tratamiento farmacológico frente a las que están sometidas a éste.

## **7.2. Resultados para el total de la muestra**

### **7.2.1. Altura de menisco**

En el total de la muestra, tal y como se puede apreciar en la tabla 3 se comprueba que el valor máximo del menisco lagrimal se encontró en el grupo de individuos control, concretamente en el ojo derecho, siendo el valor de 1,32 mm frente a 0,71 mm del grupo de estudio en el mismo ojo, existiendo diferencias superiores a lo esperado. El ojo izquierdo, sin embargo, tiene un comportamiento para los valores máximos del menisco lagrimal muy semejante entre el grupo control y el grupo de estudio. El valor mínimo del menisco lagrimal se presenta en el grupo control, concretamente en el ojo izquierdo, aunque como se puede observar las cantidades oscilan entre 0,15 mm y 0,17 mm. La media y la desviación estándar indican una relativa igualdad entre el ojo derecho e izquierdo tanto del grupo control como del grupo de estudio; de tal forma que la media más baja es de 0,30 mm para el grupo de estudio en el ojo derecho, y la media más alta de 0,34 mm para el grupo control también en el ojo derecho.

Al comparar ambos grupos en cada ojo por separado, no se encuentran diferencias significativas, obteniéndose un p-valor de 0,2714 para el ojo derecho y 0,8230 para el ojo izquierdo.

Estos datos indican que ambos grupos tienen un menisco lagrimal similar, encontrándose todos los valores dentro del rango considerado como normal por diferentes autores. Dicho rango amplio y variable entre 0,15 y 0,35 milímetros no existiendo consenso entre los estudios.

Tabla 3: Resultados obtenidos en la variable menisco lagrimal en milímetros para el grupo control y el grupo de estudio y p-valor obtenido para la comparación entre ambos.

Menisco (mm)				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	1,32	0,17	0,34±0,2	0,2714
Estudio	0,71	0,16	0,30±0,1	

Menisco (mm)				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	0,82	0,15	0,31±0,1	0,8230
Estudio	0,83	0,16	0,31±0,1	

Además de comparar la totalidad del grupo control frente al grupo de estudio, se realizaron otras comparaciones para estudiar las diferencias de comportamiento que pudieran existir entre diferentes subgrupos.

Las comparaciones se realizaron en base a dos parámetros de distinción: el sexo y la edad. Por tanto, la muestra se dividió en hombres y mujeres y en mayores o menores de 40 años (edad que supone diferencias visuales claras, así como un tamaño muestral similar para ambos grupos). Realizando estas divisiones se obtuvieron grupos de 16 hombres y 20 mujeres para el control frente a 20 hombres y 22 para el grupo de estudio. En la división por edad los grupos fueron de 11 jóvenes y 25 mayores en el control frente a 15 jóvenes y 27 mayores en el estudio.

Las comparaciones llevadas a cabo para cada variable son, por un lado, entre hombres del grupo control y hombres del grupo de estudio y el mismo caso para las mujeres. Igual tipo de comparación se llevó a cabo para mayores y menores de 40 años, comparando para cada uno de ellos los resultados del control frente al grupo de estudio. Por otro lado, se evaluaron las diferencias dentro de un mismo grupo (control o estudio) entre hombres y mujeres o entre mayores y menores de 40 años.

En el caso de la altura del menisco lagrimal, pese a no existir diferencias entre control y grupo de estudio ni en la totalidad de los grupos (Tabla 3) ni mediante las subdivisiones realizadas, existen diferencias significativas claras entre menores y mayores de 40 años para ambos ojos y tanto en el grupo control como en el de estudio (salvo en el ojo derecho del grupo de estudio donde el p-valor es de 0,0683, cercano a la significancia

estadística pero sin alcanzarla, siendo probable que con subgrupos de mayor tamaño muestral alcanzara la significancia estadística).

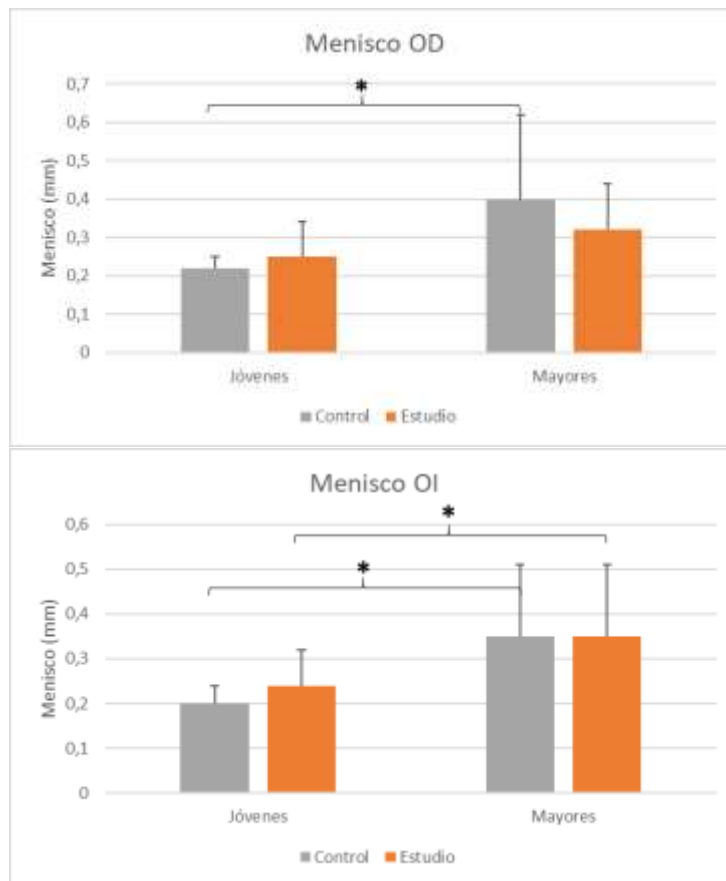
Las medias de estos grupos muestran la presencia de un mayor menisco lagrimal para los mayores de 40 años en ambos ojos para el grupo control y el grupo de estudio, oscilando estas medias entre 0,20 y 0,25 mm para los menores de 40 y entre 0,32 y 0,40 mm para los mayores.

Tabla 4: Resultados obtenidos en la variable menisco lagrimal para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo.

Menisco (mm)			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,40 ± 0,27	0,29 ± 0,12	0,1565
Estudio	0,27 ± 0,07	0,32 ± 0,14	0,1366
p-valor	0,0759	0,4835	

Menisco (mm)			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,36 ± 0,18	0,27 ± 0,11	0,0776
Estudio	0,30 ± 0,16	0,32 ± 0,14	0,6757
p-valor	0,3699	0,1601	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo por columnas y entre sexos dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.



Gráfica 1: Las gráficas muestran los resultados obtenidos para la variable de menisco lagrimal en ambos ojos, representando en diferentes áreas en el eje horizontal los resultados obtenidos por los grupos de jóvenes (izquierda) y mayores (derecha) y en columnas de color gris aquellas correspondientes al grupo control de cada edad y en naranja a su grupo de estudio.

### 7.2.2. Tiempo de rotura lagrimal

En lo referente al tiempo de rotura lagrimal, se obtuvieron dos valores diferentes para cada ojo de cada grupo por separado, tal y como se comenta en el apartado de muestra, material y métodos. En el primer tiempo de rotura lagrimal o BUT1 (del inglés Break-up Time 1), los valores máximos son iguales para todos los grupos, siendo de 24 segundos. Esto es debido a que en el diseño del instrumento se ha considerado como valor máximo ya que clínicamente los valores superiores provocan variaciones irrelevantes. Respecto a los valores mínimos destaca la amplia diferencia con respecto a los máximos, siendo los valores de 2,10 (en dos de los grupos), 2,23 y 2,49 segundos para los distintos grupos.

Al comparar las medias del primer tiempo de rotura lagrimal no existen diferencias significativas entre el grupo de estudio y el grupo control para ninguno de los dos ojos.

Para el ojo derecho existe una diferencia entre las medias de solo 0,08 segundos, lo que supone un p-valor de 0,9634, presentando comportamientos casi idénticos. Por otro lado, para el ojo izquierdo, la diferencia de las medias es de 1,94 segundos, lo que resulta en un p-valor de 0,2474.

Tabla 5: Resultados obtenidos en la variable de tiempo de rotura lagrimal BUT1 en segundos para el grupo control y el grupo de estudio.

Primer tiempo de rotura lagrimal (s)				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	24	2,23	11,07 ± 6,70	0,9634
Estudio	24	2,49	11,15 ± 6,60	

Primer tiempo de rotura lagrimal (s)				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	24	2,10	8,03 ± 6,00	0,2474
Estudio	24	2,10	9,97 ± 7,30	

En cuanto al tiempo de rotura lagrimal medio BUT2 (del inglés Break-Up Time 2), todos los máximos vuelven a ser de 24 segundos (por las mismas razones que en el caso del BUT1), mientras que el valor mínimo es de 2,29 segundos para el grupo control en el ojo izquierdo, siendo de 2,45, 3,40 y 3,49 para el resto de los grupos.

En este caso, comparando las medias, son muy similares para el ojo derecho, con una diferencia de solo 1,15 segundos entre los dos grupos (p-valor de 0,4885), mientras que la diferencia es mayor en el ojo izquierdo, llegando hasta 2,59 segundos, con un p-valor cercano a la significancia estadística (0,0997).

Tabla 6: Resultados obtenidos en la variable de tiempo de rotura lagrimal BUT2 en segundos para el grupo control y el grupo de estudio.

Tiempo de rotura lagrimal medio (s)				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	24	3,49	13,56 ± 6,80	0,4885
Estudio	24	3,40	14,71 ± 6,00	

Tiempo de rotura lagrimal medio (s)				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	24	2,29	10,88 ± 6,00	0,0997
Estudio	24	2,45	13,47 ± 6,50	

En el caso del tiempo de rotura lagrimal, se realizaron todas las comparaciones vistas para la variable anterior, sin diferencias estadísticamente significativas para ninguna de

ellas. Sin embargo, ante la contundencia de la mayoría de los p-valores para descartar diferencias en casi todos los casos, es digno de destacar el caso del BUT2 entre las mujeres, o lo que es lo mismo, su tiempo de rotura lagrimal medio. Al comparar cómo se comporta este parámetro entre las mujeres del grupo de control y las del grupo de estudio se encuentra un un p-valor de 0,1328 para el ojo derecho y 0,1298 para el ojo izquierdo.

Las medias de tiempo de rotura lagrimal medio (BUT2) para las mujeres del grupo de estudio fue de 14,93 segundos para el OD y 14,12 para el OI, frente a los 11,93 y 11,01 respectivamente para las mujeres del grupo control. Por tanto, se encuentra un tiempo de rotura más largo entre las mujeres tratadas que entre las del grupo de control.

Tabla 7: Resultados obtenidos en las variables de tiempo de rotura lagrimal (BUT1 y BUT2) para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Primer tiempo de rotura lagrimal (s)			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	12,99 ± 8,72	9,60 ± 4,35	0,2178
Estudio	11,29 ± 6,36	11,04 ± 6,93	0,9206
p-valor	0,5761	0,4742	

Primer tiempo de rotura lagrimal (s)			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	8,24 ± 6,83	7,84 ± 5,38	0,8530
Estudio	9,92 ± 8,25	10,03 ± 6,51	0,9683
p-valor	0,5381	0,2996	

Primer tiempo de rotura lagrimal (s)			
OD	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	12,90 ± 6,79	10,01 ± 6,59	0,2627
Estudio	11,06 ± 6,63	11,19 ± 6,72	0,9608
p-valor	0,5395	0,5835	

Primer tiempo de rotura lagrimal (s)			
OI	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	7,14 ± 4,73	8,43 ± 6,56	0,5816
Estudio	11,31 ± 7,44	9,21 ± 7,35	0,4381
p-valor	0,1418	0,7156	

Tiempo de rotura lagrimal medio (s)			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	15,68 ± 8,12	11,93 ± 5,31	0,1377
Estudio	14,43 ± 6,31	14,93 ± 6,01	0,8282
p-valor	0,666	0,1328	

Tiempo de rotura lagrimal medio (s)			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	10,74 ± 6,81	11,01 ± 5,32	0,9035
Estudio	12,85 ± 6,89	14,12 ± 6,17	0,5809
p-valor	0,3925	0,1298	

Tiempo de rotura lagrimal medio (s)			
OD	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	15,37 ± 6,13	12,51 ± 7,12	0,2756
Estudio	15,18 ± 4,40	14,48 ± 6,80	0,7721
p-valor	0,937	0,3814	

Tiempo de rotura lagrimal medio (s)			
OI	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	10,71 ± 5,08	10,96 ± 6,44	0,9135
Estudio	14,32 ± 6,38	12,98 ± 6,64	0,5751
p-valor	0,1634	0,3182	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.

### 7.2.3. Dinámica de la película lagrimal

La evaluación de la dinámica lagrimal (DIN) se transformó en una variable cualitativa puntuándose de manera ordinal del 1 al 4. En esta escala el 1 representa una película lagrimal homogénea, el 2 representa una película lagrimal entre normal a viscosa, el 3 una película viscosa, y por último el 4, una película lagrimal acuosa. La puntuación mínima para ambos grupos y ambos ojos es de 1, llegando ambos ojos en el grupo control a un máximo de 4.

No existen diferencias significativas entre ambos grupos ni para el ojo derecho, con un p-valor de 0,6939, ni para el ojo izquierdo, con un p-valor de 0,4683. Estos resultados

indican que la dinámica de la película lagrimal es similar tanto entre ambos ojos como entre el grupo control y el grupo de estudio.

La evaluación puede parecer muy subjetiva ya que el experto es el responsable de la calificación de la dinámica lagrimal, pero se ha comprobado que la disparidad en la valoración de cada sujeto ha sido prácticamente nula al repetir las pruebas o al realizarlas por un segundo evaluador. El hecho de que esta variable sea dinámica no permite exponer en los resultados de esta tesis doctoral imágenes que reflejen las distintas categorías evaluadas.

Tabla 8: Resultados obtenidos en la variable dinámica lagrimal para el grupo control y el grupo de estudio.

Dinámica de la película lagrimal			
OD	Max	Min	p-valor
Control	4	1	0,6939
Estudio	3	1	

Dinámica de la película lagrimal			
OI	Max	Min	p-valor
Control	4	1	0,4683
Estudio	3	1	

Al igual que al comparar la totalidad del grupo control con el grupo de estudio, las comparaciones parciales tanto entre grupos de hombres, mujeres, mayores o menores como las comparaciones entre hombres y mujeres o entre mayores y menores no ofrecen diferencias estadísticamente significativas. Esto se traduce en que la dinámica de la película lagrimal se comporta de manera similar en todos los grupos de sujetos evaluados, independientemente del sexo, de la edad o de la presencia o ausencia de tratamiento psiquiátrico.

Esto mismo se puede comprobar observando los datos de valores máximos, mínimos y medianas para cada uno de los grupos. En todos ellos el mínimo es de 1 (valor mínimo de la escala) y la mediana de 2, siendo únicamente variable el valor máximo, que oscila entre 2, 3 y 4 en función del grupo.

Tabla 9: Resultados obtenidos de la dinámica lagrimal para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Dinámica de la película lagrimal			
OD	Hombres (Min/Median/Max)	Mujeres (Min/Median/Max)	p-valor
Control	1,00/ 2,00/ 2,00	1,00/ 2,00/ 4,00	0,4150
Estudio	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 2,00/ 3,00	0,5034
p-valor	0,6654	0,8898	

Dinámica de la película lagrimal			
OI	Hombres (Min/Median/Max)	Mujeres (Min/Median/Max)	p-valor
Control	1,00/ 2,00/ 2,00	1,00/ 2,00/ 4,00	0,6991
Estudio	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 2,00/ 3,00	0,2445
p-valor	0,9066	0,4369	

Dinámica de la película lagrimal			
OD	Jóvenes (Min/Median/Max)	Mayores (Min/Median/Max)	p-valor
Control	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 2,00/ 4,00	0,7353
Estudio	1,00/ 2,00/ 2,00	1,00/ 2,00/ 3,00	0,4501
p-valor	0,9739	0,6488	

Dinámica de la película lagrimal			
OI	Jóvenes (Min/Median/Max)	Mayores (Min/Median/Max)	p-valor
Control	1,00/ 2,00/ 2,00	1,00/ 2,00/ 4,00	0,6906
Estudio	1,00/ 2,00/ 2,00	1,00/ 2,00/ 3,00	0,2018
p-valor	1	0,3799	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.

#### 7.2.4. Composición de la película lagrimal

Los resultados de la interferometría (INT), se categorizan del 1 al 4. El 1 significa que los lípidos están en equilibrio, siendo la situación ideal. La categoría 2 supone una gran abundancia de lípidos, mientras que la 3 indica un déficit suave de lípidos y la 4 un déficit importante de estos.

