

EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN EL GROSOR EPITELIAL CORNEAL Y LIMBAL ASOCIADAS A LA MEDICACIÓN TÓPICA DE GLAUCOMA MEDIANTE OCT-SA

Evaluation of Alterations in Corneal and Limbal Epithelial Thickness Associated with Topical Glaucoma Medication Using OCT-SA

Rubén A. García¹ , Jorge E. Pérez² , María E. Reverón¹ 

¹Médico Oftalmólogo - Especialista en Glaucoma. Adjunto de la Unidad Oftalmológica de Caracas. Caracas-Venezuela. ²Médico Oftalmólogo - Especialista en Córnea y Cirugía Refractiva. Adjunto de la Unidad Oftalmológica de Caracas. Caracas-Venezuela

Recibido: 00/00/2026

Aceptado: 18/06/2026

Autor correspondencia: Dr. Rubén García; drrubengarciag@gmail.com

Este artículo está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución 4.0 Internacional (<https://creativecommons.org/>)



RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de la medicación tópica para el glaucoma en el grosor epitelial corneal y limbal mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA). **Pacientes y Métodos:** Estudio descriptivo, transversal, correlacional y comparativo en 104 ojos (55 con tratamiento tópico hipotensor y 49 controles). Se evaluaron parámetros clínicos (BUT, Test de Schirmer y OSDI) y tomográficos como el grosor corneal central (GCC), grosor epitelial corneal central (GECC) y grosor epitelial limbal máximo (GELM) mediante OCT-SA. **Resultados:** Se evidenció que el grupo bajo tratamiento tópico hipotensor presentó valores significativamente alterados en todas las variables analizadas ($p < 0.001$). El uso de medicación se correlacionó con afectación significativa de BUT, TS, OSDI, GECC, GELM ($p < 0.001$), y GCC ($p = 0.003$). El análisis según el esquema terapéutico reveló que, a mayor carga medicamentosa, mayor deterioro en BUT, OSDI, GCC, GECC, GELM ($p < 0.001$), y TS ($p = 0.002$). El GELM se correlacionó significativamente con todas las variables: positiva con el GCC, GECC, BUT y Schirmer ($p < 0.001$), y negativa con OSDI ($p < 0.001$). **Conclusión:** La terapia tópica para el glaucoma induce un adelgazamiento significativo del epitelio corneal y limbal. El GELM se identificó como un marcador objetivo para monitorear la salud de la superficie ocular. Se sugiere integrar el OCT-SA en la evaluación del paciente con glaucoma para una monitorización integral de la superficie ocular, complementando el control convencional de la presión intraocular, el nervio óptico y el campo visual.

Palabras clave: Glaucoma, Epitelio Corneal, Epitelio Limbal, OCT-SA, Tratamiento Tópico

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of topical glaucoma medication on corneal and limbal epithelial thickness using anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT). **Patients and Methods:** A descriptive, cross-sectional, correlational, and comparative study of 104 eyes (55 under topical hypotensive treatment and 49 controls). Clinical parameters (BUT, Schirmer test, and OSDI) and tomographic parameters, such as central corneal thickness (CCT), central corneal epithelial thickness (CCET), and maximum limbal epithelial thickness (MLET), were evaluated using AS-OCT. **Results:** It was evidenced that the group under topical hypotensive treatment presented significantly altered values across all analyzed variables ($p < 0.001$). Medication use correlated with significant impairment of BUT, Schirmer test, OSDI, CCET, MLET ($p < 0.001$), and CCT ($p = 0.003$). Analysis by therapeutic regimen revealed that a higher medication burden led to greater impairment in BUT, OSDI, CCT, CCET, MLET ($p < 0.001$), and TS ($p = 0.002$). MLET correlated significantly with all variables: positively with CCT, CCET, BUT, and TS ($p < 0.001$), and negatively with OSDI ($p < 0.001$). **Conclusion:** Topical glaucoma therapy induces significant thinning of the corneal and limbal epithelium. MLET was identified as an objective marker for monitoring ocular surface health. It is suggested to integrate AS-OCT into the evaluation of glaucoma patients for comprehensive ocular surface monitoring, complementing conventional control of intraocular pressure, optic nerve and visual field.

Keywords: Glaucoma, Corneal Epithelium, Limbal Epithelium, AS-OCT, Topical Treatment

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es la principal causa de pérdida visual irreversible en el mundo y usualmente se asocia con el aumento de presión intraocular (PIO).¹ Aunque la tendencia actual del tratamiento inicial para el glaucoma es la indicación de terapia láser como la trabeculoplastia láser selectiva (SLT), no todos los pacientes son candidatos. Los medicamentos tópicos para disminuir la PIO siguen teniendo un rol fundamental en el tratamiento del glaucoma y muchos de los pacientes utilizan esta medicación durante toda su vida. Los conservantes son elementos importantes en los medicamentos para el glaucoma, ya que evitan la contaminación microbiana de las gotas.² Sin embargo, el uso prolongado de estas gotas, tanto el principio activo como su conservante, provoca alteraciones de la superficie ocular.³

La integridad del epitelio corneal y su capacidad de regeneración tienen un rol fundamental en el funcionamiento corneal. Esta homeostasis se sustenta en un número funcional y adecuado de células limbares, las cuales se ubican en el limbo esclerocorneal, que es una zona de transición entre la córnea y la esclerótica.⁴

La disminución del número de las células madre limbares y el deterioro de su funcionamiento provocan la deficiencia de células madre limbares (DCML).⁴ En algunos estudios se ha descrito que la toxicidad por el uso crónico de medicación tópica para el glaucoma y su conservante puede causar DCML.⁵ Esta enfermedad conduce a la invasión de células epiteliales conjuntivales hacia la córnea, neovascularización corneal, adelgazamiento epitelial, defectos epiteliales persistentes y opacidad corneal, afectando el funcionamiento corneal y por lo tanto, influyendo negativamente en la visión del paciente.⁴

El objetivo del presente estudio fue investigar las alteraciones del grosor epitelial corneal y de la región limbal mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA) en pacientes sometidos a tratamiento tópico de glaucoma y determinar los cambios que pudiesen progresar a la deficiencia de células madre limbares debido al uso de estos fármacos.

Pacientes y Métodos

El presente estudio se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki. El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Fundación AVAO y la Unidad Oftalmológica de Caracas. Todos los participantes fueron informados sobre la naturaleza del estudio y firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión.

Se realizó una investigación de diseño no experimental, descriptivo, de enfoque correlacional, método comparativo y de corte transversal.

Se reclutaron pacientes con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular (HTO) que hubiesen recibido tratamiento tópico hipotensor por más de 6 meses continuos, junto a un grupo control sano. Las mediciones con el OCT-SA (Cirrus HD-OCT 5000) se realizaron antes de la evaluación clínica oftalmológica para evitar que la manipulación o el contacto con la superficie ocular alteraran los resultados. Todas las imágenes fueron obtenidas por un único investigador solicitando al paciente parpadear dos veces previo a la captura para estabilizar la película lagrimal. Los escaneos se efectuaron entre las 10:00 y 15:00 horas, y al menos 2 horas después del despertar, para minimizar la influencia de la variación diurna.