En el caso de esta variable los máximos son de 3 para ambos ojos y para ambos grupos (no existiendo, en ningún caso, un gran déficit de lípidos), así como los mínimos son de 1 para todos ellos (lo que supone composiciones lipídicas en equilibrio). Pese a tener los

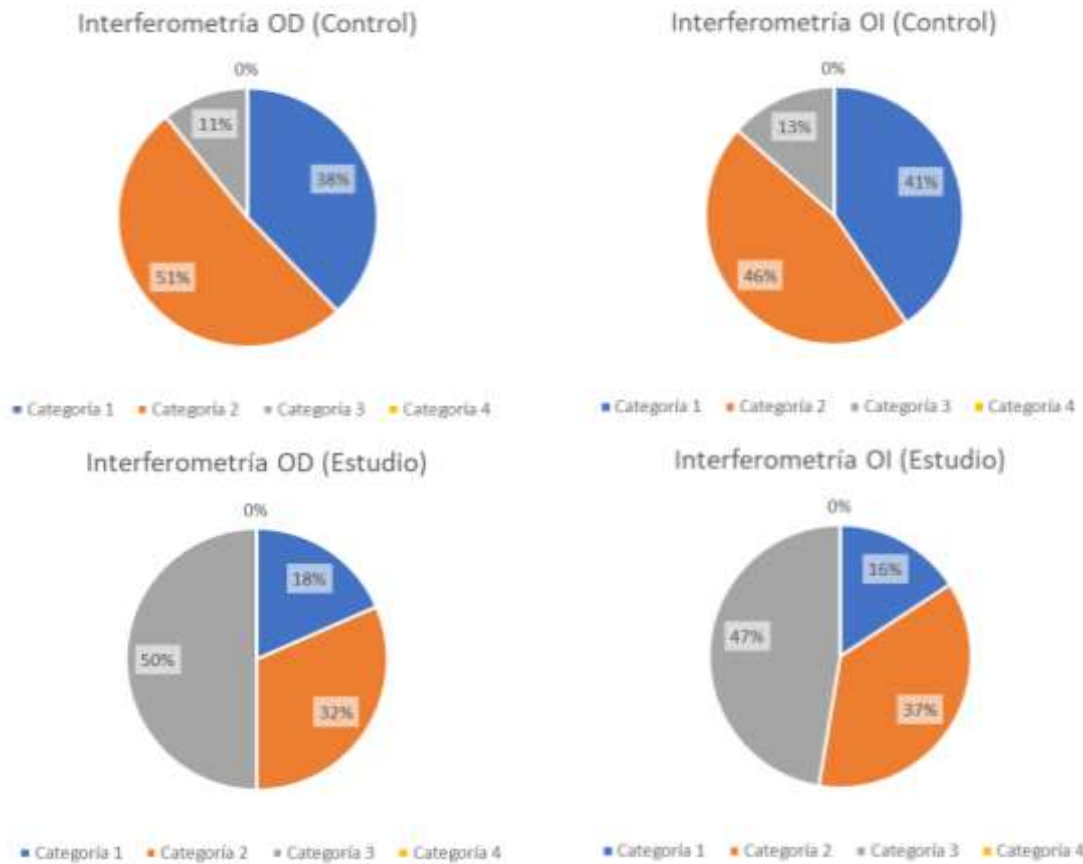
mismos máximos y mínimos, existen diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de estudio tanto en el ojo derecho como en el ojo izquierdo, con p-valores de 0,0015 y 0,0016 respectivamente.

Tabla 10: Resultados obtenidos en la variable interferometría para el grupo control y el grupo de estudio y p-valor obtenido para la comparación entre ambos.

Interferometría			
OD	Max	Min	p-valor
Control	3	1	0,0015
Estudio	3	1	

Interferometría			
OI	Max	Min	p-valor
Control	3	1	0,0016
Estudio	3	1	

Para mejor entendimiento de estos resultados se realiza una comparación de los porcentajes de sujetos que presentan cada una de las categorías establecidas de composición lagrimal en cada uno de los grupos por separado (control y estudio).



Gráfica 2: Las gráficas muestran los resultados obtenidos para la variable de Interferometría en ambos ojos y ambos grupos por separado. Cada color representa una de las categorías posibles de composición lagrimal, siendo el azul la categoría 1 (lípidos en equilibrio), el naranja la categoría 2 (gran abundancia de lípidos), gris la categoría 3 (déficit suave de lípidos) y amarillo la categoría 4 (déficit importante de lípidos).

En estas gráficas se observa lo que muestran las diferencias estadísticamente significativas anteriormente presentadas. Siendo similares los resultados obtenidos entre ojos, los porcentajes son totalmente diferentes entre el grupo de control y el grupo de estudio.

Mientras que entre el grupo de control predomina la categoría 2 (gran abundancia de lípidos) con un 51% para el ojo derecho y un 46% para el izquierdo, existe una gran presencia de individuos con los lípidos en equilibrio (categoría 1) con 38 y 41% respectivamente, mientras que la categoría 3 (déficit suave de lípidos) se limita a un 11 y un 13%.

Por otro lado, en el grupo de estudio, la categoría 3, antes minoritaria, supone ahora un 50% para el ojo derecho y un 47% para el izquierdo. La categoría 2 se ve reducida a un

32 y un 37%, mientras que la categoría 1, frecuente en el grupo de control se limita a un 18 y un 16% de normalidad entre el grupo de estudio.

Pasando al análisis desglosado por subgrupos, éste ofrece resultados diversos. A la hora de comparar subgrupos de control y estudio se encuentran diferencias estadísticamente significativas para ambos ojos tanto en hombres como en mujeres, así como en mayores. El único grupo que no presenta diferencias entre control y estudio es el de los menores de 40 años, lo que puede estar relacionado con un tiempo más corto de tratamiento farmacológico. Por otro lado, no se muestran diferencias entre los distintos sujetos (hombres/mujeres o mayores/menores) dentro de un mismo grupo (control o estudio).

Analizando los valores máximos y mínimos se comprueba que, a pesar de las diferencias previamente mencionadas, los máximos y mínimos son iguales para todos los grupos (3 y 1 respectivamente), no alcanzándose en ninguno de los casos una categoría 4 (déficit severo de lípidos). Sin embargo, observando la mediana, todos los grupos control presentan un valor de 2, mientras que algunos de los grupos de estudio alcanzan la categoría 3 (déficit leve de lípidos). Esto, unido a las diferencias estadísticamente significativas entre control y estudio en la mayoría de los grupos, podría indicar que el grupo de estudio tiene una mayor tendencia hacia el déficit de lípidos que hacia la abundancia de estos.

Tabla 11: Resultados obtenidos en la variable interferometría para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Interferometría			
OD	Hombres (Min/Median/Max)	Mujeres (Min/Median/Max)	p-valor
Control	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 2,00/ 3,00	0,7397
Estudio	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 3,00/ 3,00	0,7721
p-valor	<b>0,0358</b>	<b>0,0194</b>	

Interferometría			
OI	Hombres (Min/Median/Max)	Mujeres (Min/Median/Max)	p-valor
Control	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 2,00/ 3,00	0,8091
Estudio	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 3,00/ 3,00	0,4749
p-valor	<b>0,0380</b>	<b>0,0140</b>	

Interferometría			
OD	Jóvenes (Min/Median/Max)	Mayores (Min/Median/Max)	p-valor
Control	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 2,00/ 3,00	0,1420
Estudio	1,00/ 3,00/ 3,00	1,00/ 2,00/ 3,00	0,1479
p-valor	<b>0,0960</b>	<b>0,0065</b>	

Interferometría			
OI	Jóvenes (Min/Median/Max)	Mayores (Min/Median/Max)	p-valor
Control	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 2,00/ 3,00	0,1473
Estudio	1,00/ 3,00/ 3,00	1,00/ 2,00/ 3,00	0,2979
p-valor	<b>0,1554</b>	<b>0,0041</b>	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.

### 7.2.5. Meibografía

Otra de las medidas realizadas, la meibografía (MEIBO) se evaluó con la finalidad de descartar daños importantes en las glándulas de Meibomio en cualquiera de los dos grupos, realizando una categorización del 0 al 3 donde el 0 indica que no existe desaparición de las glándulas de Meibomio, el 1, una desaparición menor al 33%, el 2 de hasta un 67%, y el 3 de más de un 67%.

En este caso el mínimo de todos los grupos fue de 0, o lo que es lo mismo, sin pérdida, y el máximo de 2 en algunos sujetos del grupo de estudio en ambos ojos, no existiendo pérdidas severas (3) en ninguno de los sujetos.

Pese a la diferencia de máximos entre ambos grupos, no existen diferencias significativas entre el control y el grupo de estudio, con p-valores de 0,7192 para el ojo derecho y 0,7029 para el izquierdo, por lo que las condiciones de las glándulas de Meibomio fueron similares para ambos grupos.

Tabla 12: Resultados obtenidos en la variable meibografía para el grupo control y el grupo de estudio.

Meibografía			
OD	Max	Min	p-valor
Control	1	0	0,7192
Estudio	2	0	

Meibografía			
OI	Max	Min	p-valor
Control	1	0	0,7029
Estudio	2	0	

Tal y como sucede con los grupos totales, para la meibografía no existen diferencias comparando por separado hombres (donde los resultados son idénticos y el p-valor es de 1), mujeres, mayores de 40 o menores de 40 entre ellos o entre grupo de control y grupo de estudio. Esto significa que la condición de las glándulas de Meibomio fue relativamente buena y similar para todos los participantes en el estudio independientemente de sexo, edad y tratamiento.

Pasando al análisis de los valores pormenorizados de los grupos es de destacar que tanto el mínimo como la mediana en todos los grupos fue de 0, lo que indica que la mayoría de los individuos no presentaban pérdida de ningún tipo en las glándulas de Meibomio. Sólo existieron diferencias entre grupos para el valor máximo, oscilante entre 0 y 2. Aunque no existe posibilidad estadística, con los presentes datos, para afirmar una relación directa, es digno de destacar que los 4 grupos que presentan un valor máximo de 2 (la mayor desaparición de glándulas de Meibomio detectada en el estudio) son sujetos pertenecientes al grupo de estudio y por tanto en tratamiento psiquiátrico. Además, la única comparación que presentó un p-valor cercano a la significancia

estadística (0,0581) es entre jóvenes y mayores del grupo de estudio para el OI, lo que lleva a pensar que un tratamiento prolongado podría estar relacionado con un mayor deterioro de las glándulas de Meibomio.

Tabla 13: Resultados obtenidos en la meibografía para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Meibografía			
OD	Hombres (Min/Median/Max)	Mujeres (Min/Median/Max)	p-valor
Control	0,00/ 0,00/ 1,00	0,00/ 0,00/ 1,00	0,4780
Estudio	0,00/ 0,00/ 2,00	0,00/ 0,00/ 1,00	0,8459
p-valor	1	0,6135	

Meibografía			
OI	Hombres (Min/Median/Max)	Mujeres (Min/Median/Max)	p-valor
Control	0,00/ 0,00/ 1,00	0,00/ 0,00/ 1,00	0,8391
Estudio	0,00/ 0,00/ 2,00	0,00/ 0,00/ 1,00	0,8136
p-valor	1	0,6135	

Meibografía			
OD	Jóvenes (Min/Median/Max)	Mayores (Min/Median/Max)	p-valor
Control	0,00/ 0,00/ 1,00	0,00/ 0,00/ 1,00	0,6092
Estudio	0,00/ 0,00/ 0,00	0,00/ 0,00/ 2,00	0,0581
p-valor	0,3261	0,3767	

Meibografía			
OI	Jóvenes (Min/Median/Max)	Mayores (Min/Median/Max)	p-valor
Control	0,00/ 0,00/ 0,00	0,00/ 0,00/ 1,00	0,1838
Estudio	0,00/ 0,00/ 1,00	0,00/ 0,00/ 2,00	0,4317
p-valor	0,4116	0,8615	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) por filas.

### 7.2.6. Frecuencia de parpadeo

En la frecuencia de parpadeo (FPAR) existe una gran variabilidad entre individuos, siendo el mayor de los máximos de 94 parpadeos por minuto en el grupo de control para el ojo derecho, y mínimos de 4 parpadeos en tres de los cuatro datos (ambos ojos de ambos

grupos). Entre mínimos existe una menor variabilidad, la cual se encuentra entre 4 y 10 parpadeos, mientras que los máximos varían entre 78 y 94 parpadeos por minuto.

Las medias, por otro lado, son muy similares para los dos ojos en ambos grupos. A la hora de comparar el grupo de control con el grupo de estudio no se encuentran diferencias estadísticamente significativas para el ojo derecho (p-valor de 0,7381) ni para el ojo izquierdo (p-valor 0,8943).

Tabla 14: Resultados obtenidos en la variable frecuencia de parpadeo para el grupo control y el grupo de estudio.

Frecuencia de parpadeo (parpadeo/min)				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	94	4	33,21 ± 19,70	0,7381
Estudio	80	4	34,84 ± 19,30	

Frecuencia de parpadeo (parpadeo/min)				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	78	10	34,00 ± 18,10	0,8943
Estudio	78	4	33,37 ± 19,60	

Analizando los valores en función de la edad y el sexo continúan sin existir diferencias estadísticamente significativas entre control y grupo de estudio. Sin embargo, existen diferencias significativas entre los jóvenes (menores de 40 años) y los mayores para el grupo control en el OI (p-valor 0,0419) y cerca de la significancia estadística para el OD (p-valor 0,0623). Esto no ocurre de igual manera con el grupo de estudio, donde los p-valor son de 0,4974 y 0,1374 para el OD y el OI respectivamente.

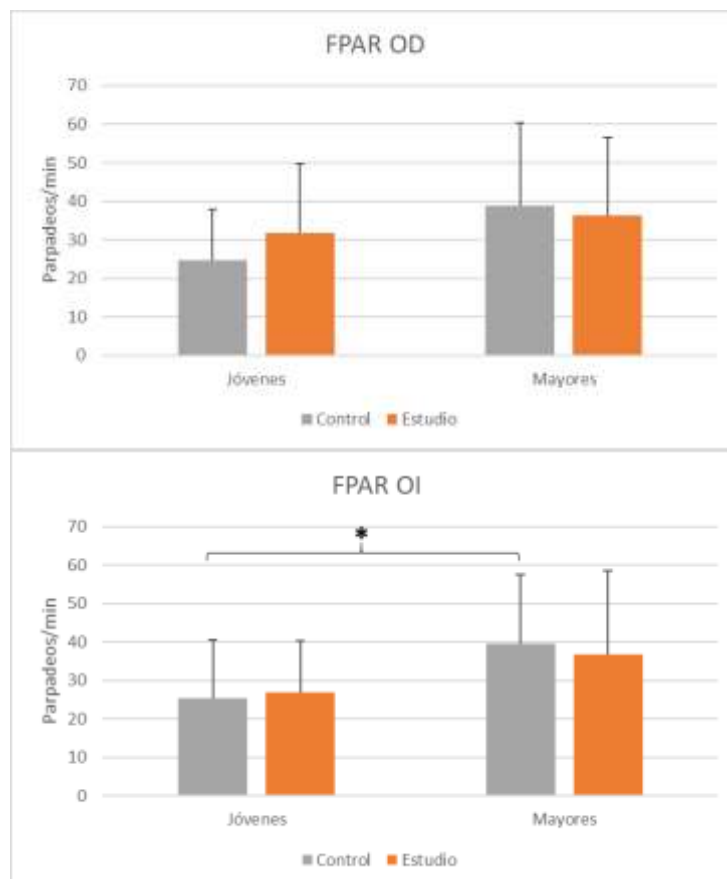
Observando las medias de estos grupos dichas diferencias se hacen patentes, puesto que para el grupo control las medias de los jóvenes son de 24,64 y 25,45 parpadeos para el OD y OI respectivamente, frente a los 38,76 y 39,53 de los mayores. Por su parte, en el grupo de estudio estas medias son de 31,85 y 26,77 para los jóvenes frente a 36,40 y 36,80 de los mayores, lo que supone medias mayores entre los jóvenes e inferiores entre los mayores, reduciendo notablemente las diferencias.

Tabla 15: Resultados obtenidos en la variable frecuencia de parpadeo para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo.

Frecuencia de parpadeo (parpadeo/min)			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	27,10 ± 16,17	36,61 ± 21,05	0,2273
Estudio	33,18 ± 19,69	36,19 ± 19,34	0,6384
p-valor	0,4176	0,9485	

Frecuencia de parpadeo (parpadeo/min)			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	26,40 ± 13,62	38,22 ± 19,19	0,0981
Estudio	28,94 ± 17,76	36,95 ± 20,77	0,2159
p-valor	0,7006	0,8449	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo por columnas y entre sexos dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.



Gráfica 3: Las gráficas muestran los resultados obtenidos para la variable de frecuencia de parpadeo en ambos ojos, representando en diferentes áreas en el eje horizontal los resultados obtenidos por los grupos de jóvenes (izquierda) y mayores (derecha) y en columnas de color gris aquellas correspondientes al grupo control de cada edad y en naranja a su grupo de estudio.

### 7.2.7. Cuestionario OSDI

Los resultados referentes al cuestionario OSDI se dividen en dos partes. La primera es una variable ordinal con valores del 1 al 4 donde el 1 es “no ojo seco”, el 2 “ojo seco suave”, el 3 “ojo seco moderado” y, por último, el 4, “ojo seco grave”.

En este caso existen sujetos con todas las puntuaciones posibles, del 1 al 4, tanto en el grupo de control como en el grupo de estudio. A pesar de la disparidad de estas puntuaciones no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, obteniéndose un p-valor de 0,826.

Por otro lado, analizando la segunda variable (OSDI2) que incluye la puntuación completa obtenida por los sujetos en el test sin categorizarla en grupos, el valor mínimo para ambos grupos es de 0 y el valor máximo obtenido es de 77 para el grupo de estudio frente a 60 del control. Las medias son de 16,86 y 24,67 respectivamente, suponiendo una sintomatología mayor en el grupo de estudio. En este caso, pese a no alcanzar la significancia estadística, las diferencias entre grupos dan lugar a un p-valor de 0,0764.

Tabla 16: Resultados obtenidos en las variables del cuestionario OSDI (OSDI1 y OSDI2) para el grupo control y el grupo de estudio.

OSDI 1			
	Max	Min	p-valor
Control	4	1	0,826
Estudio	4	1	

OSDI 2				
	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	60	0	16,86 ± 15,00	0,0764
Estudio	77	0	24,67 ± 22,00	

Analizando los valores de los subgrupos divididos por edad y sexo es destacable un p-valor de 0,0983 a la hora de comparar la escala categorizada del OSDI (OSDI1) entre hombres y mujeres para el grupo de estudio. Pese a no alcanzar la significancia estadística, este aparente indicio de diferencias se corresponde con lo que ocurre con el OSDI2, donde se reflejan los valores totales obtenidos para el test.

En el caso del OSDI2, comparando nuevamente hombres y mujeres existen claras diferencias (p-valor 0,0062) en el grupo de estudio, estando muy cerca de ocurrir lo mismo para el grupo de control (p-valor 0,0561). En ambos casos las medias son

superiores para las mujeres, con una diferencia de puntuación de 8,97 para el grupo control y de 18,27 para el grupo de estudio. Esto parece reflejar una mayor tendencia a expresar mayor sintomatología de sequedad ocular por parte de las mujeres, ocurriendo de manera aún más clara en el grupo tratado farmacológicamente. Esto se ve reforzado por el hecho de que la comparación directa entre las mujeres del control y las del estudio, sin presentar diferencias estadísticamente significativas, obtiene un p-valor de 0,0748, por lo que probablemente con una muestra mayor se comprobarían estadísticamente las tendencias observadas.

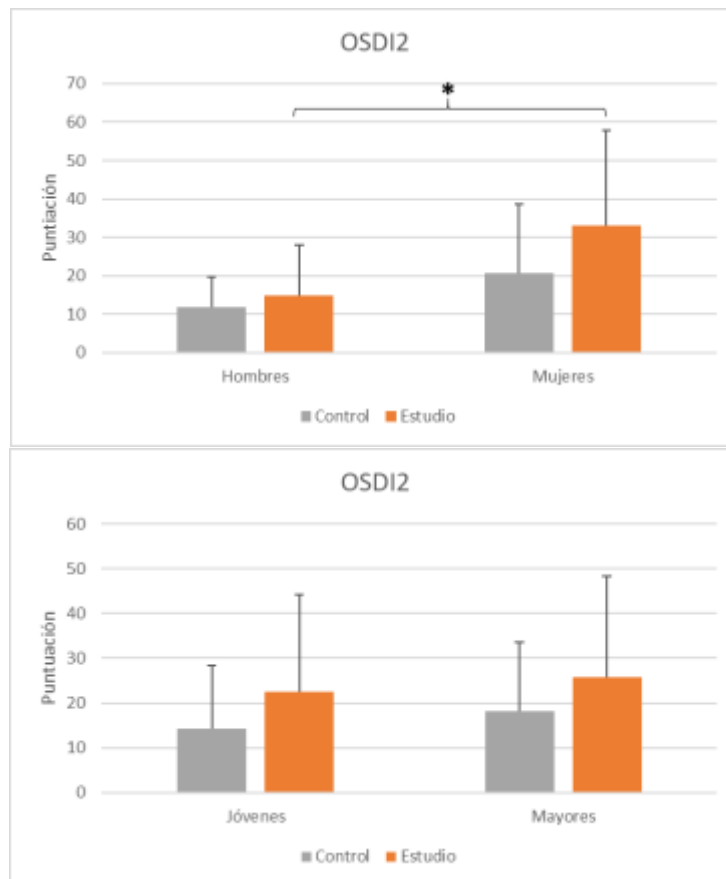
En cuanto a las comparaciones en función de la edad no se encuentran diferencias destacables ni al comparar jóvenes frente a mayores de un mismo grupo ni al realizar comparaciones por grupos para cada segmento de edad, por lo que no parece un factor determinante en este caso.

Tabla 17: Resultados obtenidos en la variable OSDI1 para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

OSDI 1			
	Hombres (Min/Median/Max)	Mujeres (Min/Median/Max)	p-valor
Control	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 3,00/ 4,00	0,1414
Estudio	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 3,00/ 4,00	0,0983
p-valor	0,8525	0,5659	

OSDI 1			
	Jóvenes (Min/Median/Max)	Mayores (Min/Median/Max)	p-valor
Control	1,00/ 2,00/ 3,00	1,00/ 2,00/ 4,00	0,1095
Estudio	1,00/ 2,00/ 4,00	1,00/ 3,00/ 4,00	0,7974
p-valor	0,5309	0,8911	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.



Gráfica 4: Las gráficas muestran los resultados obtenidos para la variable de OSDI2, representando en diferentes áreas en el eje horizontal los resultados obtenidos por los grupos de hombres y mujeres en la primera gráfica o jóvenes y mayores en la segunda. En columnas de color gris el grupo control de cada edad y sexo y en naranja los grupos de estudio.

### 7.2.8. Enrojecimiento ocular

Se recuerda que, tal y como se presentó en el apartado de metodología, las variables de enrojecimiento se miden en función del porcentaje del área ocupada por vasos sanguíneos, siendo la puntuación reflejada equivalente a porcentajes (multiplicando los valores por 10).

El enrojecimiento ocular se divide en diferentes variables. La primera de ellas, el enrojecimiento bulbar nasal (EBN) presenta unos máximos variables entre 1,8 y 2,6, mientras que los mínimos son más similares, presentando variación solo entre 0,3 y 0,6.

Comparando las medias del ojo derecho los resultados son similares, con una variación de 0,01 entre grupos. Sin embargo, en el ojo izquierdo, las variaciones llegan hasta 0,25. Esto supone que no existen diferencias significativas para el ojo derecho (p-valor de 0,9455) pero sí para el ojo izquierdo, con un p-valor de 0,0242.

Tabla 18: Resultados obtenidos en la variable enrojecimiento bulbar nasal (EBN) para el grupo control y el grupo de estudio.

Enrojecimiento Bulbar Nasal				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	1,8	0,5	1,18 ± 0,30	0,9455
Estudio	2,2	0,4	1,19 ± 0,40	

Enrojecimiento Bulbar Nasal				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	2,4	0,6	1,20 ± 0,50	0,0242
Estudio	2,6	0,3	0,95 ± 0,40	

Para el enrojecimiento bulbar temporal (EBT) los máximos varían desde 1,3 hasta 2,8, con unos mínimos más constantes entre 0,3 y 0,5. En cuanto a las diferencias de medias entre grupos vuelven a aparecer diferencias de comportamiento entre los ojos. En este caso es el ojo derecho el que presenta una diferencia mayor entre sus medias, llegando hasta 0,85, lo que estadísticamente supone una diferencia significativa con un p-valor de 0,0194. Por otro lado, el ojo izquierdo es el que presenta una menor diferencia (0,5) con un p-valor de 0,2684.

Tabla 19: Resultados obtenidos en la variable enrojecimiento bulbar temporal (EBT) para el grupo control y el grupo de estudio.

Enrojecimiento Bulbar Temporal				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	2,8	0,5	1,21 ± 0,50	0,0194
Estudio	2,3	0,4	0,36 ± 0,40	

Enrojecimiento Bulbar Temporal				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	1,7	0,5	1,61 ± 2,80	0,2684
Estudio	1,3	0,3	1,10 ± 0,40	

El tercer valor de enrojecimiento bulbar es el general, que supone una combinación de los anteriores. Tanto los máximos como los mínimos presentados en las tablas son similares para todos los grupos, mientras que en las medias existen diferencias de 0,13 para el ojo derecho y 0,12 para el izquierdo. Estas diferencias no alcanzan la significancia estadística, pero con p-valores de 0,1360 (ojo derecho) y 0,1564 (ojo izquierdo) están relativamente próximos a ésta debido a las diferencias encontradas en las distintas áreas.

Tabla 20: Resultados obtenidos en la variable enrojecimiento bulbar general (EB) para el grupo control y el grupo de estudio.

Enrojecimiento Bulbar				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	1,9	0,5	1,19 ± 0,40	0,1360
Estudio	2,3	0,4	1,06 ± 0,40	

Enrojecimiento Bulbar				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	2	0,5	1,13 ± 0,40	0,1564
Estudio	2,1	0,3	1,01 ± 0,40	

Pasando al enrojecimiento limbar, este se subdivide nuevamente en nasal (ELN) y temporal (ELT).

El enrojecimiento limbar nasal presenta máximos variables en 0,4 entre ojos y grupos y mínimos que sólo se llegan a diferenciar en 0,1. En cuanto a las medias, son prácticamente idénticas para el ojo derecho, con una diferencia de 0,01 entre grupos. Con esta comparación es de esperar un p-valor alto, que en este caso es de 0,9055. Sin embargo, para el ojo izquierdo, la diferencia llega hasta 0,16, lo que, en este caso, supone una diferencia estadísticamente significativa con un p-valor de 0,0373.

Tabla 21: Resultados obtenidos en la variable enrojecimiento limbar nasal (ELN) para el grupo control y el grupo de estudio.

Enrojecimiento Limbar Nasal				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	1,5	0,1	0,82 ± 0,30	0,9055
Estudio	1,8	0,2	0,81 ± 0,30	

Enrojecimiento Limbar Nasal				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	1,7	0,2	0,75 ± 0,30	0,0373
Estudio	1,4	0,2	0,59 ± 0,30	

Pasando al enrojecimiento limbar temporal ocurre lo contrario que en el área nasal. Teniendo unos máximos más variables con diferencias de hasta 0,6 y mínimos nuevamente similares entre ellos, las diferencias de las medias se concentran en este caso en el ojo derecho. Las medias del ojo izquierdo son idénticas, con un p-valor para la comparación entre grupos de 0,9576, mientras que en el ojo derecho la diferencia es de 0,21, lo que supone un p-valor de 0,0123.

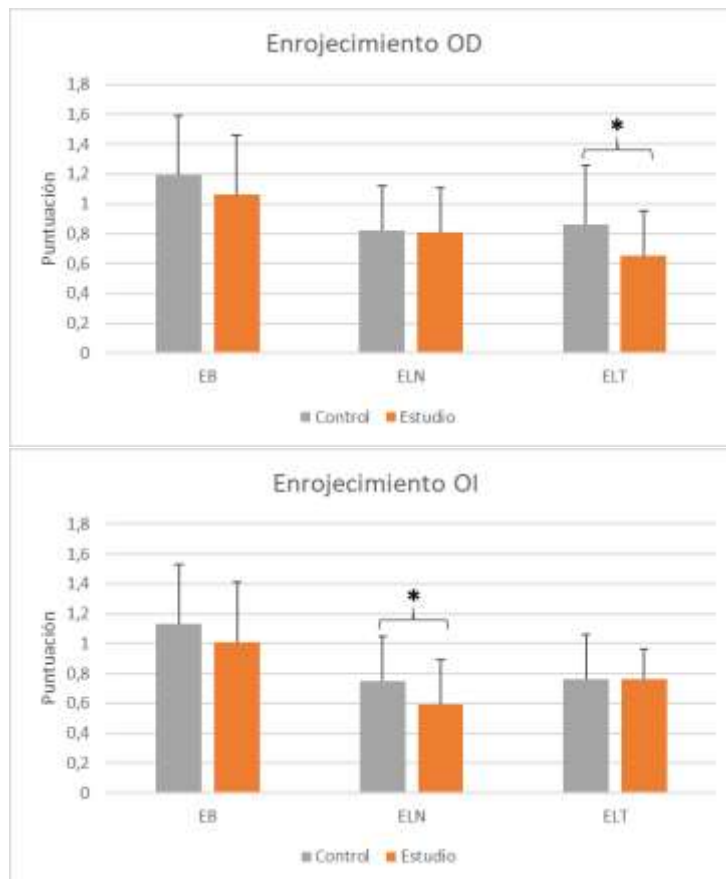
Estos valores muestran un caso similar al del enrojecimiento bulbar, donde las diferencias se concentran en el lado temporal para el ojo derecho y en el lado nasal para el ojo izquierdo. Esto de nuevo es indicativo de que el enrojecimiento en general no se comporta de la misma manera en los sujetos de control que en los sujetos pertenecientes al grupo de estudio, siendo interesante valorar si con una muestra mayor aparecerían diferencias en las áreas en las que no se han evidenciado con la presente muestra.

Tabla 22: Resultados obtenidos en la variable enrojecimiento limbar temporal (ELT) para el grupo control y el grupo de estudio.

Enrojecimiento Limbar Temporal				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	1,9	0,1	0,86 ± 0,40	0,0123
Estudio	1,4	0,2	0,65 ± 0,30	

Enrojecimiento Limbar Temporal				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	1,5	0,1	0,76 ± 0,30	0,9576
Estudio	1,3	0,2	0,76 ± 0,20	

A modo de visión general se presenta una gráfica con el enrojecimiento bulbar general y el enrojecimiento limbar tanto nasal como temporal para ilustrar la tendencia general, aunque no siempre respaldada por una significancia estadística debido en ocasiones a las diferencias entre ojos, hacia un mayor enrojecimiento en el grupo de control. Esta diferencia es significativa, como se presentó anteriormente, en el enrojecimiento limbar temporal del ojo derecho y en el nasal del izquierdo.



Gráfica 5: Se presentan los resultados de enrojecimiento obtenidos para las variables EB, ELN y ELT, representadas en el eje horizontal en ambos ojos, mostrándose en color gris las columnas correspondientes con el grupo de control y en naranja las referentes al grupo de estudio.

A continuación, se analizan las diferencias de cada una de las variables relacionadas con el enrojecimiento ocular por grupos de sexo y edad.

En primer lugar, para el enrojecimiento bulbar nasal, el ojo derecho, que no presentaba diferencias estadísticamente significativas entre la totalidad de los grupos de control y estudio, tampoco las presenta al dividirlos entre hombres y mujeres. Los valores medios son similares tanto entre grupos de un mismo sexo como entre sexos de un mismo grupo, oscilando las medias entre 1,12 y 1,26. Por otro lado, el ojo izquierdo presenta diferencias estadísticamente significativas entre los hombres del control y del estudio, tal y como ocurría con la totalidad de la muestra, existiendo una diferencia de 0,35 entre sus medias y un p-valor de 0,0465 para su comparación, presentando mayor enrojecimiento los sujetos del grupo control. En el caso de las mujeres no existen diferencias estadísticamente significativas entre control y estudio. También existen diferencias significativas entre hombres y mujeres del control para el ojo izquierdo (p-

valor 0,0281) pero no en el grupo de estudio, debido al menor enrojecimiento de los hombres de este grupo que iguala sus valores a los de las mujeres.

Al comparar en función del grupo de edad, tanto el ojo derecho como el ojo izquierdo presentan diferencias estadísticamente significativas entre jóvenes y mayores del grupo control (p-valor de 0,0001 y 0,0014 respectivamente) pero no del grupo de estudio, presentando aun así valores superiores de enrojecimiento todos los grupos de mayores.

Por otro lado, al igual que ocurría con los hombres en el ojo izquierdo, en el caso de los grupos de edad son los mayores los que presentan diferencias estadísticamente significativas entre grupo de control y estudio, siendo la media de los primeros superior en 0,33.

En resumen, las principales diferencias en lo referente al EBN se concentran en el ojo izquierdo y suponen un enrojecimiento mayor en el grupo de control en su totalidad, especialmente en los hombres y sujetos más mayores.

Tabla 23: Resultados obtenidos en la variable enrojecimiento bulbar nasal para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Enrojecimiento Bulbar Nasal			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	1,26 ± 0,37	1,12 ± 0,32	0,2131
Estudio	1,24 ± 0,46	1,14 ± 0,42	0,4929
p-valor	0,8847	0,8129	

Enrojecimiento Bulbar Nasal			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	1,39 ± 0,47	1,03 ± 0,42	0,0281
Estudio	1,04 ± 0,50	0,89 ± 0,34	0,2783
p-valor	0,0465	0,2334	

Enrojecimiento Bulbar Nasal			
OD	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,86 ± 0,33	1,32 ± 0,26	0,0001
Estudio	1,06 ± 0,46	1,25 ± 0,41	0,2013
p-valor	0,2436	0,4895	

Enrojecimiento Bulbar Nasal			
OI	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,88 ± 0,25	1,33 ± 0,49	0,0014
Estudio	0,85 ± 0,40	1,00 ± 0,43	0,2994
p-valor	0,8578	0,0158	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.

En el caso del enrojecimiento bulbar temporal, como ya ocurría en los grupos totales, sucede lo contrario al nasal. Las diferencias se encuentran en el ojo derecho y en este caso entre las mujeres, cuya media en el grupo de estudio es inferior en 0,26 (aunque sin alcanzar la significancia estadística con un p-valor de 0,0537). En cuanto a las comparaciones directas entre sexos no existen en ninguno de los grupos de ambos ojos. Sin embargo, la media de las mujeres es 0,22 puntos más baja que la de los hombres, diferencia que es consistente con el hecho de que sólo las mujeres presenten un enrojecimiento sensiblemente más bajo en el grupo de estudio.

Pasando al análisis por edad, al igual que en el enrojecimiento bulbar nasal, son los mayores los que presentan diferencias entre control y grupo de estudio, con un enrojecimiento mayor en 0,30 puntos en los controles del ojo derecho.

Por otro lado, en el aspecto de comparaciones directas entre grupos de edad las diferencias se encuentran en el ojo izquierdo, donde tanto el grupo control como el grupo de estudio presentan medias notablemente inferiores de enrojecimiento en los jóvenes que, en los mayores, superiores en 0,49 para el control y 0,25 para el estudio.

Una vez más, por tanto, las diferencias entre control y estudio se concentran en un solo ojo (izquierdo en este caso), presentándose tanto para los grupos completos como para los subgrupos de mujeres y mayores.

Tabla 24: Resultados obtenidos en la variable enrojecimiento bulbar temporal para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Enrojecimiento Bulbar Temporal			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	1,33 ± 0,49	1,12 ± 0,51	0,2300
Estudio	1,08 ± 0,49	0,86 ± 0,30	0,1249
p-valor	0,1543	0,0537	

Enrojecimiento Bulbar Temporal			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	1,25 ± 0,41	1,07 ± 0,39	0,2083
Estudio	1,11 ± 0,40	1,10 ± 0,35	0,9616
p-valor	0,3327	0,7806	

Enrojecimiento Bulbar Temporal			
OD	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	1,00 ± 0,65	1,30 ± 0,40	0,1764
Estudio	0,88 ± 0,48	1,00 ± 0,36	0,3808
p-valor	0,6018	0,0071	

Enrojecimiento Bulbar Temporal			
OI	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,81 ± 0,27	1,30 ± 0,36	0,0007
Estudio	0,94 ± 0,38	1,19 ± 0,33	0,0448
p-valor	0,3785	0,2918	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.

El enrojecimiento bulbar total, influenciado por los dos anteriores, donde las diferencias se concentraban principalmente en un ojo diferente para cada una, se encuentran diferencias suavizadas en lo que se refiere a la comparativa por sexos. Sólo presenta diferencias cercanas a la significancia estadística la comparación entre hombres y mujeres del grupo control en el ojo izquierdo. En esta comparación las mujeres

muestran una media de enrojecimiento inferior en 0,23 puntos con un p-valor de 0,0601.

En lo que se refiere a la comparación por grupos de edad, de nuevo es el grupo control el que presenta diferencias estadísticamente significativas entre jóvenes y mayores para ambos ojos, obteniendo un enrojecimiento superior en los mayores por 0,36 puntos en el ojo derecho y por 0,46 en el izquierdo. Existiendo también diferencias importantes entre el grupo control y el de estudio para ambos ojos en el grupo de mayores, siendo superior el enrojecimiento en el grupo control con p-valores de 0,0300 para el ojo derecho y 0,0498 para el izquierdo.

Tabla 25: Resultados obtenidos en la variable enrojecimiento bulbar general para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Enrojecimiento Bulbar			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	1,29 ± 0,38	1,12 ± 0,34	0,1630
Estudio	1,14 ± 0,45	1,00 ± 0,35	0,2840
p-valor	0,3030	0,2730	

Enrojecimiento Bulbar			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	1,26 ± 0,35	1,03 ± 0,33	0,0601
Estudio	1,07 ± 0,42	0,96 ± 0,34	0,3657
p-valor	0,1791	0,5203	

Enrojecimiento Bulbar			
OD	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,94 ± 0,42	1,30 ± 0,28	0,0039
Estudio	0,97 ± 0,48	1,10 ± 0,35	0,3259
p-valor	0,8607	0,0300	

Enrojecimiento Bulbar			
OI	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,81 ± 0,25	1,27 ± 0,30	0,0002
Estudio	0,87 ± 0,39	1,08 ± 0,36	0,1044
p-valor	0,6785	0,0498	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.