Se empleó el mapa paquimétrico de 9 mm para obtener mediciones automatizadas del grosor corneal central (GCC) y del grosor epitelial corneal central (GECC) (Figura 1).

Para la región limbal nasal, se utilizó el modo *Anterior Segment 5 Line Raster*. El grosor epitelial limbal máximo (GELM) se cuantificó manualmente por dos técnicos independientes quienes desconocían la categoría a la que pertenecían los sujetos evaluados. Para delimitar el área de análisis de la región limbal, se trazaron dos líneas verticales: la Línea A, desde el inicio del espolón escleral (punto A) hasta el epitelio corneal (punto B), y la Línea B, desde el final de la membrana de Descemet (punto C) hasta el epitelio corneal (punto D). Entre los puntos A y C se localizó la malla

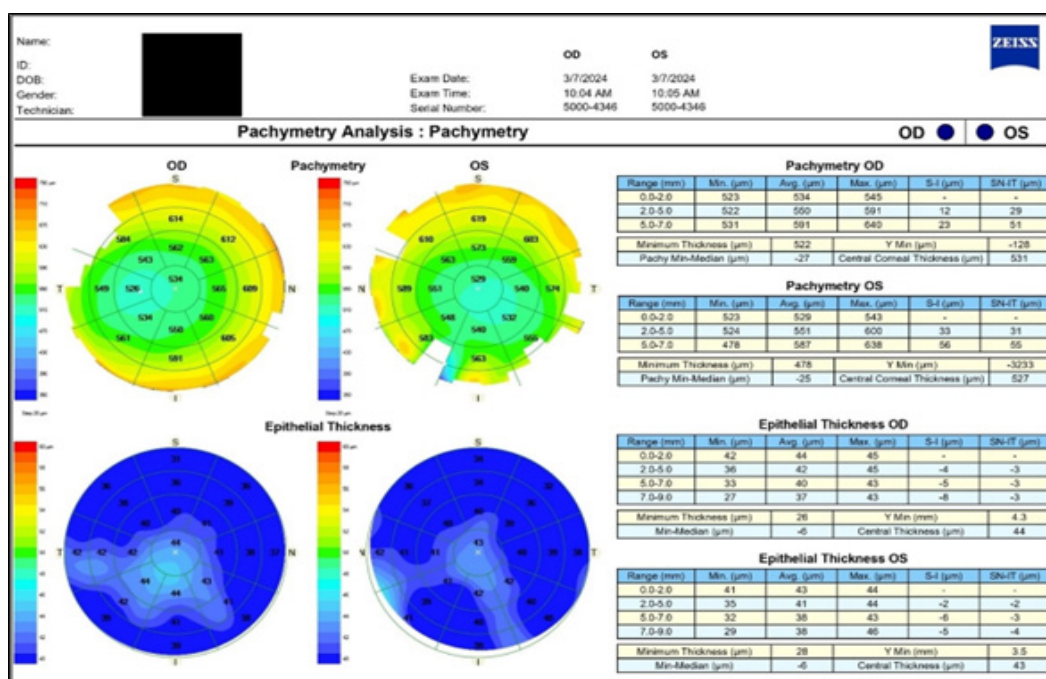


Figura 1. Análisis paquimétrico en paciente recibiendo tratamiento. Paquimetría corneal. Central Cornea Thickness= Grosor corneal central. Central Epithelial Thickness= Grosor epitelial corneal central

trabecular, mientras que el nicho de las células madre limbares se ubicó entre los puntos B y D. El grosor epitelial limbal máximo (GELM) se midió manualmente en el cuadrante nasal como el lugar de mayor espesor entre el epitelio corneal y la membrana de Bowman (MB) dentro de la zona delimitada por las líneas A y B. Estas líneas sirvieron exclusivamente como referencias anatómicas y sus valores no fueron incluidos en el análisis estadístico (Figura 2 a 4).

Posteriormente, se realizó un examen oftalmológico completo (lámpara de hendidura, tonometría y fundoscopia). La superficie ocular se evaluó mediante el cuestionario OSDI, el tiempo de ruptura lagrimal (BUT) y el test de Schirmer (TS) con anestesia.

El grupo en tratamiento se subdividió en cuatro categorías según la carga farmacológica:

Grupo 1: Monoterapia (Latanoprost 0.005%, con 0.02% de BAK).

Grupo 2: Biterapia (Dorzolamida 2% y Timolol 0.5%, con 0.01% de BAK).

Grupo 3: Triterapia (Latanoprost más Dorzolamida/Timolol, todos con BAK).

Grupo 4: Cuadriterapia (Latanoprost más Dorzolamida/Timolol (todos con BAK) más Brimonidina Tartrato con 0.001% de polyquaternium-I como conservante).

Los datos se procesaron con el software IBM SPSS versión 24.0 y se expresaron como media $\pm$ desviación estándar (DE). La normalidad de las variables se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de variables clínicas (BUT, TS, OSDI) y tomográficas (GCC, GECC, GELM) entre grupos, se empleó la t de Student (distribución normal) o las pruebas de Wilcoxon y Kruskal-Wallis (no paramétricas). Las correlaciones se analizaron mediante los coeficientes de Pearson o Spearman, según la distribución de los datos. Adicionalmente, se utilizó ANOVA con prueba post-hoc de Scheffé (corrección de Bonferroni) para evaluar diferencias según el número de medicamentos. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

Name:

ID:

DOB:

Gender:

Technician:

Exam Date:

Exam Time:

Serial Number:

5/8/2024

2:09 PM

5000-4346

ZEISS

High Definition Images: Anterior Segment 5 Line Raster

OD ☐ | ☒ OS

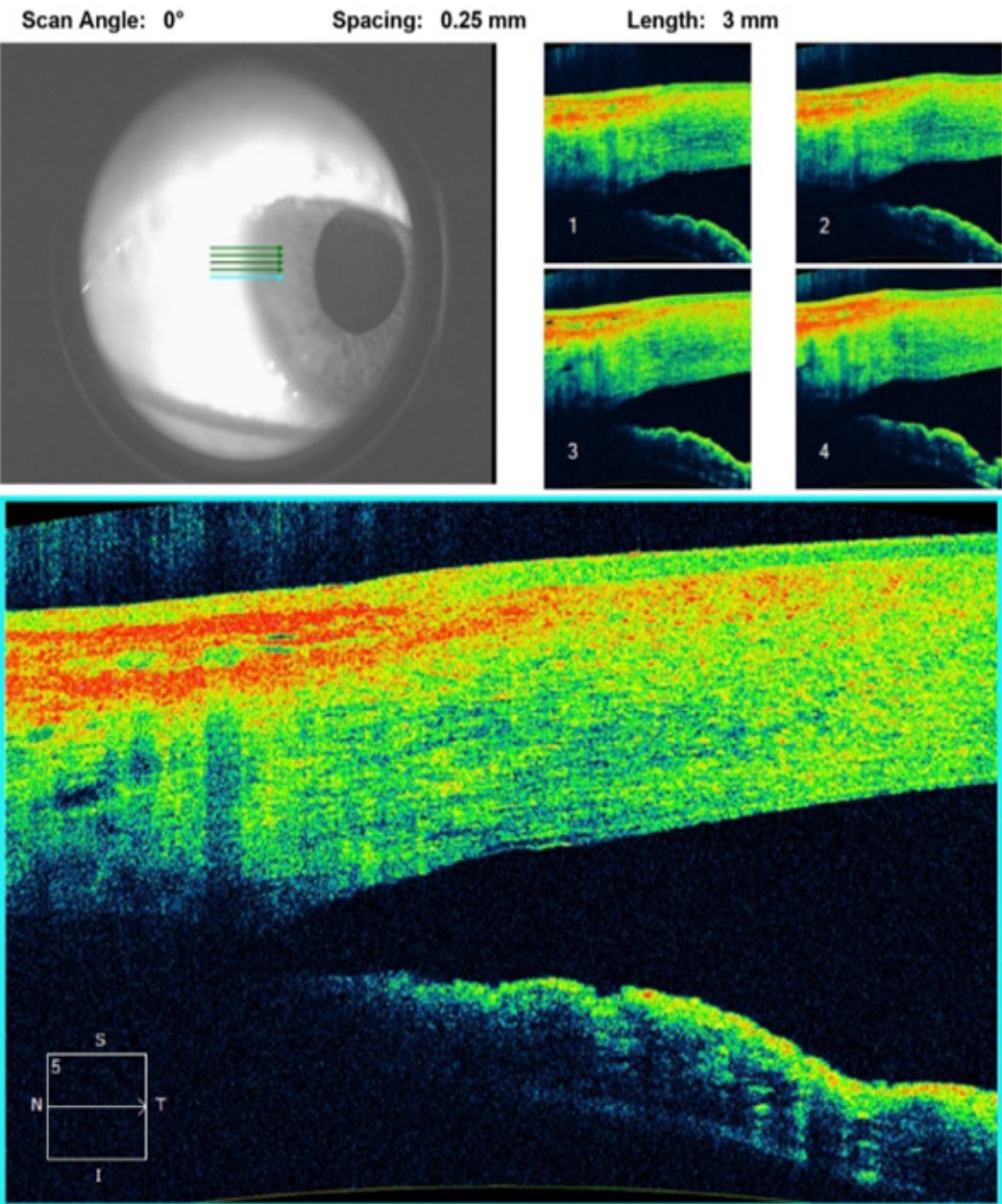


Figura 2. Ráster de 5 líneas OCT-SA de alta definición del limbo nasal. Imágen a color

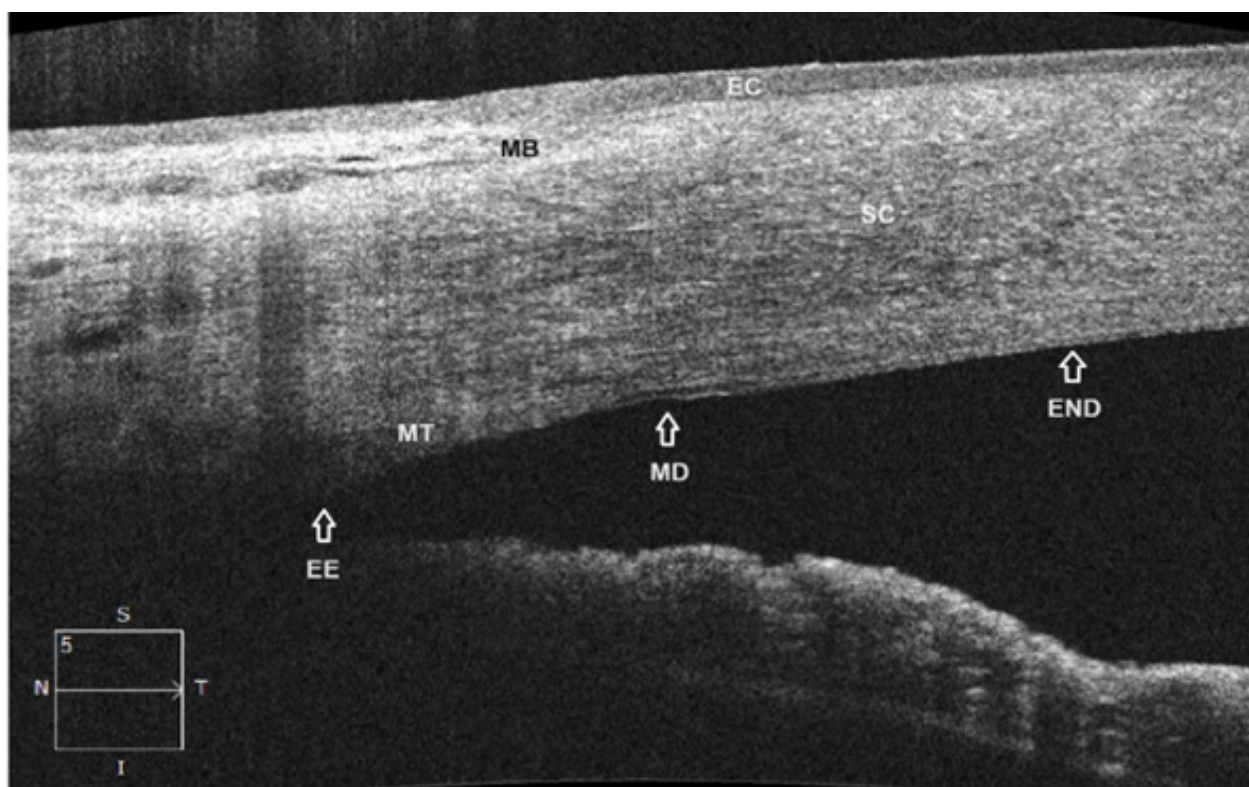


Figura 3. Ráster de 5 líneas OCT-SA de alta definición del limbo nasal. Escala de grises **EE**: Escolón esclerar. **MT**: Malla trabecular. **MD**: Final de la membrana de descemet. **END**: endotelio corneal. **SC**: Estroma corneal. **MD**: Membrana de Bowman. **EC**: Epitelio corneal