Pasando al enrojecimiento limbar nasal, se trata de un caso similar al del enrojecimiento bulbar nasal. Al igual que en éste, las diferencias de los grupos totales y parciales entre control y estudio se concentran en el ojo izquierdo.

Comenzando por la comparación por sexos, el ojo izquierdo presenta diferencias cercanas a la significancia estadística (p-valor 0,0552) entre el grupo control y el de estudio para hombres, siendo la media del control superior en 0,24 puntos. Dentro del grupo control también existen diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, siendo la media de enrojecimiento superior en 0,24 para los hombres.

En cuanto al análisis por edad, el ojo derecho no presenta diferencias entre control y estudio para ninguno de los dos grupos de edad, cosa que sí ocurre en el ojo izquierdo para los mayores, donde el grupo control tiene 0,23 puntos más de enrojecimiento. En lo referente a las diferencias directas entre jóvenes y mayores ambos ojos presentan mayor enrojecimiento medio en los mayores que en los jóvenes para el grupo de control, con p-valores de 0,0001 para el ojo derecho y 0,0006 para el izquierdo.

Tabla 26: Resultados obtenidos en la variable enrojecimiento limbar nasal para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Enrojecimiento Limbar Nasal			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,87 ± 0,33	0,79 ± 0,27	0,4110
Estudio	0,84 ± 0,33	0,80 ± 0,37	0,7324
p-valor	0,7735	0,9213	

Enrojecimiento Limbar Nasal			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,88 ± 0,37	0,64 ± 0,27	0,0453
Estudio	0,64 ± 0,29	0,56 ± 0,25	0,3436
p-valor	0,0552	0,2944	

Enrojecimiento Limbar Nasal			
OD	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,54 ± 0,28	0,95 ± 0,21	0,0001
Estudio	0,69 ± 0,34	0,88 ± 0,35	0,1286
p-valor	0,2367	0,3814	

Enrojecimiento Limbar Nasal			
OI	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,47 ± 0,18	0,87 ± 0,31	0,0006
Estudio	0,51 ± 0,26	0,64 ± 0,27	0,1514
p-valor	0,6981	0,0080	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.

El último de los valores de enrojecimiento, el enrojecimiento limbar nasal, se comporta de manera similar al enrojecimiento bulbar nasal.

Pese a no existir diferencias significativas entre hombres y mujeres para ninguno de los grupos, existen diferencias destacables entre el grupo control y el de estudio de hombres para el ojo derecho, con un enrojecimiento superior para el grupo control (p-valor de 0,0342).

Al comparar los datos por grupos de edad, las diferencias entre control y estudio se vuelven a concentrar en el ojo derecho, en este caso en el grupo de mayores, donde el control presenta 0,26 puntos más de enrojecimiento que el grupo de estudio. Además, al comparar los jóvenes con los mayores, existen diferencias significativas en ambos ojos del grupo control y en el ojo izquierdo del grupo de estudio, presentando mayor enrojecimiento en todos los casos el grupo de sujetos mayores.

Tabla 27: Resultados obtenidos en la variable enrojecimiento limbar temporal para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Enrojecimiento Limbar Temporal			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,94 ± 0,44	0,79 ± 0,33	0,2240
Estudio	0,65 ± 0,31	0,65 ± 0,28	0,9954
p-valor	<b>0,0342</b>	0,1748	

Enrojecimiento Limbar Temporal			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,78 ± 0,38	0,74 ± 0,32	0,7897
Estudio	0,72 ± 0,26	0,78 ± 0,25	0,4910
p-valor	0,6437	0,6890	

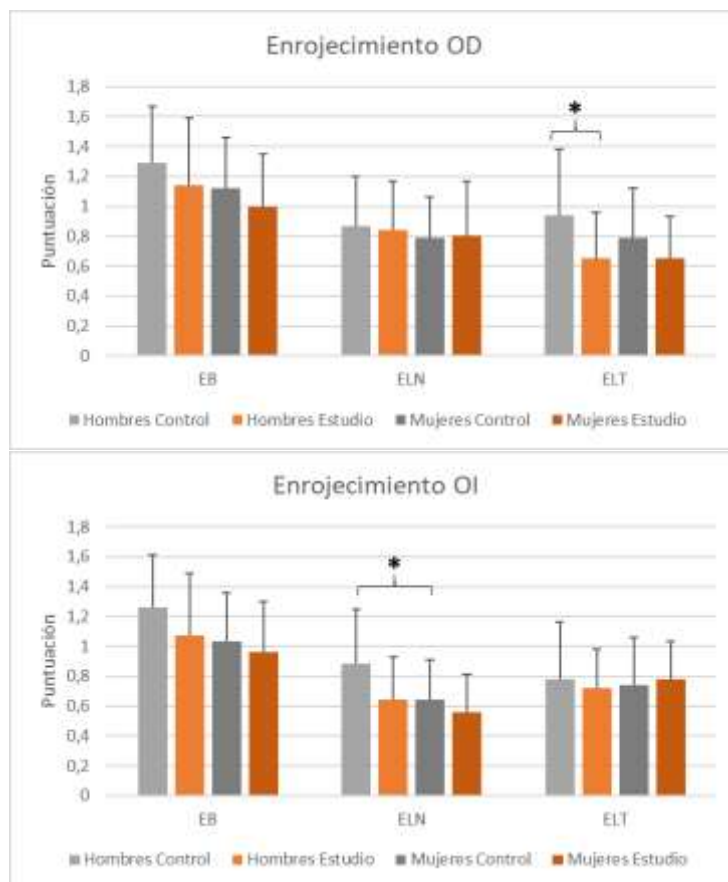
Enrojecimiento Limbar Temporal			
OD	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,63 ± 0,47	0,96 ± 0,30	<b>0,0160</b>
Estudio	0,57 ± 0,30	0,70 ± 0,28	0,2056
p-valor	0,7176	<b>0,0027</b>	

Enrojecimiento Limbar Temporal			
OI	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,53 ± 0,31	0,86 ± 0,31	<b>0,0085</b>
Estudio	0,64 ± 0,24	0,82 ± 0,24	<b>0,0368</b>
p-valor	0,3596	0,5577	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.

De nuevo, se presentan gráficas a modo de resumen de los resultados para el enrojecimiento bulbar general, enrojecimiento limbar nasal y enrojecimiento limbar temporal, en este caso divididos por sexo y edad.

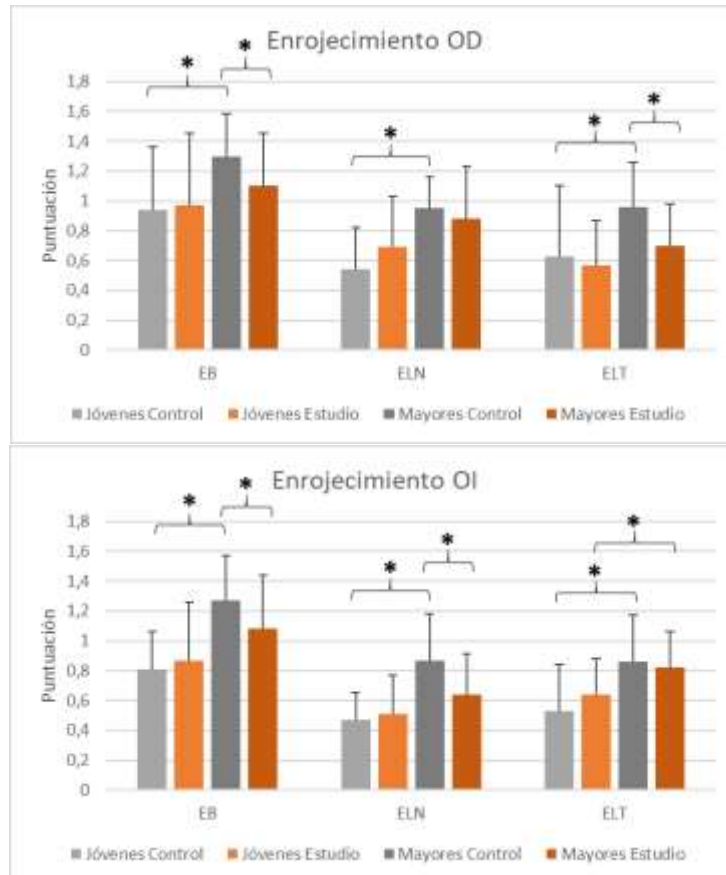
En el caso de los grupos en función del sexo la tendencia general, coincidente con las dos significancias estadísticas marcadas, es hacia un mayor enrojecimiento generalizado entre los hombres, siendo sus valores superiores en la gran mayoría de los casos, así como en los grupos de control, con valores superiores para ambos sexos en todas las áreas.



Gráfica 6: Se presentan los resultados de enrojecimiento obtenidos para las variables EB, ELN y ELT, representadas en el eje horizontal en ambos ojos, mostrándose en color gris las columnas correspondientes con el grupo de control y en naranja las referentes al grupo de estudio. Los tonos más claros se corresponden con el grupo de hombres y los más oscuros con el de mujeres.

En lo que se refiere a la división por edades existe un enrojecimiento significativamente mayor en todas las áreas de los mayores del grupo control frente a los jóvenes del mismo grupo, diferencias que son más sutiles y no tan significativas en el grupo de estudio.

Por otro lado, mientras que los jóvenes no presentan grandes diferencias entre el grupo de control y de estudio, siendo incluso ligeramente inferior el enrojecimiento de los controles, los resultados del grupo de mayores se comportan de manera diferente. En estos es siempre mayor el valor de enrojecimiento en el grupo de control, siendo estas diferencias significativas en muchos la mayoría de los casos.



Gráfica 7: Se presentan los resultados de enrojecimiento obtenidos para las variables EB, ELN y ELT, representadas en el eje horizontal en ambos ojos, mostrándose en color gris las columnas correspondientes con el grupo de control y en naranja las referentes al grupo de estudio. Los tonos más claros se corresponden con el grupo de jóvenes y los más oscuros con el de mayores.

### 7.2.9. Excentricidad corneal

El siguiente parámetro, el de la excentricidad corneal, se divide en tres partes que son excentricidad horizontal (EXH), excentricidad vertical (EXV) y excentricidad total (EX) que son analizadas por separado.

Para el caso de la excentricidad horizontal se puede observar en las tablas una gran variación entre máximos y mínimos para ambos grupos y ambos ojos, lo que indica una gran variabilidad entre individuos. Sin embargo, analizando las medias, éstas son muy

similares entre sí, con diferencias de 0,08 y 0,04 para el ojo derecho e izquierdo respectivamente. En ambos casos los p-valores nos indican que no existen diferencias estadísticamente significativas (0,2103 y 0,5276 respectivamente).

Tabla 28: Resultados obtenidos en la variable excentricidad horizontal para el grupo control y el grupo de estudio.

Excentricidad horizontal				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	0,70	-0,01	0,49 ± 0,10	0,2103
Estudio	0,38	-1,13	0,41 ± 0,40	

Excentricidad horizontal				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	0,72	-0,05	0,47 ± 0,20	0,5276
Estudio	1,15	-0,94	0,43 ± 0,30	

Ocurre algo similar con la excentricidad vertical, donde los máximos son más parejos que en la horizontal, pero sigue existiendo gran variabilidad entre mínimos. A pesar de esto, las medias siguen ofreciendo diferencias mínimas entre grupos, en este caso de 0,08 para el ojo derecho y de 0,06 para el ojo izquierdo. Al igual que en la excentricidad horizontal, los p-valores de 0,2361 para el ojo derecho y 0,4412 para el ojo izquierdo muestran que se pueden considerar como iguales las medias de ambos grupos.

Tabla 29: Resultados obtenidos en la variable excentricidad vertical para el grupo control y el grupo de estudio.

Excentricidad vertical				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	0,85	-0,13	0,48 ± 0,20	0,2361
Estudio	0,97	-1,00	0,40 ± 0,40	

Excentricidad vertical				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	1,07	-0,07	0,47 ± 0,20	0,4412
Estudio	0,99	-0,99	0,41 ± 0,40	

El último parámetro de excentricidad, el general, dado que es un valor que en cierto modo combina tanto la excentricidad horizontal como la vertical, ofrece resultados parecidos a los anteriores. Presenta en este caso máximos relativamente similares, con una variación de 0,22, mientras que los mínimos alcanzan una variación de hasta 1,02 entre el ojo derecho del grupo de estudio y el ojo izquierdo del grupo control. Estas

variaciones, sin embargo, no son suficientes para obtener diferencias significativas entre grupos dado que las medias solo varían en 0,09 para el ojo derecho (p-valor de 0,1783) y en 0,03 para el ojo izquierdo (p-valor de 0,6125).

Este conjunto de datos muestra que la forma de la córnea, en función de la excentricidad corneal, no presenta variaciones de ningún tipo en el grupo de sujetos tratados con fármacos psiquiátricos frente a los sujetos del grupo control.

Tabla 30: Resultados obtenidos en la variable excentricidad general para el grupo control y el grupo de estudio.

Excentricidad				
OD	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	0,75	-0,07	0,49 ± 0,20	0,1783
Estudio	0,97	-1,06	0,40 ± 0,40	

Excentricidad				
OI	Max	Min	Media±DE	p-valor
Control	0,80	-0,04	0,45 ± 0,20	0,6125
Estudio	1,07	-0,87	0,42 ± 0,40	

Aunque en el caso de la excentricidad no existan diferencias entre la totalidad de los grupos, analizando los resultados en función del sexo y la edad se encuentran algunas diferencias dignas de mención.

Comenzando por la excentricidad horizontal, en función del sexo se pueden observar diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres del grupo control en el ojo derecho (p-valor 0,0279) y un valor relativamente cercano a la significancia estadística para el izquierdo (p-valor 0,1052), siendo superiores los valores para los hombres en ambos casos. Estas diferencias no se encuentran en el caso del grupo de estudio. Al comparar el grupo de control frente al de estudio en hombres y mujeres por separado no se encuentran diferencias significativas, estando sin embargo más cerca de serlo las diferencias en el grupo de hombres, especialmente en el ojo derecho (p-valor 0,1091).

Pasando al análisis por grupos de edad existen diferencias estadísticamente significativas entre jóvenes y mayores únicamente en el grupo de estudio, siendo mayor la excentricidad horizontal para ambos ojos en los jóvenes (p-valor de 0,0454 para el ojo derecho y 0,0406 para el izquierdo).

Por otro lado, es digno de destacar que, aunque ninguna comparación entre control y grupo de estudio alcanza la significancia estadística, el ojo izquierdo del grupo de jóvenes está muy cerca de ello con un p-valor de 0,0740, presentando una excentricidad horizontal mayor el grupo de estudio.

Tabla 31: Resultados obtenidos en la variable excentricidad horizontal para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Excentricidad horizontal			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,56 ± 0,10	0,45 ± 0,15	0,0279
Estudio	0,39 ± 0,41	0,43 ± 0,34	0,7219
p-valor	0,1091	0,8150	

Excentricidad horizontal			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,53 ± 0,16	0,43 ± 0,19	0,1052
Estudio	0,41 ± 0,37	0,44 ± 0,34	0,7495
p-valor	0,2241	0,8449	

Excentricidad horizontal			
OD	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,49 ± 0,10	0,49 ± 0,16	0,9597
Estudio	0,55 ± 0,18	0,35 ± 0,42	0,0454
p-valor	0,3936	0,1118	

Excentricidad horizontal			
OI	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,45 ± 0,15	0,48 ± 0,20	0,6569
Estudio	0,60 ± 0,22	0,35 ± 0,37	0,0406
p-valor	0,0740	0,1334	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.

En el caso de la excentricidad vertical, comenzando por la división de grupos por sexo, existen diferencias cercanas a la significancia entre hombres y mujeres del control para el ojo derecho, siendo mayor la excentricidad vertical en hombres tal y como ocurría en

el caso de la horizontal (p-valor 0,0575). No existen diferencias similares en ninguno de los dos ojos del grupo de estudio.

A la hora de comparar el grupo control frente al de estudio se debe destacar un p-valor de 0,0641 al comparar el ojo derecho de los hombres, encontrándose una excentricidad vertical superior en el grupo de control. Estas diferencias son más sutiles en el ojo izquierdo, donde el p-valor es de 0,1543 y la diferencia de excentricidad se reduce de 0,20 a 0,17.

Pasando a la comparación por grupos de edad, las diferencias estadísticamente significativas se encuentran entre los jóvenes y los mayores del grupo de estudio para el ojo derecho (p-valor de 0,0356), siendo 0,22 mayor la excentricidad vertical en los jóvenes. Estas diferencias son de sólo 0,15 en el ojo izquierdo y en consecuencia el p-valor es de 0,1536.

Comparando por edad el grupo de control y el de estudio no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos, siendo la comparación más cercana la del ojo derecho del grupo de mayores, donde el grupo de estudio tiene una excentricidad vertical superior en 0,23, obteniendo un p-valor de 0,0746 cercano a la significancia estadística.

Tabla 32: Resultados obtenidos en la variable excentricidad vertical para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Excentricidad vertical			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,56 ± 0,12	0,44 ± 0,23	0,0575
Estudio	0,36 ± 0,40	0,43 ± 0,37	0,5442
p-valor	0,0641	0,9739	

Excentricidad vertical			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,55 ± 0,21	0,42 ± 0,27	0,1828
Estudio	0,38 ± 0,36	0,44 ± 0,38	0,6277
p-valor	0,1543	0,8713	

Excentricidad vertical			
OD	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,45 ± 0,21	0,50 ± 0,20	0,4535
Estudio	0,55 ± 0,19	0,33 ± 0,43	0,0356
p-valor	0,2305	0,0746	

Excentricidad vertical			
OI	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,45 ± 0,17	0,48 ± 0,29	0,6946
Estudio	0,52 ± 0,21	0,37 ± 0,42	0,1536
p-valor	0,3982	0,2749	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.

Por último, se analiza la excentricidad total que comprende las dos anteriores. Al comparar ésta por sexos se obtienen diferencias significativas entre hombres y mujeres del grupo control tanto en el ojo derecho como en el izquierdo con p-valores de 0,0340 y 0,0264 respectivamente. En ambos casos los hombres presentan una excentricidad superior a las mujeres. Estas diferencias no se encuentran de la misma manera en el grupo de estudio para ninguno de los dos ojos.