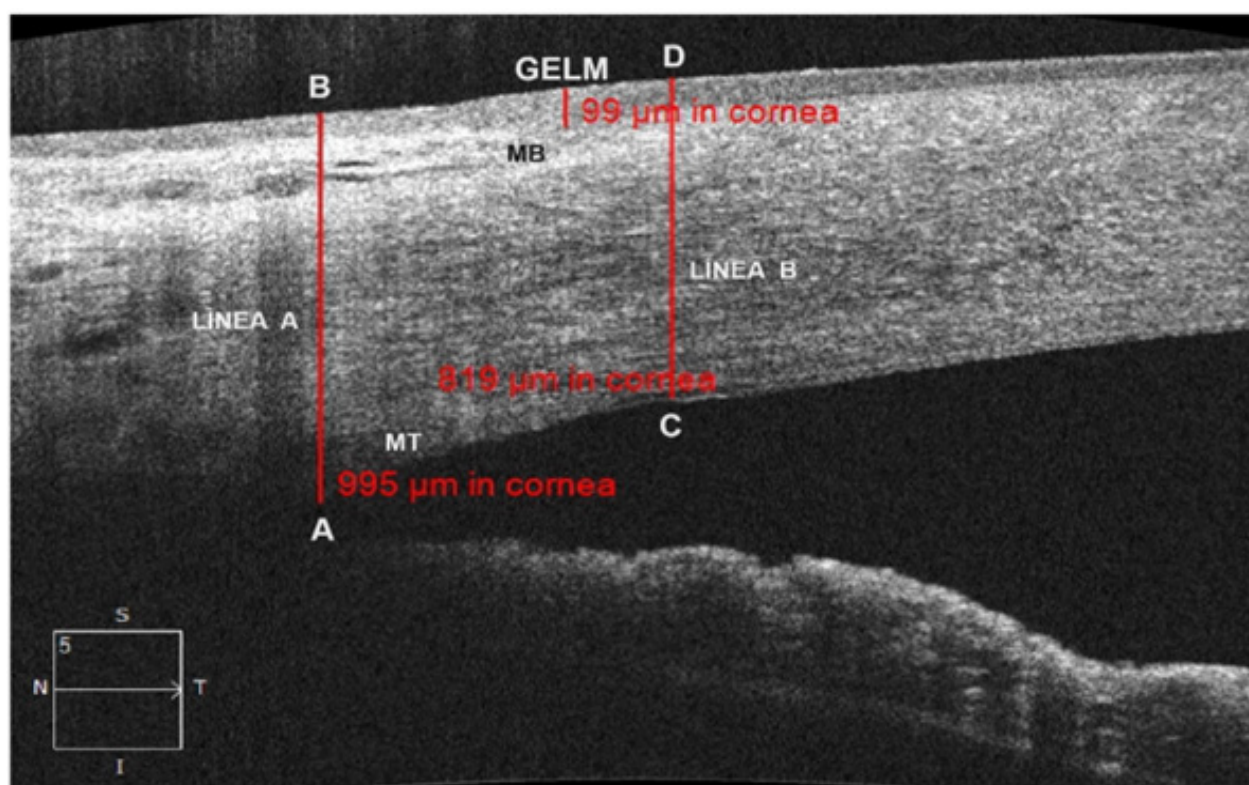


Figura 4. Ráster de 5 líneas OCT-SA de alta definición del limbo nasal. **Punto A**: Escolón esclerar. **Punto B**: Finalización epitelial limbal. **MT**: Malla trabecular. **MD**: Membrana de Bowman. **GELM**: Grosor epitelial limbal máximo

RESULTADOS

Se analizaron 104 ojos de 57 pacientes: 55 ojos (31 pacientes) en el grupo bajo tratamiento y 49 ojos (26 pacientes) en el grupo control. La edad promedio fue de 68.58 ± 9.06 años para el grupo de casos y 64.38 ± 10.33 años para el control, sin diferencias significativas entre ambos ($p=0.108$). El grupo bajo medicación se distribuyó según el esquema terapéutico en: Grupo 1, 12 ojos (21,82%); Grupo 2, 13 (23,64%); Grupo 3, 14 (25,45%); y Grupo 4, 16 (29,09%).

Mediciones Clínicas de la Superficie Ocular

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo bajo tratamiento y el grupo control en las variables BUT, TS y OSDI ($p<0.001$) en todos los casos (Tabla I). Asimismo, al comparar los diferentes esquemas terapéuticos, se evidenciaron variaciones significativas en el BUT ($p<0.001$), TS ($p=0.002$) y OSDI ($p<0.001$). Los valores promedio de los parámetros clínicos de la superficie ocular para cada grupo de tratamiento se detallan en la Tabla II y el Diagrama I.

Mediciones Mediante OCT-SA

Se registraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el de tratamiento en todas las variables tomográficas: GCC, GECC y

GELM ($p<0.001$) (Tabla I). También, se evidenciaron variaciones significativas en los tres parámetros al comparar los subgrupos según el esquema terapéutico ($p<0.001$). Los promedios de las mediciones obtenidas mediante OCT-SA para cada esquema de tratamiento se detallan en la Tabla III y el Diagrama II.

Correlación entre las mediciones clínicas de superficie ocular y datos obtenidos mediante OCT-SA

En el grupo control, el BUT presentó una correlación positiva significativa con el TS ($p<0.001$) y el GECC ($p=0.019$), y una correlación negativa significativa con el OSDI ($p<0.001$). Por el contrario, las correlaciones del BUT con el GCC y el GELM fueron débiles y carecieron de significancia estadística.

El Test de Schirmer con anestesia (TS) se correlacionó negativamente y de manera significativa con el OSDI ($p=0.002$) y positivamente con el GECC ($p=0.016$) y con el GELM ($p=0.035$); sin embargo, su correlación con el GCC no fue estadísticamente significativa

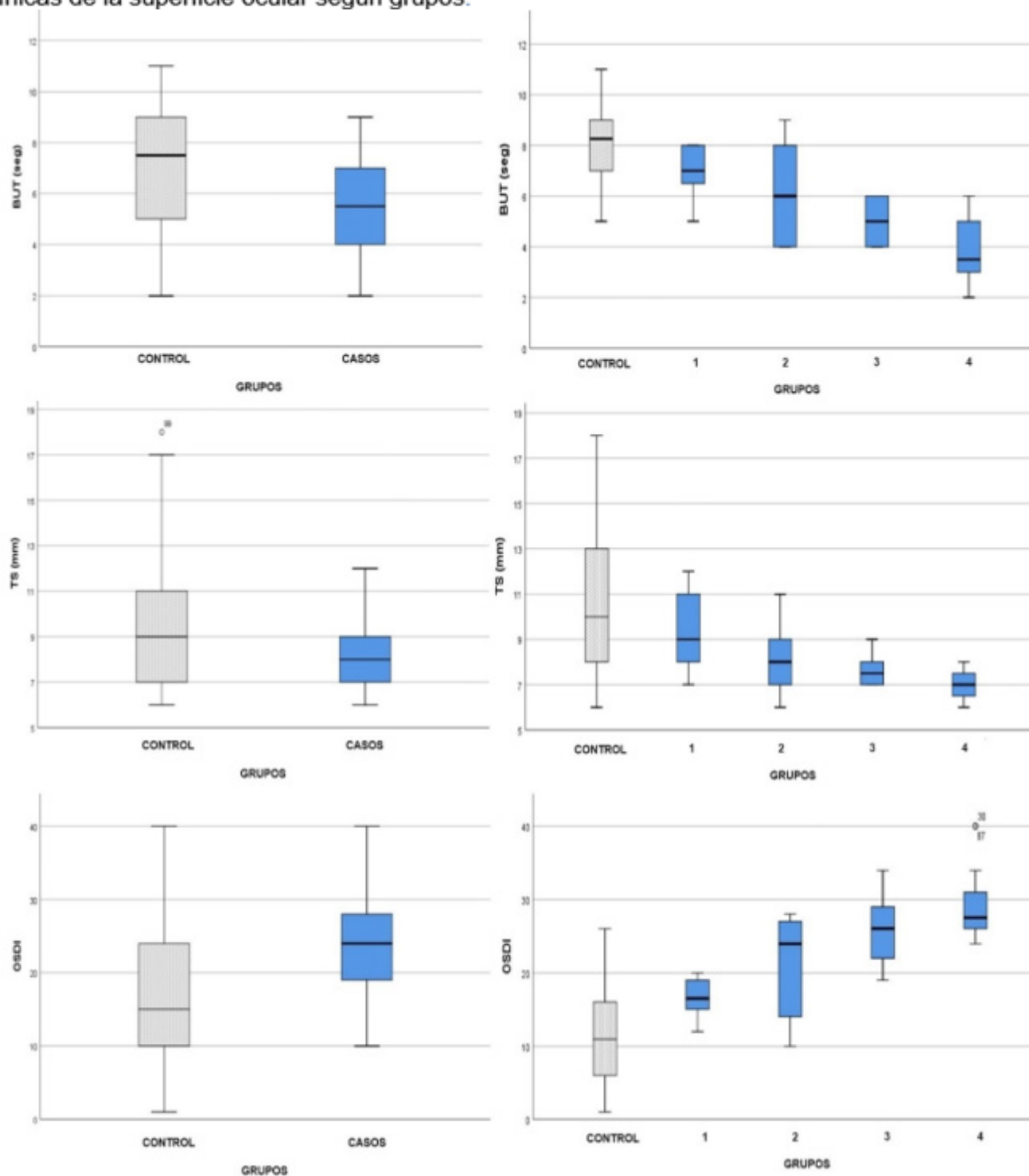
El OSDI se correlacionó negativamente de forma significativa con el GECC ($p=0.028$), mientras que no se encontró correlación significativa con el GCC ni con el GELM.