Las diferencias entre grupos control y estudio por sexos no son significativas, pero con p-valores de 0,0732 para el ojo derecho y 0,1409 para el izquierdo es digna de mencionar una excentricidad ligeramente superior entre los hombres del grupo control frente a los del de estudio.

En el caso de la comparación por grupos de edad se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre jóvenes y mayores en el grupo de estudio para ambos ojos. En los dos casos la excentricidad es mayor entre los jóvenes, no ocurriendo lo mismo en el grupo de control, donde las diferencias, aunque no significativas, muestran una excentricidad mayor entre el grupo de mayores.

En la división por edades no se encuentran diferencias significativas entre control y estudio para ninguno de los grupos, siendo la comparación más cercana a ello la del ojo

derecho del grupo de mayores, donde el control presenta de media una excentricidad superior en 0,16 con un p-valor de 0,0717.

Tabla 33: Resultados obtenidos en la variable excentricidad general para el grupo control y el grupo de estudio divididos por sexo y edad.

Excentricidad			
OD	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,56 ± 0,10	0,45 ± 0,18	0,0340
Estudio	0,37 ± 0,39	0,43 ± 0,35	0,6203
p-valor	0,0732	0,8212	

Excentricidad			
OI	Hombres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mujeres ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,54 ± 0,16	0,40 ± 0,18	0,0264
Estudio	0,39 ± 0,36	0,44 ± 0,35	0,6785
p-valor	0,1409	0,6057	

Excentricidad			
OD	Jóvenes	Mayores	p-valor
Control	0,47 ± 0,14	0,50 ± 0,17	0,6202
Estudio	0,55 ± 0,16	0,34 ± 0,41	0,0313
p-valor	0,2524	0,0717	

Excentricidad			
OI	Jóvenes ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	Mayores ( $\bar{x} \pm \sigma$ )	p-valor
Control	0,45 ± 0,11	0,46 ± 0,22	0,8495
Estudio	0,56 ± 0,20	0,36 ± 0,39	0,0467
p-valor	0,1297	0,2696	

Observaciones: Las comparaciones reflejadas son entre control y estudio de un mismo sexo o grupo de edad por columnas y entre sexos o grupos de edad dentro de un mismo grupo (control o estudio) en filas.

### 7.2.9. Resumen de resultados

Con intención de facilitar la comprensión de los resultados y el seguimiento de la discusión, a continuación, se presenta una tabla que resume las comparaciones en las cuales se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 34: Resumen de las variables que han presentado diferencias estadísticamente significativas indicando en qué ojo y en qué tipo de comparación fueron encontradas éstas.

Variable	Ojo	Comparación	p-valor
Menisco	OD	Control Jóvenes/Mayores	0,0006
Menisco	OI	Control Jóvenes/Mayores	0,0001
Menisco	OI	Estudio Jóvenes/Mayores	0,0049
Interferometría	OD	Control/Estudio	0,0015
Interferometría	OI	Control/Estudio	0,0016
Interferometría	OD	Hombres Control/Estudio	0,0358
Interferometría	OI	Hombres Control/Estudio	0,0380
Interferometría	OD	Mujeres Control/Estudio	0,0194
Interferometría	OI	Mujeres Control/Estudio	0,0140
Interferometría	OD	Mayores Control/Estudio	0,0065
Interferometría	OI	Mayores Control/Estudio	0,0041
Frecuencia de parpadeo	OI	Control Jóvenes/Mayores	0,0419
OSDI 2		Estudio Hombres/Mujeres	0,0062
Enrojecimiento Bulbar Nasal	OI	Control/Estudio	0,0242
Enrojecimiento Bulbar Nasal	OI	Control Hombres/Mujeres	0,0281
Enrojecimiento Bulbar Nasal	OI	Hombres Control/Estudio	0,0465
Enrojecimiento Bulbar Nasal	OD	Control Jóvenes/Mayores	0,0001
Enrojecimiento Bulbar Nasal	OI	Control Jóvenes/Mayores	0,0014
Enrojecimiento Bulbar Nasal	OI	Mayores Control/Estudio	0,0158
Enrojecimiento Bulbar Temporal	OD	Control/Estudio	0,0194
Enrojecimiento Bulbar Temporal	OD	Mayores Control/Estudio	0,0071
Enrojecimiento Bulbar Temporal	OI	Control Jóvenes/Mayores	0,0007
Enrojecimiento Bulbar Temporal	OI	Estudio Jóvenes/Mayores	0,0448
Enrojecimiento Bulbar General	OD	Control Jóvenes/Mayores	0,0039

Enrojecimiento Bulbar General	OD	Mayores Control/Estudio	0,0300
Enrojecimiento Bulbar General	OI	Control Jóvenes/Mayores	0,0002
Enrojecimiento Bulbar General	OI	Mayores Control/Estudio	0,0498
Enrojecimiento Limbar Nasal	OI	Control/Estudio	0,0373
Enrojecimiento Limbar Nasal	OI	Control Hombres/Mujeres	0,0453
Enrojecimiento Limbar Nasal	OD	Control Jóvenes/Mayores	0,0001
Enrojecimiento Limbar Nasal	OI	Control Jóvenes/Mayores	0,0006
Enrojecimiento Limbar Nasal	OI	Mayores Control/Estudio	0,0080
Enrojecimiento Limbar Temporal	OD	Control/Estudio	0,0123
Enrojecimiento Limbar Temporal	OD	Hombres Control/Estudio	0,0342
Enrojecimiento Limbar Temporal	OD	Control Jóvenes/Mayores	0,016
Enrojecimiento Limbar Temporal	OD	Mayores Control/Estudio	0,0027
Enrojecimiento Limbar Temporal	OI	Control Jóvenes/Mayores	0,0085
Enrojecimiento Limbar Temporal	OI	Estudio Jóvenes/Mayores	0,0368
Excentricidad horizontal	OD	Control Hombres/Mujeres	0,0279
Excentricidad horizontal	OD	Estudio Jóvenes/Mayores	0,0454
Excentricidad horizontal	OI	Estudio Jóvenes/Mayores	0,0406
Excentricidad vertical	OD	Estudio Jóvenes/Mayores	0,0356
Excentricidad general	OD	Control Hombres/Mujeres	0,0340
Excentricidad general	OI	Control Hombres/Mujeres	0,0264
Excentricidad general	OD	Estudio Jóvenes/Mayores	0,0313
Excentricidad general	OI	Estudio Jóvenes/Mayores	0,0467

## 8. Discusión

La presente tesis doctoral, como se ha reflejado en los apartados anteriores, trata de arrojar luz sobre un campo en el cual existen más incógnitas que respuestas. La psiquiatría como disciplina está sometida a grandes limitaciones dada la naturaleza de las afecciones con las que debe tratar; siendo el tratamiento farmacológico, en muchos casos, tan necesario como inespecífico. Diversos fármacos pueden ser utilizados y combinados de diferentes maneras para tratar diversas afecciones de manera personalizada para cada individuo. De esta forma, una depresión mayor no siempre se trata con antidepresivos, sino que puede requerir de otro tipo de compuestos como

antipsicóticos o antiepilépticos<sup>155</sup>. Enfermedades más complejas como el trastorno bipolar sufren de limitaciones aún mayores a la hora de pautar un tratamiento farmacológico. Esto es debido a la complejidad de la psicopatología que presenta el trastorno bipolar<sup>156</sup>. Para la recuperación de los pacientes es imprescindible en la mayoría de las ocasiones un tratamiento psicofarmacológico prolongado que indudablemente presenta importantes efectos secundarios. Uno de los menos estudiados que afecta a la calidad de vida de los pacientes son los efectos secundarios que pueden provocar en el sistema visual.

Por lo general, tanto los prospectos de la gran mayoría de fármacos psiquiátricos como las guías prácticas a disposición de los profesionales de la salud mental se limitan a referir posibles afecciones oculares tales como visión borrosa, sequedad ocular o mayor predisposición a la aparición temprana de cataratas<sup>157</sup>. Generalmente estas afirmaciones están basadas en casos puntuales o en la experiencia clínica, pero no están soportados por unos estudios que profundicen sobre esta área. Existen excepciones de fármacos concretos<sup>156</sup>, siendo la evidencia presentada generalmente centrada en efectos como el glaucoma o posibles daños retinianos y rara vez en afecciones sobre la superficie ocular<sup>158</sup>. Es en el estudio de los efectos secundarios de los tratamientos crónicos psiquiátricos sobre la visión donde interviene la labor de los profesionales de la salud visual y donde esta tesis doctoral ha querido centrarse. Para dar soluciones a las posibles afecciones sufridas por estos pacientes sobre su sistema visual es necesario, en primer lugar, determinar de manera concreta y cuantitativa cuáles son dichas afecciones, así como los posibles mecanismos detrás de su aparición.

Dada la imposibilidad de aislar un colectivo tratado con un único fármaco o tratamiento concreto, esta tesis doctoral ha centrado sus esfuerzos en evaluar las consecuencias sobre el sistema visual del tratamiento para la bipolaridad en su conjunto. Para ello fue necesario llevar a cabo una primera comparación entre los sujetos con este tipo de tratamiento en función de su diagnóstico, trastorno bipolar tipo I, tipo II o sujetos sin ese diagnóstico pero que estuviesen tomando estos tratamientos.

Como se presentó en el apartado de resultados, todos los grupos en tratamiento respondieron de manera casi idéntica para todas las variables estudiadas. Esto no quiere decir que la propia enfermedad diagnosticada no tenga un efecto sobre el sistema visual

en general o sobre las variables evaluadas en particular, ya que existen estudios que muestran alteraciones de distintos tipos producidas por enfermedades psiquiátricas como la depresión o la esquizofrenia. Sin embargo, lo que parece claro en el caso de los resultados de esta tesis doctoral es que prevalecen los efectos de la medicación sobre los posibles efectos subyacentes de la enfermedad (en caso de existir diferencias entre los diferentes grupos). Por otro lado, la naturaleza cambiante y un tanto subjetiva de los diagnósticos psiquiátricos, especialmente en lo referente a matices entre afecciones semejantes como los diferentes tipos de bipolaridad, dificultan la realización de una evaluación precisa de las diferencias entre estos, siendo evaluados como un único grupo en numerosos estudios<sup>159</sup>.

A partir de dicho razonamiento, se compararon los resultados entre un único grupo de estudio y el grupo de control para cada una de las variables evaluadas.

En el caso de la primera variable, que se trata de la altura del menisco lagrimal, no se encontraron diferencias entre los sujetos tratados farmacológicamente y el grupo control, lo que parece indicar que no es un factor determinante en lo referente a esta variable. Sin embargo, existen estudios que encuentran relación entre un menisco lagrimal reducido y la presencia de afecciones psiquiátricas como la depresión o la ansiedad sin tratar farmacológicamente<sup>152</sup>. Esta correlación es explicada por autores como Tiskaoglu et al. en 2017 por las alteraciones en los niveles de serotonina presentes en los sujetos con trastornos del estado de ánimo que, a su vez, generarían una alteración en el funcionamiento de las glándulas de Meibomio y, por tanto, en la producción normal de la lágrima<sup>153</sup>. Esta conclusión fue alcanzada mediante el estudio de 36 sujetos recién diagnosticados de depresión a los que se les realizaron pruebas como el test OSDI, el BUT o el test de Schirmer y se compararon los resultados frente a un grupo control, obteniendo peores resultados de los dos últimos test en el grupo de estudio. Sin embargo, esta misma explicación no se podría aplicar a los sujetos en tratamiento farmacológico, ya que dicho tratamiento está enfocado, en muchos casos, a regular los niveles de serotonina de los sujetos, lo que podría explicar que no se encuentren diferencias significativas en esta tesis doctoral frente al grupo control.

Por otro lado, donde sí se han encontrado diferencias significativas es entre los grupos de edad establecidos, presentando un menisco lagrimal mayor los sujetos del grupo de

mayores de 40 años. Estas diferencias se encontraron tanto en el grupo de control como en el grupo de estudio para ambos ojos, siendo estadísticamente significativas en casi todos los casos. Las variaciones del menisco lagrimal con la edad han sido motivo de numerosos estudios, no existiendo un consenso universal sobre el patrón general de su comportamiento<sup>160</sup>. La edad trae consigo diferentes tipos de deterioro del sistema lagrimal, estos en muchos casos, generan un aumento del menisco lagrimal, tal y como ocurre en la presente tesis doctoral. Este hecho se debe, según diferentes autores con resultados similares, a afecciones como la alteración de la permeabilidad del drenaje nasolagrimal o laxitud muscular alrededor del conducto lagrimal<sup>161</sup>. Sin embargo, existen otros autores cuyos resultados muestran una disminución de la altura del menisco lagrimal achacada por ejemplo a una atrofia acinar producida por la edad que limita la secreción lagrimal<sup>162</sup>.

En lo referente a los valores obtenidos por los diferentes grupos los valores mínimos para todos los grupos se encontraron en valores muy próximos entre ellos de 0,15 a 0,17 mm, sin embargo, los valores máximos hallados se situaron entre 0,71 y 1,32 mm, lo que supone una gran variabilidad entre individuos. Aunque no existe un consenso sobre el valor normal que debe tener la altura de menisco lagrimal, diferentes autores han propuesto valores desde 0,15 mm de Papas y Vajdic en el 2000 hasta los 0,35 mm de Tomlinson et al en el 2001; en ambos casos medidos con lámpara de hendidura. Otros autores, utilizando la tomografía de coherencia óptica señalan valores entre los 0,256 mm de Fukuda et al en 2013 hasta los 0,345 mm de Tung et al en 2014<sup>160</sup>. Pese a que estos valores de normalidad se encuentran más cerca de los mínimos y muy alejados de los máximos de esta tesis doctoral, los valores medios tanto del control como del estudio, situados entre 0,30 y 0,34 se encuentran enmarcados dentro del margen referido por los autores. Teniendo en cuenta que, como fue comentado previamente, el grupo de mayores es el que presenta los valores más elevados (medias entre 0,32 y 0,40 mm) y más alejados de la normalidad según varios de los autores es evidente que sería necesario realizar un ajuste por edad de los valores de normalidad. Para ello sería necesario discernir la controvertida tendencia hacia el aumento o reducción del menisco lagrimal con el aumento de la edad o realizar la valoración después de un estudio que

tenga en cuenta el tipo de deterioro de las vías lagrimales sufrido por la edad en cada caso.

La variable del tiempo de rotura lagrimal, por otro lado, no muestra diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones realizadas para el primer tiempo de rotura lagrimal ni para el tiempo de rotura lagrimal medio.

Comenzando por la ausencia de diferencias entre el grupo de control y el de estudio es digno de destacar que, a diferencia del caso de otras variables, existe un estudio que evalúa concretamente las diferencias del tiempo de rotura lagrimal en pacientes tratados farmacológicamente por bipolaridad<sup>151</sup>. En dicho estudio, realizado por Dibajnia et al en 2012, los sujetos se dividieron en función del estabilizador del estado de ánimo que ingerían, distinguiendo entre litio o valproato sódico. En su caso hallaron un tiempo de rotura lagrimal significativamente menor en ambos grupos tratados farmacológicamente que en el control compuesto por sujetos bipolares sin tratamiento farmacológico. Entre los sujetos participantes en la presente tesis doctoral, 17 de los 42 individuos tomaban uno de estos estabilizadores del estado de ánimo. Teniendo en consideración que en el estudio de Dibajnia et al no se tuvo en cuenta el resto de la medicación prescrita a los sujetos y la falta de inclusión de pacientes con tratamiento farmacológico que no incluya estos estabilizadores (como los 25 presentes en el grupo de estudio de esta tesis doctoral) parece precipitado asegurar cuál es el fármaco que produce una reducción del tiempo de rotura lagrimal o si un tratamiento global contra la bipolaridad (de cualquier tipo) produce una reducción de éste, contrariamente a lo documentado en esta tesis. Lo que parece claro es que determinados fármacos utilizados en la práctica psiquiátrica pueden reducir significativamente el tiempo de rotura lagrimal, pero determinar su peso real dentro de un tratamiento global y complejo como los que se suelen suministrar a estos pacientes requiere de una mayor y más profunda investigación de esta variable.

Por otro lado, la ausencia de diferencias en función del sexo se ve respaldada por la presencia de otros estudios como el de Ozdemir et al en 2010 que determinan que, en población general, el comportamiento del tiempo de rotura lagrimal es igual para ambos sexos<sup>163</sup>. En este estudio los autores seleccionaron una muestra de 70 hombres y 70 mujeres a los que evaluó tanto el tiempo de rotura lagrimal mediante lámpara de

hendidura como el test de Schirmer, no obteniendo diferencias para ninguna de las dos pruebas. Es interesante destacar que en los resultados de esta tesis, aunque el sexo o el tratamiento por separado no presenten diferencias significativas, una combinación de los dos indica la posibilidad de que las mujeres reaccionen de manera diferente al tratamiento, presentando tiempos de rotura mayores en las mujeres tratadas que en las del grupo de control, lo cual necesitaría de una muestra mayor de mujeres para ser confirmado como diferencia real y no una tendencia casual, ya que en el momento de la realización de esta tesis doctoral no se encontró ningún estudio que ofreciera información sobre dicha respuesta.

En lo referente a la edad, aunque el objetivo principal de esta división de la muestra era conocer si ambos grupos respondían de manera similar al tratamiento (como en el caso del sexo donde las mujeres parecen responder de manera más marcada que los hombres) es llamativo que, pese a estudios que muestran diferencias debidas a la edad en el BUT<sup>163, 164</sup>, estas variaciones no se manifiestan en los resultados de esta tesis doctoral. Uno de los estudios que presenta estas diferencias es nuevamente el de Ozdemir, donde las muestras de ambos sexos estaban divididas además por décadas de edad, desde los 20 hasta los 80, obteniendo diferencias progresivamente mayores entre todas ellas. El hecho de que no ocurra de la misma manera en esta tesis se debe probablemente a dos factores, el primero es que, dadas las condiciones de la muestra, los grupos de edad comprenden márgenes muy amplios (jóvenes menores de 40 años y mayores con edad superior a ésta), lo que hace que las diferencias se diluyan y puedan no ser reflejadas en la comparación. Por otro lado, el diseño del Keratograph 5M donde 24 segundos se establece como un máximo de medida del BUT, parece suficiente a nivel clínico, pero se puede quedar corto para evaluar, de forma experimental, las diferencias reales entre grupos de edad; el estudio de Ozdemir et al muestra que los valores para los grupos más jóvenes superan los 40 segundos de tiempo de rotura lagrimal, superando con creces los 24 segundos máximos del Keratograph 5M.