Tabla I. Promedio de los valores clínicos de la superficie ocular y de valores de las mediciones obtenidas mediante OCT-SA del grupo control y grupo con tratamiento.

	Control (n = 49 ojos)	Casos (n = 55 ojos)	p
BUT (seg)	8.27 ± 1.66	5.33 ± 1.82	<0.001
TS (mm)	10.49 ± 3.20	7.93 ± 1.46	<0.001
OSDI	11.35 ± 6.31	23.90 ± 6.90	<0.001
GCC (μm)	533.94 ± 32.09	517.98 ± 26.75	<0.001
GECC (μm)	51.22 ± 3.46	47.04 ± 3.38	<0.001
GELM (μm)	74.29 ± 9.74	61.58 ± 6.22	<0.001

BUT = Tiempo de ruptura lagrimal; **TS** = Test de Schirmer con anestesia; **OSDI** = Ocular Surface Disease Index; **GCC** = Grosor Corneal Central; **GECC** = Grosor Epitelial Corneal Central; **GELM** = Grosor Epitelial Limbal Máximo; $\pm$ Desviación Estándar.

Diagrama I. Diagrama de Caja y Bigotes. Valores promedios, mínimos y máximos de las variables clínicas de la superficie ocular según grupos.



BUT = Tiempo de ruptura lagrimal; **TS** = Test de Schirmer con anestesia; **OSDI** = Ocular Surface Disease Index; **Grupo 1** = monoterapia. **Grupo 2** = biterapia; **Grupo 3** = triterapia **Grupo 4** = cuadriterapia.

Tabla II. Promedio de los valores clínicos de la superficie ocular según grupos de tratamiento

	Grupo 1 n = 12	Grupo 2 n = 13	Grupo 3 n = 14	Grupo 4 n = 16	p
BUT (seg)	7.00 ± 0.95	6.15 ± 1.99	4.93 ± 0.91	3.75 ± 1.34	< 0.001 ^b
TS (mm)	9.25 ± 1.71	8.15 ± 1.62	7.64 ± 0.74	7.00 ± 0.73	0.002 ^b
OSDI	16.50 ± 2.74	20.57 ± 6.65	25.88 ± 4.82	29.10 ± 4.82	< 0.001 ^a

BUT = Tiempo de ruptura lagrimal; **TS** = Test de Schirmer con anestesia; **OSDI** = Ocular Surface Disease Index; **n** = número de ojos; **Grupo 1** = monoterapia. **Grupo 2** = biterapia; **Grupo 3** = triterapia; **Grupo 4** = cuadriterapia; **±** Desviación Estándar.

^a T de Student.

^b Prueba de Kuskal Wallis.

Tabla III. Promedio de los valores de mediciones obtenidas por OCT-SA por grupos de tratamiento.

	Grupo 1 n = 12	Grupo 2 n = 13	Grupo 3 n = 14	Grupo 4 n = 16	p
GCC (μm)	536.83 ± 21.66	520.54 ± 28.75	510.14 ± 16.11	508.62 ± 30.08	< 0.001 ^a
GECC (μm)	49.92 ± 1.83	48.77 ± 2.61	46.21 ± 2.63	44.19 ± 2.94	< 0.001 ^a
GELM (μm)	66.33 ± 6.08	64.23 ± 3.37	60.79 ± 5.23	56.56 ± 5.30	< 0.001 ^b

GCC = Grosor Corneal Central; **GECC** = Grosor Epitelial Corneal Central; **GELM** = Grosor Epitelial Limbal Máximo; **n** = número de ojos; **Grupo 1** = monoterapia. **Grupo 2** = biterapia; **Grupo 3** = triterapia; **Grupo 4** = cuadriterapia; **±** Desviación Estándar.

^a T de Student.

^b Prueba de Kuskal Wallis.

El GCC mostró una correlación positiva y estadísticamente significativa con el GELM ($p < 0.001$). Por el contrario, las correlaciones entre el GCC y GECC, así como entre el GELM y el GECC, fueron débiles y no alcanzaron significancia estadística.

Las correlaciones entre los parámetros clínicos y tomográficos (OCT-SA) de este grupo se detallan en la Tabla IV.

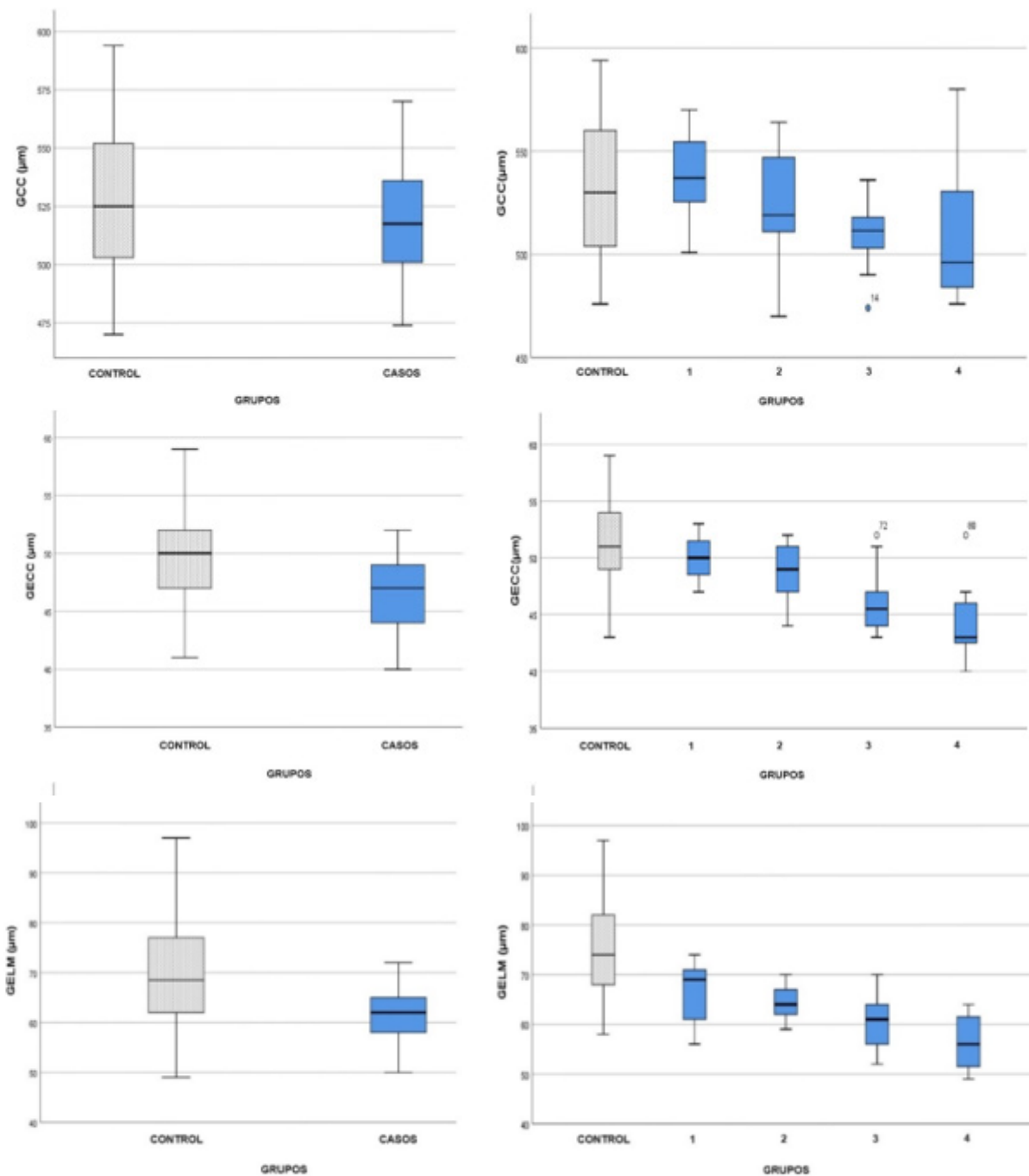
En el grupo de casos, el GELM mostró una correlación positiva altamente significativa con el GCC, GECC, BUT y TS ($p < 0.001$ en todos los casos),

mientras que se correlacionó de forma negativa y significativa con el OSDI ($p < 0.001$).

En este mismo grupo, el GECC se correlacionó positivamente con el GCC ($p < 0.001$) y el BUT ($p = 0.001$), y negativamente con el OSDI ($p < 0.001$). Por el contrario, no se encontró una correlación significativa entre el GECC y el TS.

El GCC correlacionó de forma positiva y significativa con el BUT ($p = 0.012$). Sin embargo, no se hallaron correlaciones significativas entre el GCC y el OSDI o el TS.

Diagrama II. Diagrama de Caja y Bigotes. Valores promedios, mínimos y máximos de las variables medidas por OCT-SA según grupos.



GCC = Grosor Corneal Central; **GECC** = Grosor Epitelial Corneal Central; **GELM** = Grosor Epitelial Limbal Máximo; **Grupo 1** = monoterapia. **Grupo 2** = biterapia; **Grupo 3** = triterapia **Grupo 4** = cuadriterapia.

Tabla IV. Correlación entre las medidas clínicas de superficie ocular y las medidas obtenidas por OCT-SA en el grupo control.

Correlaciones	BUT		TS		OSDI		GELM		GECC		GCC	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
GCC	-0.15	0.918	0.064	0.661	0.017	0.906	0.646	<0.001*	-0.182	0.211	—	
GECC	0.335	0.019*	0.344	0.016*	-0.314	0.028*	-0.208	0.152	—		-0.182	0.211
GELM	0.045	0.758	0.303	0.035*	-0.115	0.431	—		-0.208	0.152	0.646	<0.001*
OSDI	-0.659	<0.001*	-0.434	0.002*	—		-0.115	0.431	-0.314	0.028*	0.017	0.906
TS	0.478	0.001*	—		-0.434	0.002*	0.303	0.035*	0.344	0.016*	0.064	0.661
BUT	—		0.478	0.001*	-0.659	<0.001*	0.045	0.758	0.335	0.019*	-0.15	0.918

BUT = Tiempo de ruptura lagrimal; **TS** = Test de Schirmer con anestesia; **OSDI** = Ocular Surface Disease Index; **GELM** = Grosor Epitelial Limbal Máximo; **GECC** = Grosor Epitelial Corneal Central; **GCC** = Grosor Corneal Central; * $p < 0.05$.

Finalmente, el BUT mostró una correlación negativa con el OSDI y positiva con el TS ($p < 0.001$ en ambos casos). Asimismo, el OSDI y el TS se correlacionaron negativamente de forma significativa ($p < 0.001$).

La relación entre las mediciones clínicas y las obtenidas mediante OCT-SA para el grupo de casos se presentan en la Tabla V.

Correlación entre medicación, parámetros clínicos y mediciones por OCT-SA

Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre el uso de tratamiento hipotensor y todas las variables analizadas. El uso de medicación hipotensora tópica se correlacionó negativamente con el GCC ($p = 0.003$), GECC ($p < 0.001$), GELM ($p < 0.001$), BUT ($p < 0.001$) y TS ($p < 0.001$), y de forma positiva con el OSDI ($p < 0.001$). Los resultados de estas correlaciones se detallan en la Tabla VI.

El análisis post hoc de Scheffé reveló diferencias significativas entre los esquemas terapéuticos. El grupo I no mostró diferencias con el grupo 2 en ninguna variable, pero difirió significativamente del grupo 3 en GECC ($p = 0.008$), BUT ($p = 0.004$), TS ($p = 0.002$) y OSDI

($p < 0.001$). También, se hallaron diferencias significativas entre el grupo I y el grupo 4 en todas las variables: GCC ($p = 0.044$), GECC ($p < 0.001$), GELM ($p < 0.001$), BUT ($p < 0.001$), TS ($p < 0.001$) y OSDI ($p < 0.001$).

Por su parte, al comparar el grupo 2 con el grupo 3, solo se observó una diferencia significativa en el OSDI ($p = 0.047$), sin hallazgos significativos en las demás variables. No obstante, el grupo 2 sí presentó diferencias significativas con el grupo 4 en GECC ($p < 0.001$), GELM ($p = 0.003$), BUT ($p < 0.001$) y OSDI ($p < 0.001$). Finalmente, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo 3 y el grupo 4 para ninguna de las variables analizadas. Los resultados detallados del análisis de Scheffé se presentan en la Tabla VII.

DISCUSIÓN

El hallazgo principal de este estudio fue la disminución significativa del grosor epitelial corneal central (GECC) y del grosor epitelial limbal máximo (GELM) en pacientes bajo tratamiento tópico para el glaucoma. Estos resultados coinciden con lo reportado por Aguayo y colaboradores, quienes describieron epitelios corneales más delgados en pacientes tratados,

Tabla V. Correlación entre las medidas clínicas de superficie ocular y las medidas obtenidas por OCT-SA en el grupo con tratamiento.