La siguiente variable a comentar es la dinámica de la película lagrimal, que como se ha detallado anteriormente está relacionada con su viscosidad y movimiento durante el parpadeo. En este caso no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las comparaciones realizadas. En lo referente a las diferencias en

función del tratamiento no existen estudios que realicen comparaciones similares y, dados los resultados obtenidos no parece una variable afectada para valorar la repercusión de los fármacos en estudio.

Por otro lado, en lo referente a la edad, de nuevo existen estudios que, pese a no medir variables idénticas a la del Keratograph 5M, muestran diferencias significativas en el comportamiento de la lágrima que no se reflejan en los presentes resultados<sup>163-165</sup>. Esto, una vez más, se debe probablemente al amplio rango de edades incluidas en cada segmento de edad unido en este caso, no a un tope de puntuación reducido como en el caso del BUT, sino a la sutilidad de las posibles diferencias ocasionadas por el paso de los años. Además, dado que uno de los estudios referenciados, el de Maïssa et al en 2010, empleó una división muestral similar a la de esta tesis doctoral, estableciendo dos grupos de mayores y menores de 45 años obteniendo diferencias significativas es necesario tener en cuenta otra diferencia. Pese a la similitud de las muestras en cuanto a edad, donde Maïssa utilizó una muestra de 160 sujetos jóvenes y sanos divididos como fue mencionado anteriormente, la diferencia principal se encuentra en la metodología. En su caso, para la valoración de la dinámica lagrimal se utilizó una combinación del tiempo de rotura lagrimal unida a una evaluación mediante el Tearscope de la capa lipídica de la película lagrimal, dividiendo esta observación en 14 categorías según la escala de Guillon and Guillon. Ambos factores ofrecen muchas más combinaciones y diferencias detectables entre sujetos que la escala de 4 categorías ofrecida por el Keratograph 5M para la evaluación de esta variable, lo que supone una limitación a la hora de evaluar estas diferencias en función de la edad.

Sobre la falta de diferencias en función del sexo una vez más los resultados coinciden con estudios como el de Ozdemir anteriormente mencionado que, pese a evaluar diferentes variables de la función lagrimal, concluyen que esta no presenta diferencias importantes entre sexos<sup>163</sup>.

El siguiente aspecto evaluado de la lágrima es el de su composición, más concretamente su contenido lipídico observado por interferometría. En este caso las diferencias se muestran de manera evidente en todas las comparaciones realizadas. Recordando que los resultados se dividen en 4 categorías donde la 1 corresponde a una composición lipídica en equilibrio y en las siguientes se dividen las composiciones poco adecuadas

desde una gran abundancia de lípidos (2) hasta una falta de lípidos moderada (3) o grave (4).

Partiendo de esta base, y como fue comentado en el apartado de resultados, los sujetos sometidos a tratamiento farmacológico presentaron una proporción mucho mayor de déficit lipídico y una mínima presencia de sujetos con lípidos en equilibrio. En el grupo de control, sin embargo, abundaron los sujetos con buena proporción lipídica o en su defecto un ligero exceso de lípidos, totalmente opuesto a lo sucedido en el grupo de estudio.

Además, estas diferencias fueron igualmente significativas al analizar los subgrupos de hombres, mujeres y mayores por separado, lo cual, dado el reducido tamaño muestral de cada uno de ellos refuerza la magnitud de las diferencias. El único grupo que no presentó diferencias estadísticamente significativas entre control y estudio fue el de los jóvenes, lo cual podría deberse a que, en su gran mayoría, el tiempo de tratamiento al que han sido sometidos es menor dado el carácter generalmente crónico de estos tratamientos, y en consecuencia no se habrían desarrollado aún diferencias tan marcadas en la composición de la lágrima.

En cuanto a los motivos del déficit lipídico en la lágrima de los sujetos en tratamiento para bipolaridad existen estudios como el de Kam et al. en 2011 que prueban la influencia de diferentes neurotransmisores, y más concretamente de la serotonina, sobre la función de las glándulas de Meibomio, responsables de la mayor parte de la producción lipídica de la lágrima<sup>166</sup>. Para ello los autores utilizaron células del epitelio de glándulas de Meibomio donde, mediante pruebas in vitro, comprobaron la influencia de diferentes compuestos y neurotransmisores en la función de dichas glándulas. Además, otros estudios como el de Sharif et al. en 2006 ya habían mostrado con anterioridad la presencia de gran cantidad de receptores de serotonina en el tejido ocular que pudiera estar relacionado con la función de dichas glándulas<sup>167</sup>. En este estudio se extrajeron diferentes áreas de tejido de diferentes donantes, analizando su ARN para así determinar la presencia de receptores de serotonina, encontrándose en todas sus variantes en múltiples áreas oculares. A partir de esta información surgió la hipótesis de Tiskaoglu et al. en 2017 que concluía que, en el caso de su estudio, las alteraciones en la lágrima de pacientes con depresión podían deberse a un mal

funcionamiento de las glándulas de Meibomio por desajustes en los niveles de serotonina<sup>153</sup>. Teniendo en cuenta que el trastorno bipolar tiene un importante componente de desajuste emocional relacionado con la depresión y alteraciones en los niveles de serotonina, esta explicación podría responder, al menos en parte, a las alteraciones encontradas en los sujetos de estudio de la presente tesis doctoral. No se trataría, aun así, de una explicación completa ya que es de suponer que no sólo los desajustes producidos por la enfermedad sino el solapamiento de diferentes fármacos puede tener cierta influencia sobre esta circunstancia, teoría que se ve reforzada por la menor alteración debida al tratamiento en jóvenes. Sin embargo, para concretar sobre este hecho sería necesario llevar a cabo un estudio pormenorizado sobre los diferentes efectos de cada uno de los fármacos y las posibles interacciones entre ellos, lo que se dificulta debido a la presencia de tratamientos muy dispares y cambiantes a lo largo del tiempo entre los diferentes sujetos.

Por otro lado, sobre esta misma variable es digno de destacar que pese a las diferencias entre controles y estudio en casi todos los subgrupos y a la diferente respuesta ante el tratamiento entre jóvenes y mayores no se presentan diferencias en la comparación directa entre los dos grupos de edad ni para el grupo control ni para el de estudio. Esto es llamativo ya que la composición lipídica de la lágrima varía con la edad según estudios como el de Maïssa et al., teniendo una menor presencia lipídica en los mayores<sup>164</sup>. Una vez más, estas diferencias pueden no haberse evidenciado en los presentes resultados debido a una combinación de la sutileza de las diferencias unida al amplio rango de edad incluido en los dos segmentos estudiados dadas las características de la muestra. Debido a la importancia de este aspecto de la lágrima se necesitarán más estudios futuros con mayor número y mayor profundidad para esclarecer su comportamiento de manera definitiva.

En lo que se refiere a la meibografía, aunque fue realizada en un primer lugar con la intención de descartar a sujetos con una pérdida severa de glándulas de Meibomio para evitar que ésta fuera un factor de confusión, se consideró interesante realizar comparativas entre los sujetos participantes. Todos los sujetos presentaron pérdidas entre nulas y moderadas.

La totalidad de los grupos no presentó diferencias estadísticamente significativas entre grupo control y estudio, lo que parecería indicar que, pese a las aparentes disfunciones generadas por el tratamiento en las glándulas de Meibomio y estudiadas en otras variables como la composición lipídica de la lágrima, no se produciría una pérdida de glándulas como tal debida al tratamiento. Es decir, afectaría a la función, pero no a la estructura. Sin embargo, como se mencionó en el apartado de resultados, existen motivos para pensar que sí existe relación entre una mayor desaparición de glándulas de Meibomio y un tratamiento farmacológico psiquiátrico prolongado. Por un lado, los valores máximos obtenidos para esta variable se encuentran siempre en grupos en tratamiento, lo cual, sin ser una evidencia irrefutable, muestra una cierta tendencia. Por otro lado, al comparar el grupo de jóvenes en tratamiento frente al de mayores en tratamiento las diferencias están muy cerca de ser significativas, cosa que no ocurre al comparar los grupos de edad dentro del control. Esto lleva a pensar que las diferencias son debidas, más que a la diferencia de edad en sí misma, a la presencia de un tratamiento farmacológico más prolongado en el tiempo que, al producir una alteración como la mencionada por Tiskaoglu en 2017<sup>153</sup>, termina provocando la degeneración y desaparición de las glándulas.

En cuanto a las diferencias debidas propiamente a la edad, estudios como el de Arita et al en 2008 encuentran diferencias claras en la realización de la meibografía en función de la edad<sup>168</sup>, cosa que no ocurre en los resultados de esta tesis doctoral. Esto podría deberse, como en el caso de otras variables, al amplio rango de edad comprendido en cada uno de los grupos que no permite la identificación de diferencias sutiles, las cuales podrían requerir de una mayor segmentación por edades con muestras más amplias para cada grupo.

La siguiente variable estudiada es la de la frecuencia de parpadeo. En el caso de esta variable, lo primero a denotar es que los valores de todos los grupos son anormalmente altos. Pese a que no existe consenso sobre el rango normal de la frecuencia de parpadeo diversos autores estiman valores entre 13 y 20 parpadeos por minuto<sup>169, 170</sup>, mientras que los valores medios de todos los grupos evaluados en esta tesis doctoral superan los 30 parpadeos por minuto. Esto es producido probablemente por la combinación de la cercanía del dispositivo unido a la iluminación constante utilizada por este para la

realización de la grabación de los ojos del sujeto. Existen estudios como el de Miura et al. en 2013 donde 15 sujetos con ojo seco y 15 sujetos sanos realizaron una lectura mientras se registraban sus parpadeos, comparándose su respuesta ante la presencia o ausencia de una luz LED frente a ellos<sup>171</sup>. Los resultados de este estudio mostraron que la presencia de dicha iluminación generó un parpadeo mayor que en el caso de su ausencia, lo cual podría ser aplicable a la luz empleada por el Keratograph 5M durante la toma de datos de esta tesis doctoral. Además, como otros autores sugieren, el hecho de mantener una conversación o en este caso responder preguntas, supone una carga cognitiva que puede incrementar el número de parpadeos<sup>172</sup>. Sin embargo, dado que las condiciones son las mismas para todos los sujetos de todos los grupos, esto afecta a la valoración de la normalidad de los resultados, pero no a la comparación entre los diferentes grupos.

Una vez aclarada la anormalidad generalizada de los resultados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos del grupo control y los del grupo de estudio de manera directa. Sin embargo, las diferencias son significativas entre jóvenes y mayores del control para un ojo y muy cerca de ello en el otro, siendo mucho más numerosos los parpadeos en el grupo de mayores. Esto contrasta con estudios como los de Doughty et al. en 2006 o Bentivoglio et al. en 1997 que no encuentran diferencias relativas a la edad en el parpadeo<sup>169, 172</sup>. Las diferencias presentes en esta tesis doctoral podrían haberse visto acrecentadas debido a una diferente respuesta a las condiciones del examen antes expuestas por parte de los sujetos de diferentes edades, ya sea a la luz o a la presencia de estimulación cognitiva mediante preguntas.

Por otro lado, el hecho de que estas diferencias no se encuentren entre los sujetos del grupo de estudio, donde los jóvenes presentan un número mayor de parpadeos y más próximo a los resultados de los mayores, hace pensar que el tratamiento farmacológico iguala de alguna manera las condiciones de los sujetos más jóvenes a las de los más mayores en lo referente al parpadeo en estas condiciones de examen.

La siguiente variable evaluada fue la respuesta al test OSDI. En primer lugar, es necesario señalar que la utilización de este test para la evaluación de los síntomas relativos a la sequedad ocular no se debió sólo a la posibilidad de incluirla dentro del protocolo del Keratograph 5M, sino a la amplia validación de dicho test con este fin. Por ejemplo,

Özcura et al comprobaron en 2007 que sus resultados se correlacionaban con el TBUT en 68 sujetos<sup>173</sup>. Además, previamente en el año 2000, Schiffman et al evaluaron en una muestra de 109 pacientes con ojo seco y 30 controles, la elevada sensibilidad y especificidad de este test así como su repetibilidad<sup>174</sup>.

Por otro lado, pasando a los resultados obtenidos, se dividieron en OSDI1, o lo que es lo mismo una categorización de los resultados del 1 al 4 de menor a mayor intensidad de síntomas (categorización realizada por el Keratograph 5M), y OSDI2, que se trata de la puntuación total obtenida en el test.

Para la variable OSDI1 no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones totales ni en las divisiones de la muestra por sexo y edad. Esto podría significar que las agrupaciones de puntuaciones son demasiado amplias para detectar las posibles diferencias existentes entre los diferentes grupos.

Analizando lo que sucede con el OSDI2, al comparar los grupos totales las diferencias están muy cerca de la significancia estadística, con una mayor puntuación para el grupo de estudio que para el control. Esto supondría que tal vez, con una muestra mayor, se podría confirmar que los sujetos tratados con fármacos psiquiátricos para bipolaridad sufrirían más sintomatología de sequedad ocular. Este hecho es consistente con estudios realizados para otras enfermedades psiquiátricas como el de Tiskaoglu et al. previamente mencionado, donde se asoció la depresión con una mayor sequedad ocular<sup>153</sup>, o el de Wen et al en 2012 que analizaba afecciones psiquiátricas variadas<sup>175</sup>. En dicho estudio se incluyeron 472 pacientes psiquiátricos divididos en grupos según su afección: depresión, ansiedad, combinación de estas, trastorno obsesivo compulsivo o trastorno de pánico. Todos ellos fueron evaluados mediante el test OSDI además de otros test para escalar sus síntomas psiquiátricos. Se encontró una especial relación de los síntomas de sequedad ocular en los pacientes con depresión y ansiedad, incrementada por el uso de antidepresivos. Tanto los síntomas tipo ansiosos o depresivos, así como el uso de antidepresivos son comunes en los pacientes bipolares, lo que refuerza los hallazgos de la presente tesis doctoral.

Al dividir en grupos de edad y sexo, aunque las diferencias entre control y estudio se reduzcan, sigue existiendo la misma tendencia hacia puntuaciones de OSDI más altas en el estudio. Además, al comparar la muestra por sexos, los resultados son

significativamente peores para las mujeres del estudio que para los hombres del estudio, estando cerca de ocurrir lo mismo en el control. Esta diferencia entre sexos se ve corroborada de manera muy clara por el estudio de Vehof et al en 2018<sup>176</sup>. En su estudio emplearon una muestra de 755 pacientes con ojo seco a los cuales se les evaluaron los síntomas mediante el test de OSDI y los signos mediante pruebas clínicas como el test de Schirmer, el BUT o la osmolaridad de la lágrima. Los resultados mostraron una sintomatología mayor en las mujeres, coincidente con los resultados de esta tesis, pero además, mostraron una menor correlación entre síntomas y signos, lo cual explica que en otras de las variables evaluadas no se presenten mayores signos de sequedad ocular en las mujeres que en los hombres.

A continuación, sobre el enrojecimiento ocular es de destacar la importancia del método utilizado para su evaluación. Se decidió utilizar el Keratograph 5M para la medición de estas variables dado que, como fue descrito en la introducción, es el único sistema comercializado que implementa una medición objetiva y cuantificada del enrojecimiento ocular<sup>150</sup>, lo cual es de gran ayuda para un análisis exhaustivo como el realizado en la presente tesis doctoral.

Sobre los resultados, existen diferencias a tener en consideración entre ojos. Estas muestran mayores diferencias entre control y estudio en la zona nasal tanto bulbar como limbar para el ojo izquierdo, ocurriendo lo contrario en el derecho, donde las diferencias se centran en el lado temporal tanto bulbar como limbar. Estas diferencias son de difícil explicación ya que, aunque puede existir un enrojecimiento lateralizado justificado, como en el caso del estudio de Pérez Bartolomé et al. en 2018 donde estudia sujetos en tratamiento para glaucoma con el mismo Keratograph 5M<sup>177</sup>, es más difícil asociar una lateralización del enrojecimiento diferente a cada ojo, lo que probablemente se deba a una causa circunstancial. Sin embargo, al analizar el total del enrojecimiento bulbar, que es un valor más representativo de lo que ocurre en la totalidad del ojo, las diferencias se acercan a la significancia estadística, apoyadas por las diferencias laterales antes mencionadas, lo que lleva a pensar que con una mayor muestra se obtendrían diferencias claras entre la totalidad de los ojos del control frente a los del estudio. Ahora bien, llama la atención que, al contrario de lo sucedido con otros fármacos como los colirios para el glaucoma<sup>177</sup>, las diferencias en los resultados de esta

tesis doctoral son a favor de los sujetos del grupo de estudio, presentando estos un menor enrojecimiento. Esto significa que, de algún modo, el tratamiento farmacológico para la bipolaridad está reduciendo de manera general el enrojecimiento de estos sujetos. Además, esta teoría se ve apoyada por la ausencia de diferencias entre los jóvenes, sometidos a menor tiempo de tratamiento, mientras que los mayores presentan diferencias claras entre control y estudio con menor enrojecimiento en el último. Por otro lado, al comparar los dos grupos de edad directamente entre ellos, el grupo control muestra un mayor enrojecimiento en los mayores. Esto concuerda con estudios como el de Bayer et al. en 2003 que, estudiando a 91 sujetos con enrojecimiento ocular divididos en tres grupos de edad y por sexos, hallaron un mayor enrojecimiento medido con espectrofotómetro en los sujetos mayores<sup>178</sup>. Sin embargo, el grupo de estudio de esta tesis doctoral no presentó diferencias por edades, debido probablemente a que el grupo de sujetos mayores vio reducido su enrojecimiento en mayor medida, igualando sus valores a los de los jóvenes.

A la hora de realizar comparaciones por sexo, aunque las diferencias no sean siempre significativas, se observan dos tendencias claras. La primera es hacia un mayor enrojecimiento de los hombres, lo cual de nuevo concuerda con los resultados del estudio de Bayer et al. previamente mencionado<sup>178</sup>. La otra tendencia es hacia un mayor enrojecimiento en los grupos de control, tal y como sucede con la totalidad de los grupos o los mayores. En relación a esto, es digno de destacar que dichas diferencias son más evidentes en los hombres, lo cual puede estar producido por una mayor sensibilidad de estos a los efectos del tratamiento farmacológico o simplemente a que parten de valores más extremos y eso evidencia en mayor medida las diferencias. Para esclarecer esta cuestión sería necesario realizar un estudio específico con mayor tamaño muestral para cada sexo.