Correlaciones	BUT		TS		OSDI		GELM		GECC		GCC	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
GCC	0.337	0.012*	0.150	0.273	-0.265	0.05	0.542	<0.001*	0.438	<0.001*	—	
GECC	0.420	0.001*	0.215	0.115	-0.484	<0.001*	0.526	<0.001*	—		0.438	<0.001*
GELM	0.461	<0.001*	0.467	<0.001*	-0.465	<0.001*	—		0.526	<0.001*	0.542	<0.001*
OSDI	-0.873	<0.001*	-0.767	<0.001*	—		-0.465	<0.001*	-0.484	<0.001*	-0.265	0.05
TS	0.670	<0.001*	—		-0.767	<0.001*	0.467	<0.001*	0.215	0.115	0.150	0.273
BUT	—		0.670	<0.001*	-0.873	<0.001*	0.461	<0.001*	0.420	0.001*	0.337	0.012*

BUT = Tiempo de ruptura lagrimal; **TS** = Test de Schirmer con anestesia; **OSDI** = Ocular Surface Disease Index; **GELM** = Grosor Epitelial Limbal Máximo; **GECC** = Grosor Epitelial Corneal Central; **GCC** = Grosor Corneal Central; *r* = Coeficiente de correlación; **p*<0.05.

Tabla VI. Impacto de la medicación sobre los parámetros clínicos y mediciones por OCT-SA en pacientes con tratamiento tópico antihipertensivo ocular.

Correlaciones	Medicación	
	<i>r</i>	<i>p</i>
BUT	-0.689	< 0.001 ^b
TS	-0.518	< 0.001 ^b
OSDI	0.700	< 0.001 ^a
GCC	-0.389	0.003 ^a
GECC	-0.665	< 0.001 ^a
GELM	-0.578	< 0.001 ^b

BUT = Tiempo de ruptura lagrimal; **TS** = Test de Schirmer con anestesia; **OSDI** = Ocular Surface Disease Index; **GCC** = Grosor Corneal Central; **GECC** = Grosor Epitelial Corneal Central; **GELM** = Grosor Epitelial Limbal Máximo; *r* = Coeficiente de correlación; *p*<0.05.

^a Correlación de Pearson.

^b Rho de Spearman.

Tabla VII. Comparación post hoc de Scheffé entre grupos de tratamiento para las variables clínicas de superficie ocular y OCT-SA.

GCC					BUT				
<i>p</i>					<i>p</i>				
Grupos	1	2	3	4	Grupos	1	2	3	4
1	—				1	—			
2	0.458	—			2	0.503	—		
3	0.75	0.763	—		3	0.004*	0.159	—	
4	0.044*	0.657	0.999	—	4	<0.001*	<0.001*	0.151	—

GECC					TS				
<i>p</i>					<i>p</i>				
Grupos	1	2	3	4	Grupos	1	2	3	4
1	—				1	—			
2	0.746	—			2	0.198	—		
3	0.008*	0.099	—		3	0.02*	0.769	—	
4	<0.001*	<0.001*	0.217	—	4	<0.001*	0.118	0.579	—

GELM					OSDI				
<i>p</i>					<i>p</i>				
Grupos	1	2	3	4	Grupos	1	2	3	4
1	—				1	—			
2	0.786	—			2	0.243	—		
3	0.065	0.387	—		3	<0.001*	0.047*	—	
4	<0.001*	0.003*	0.176	—	4	<0.001*	<0.001*	0.305	—

GCC = Grosor Corneal Central; **BUT** = Tiempo de ruptura lagrimal; **GECC** = Grosor Epitelial Corneal Central; **TS** = Test de Schirmer; **GELM** = Grosor Epitelial Limbal Máximo; **OSDI** = Ocular Surface Disease Index; **Grupo 1** = monoterapia. **Grupo 2** = biterapia; **Grupo 3** = triterapia **Grupo 4** = cuadriterapia; **p*<0.05.

lo cual se correlacionó también con un menor grosor corneal central (GCC).⁶

Al comparar ambos grupos, los pacientes con tratamiento presentaron valores significativamente menores en todas las variables clínicas y tomográficas (GCC, GECC, GELM, BUT y TS) y puntuaciones significativamente más altas en el OSDI. Además, se

observó que a mayor número de fármacos, mayor es el impacto negativo en estas variables, lo que sugiere un daño acumulativo dependiente de la carga farmacológica. Estos hallazgos contrastan con Güçlü y colaboradores, quienes no hallaron diferencias según el esquema terapéutico,⁷ pero refuerzan la evidencia de que la medicación tópica es un factor determinante en el daño de la superficie ocular.

Respecto a la etiología del daño, Mathews y colaboradores señalaron que tanto los principios activos como los conservantes son lesivos.⁸ Noecker y colaboradores demostraron mediante microscopía electrónica que el cloruro de benzalconio (BAK) induce la pérdida de microvellosidades y degeneración celular.⁹ Aunque este estudio no evaluó el BAK directamente, es probable que su presencia crónica altere la integridad epitelial.^{6,10}

Nuestros resultados concuerdan con Zhou y colaboradores, quienes reportaron valores reducidos de BUT y TS en estos pacientes,¹¹ parámetros que Grubbs y colaboradores vinculan directamente con una menor calidad de vida.¹² En conjunto, esto sugiere que la terapia antiglaucomatosa altera la estabilidad de la película lagrimal, exacerbando los síntomas de enfermedad de superficie ocular (ESO).

Respecto a los esquemas terapéuticos, el Grupo 1 mostró efectos similares al Grupo 2, sugiriendo que el impacto en la superficie ocular es comparable entre usar uno o dos fármacos. No obstante, las terapias con tres o cuatro medicamentos (Grupos 3 y 4) presentaron un daño significativamente mayor que la mono o terapia dual, posiblemente por la carga acumulada de principios activos y conservantes (BAK). Finalmente, al comparar específicamente el Grupo 3 con el Grupo 4, no se hallaron diferencias significativas en ninguna de las variables; esto indica que en la transición de una terapia triple a una cuádruple, la superficie ocular ya presenta tal grado de compromiso que la adición de un cuarto fármaco no conlleva un impacto negativo adicional significativo.

En el análisis correlacional del grupo de casos, el GELM emergió como un factor clave y significativo. Su correlación positiva con el GCC, GECC, BUT y TS sugiere una relación directa en la que ambas variables se desplazan en el mismo sentido; es decir, que un mayor grosor limbal se asocia con un epitelio corneal más robusto y una película lagrimal más estable. Inversamente, su correlación negativa con el OSDI indica que un GELM preservado se vincula con menos síntomas, posiblemente debido a una mayor reserva

de células madre limbales y capacidad de reparación epitelial. Además, el GECC correlacionó positivamente con el GCC y el BUT, y negativamente con el OSDI, confirmando que el grosor epitelial corneal central es un indicador de estabilidad lagrimal y bienestar del paciente. El GCC también mostró una relación positiva con el BUT, probablemente mediada por su asociación con el GECC.

Uzunosmanoglu y colaboradores detectaron niveles más bajos de BUT que atribuyeron directamente a la medicación del glaucoma.¹³ En consonancia con ello, este estudio evidenció un promedio de BUT significativamente más bajo en el grupo con tratamiento frente al control. Asimismo, la correlación negativa hallada entre los parámetros de estabilidad y producción lagrimal (BUT y TS) con el puntaje OSDI resultó consistente con la literatura,^{8,9,12,14} lo que refuerza que el deterioro clínico de la superficie ocular impacta de manera directa en la percepción de síntomas y la calidad de vida del paciente. Al igual que Francoz y colaboradores, observamos un epitelio limbal significativamente más delgado en pacientes tratados, lo que sugiere que la inflamación crónica aumenta la tasa de recambio epitelial, lo que pudiese disminuir el número de células madres y conllevar a insuficiencia.¹⁵ También, Cennamo y colaboradores propusieron que la exposición prolongada a conservantes y a condiciones de hiperosmolaridad por los medicamentos altera las uniones celulares y compromete la integridad de la barrera epitelial.¹⁶

Es importante destacar que este estudio presentó limitaciones propias de su diseño transversal, el cual no permite establecer causalidad. El tamaño de la muestra pudo limitar la generalización de los resultados. No se consideraron variables como la edad, sexo, comorbilidades o el tiempo exacto de tratamiento. La medición del GELM fue manual y se limitó al cuadrante nasal; aunque esta técnica ha sido validada anteriormente,^{7,17} y es en dicho cuadrante donde el adelgazamiento asociado al ojo seco suele ser más evidente¹⁸, la omisión de otros cuadrantes impide una visión integral de la remodelación limbal. Por otro lado, se evaluó exclusivamente el epitelio corneal central, dejando de lado el epitelio corneal periférico, áreas que podrían haber aportado hallazgos adicionales.

La fortaleza de esta investigación radicó en evidenciar las alteraciones morfológicas en córnea y limbo inducidas por los fármacos hipotensores, así como el agravamiento de la superficie ocular según el esquema terapéutico.

Cabe destacar que, durante la revisión de la literatura venezolana, no se encontraron estudios que evaluaran el impacto de la medicación hipotensora tópica en el área limbal. Dada la importancia de esta estructura, este hallazgo merece mayor atención en futuras investigaciones. La medición del grosor del epitelio limbal mediante OCT-SA parece ser una técnica novedosa, reproducible, no invasiva y prometedora para detectar y estadificar el daño en pacientes que usen hipotensores tópicos.

Estudios longitudinales, con muestras más grandes y diseños aleatorizados y controlados, podrían revelar nuevos hallazgos y esclarecer los mecanismos fisiológicos subyacentes a estas relaciones. Se recomienda seguir esta línea de investigación para determinar si estos cambios estructurales son reversibles.

En virtud de los hallazgos presentados, se puede concluir que el uso de medicación tópica para el glaucoma se asoció con una disminución significativa del grosor corneal central (GCC), grosor epitelial corneal central (GECC) y grosor epitelial limbal máximo (GELM), además de un deterioro en los parámetros clínicos (BUT, TS y OSDI). El GELM se identificó como un factor crítico al correlacionarse significativamente con el resto de las variables, lo que valida su utilidad como parámetro objetivo para monitorear la salud de la superficie ocular. Además, el OCT-SA se consolidó como una herramienta objetiva para detectar alteraciones subclínicas en la superficie ocular, permitiendo un manejo más integral del paciente con glaucoma.

Se sugiere tomar en consideración estos parámetros al establecer decisiones clínicas y terapéuticas. Bajo este enfoque, la intervención quirúrgica (láser, MIGS o trabeculectomía) podría considerarse no solo ante el fallo del control tensional

o progresión del daño glaucomatoso, sino también en pacientes cuya calidad de vida se encuentre comprometida por una afectación severa de la superficie ocular. En consecuencia, el control actual del glaucoma debe evolucionar hacia una evaluación integral que incorpore el análisis de la superficie ocular, trascendiendo el monitoreo convencional de la presión intraocular, el nervio óptico y el campo visual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Netland PA, Tanna AP, eds. *Glaucoma Medical Therapy: Principles and Management*. 3rd ed. Kugler; 2020.
2. HerreroVanrell R. Generalidades de los conservantes en las formulaciones oftálmicas: an overview. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82(9):531-532.
3. Holló G, Katsanos A, Boboridis KG, Irkec M, Konstas AGP. Preservative-Free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/Timolol Fixed Combinations in the Treatment of Glaucoma: Efficacy, Safety and Potential Advantages. *Drugs*. 2018;78(1):39-64.
4. Deng SX, Borderie V, Chan CC, et al. Global consensus on definition, classification, diagnosis, and staging of limbal stem cell deficiency. *Cornea*. 2019;38:364-375.
5. Kim BY, Riaz KM, Bakhtiari P, et al. Medically reversible limbal stem cell disease: clinical features and management strategies. *Ophthalmology*. 2014;121(10):2053-2058.
6. Aguayo Bonniard A, Yeung JY, Chan CC, Birt CM. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:1279-1289.
7. Güçlü H, Çınar AK, Çınar AC, Akaray İ, Şambel Aykutlu M, Sakallıoğlu AK, et al. Corneal epithelium and limbal region alterations due to glaucoma medications evaluated by anterior segment optic coherence tomography: a case-control study. *Cutan Ocul Toxicol*. 2021;40(2):85-94.
8. Mathews PM, Ramulu PY, Friedman DS, et al. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2013;120:2241-2248.
9. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea*. 2004;23:490-496.
10. Halkiadakis I, Vernikou A, Tzimis V, Markopoulos I, Popeskou K, Konstadinidou V. Assessment of Corneal Epithelium Thickness in Glaucomatous Patients Undergoing Medical Treatment. *J Glaucoma*. 2021;30(1):44-49.
11. Zhou X, Zhang X, Zhou D, Zhao Y, Duan X. A Narrative Review of Ocular Surface Disease Related

- to Anti-Glaucomatous Medications. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(5):1681-1704.
12. 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):215-218.
 13. Uzunosmanoglu E, Mocan MC, Kocabeyoglu S, et al. Meibomian gland dysfunction in patients receiving long-term glaucoma medications. *Cornea*. 2016;35:1112-1116.
 14. Bolivar S, González Rico J, Ulloa Hernández I, Iván Correa Jaramillo O, María Prieto L. Reliability and Validity of the Questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease Index) in Patients Diagnosed with Dry Eye Syndrome in the Hospital. *Rev Soc Colomb Oftalmol*. 2015;48(3):262-276.
 15. Francoz M, Karamoko I, Baudouin C, Labbé A. Ocular surface epithelial thickness evaluation with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9116-9123.
 16. Cennamo G, Montorio D, Del Prete S, et al. Anterior-segment optical coherence tomography and scanning electron microscopy to evaluate corneal epithelial changes in patients undergoing glaucoma therapy. *Cornea*. 2018;37:1522-1526.
 17. Haque S, Jones L, Simpson T. Thickness mapping of the cornea and epithelium using optical coherence tomography. *Optom Vis Sci*. 2008;85:E963-E976.
 18. Liang Q, Le Q, Cordova DW, Tseng CH, Deng SX. Corneal Epithelial Thickness Measured Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography as a Diagnostic Parameter for Limbal Stem Cell Deficiency. *Am J Ophthalmol*. 2020;216:132-139.