Otro factor evaluado fue el de la excentricidad corneal, la cual se estimó como una variable cuantitativa objetiva que podía reflejar, de manera comparable, posibles cambios generados en la estructura corneal. Para su medición se empleó, como en el caso de otras variables, el Keratograph 5M, cuyas versiones anteriores y menos sofisticadas ya habían sido validadas para la evaluación de parámetros corneales de este tipo<sup>179</sup>.

Los resultados obtenidos para esta variable al comparar los grupos totales no muestran diferencias significativas entre control y estudio. Sin embargo, es interesante observar el comportamiento de las diferentes medias. Ehsaei et al. en 2016 utilizaron un topógrafo con las mismas características para evaluar 500 ojos de 500 sujetos sanos calculando medias para utilizar como referencias de normalidad, siendo la de la excentricidad de  $0,52 \pm 0,11$ <sup>180</sup>. Por su parte, las medias de excentricidad total obtenidas en esta tesis doctoral para el grupo control son de 0,49 y 0,45 para el ojo derecho e izquierdo respectivamente, frente a unas medias inferiores y más alejadas de la normalidad para el grupo de estudio (0,40 y 0,42). Esto ocurre de igual manera en la excentricidad horizontal, donde la media es inferior para el grupo de estudio en 0,08 para el ojo derecho y 0,04 para el izquierdo. Del mismo modo, en la horizontal estas diferencias son de 0,08 y 0,06 para cada ojo, siempre con valores inferiores en el grupo de estudio.

La posibilidad de que estas diferencias no sean casuales se ve reforzada por la comparación entre grupos de edad. Existen estudios como el de Hashemi et al. en 2015 que muestran diferencias en la forma de la córnea basadas en parámetros como la asfericidad de 3.749 personas de entre 40 y 69 años y de ambos sexos<sup>181</sup>. En dicho estudio se encontraron cambios producidos por la edad especialmente marcados en mujeres. En el caso de los resultados de esta tesis no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los jóvenes y los mayores del grupo control, sin embargo, tanto la excentricidad general como la vertical y la horizontal presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad en el grupo de estudio. Los mayores del estudio presentaron en todos los casos (incluso en el único ojo que no alcanzó la significancia estadística para la EXV) una excentricidad menor que los jóvenes. Teniendo en cuenta que los mayores llevan un mayor tiempo de tratamiento farmacológico en su gran mayoría, este hallazgo está en línea con la hipótesis de que el tratamiento reduce la excentricidad corneal de alguna manera.

En lo referente a las diferencias por sexos, no se presentan diferencias significativas entre control y estudio entre mujeres control y mujeres estudio ni entre hombres control y hombres estudio. Sin embargo, existe una tendencia en los hombres del estudio a presentar una excentricidad menor que los hombres del control, cosa que no

ocurre de manera tan marcada en las mujeres. Esto se ve reflejado de manera indirecta en la aparición de diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres del control (valores menores para las mujeres) pero no en el estudio, donde los valores reducidos de los hombres se ven igualados a los de las mujeres. Esto llevaría a pensar que el tratamiento no sólo reduce la excentricidad corneal, sino que afecta en mayor medida a los hombres, lo cual podría comprobarse con un estudio exhaustivo de esta variable con un mayor tamaño muestral, especialmente masculino.

## **9. Limitaciones**

El proyecto de investigación que comprende esta tesis doctoral presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta.

En primer lugar, a la hora de obtener una muestra suficiente para la realización del estudio fue necesario renunciar a la idea inicial de aislar pacientes con fármacos concretos, ya que ese tipo de sujeto es virtualmente inexistente entre los pacientes psiquiátricos. Esta situación dificulta la posibilidad de asociar conclusiones a fármacos concretos en lugar de al total del tratamiento para la bipolaridad (con todas sus posibles variantes) como se ha hecho en esta tesis doctoral. En cuanto a los fármacos y al tratamiento tampoco se pudo realizar una clasificación en función del tiempo de consumo de medicamentos concretos, ya que los fármacos empleados, sus dosis y el compromiso del paciente son totalmente variables a lo largo del tiempo e impiden establecer criterios homogéneos en un tratamiento tan amplio. También relacionada con la muestra es necesario denotar que el control idóneo para las comparaciones realizadas sería una población con el mismo tipo de trastornos psiquiátricos sin tratamiento farmacológico. Este sería un colectivo de difícil acceso dado que, en la mayoría de los casos, no existe diagnóstico o si existe, hay una reticencia a ser tratados y por tanto a acudir a los centros que evalúan su condición, además de las dificultades éticas a la hora de presentar a un comité la posibilidad de incluir a sujetos a los que no se les ofrece tratamiento para su condición.

Por otro lado, en cuanto a la metodología existen aspectos que sería interesante mejorar de cara a futuros estudios. En el caso de la medición del tiempo de rotura lagrimal el dispositivo establece un valor máximo de 24 segundos que, aunque adecuado para la práctica clínica, limita la capacidad de evaluar diferencias en valores por encima de éste,

por lo que sería beneficioso emplear un método que no incluya un máximo evaluable. El otro valor más problemático es el de los parpadeos por minuto, que fueron evaluados mediante vídeo y durante la realización de un cuestionario que obligaba a unas condiciones artificiales de cercanía al dispositivo. Estos valores, aunque son comparables entre individuos dada la igualdad de condiciones para todos ellos, serían más reales y comparables frente a otros estudios si se realizara una evaluación en condiciones menos alteradas y cercanas a la normalidad habitual del sujeto. Se emplearía de ser posible un software que evalúe el número y la compleción de los parpadeos.

En definitiva, para la obtención de mejores y más completos resultados sería necesario la realización de más estudios cada vez más concretos para cada aspecto a valorar y para cada fármaco implicado en el tratamiento de los sujetos con trastorno bipolar.

## **10. Conclusiones**

1. El comportamiento de las características de la superficie ocular de todos los grupos tratados para todas las variables de estudio fue semejante con independencia de su diagnóstico; es decir, no hubo diferencias entre bipolares tipo 1, tipo 2 y otros tipos de afecciones psiquiátricas con tratamiento para trastorno bipolar.
2. El menisco lagrimal aumentó en función de la edad. Los mayores de 40 años de ambos grupos presentaron un menisco lagrimal mayor que los jóvenes, posiblemente debido a la alteración de la permeabilidad del drenaje nasolagrimal o a la laxitud muscular alrededor del conducto lagrimal. El sexo no influyó en la altura del menisco lagrimal de ninguno de los grupos.
3. El tratamiento farmacológico para el trastorno bipolar no influyó en el tiempo de rotura lagrimal valorada ni con BUT1 ni con BUT2.
4. El comportamiento de la dinámica de la película lagrimal no se vio influenciado por el tratamiento farmacológico para el trastorno bipolar. Tampoco se vio influenciado por el sexo o la edad.
5. El tratamiento farmacológico para el trastorno bipolar influyó en la composición de la película lagrimal valorada por interferometría indicando una peor composición lagrimal en el grupo de sujetos en tratamiento. La edad influyó en la respuesta de la

composición lagrimal al tratamiento, viéndose más alterada la película lagrimal de los mayores que la de los jóvenes, probablemente por un tiempo más largo de tratamiento en estos últimos.

6. El tratamiento farmacológico para trastorno bipolar no produjo alteraciones claras en las glándulas de Meibomio del grupo de estudio, existiendo una tendencia hacia mayor afección en los individuos tratados.

7. En el grupo control se observó que los mayores parpadean más que los jóvenes, no habiendo otras diferencias por sexo ni edad.

8. La sintomatología de ojo seco determinada por el cuestionario OSDI muestra una mayor presencia y gravedad en el grupo tratado. Las mujeres manifiestan mayor sintomatología de ojo seco que los hombres. Las mujeres tratadas con fármacos para el trastorno bipolar son las que presentan mayor sintomatología.

9. El tratamiento con fármacos para el trastorno bipolar produce un menor enrojecimiento en diferentes áreas oculares. En el grupo control existen diferencias en función de la edad y el sexo, mientras que en el grupo de estudio las diferencias por edad desaparecen. Las mujeres por su parte presentan mayor enrojecimiento que los hombres.

10. La forma de la córnea, en función de la excentricidad corneal, no presenta variaciones de ningún tipo en el grupo de sujetos tratados con fármacos psiquiátricos frente a los sujetos del grupo control. El sexo influye en la excentricidad corneal, presentando los hombres mayor excentricidad en el grupo control, no existiendo diferencias por sexos en el grupo de estudio. En función de la edad, los jóvenes del grupo de estudio presentan mayor excentricidad que los mayores del mismo grupo.

## 11. Bibliografía

1. Pinel P, Charland L, Healy D, Hickish G, Weiner D. Medico-philosophical treatise on mental alienation: Wiley Online Library; 2008.
2. Healy D. Mania: A short history of bipolar disorder: JHU Press; 2008.
3. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Barth, 6. Aufl Leipzig. 1899.
4. Leonhard K. Pathogenesis of manic-depressive disease. *Der Nervenarzt*. 1957;28(6):271.
5. Ghaemi SN, Hsu DJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Goodwin FK. Bipolar spectrum disorder: a pilot study. *Psychopathology*. 2004;37(5):222-6.
6. Ghaemi SN, Bauer M, Cassidy F, Malhi GS, Mitchell P, Phelps J, et al. Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of the international society for bipolar disorders diagnostic guidelines task force report. *Bipolar disorders*. 2008;10(1p2):117-28.
7. Deckersbach T, Perlis RH, Frankle WG, Gray SM, Grandin L, Dougherty DD, et al. Presence of irritability during depressive episodes in bipolar disorder. *CNS spectrums*. 2004;9:227-.
8. Pasquini M, Picardi A, Biondi M, Gaetano P, Morosini P. Relevance of anger and irritability in outpatients with major depressive disorder. *Psychopathology*. 2004;37(4):155-60.
9. Einat H. Modelling facets of mania—new directions related to the notion of endophenotypes. *Journal of Psychopharmacology*. 2006;20(5):714-22.
10. Leibenluft E, Blair RJR, Charney DS, Pine DS. Irritability in pediatric mania and other childhood psychopathology. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1008(1):201-18.
11. Benazzi F. Testing new diagnostic criteria for hypomania. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2007;19(2):99-104.
12. Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania: A longitudinal analysis of the manic episode. *Archives of general psychiatry*. 1973;28(2):221-8.
13. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Cooke RG, Joffe RT. Levels of functioning and well-being in recovered psychotic versus nonpsychotic mania. *Journal of affective disorders*. 1997;46(1):69-72.
14. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *Journal of affective disorders*. 2002;72(2):125-38.
15. Akiskal HS, Benazzi F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005.
16. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*. 1995.
17. Krüger S, Trevor Young L, Bräunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar disorders*. 2005;7(3):205-15.
18. Dilsaver SC, Swann AC. Mixed mania: apparent induction by a tricyclic antidepressant in five consecutively treated patients with bipolar depression. *Biological psychiatry*. 1995;37(1):60-2.
19. Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Archives of general psychiatry*. 1976;33(9):1062-6.
20. Dilsaver SC, Chen Y-W, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *The American journal of psychiatry*. 1994.
21. Valtonen HM, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Isometsä E. Suicidal behaviour during different phases of bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2007;97(1-3):101-7.

22. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
23. Tohen M, Hennen J, Zarate Jr CM, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(2):220-8.
24. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania: a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Archives of general psychiatry*. 1990;47(12):1106-11.
25. Dilsaver SC, Chen Y-W, Swann AC, Shoaib AM, Tsai-Dilsaver Y, Krajewski KJ. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure-mania. *Psychiatry research*. 1997;73(1-2):47-56.
26. Dunner D, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biological Psychiatry*. 1976;11(1):31-42.
27. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(3):261-9.
28. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1999;249(2):62-5.
29. Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar disorders*. 2008;10(1p2):163-78.
30. Suppes T, Dennehy EB. Evidence-based long-term treatment of bipolar II disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002;63:29-33.
31. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J clin Psychiatry*. 2000;61(10).
32. Fieve RR, Go R, Dunner DL, Elston R. Search for biological/genetic markers in a long-term epidemiological and morbid risk study of affective disorders. *Journal of psychiatric research*. 1984;18(4):425-45.
33. Coryell W, Endicott J, Reich T, Andreasen N, Keller M. A family study of bipolar II disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 1984;145(1):49-54.
34. Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *The American journal of psychiatry*. 1995.
35. Akiskal HS, Djenderedjian AH, Rosenthal RH, Khani MK. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *The American journal of psychiatry*. 1977.
36. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
37. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):217-24.
38. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*. 2002;59(6):530-7.
39. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(12):1322-30.
40. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2011;378(9799):1306-15.

41. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar disorders*. 2013;15(1):1-44.
42. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(9):1537-47.
43. Frye MA, Ha K, Kanba S, Kato T, McElroy SL. International consensus group on depression prevention in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(10):1295-310.
44. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(17):1711-22.
45. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *Journal of Clinical Psychiatry*. 2010;71(2):163.
46. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The lancet*. 2009;373(9665):746-58.
47. Weisler RH, Calabrese JR, Bowden CL, Ascher JA, DeVeugh-Geiss J, Evoniuk G. Discovery and development of lamotrigine for bipolar disorder: a story of serendipity, clinical observations, risk taking, and persistence. *Journal of affective disorders*. 2008;108(1-2):1-9.
48. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;194(1):4-9.
49. De Fruyt J, Deschepper E, Audenaert K, Constant E, Floris M, Pitchot W, et al. Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of psychopharmacology*. 2012;26(5):603-17.
50. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist Å, Paulsson B. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(11):1452-64.
51. Loebel A, Cucchiari J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(2):160-8.
52. Weisler RH, Montgomery SA, Earley WR, Szamosi J, Lazarus A. Efficacy of extended release quetiapine fumarate monotherapy in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of two 6-week, double-blind, placebo-controlled studies. *International clinical psychopharmacology*. 2012;27(1):27-39.
53. Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck Jr PE, Nolen WA, Frye MA, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006.
54. Weinstock LM, Miller IW. Functional impairment as a predictor of short-term symptom course in bipolar I disorder. *Bipolar disorders*. 2008;10(3):437-42.
55. Sienaert P, Lambrichts L, Dols A, De Fruyt J. Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review. *Bipolar Disorders*. 2013;15(1):61-9.
56. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Medical Journal of Australia*. 1949.
57. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(2):217-22.

58. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(10):1805-19.
59. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012;379(9817):721-8.
60. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. 2004.
61. Hayes J, Prah P, Nazareth I, King M, Walters K, Petersen I, et al. Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995–2009. *PloS one*. 2011;6(12):e28725.
62. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2001(3):Cd003196.
63. Geddes JR, Rendell JM, Goodwin GM, investigators B. BALANCE: a large simple trial of maintenance treatment for bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2002;1(1):48.
64. Herranz RM, Herran RMC. *Ocular surface: anatomy and physiology, disorders and therapeutic care*: CRC Press; 2012.
65. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-85.
66. Mülhaupt M, Dietzko S, Wolffsohn J, Bandlitz S. Corneal topography with an aberrometry-topography system. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2018;41(5):436-41.
67. Beneš P, Synek S, Petrová S. Corneal shape and eccentricity in population. *Collegium antropologicum*. 2013;37(1):117-20.
68. Records RE. *Physiology of the human eye and visual system*: HarperCollins Publishers; 1979.
69. Kaufman PL, Alm A. *Adler Fisiología del ojo. Aplicación clínica*. 2004.
70. Holly FJ, Lemp MA. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Experimental eye research*. 1971;11(2):239-50.
71. Wolff E. The muco-cutaneous junction of the lidmargin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1946;66:291-308.
72. Tiffany J. Tear film stability and contact lens wear. *J Br Cont Lens Assoc*. 1988;11:35-8.
73. PRYDAL J. Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26:464-73.
74. King-Smith PE, Fink BA, Fogt N. Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*. 1999;76(1):19-32.
75. Bron AJ, Tiffany JM. The meibomian glands and tear film lipids. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2*: Springer; 1998. p. 281-95.
76. Perra MT, Serra A, Sirigu P, Turno F. Histochemical demonstration of acetylcholinesterase activity in human Meibomian glands. *European journal of histochemistry: EJH*. 1996;40(1):39-44.
77. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiological reviews*. 1989;69(2):383-416.
78. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optometry and Vision Science*. 1997;74(1):8-13.
79. TIFFANY JM. The lipid secretion of the meibomian glands. *Advances in lipid research*. 22: Elsevier; 1987. p. 1-62.
80. Guillon J. The Preocular Tear Film. In *Health, Disease, And Contact Lens Wear. Tear Film Structure and Contact Lenses Dry Eye Institute*. 1986:914-39.
81. Dartt D. *Physiology of tear production*. *The Dry Eye*: Springer; 1992. p. 65-99.

82. Schoenwald RD, Vidvauns S, Wurster DE, Barfknecht CF. The role of tear proteins in tear film stability in the dry eye patient and in the rabbit. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2*: Springer; 1998. p. 391-400.
83. Sapse A, Bonavida B, Stone W, Sercarz E. Proteins in human tears: I. Immunoelectrophoretic patterns. *Archives of Ophthalmology*. 1969;81(6):815-9.
84. Farris RL. Tear analysis in contact lens wearers. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1985;83:501.
85. Fullard RJ, Carney LG. Use of tear enzyme activities to assess the corneal response to contact lens wear. *Acta ophthalmologica*. 1986;64(2):216-20.
86. Carney LG, Hill RM. Human tear pH: diurnal variations. *Archives of Ophthalmology*. 1976;94(5):821-4.
87. Gilbard JP, Kenyon KR. Tear diluents in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology*. 1985;92(5):646-50.
88. Manz W. Ueber neue eigenthümliche Drüsen am Cornealbrande und über den Bau des Limbus conjunctivae. (On new specific glands in corneal lesions, and on the limbus conjunctivae). *Zratio Med*. 1859;5:122-31.
89. Aurell G, Kornerup T. ON GLANDULAR STRUCTURES AT THE CORNEO-SCLERAL JUNCTION IN MAN AND SWINE; THE SO-CALLED «MANZ 'GLANDS»». *Acta ophthalmologica*. 1949;27(1):19-45.
90. Dartt DA. Regulation of tear secretion. In, Sullivan DA, ed. *Lacrimal Gland, Tear Film and Dry Eye Syndromes*. New York: Plenum Press; 1994.
91. Kaura R, Tiffany J. The role of mucous glycoproteins in the tear film. *The Precorneal Tear Film*, Holly FJ, editor Lubbock, TX, Dry Eye Institute. 1986:728-32.
92. Dilly P. Structure and function of the tear film. *Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes*: Springer; 1994. p. 239-47.
93. Tiffany JM. Composition and biophysical properties of the tear film: knowledge and uncertainty. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes*: Springer; 1994. p. 231-8.
94. Greiner J, Henriquez A, Weidman TA, Covington H, Allansmith M, editors. 2ND MUCUS SECRETORY SYSTEM OF THE HUMAN CONJUNCTIVA. INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE; 1979: LIPPINCOTT-RAVEN PUBL 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106.
95. Celis Ortíz JL. Descripción de la morfofisiología de la película lagrimal. 2005.
96. McDonald JE. Surface phenomena of the tear film. *American journal of ophthalmology*. 1969;67(1):56-64.
97. Doane MG. An instrument for in vivo tear film interferometry. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*. 1989;66(6):383-8.
98. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *American journal of ophthalmology*. 1996;122(6):818-24.
99. Holly FJ. Tear film physiology. *Optometry and Vision Science*. 1980;57(4):252-7.
100. Mishima S, Maurice D. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Experimental eye research*. 1961;1(1):39-45.
101. Holly F. Physical chemistry of the normal and disordered tear film. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1985;104:374-80.
102. Guillon J. The role of tears in contact lens performance and its measurement. *Contact lens practice*. 1994.
103. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy. *Cornea*. 1997;16(2):162-8.
104. Thai LC, Tomlinson A, Doane MG. Effect of contact lens materials on tear physiology. *Optometry and Vision Science*. 2004;81(3):194-204.

105. Vidal-Rohr M, Davies LN, Wolffsohn JS. EQUIVALENCE OF LIPID LAYER PATTERNS OBTAINED FROM TWO DIFFERENT INTERFEROMETERS AND GRADED WITH TWO SCALES. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018;59(9):911-.
106. Oculus. Keratograph 5M. Manual de Usuario. Sistema de medición y evaluación para la topografía corneal. In: Oculus, editor. Alemania.
107. Lemp MA, Foulks GN. The definition and classification of dry eye disease. *Ocul Surf*. 2007;5(2):75-92.
108. Norn M. DESICCATION OF THE PRECORNEAL FILM: I. Corneal Wetting-Time. *Acta ophthalmologica*. 1969;47(4):865-80.
109. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Current eye research*. 1985;4(1):1-7.
110. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Current eye research*. 1985;4(1):9-12.
111. Brown B, Cho P. Inter-and intra-individual variability of non-invasive tear break-up time in Hong Kong Chinese. *Clinical and Experimental Optometry*. 1994;77(1):15-23.
112. Wood SD, Mian SI. Diagnostic Tools for Dry Eye Disease. *Journal-Diagnostic Tools for Dry Eye Disease*.
113. Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, Saracino M, Mitchell GL. Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. *Optometry and Vision Science*. 2002;79(6):363-9.
114. Guillon J-P. Non-invasive tearscope plus routine for contact lens fitting. *Contact Lens and Anterior Eye*. 1998;21:S31-S40.
115. Mihashi T, Hirohara Y, Koh S, Ninomiya S, Maeda N, Fujikado T. Tear film break-up time evaluated by real-time Hartmann-Shack wavefront sensing. *Japanese journal of ophthalmology*. 2006;50(2):85-9.
116. Best N, Drury L, Wolffsohn JS. Clinical evaluation of the Oculus Keratograph. *Contact lens and anterior eye*. 2012;35(4):171-4.
117. Downie LE. Automated tear film surface quality breakup time as a novel clinical marker for tear hyperosmolarity in dry eye disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(12):7260-8.
118. Mayorga MT. Película lagrimal: estructura y funciones. *Ciencia y tecnología para la salud visual y ocular*. 2008;6(11):121-31.
119. Holly FJ. Tear film physiology and contact lens wear. I. Pertinent aspects of tear film physiology. *Optometry and Vision Science*. 1981;58(4):324-30.
120. Tomlinson A. Tear film changes with contact lens wear. *Complications of Contact Lens Wear St Louis, MO: Mosby*. 1992:159-94.
121. Arriola-Villalobos P, Fernández-Vigo JI, Díaz-Valle D, Peraza-Nieves JE, Fernández-Pérez C, Benítez-del-Castillo JM. Assessment of lower tear meniscus measurements obtained with Keratograph and agreement with Fourier-domain optical-coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(8):1120-5.
122. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Current eye research*. 1996;15(6):653-61.
123. Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea*. 2000;19(4):497-500.
124. Bron A. Reflections on the tears. *Eye*. 1997;11(5):583.
125. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Experimental eye research*. 2004;78(3):399-407.
126. Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y, Satake Y, Wakamatsu TH, Fukagawa K, et al. Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology*. 2010;117(10):1923-9.
127. Wei A, Le Q, Hong J, Wang W, Wang F, Xu J. Assessment of Lower Tear Meniscus. *Optom Vis Sci*. 2016;93(11):1420-5.

128. Wang MTM, Xue AL, Craig JP. Comparative Evaluation of 5 Validated Symptom Questionnaires as Screening Instruments for Dry Eye Disease. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(2):228-9.
129. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 2000;118(5):615-21.
130. Bottomley A, Jones D, Claassens L. Patient-reported outcomes: assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2009;45(3):347-53.
131. Grubbs JR, Jr., Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea.* 2014;33(2):215-8.
132. Ozcura F, Aydin S, Helvaci MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocular immunology and inflammation.* 2007;15(5):389-93.
133. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, Nichols KK, Caffery B, Simpson T, et al. Characterization of Ocular Surface Symptoms From Optometric Practices in North America. *Cornea.* 2001;20(6):610-8.
134. Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association.* 2010;33(2):55-60.
135. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea.* 2002;21(7):664-70.
136. Guillemin I, Begley C, Chalmers R, Baudouin C, Arnould B. Appraisal of patient-reported outcome instruments available for randomized clinical trials in dry eye: revisiting the standards. *Ocul Surf.* 2012;10(2):84-99.
137. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The reliability and validity of McMonnies Dry Eye Index. *Cornea.* 2004;23(4):365-71.
138. Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, Clinch T, Lemp MA, Nelson JD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf.* 2007;5(1):50-7.
139. Asiedu K. Rasch Analysis of the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness Questionnaire. *Eye Contact Lens.* 2017;43(6):394-8.
140. Ngo W, Situ P, Keir N, Korb D, Blackie C, Simpson T. Psychometric properties and validation of the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness questionnaire. *Cornea.* 2013;32(9):1204-10.
141. Remington LA, Goodwin D. *Clinical anatomy of the visual system E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2011.
142. Downie LE, Keller PR, Vingrys AJ. Assessing ocular bulbar redness: a comparison of methods. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016;36(2):132-9.
143. Wirbelauer C. Management of the red eye for the primary care physician. *The American journal of medicine.* 2006;119(4):302-6.
144. Perez-Bartolome F, Sanz-Pozo C, Martinez-de la Casa JM, Arriola-Villalobos P, Fernandez-Perez C, Garcia-Feijoo J. Assessment of ocular redness measurements obtained with keratograph 5M and correlation with subjective grading scales. *J Fr Ophtalmol.* 2018;41(9):836-46.
145. McMonnies CW, Chapman-Davies A. Assessment of conjunctival hyperemia in contact lens wearers. Part I. *American journal of optometry and physiological optics.* 1987;64(4):246-50.
146. Schulze MM, Hutchings N, Simpson TL. Grading Bulbar Redness Using Cross-Calibrated Clinical Grading Scales. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2011;52(8):5812-7.

147. Amparo F, Wang H, Emami-Naeini P, Karimian P, Dana R. The Ocular Redness Index: a novel automated method for measuring ocular injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4821-6.
148. Wolffsohn JS. Incremental nature of anterior eye grading scales determined by objective image analysis. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(11):1434-8.
149. Jerchel N, Sickenberger W, Schulze M. Objective classification and documentation of bulbar redness using a corneal topographer 2012. e18 p.
150. Wu S, Hong J, Tian L, Cui X, Sun X, Xu J. Assessment of Bulbar Redness with a Newly Developed Keratograph. *Optom Vis Sci*. 2015;92(8):892-9.
151. Dibajnia P, Mohammadinia M, Moghadasin M, Amiri MA. Tear film break-up time in bipolar disorder. *Iranian journal of psychiatry*. 2012;7(4):191.
152. Ulusoy MO, Işık-Ulusoy S, Kıvanç SA. Evaluation of dry eye disease in newly diagnosed anxiety and depression patients using anterior segment optical coherence tomography. *Eye and Vision*. 2019;6(1):1-6.
153. Tiskaoglu NS, Yazıcı A, Karlıdere T, Sari E, Oguz EY, Musaoglu M, et al. Dry eye disease in patients with newly diagnosed depressive disorder. *Current eye research*. 2017;42(5):672-6.
154. Armstrong RA. Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2013;33(1):7-14.
155. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *Focus*. 2016;14(2):244-65.
156. Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision): American Psychiatric Pub; 2002.
157. Bulletin GHD. Ocular Effects of Serotonin Antidepressants. North Metropolitan Health Service - Mental Health. 2016;23(2).
158. Sönmez İ, Aykan Ü. Psychotropic drugs and ocular side effects. *Turk J Ophthalmol*. 2013;43:270-7.
159. Bai Y, Liu T, Xu A, Yang H, Gao K. Comparison of common side effects from mood stabilizers and antipsychotics between pediatric and adult patients with bipolar disorder: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Expert opinion on drug safety*. 2019;18(8):703-17.
160. Arcediano Sánchez MÁ. Utilidad de la altura del menisco lagrimal medido con tomografía de coherencia óptica en la evolución del resultado de la cirugía de Dacriocistorrinostomía externa: Universitat Autònoma de Barcelona; 2016.
161. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Oblak E, Button N. The tear (lacrimal) meniscus height in human eyes: a useful clinical measure or an unusable variable sign? *Contact Lens and Anterior Eye*. 2002;25(2):57-65.
162. Cui L, Shen M, Wang J, Jiang J, Li M, Chen D, et al. Age-related changes in tear menisci imaged by optical coherence tomography. *Optometry and Vision Science*. 2011;88(10):1214-9.
163. Ozdemir M, Temizdemir H. Age-and gender-related tear function changes in normal population. *Eye*. 2010;24(1):79-83.
164. Maïssa C, Guillon M. Tear film dynamics and lipid layer characteristics—effect of age and gender. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2010;33(4):176-82.
165. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea*. 1996;15(3):229-34.
166. Kam WR, Sullivan DA. Neurotransmitter influence on human meibomian gland epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(12):8543-8.
167. Najam A, Sharif MS. Serotonin receptor subtype mRNA expression in human ocular tissues, determined by RT-PCR. *Mol Vis*. 2006;12:1040-7.
168. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*. 2008;115(5):911-5.

169. Doughty MJ, Naase T. Further analysis of the human spontaneous eye blink rate by a cluster analysis-based approach to categorize individuals with 'normal' versus 'frequent' eye blink activity. *Eye & contact lens*. 2006;32(6):294-9.
170. Fitzpatrick E, Hohl N, Silburn P, O'Gorman C, Broadley SA. Case-control study of blink rate in Parkinson's disease under different conditions. *Journal of neurology*. 2012;259(4):739-44.
171. Miura DL, Hazarbassanov RM, Yamasato CKN, e Silva FB, Godinho CJ, Gomes JÁP. Effect of a light-emitting timer device on the blink rate of non-dry eye individuals and dry eye patients. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(8):965-7.
172. Bentivoglio AR, Bressman SB, Cassetta E, Carretta D, Tonali P, Albanese A. Analysis of blink rate patterns in normal subjects. *Movement disorders*. 1997;12(6):1028-34.
173. Özcura F, Aydın S, Helvaci MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocular immunology and inflammation*. 2007;15(5):389-93.
174. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Archives of ophthalmology*. 2000;118(5):615-21.
175. Wen W, Wu Y, Chen Y, Gong L, Li M, Chen X, et al. Dry eye disease in patients with depressive and anxiety disorders in Shanghai. *Cornea*. 2012;31(6):686-92.
176. Vehof J, Smitt-Kamminga NS, Nibourg SA, Hammond CJ. Sex differences in clinical characteristics of dry eye disease. *The Ocular Surface*. 2018;16(2):242-8.
177. Pérez Bartolomé F, Martínez de la Casa JM, Arriola Villalobos P, Fernández Pérez C, Polo V, Sánchez Jean R, et al. Ocular Redness Measured with the Keratograph 5M in Patients Using Anti-Glaucoma Eye Drops. *Seminars in Ophthalmology*. 2018;33(5):643-50.
178. Bayer S, Simpson T, Sorbara L, Fonn D. Variation of Objective Ocular Redness Related to Age and Gender. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(13):3703-.
179. Ortiz-Toquero S, Rodriguez G, de Juan V, Martin R. Repeatability of placido-based corneal topography in keratoconus. *Optometry and Vision Science*. 2014;91(12):1467-73.
180. Ehsaei A, Yazdani N, Ostadi Moghadam H, Shahkarami L. Clinical evaluation of oculus keratograph corneal topographer in normal population. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94.
181. Hashemi H, Asgari S, Emamian MH, Mehravaran S, Fotouhi A. Age-related changes in corneal curvature and shape: the Shahroud eye cohort study. *Cornea*. 2015;34(11):1456-8.

## **12. Anexos**

### **12.1. Anexo 1: Hoja Informativa del paciente examinado en el estudio**

#### **HOJA INFORMATIVA DEL PACIENTE EXAMINADO EN EL ESTUDIO**

Nos dirigimos a usted para solicitar su consentimiento para la obtención y uso de información sobre su estado de la función visual con fines de investigación biomédica.

Nuestra intención es tan sólo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no proporcionar dicha información para este estudio o posibles estudios, en beneficio de investigaciones posteriores. Para ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Si tiene alguna duda diríjase a la Doctora Celia Sánchez-Ramos (Teléfono 617488613) de la Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad Complutense de Madrid.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos, de acuerdo con la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

#### **1. Objeto**

Evaluar el efecto de tratamientos antidepresivos y antipsicóticos sobre diferentes parámetros del sistema visual y su evolución en el tiempo.

#### **2. Pruebas a realizar**

- Se medirá la refracción objetiva del paciente mediante un autorrefractómetro.
- Se evaluará la calidad de la película lagrimal mediante diferentes tomas de imagen.
- Se valorará el nivel de enrojecimiento ocular.
- Se medirá la frecuencia de parpadeo por minuto.

- Se valorará el estado de los párpados y las pestañas mediante toma de imágenes.
- Se medirá el reflejo pupilar mediante una grabación de vídeo.

### **3. Riesgos**

No existen riesgos para el paciente, ya que la recogida de datos se basa en revisiones optométricas habituales en las que no se realizan pruebas invasivas ni tratamientos a los participantes. Además, en ningún caso la realización de este estudio afectará al tratamiento médico que recibirá el paciente.

### **4. Voluntariedad**

Se le informa de que es libre de retirarse del estudio y/o retirar su consentimiento de forma voluntaria y en cualquier momento del desarrollo de las pruebas, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta negativamente sobre su tratamiento médico futuro.

### **5. Beneficios**

El resultado de las pruebas puede poner de manifiesto posibles alteraciones oculares no detectadas hasta el momento que serán reportadas al paciente por medio de un informe. Por otro lado, el estudio valorará los efectos secundarios de la medicación sobre su sistema visual y podría permitirnos valorar la idoneidad del fármaco prescrito en lo que respecta al sistema visual. No obstante, es posible que usted no obtenga ningún beneficio por su participación en el estudio.

### **6. Confidencialidad**

Una persona responsable del estudio por parte de la clínica seleccionará a los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión para las pruebas visuales. Un miembro del equipo investigador informará al paciente sobre el estudio y las pruebas a realizar. Si el participante acepta participar en el estudio, es la responsable de la clínica quien proporcionará al paciente la hoja de consentimiento informado, rellenará una ficha con los datos personales y adjudicará a cada persona el ID correspondiente. Cuando llega el paciente a la sala de evaluación visual, vendrá identificado sólo con su ID y por tanto los investigadores no conocerán sus datos personales ni su historia clínica psiquiátrica.

No se comunicará ningún dato a terceros ajeno a la investigación. Toda la gestión de datos se realizará con estricta sujeción a lo previsto en la L.O. 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de Carácter Personal y por ello, el sujeto puede ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición de los datos recabados, enviando una solicitud por escrito acompañada de una fotocopia de su DNI

En Madrid, ... de ..... de.....

Fdo.:.....

## 12.2. Anexo 2: Consentimiento informado

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del estudio: Efecto sobre la superficie ocular del tratamiento farmacológico para trastorno bipolar.**

**Investigadores responsables del estudio: Celia Sánchez-Ramos**

Yo, ..... he sido informado sobre el estudio “Efecto en el sistema visual de antidepresivos y antipsicóticos”, para el cual se realizarán diferentes pruebas de evaluación del sistema visual, las cuales son totalmente inocuas y necesarias para la investigación.

Me ha sido entregada una copia de la Hoja de Información al paciente y una copia del Consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.

Se me ha informado que soy libre de retirarme del estudio y/o retirar mi consentimiento de forma voluntaria y en cualquier momento del desarrollo de las pruebas, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta negativamente sobre mi tratamiento médico futuro.

Por tanto, y por medio del presente documento, manifiesto que me han sido explicados los detalles concernientes a las pruebas y así, consiento expresamente que los datos resultantes de las pruebas antes citadas puedan ser utilizados en este trabajo de investigación.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmado en Madrid, ... de .....  
de.....

**Fdo:** .....

### 12.3. Anexo 3: Aprobación del Comité de Ética

CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/12/2017, acta 12.2/17 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** Efecto en el sistema visual de antidepresivos y antipsicóticos en población joven

**Código Promotor:** UCM20171129      **Código Interno:** 17/503-O\_SP

**Investigador:** Dra. Celia Sánchez-Ramos Roda

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado. La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el/la como investigador/a principal en el Servicio de del Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 28 de diciembre de 2017

  
 Hospital Clínico San Carlos  
Comité Ético de Investigación Clínica  
SaludMadrid Comunidad de Madrid

Fdo: Dra. Mar García Arenillas

Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos