



La superficie ocular

Página principal de la revista www.elsevier.com/locate/jtos

Estilo de vida TFOS: Impacto de los medicamentos y procedimientos electivos en la superficie ocular



José Alvaro P. Gomes^{a,1,*}, Dimitri T. Azar^{b,2}, Christophe Baudouin^c, Etty Bitton^d, Wei Chen^e, Farhad Hafezi, Pedram Hamrah^g, Ruth E. Hogg^h, Jutta Horwath-Winterⁱ, Georgios A. Kontadakis, Jyodhbir S. Mehta^k, Elisabeth M. Messmer^l, Victor L. Perez^m, David Zadok, ⁿMark D.P. Willcox^o

^a Dpto. de Oftalmología y Ciencias Visuales, Universidad Federal de Sao Paulo/Escuela Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), Sao Paulo, SP, Brasil

^b Facultad de Medicina de la Universidad de Illinois, Chicago, IL, EE.UU.

^c Hospital Nacional Oftalmológico Quinze-Vingts e Instituto de la Visión, IHU FORESIGHT, París, Francia

^d Ecole d'optométrie, Université de Montréal, Montréal, Canada

^e Hospital Oftalmológico de la Universidad Médica de Wenzhou, Wenzhou, Zhejiang, China

^f Instituto ELZA, Dietikon, Suiza

^g Departamento de Oftalmología, Centro Médico Tufts, Facultad de Medicina de la Universidad Tufts, Boston, MA, EE.UU.

^h Centro de Salud Pública, Facultad de Medicina, Odontología y Ciencias Biomédicas, Belfast, Reino Unido

ⁱ Departamento de Oftalmología, Universidad Médica de Graz, Graz, Austria

^j Instituto de Visión y Óptica, Facultad de Medicina de la Universidad de Creta, Creta, Grecia

^k Centro Oftalmológico Nacional de Singapur, Singapur

^l Departamento de Oftalmología, Universidad Ludwig-Maximilians, Munich, Alemania

^m Centro Foster de Inmunología Ocular, Centro Oftalmológico de la Universidad de Duke, Durham, NC, EE.UU.

ⁿ Centro Médico Shaare Zedek, Afiliado a la Universidad Hebrea, Facultad de Medicina, Jerusalén, Israel

^o Escuela de Optometría y Ciencias de la Visión, Universidad de Nueva Gales del Sur, Sydney, Australia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Calidad de vida

Enfermedad de la superficie ocular

Reacciones adversas relacionadas con los medicamentos

Cirugía estética

Cirugía oculoplástica

Cirugía refractiva

Párpados

Córnea

Conjuntiva

Revisión sistemática

RESUMEN

La palabra "electivo" se refiere a los medicamentos y procedimientos realizados por elección o con un menor grado de priorización. Los pacientes suelen utilizar medicamentos electivos o someterse a procedimientos electivos para tratar afecciones patológicas o para una mejora estética, lo que repercute positivamente en su estilo de vida y, por tanto, mejora su calidad de vida. Sin embargo, esas intervenciones pueden afectar a la homeostasis de la película lagrimal y la superficie ocular. En consecuencia, generan signos y síntomas que pueden mermar la calidad de vida del paciente. Este informe describe el impacto de los medicamentos y procedimientos tópicos y sistémicos electivos sobre la superficie ocular y los mecanismos subyacentes. Además, se analizan los procedimientos electivos realizados para enfermedades oculares, la mejora cosmética y las intervenciones no oftálmicas, como la radioterapia y la cirugía bariátrica. El informe también evalúa las consecuencias anatómicas y biológicas significativas de las intervenciones no urgentes en la superficie ocular, como las queratopatías neuropáticas y neurotróficas. Además, ofrece una visión general de la profilaxis y el tratamiento de las afecciones patológicas resultantes de las intervenciones estudiadas y sugiere áreas para futuras investigaciones. El informe también contiene una revisión sistemática en la que se investiga la calidad de vida de las personas que se han sometido a una extracción de lenticulas por pequeña incisión (SMILE). En general, la cirugía refractiva SMILE parece causar más alteraciones de la visión que la LASIK en el primer mes postoperatorio, pero menos síntomas de ojo seco en el seguimiento a largo plazo.

* Autor correspondiente.

Dirección de correo electrónico: japgomes@unifesp.br (J.A.P. Gomes).

¹ Presidente del subcomité.

² Vicepresidente del subcomité.

<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.04.011> Recibido el 7 de abril de 2023;

Aceptado el 10 de abril de 2023

Disponible en línea el 20 de abril de 2023

1542-0124/© 2023 Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

1. Introducción

Este informe sobre el efecto de las mediaciones y procedimientos electivos en la superficie ocular formó parte del taller de la Sociedad de la superficie ocular y película lagrimal (TFOS; www.tearfilm.org) titulado "Una epidemia del estilo de vida: Enfermedades de la superficie ocular", que se llevó a cabo para establecer las repercusiones directas e intrascendentes que las elecciones y los retos cotidianos del estilo de vida tienen en la salud de la superficie ocular. A efectos de este taller, la superficie ocular se define como la córnea, el limbo, la conjuntiva, los párpados y las pestañas, el aparato lagrimal y la película lagrimal, junto con sus glándulas asociadas y el soporte muscular, vascular, linfático y neural. La enfermedad de la superficie ocular incluye las enfermedades establecidas que afectan a cualquiera de las estructuras enumeradas, así como las alteraciones relacionadas etiológicamente y las respuestas asociadas a estas enfermedades. La enfermedad se considera desde una perspectiva etiológica para incluir la infección, la inflamación, la alergia, el traumatismo, la neoplasia, la disfunción, la degeneración y las afecciones hereditarias.

Aparte de una indicación médica, los pacientes pueden elegir utilizar medicaciones o someterse a procedimientos para mantener un estado saludable y mejorar su calidad de vida. El término "electivo" en el ámbito médico se define como planificado o realizado por elección con un grado de priorización inferior (no urgente) [1,2]. Estas opciones no son obligatorias ni esenciales para la vida, pero benefician el estilo de vida. Los medicamentos o procedimientos electivos, locales o sistémicos, pueden inducir cambios en la superficie ocular, en particular el trastorno del ojo seco [3,4] (Tablas 1 y 2). Algunos medicamentos, como los antibióticos o los agentes antialérgicos, pueden clasificarse como esenciales para la vida en algunas situaciones o como medicamentos electivos en otras.

Según la Sociedad Americana de Cirujanos Estéticos, continúa una tendencia al alza en los procedimientos electivos en la captación de procedimientos electivos, incluidos los dirigidos a la región periocular como el lifting de párpados (blefaroplastia) y las inyecciones de toxina botulínica [5]. A medida que los pacientes adquieren una mayor conciencia estética y desean más facilidad y comodidad, se favorecen cada vez más los procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos (cuadro 2), como la cirugía queratorefractiva o refractiva intraocular [1,6]. Sin embargo, se desconoce todo su impacto en la superficie ocular. Del mismo modo, los medicamentos y dispositivos electivos utilizados tópicamente o sistémicamente (Cuadro 1) para enfermedades del párpado, alergias, protección frente a la radiación ultravioleta,

Cuadro 1

Medicamentos y dispositivos tópicos y sistémicos electivos que puedan afectar a la superficie ocular.

Medicamento tópico	Oftálmico	Lágrimas artificiales, geles, ungüentos. Medicinas complementarias y alternativas. Gotas oftálmicas antialérgicas antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos, fármacos de doble acción, antiinflamatorios no esteroideos Agonistas alfa-adrenérgicos tópicos Lavaojos
	Periocular	Higiene de los párpados (por ejemplo, a base de aceite del árbol del té y otros ingredientes) Máscaras para calentar los párpados. Protector solar. Ungüento para la blefaro-dermatitis. Ivermectina. Medicación para el acné (por ejemplo, ácido glicólico, ácido salicílico, retinoides).
Medicación sistémica		Corticosteroides y antiinflamatorios no esteroideos. Antimicrobianos. Omega 3 y 6. Suplementos vitamínicos. Reemplazo hormonal. Anti-andrógenos. Tamsulosina. Anabólicos. Fármacos antihistamínicos/anticolinérgicos. Medicación para el acné/rosácea (por ejemplo, isotretinoína) Antidepresivos y ansiolíticos. Naltrexona Cannabis Otros

el acné, la pérdida de peso, la depresión, etc., también pueden tener ramificaciones en la superficie ocular. En el informe del segundo taller sobre ojo seco de la Sociedad de la superficie ocular y película lagrimal (TFOS DEWS II) se identificaron muchos procedimientos y medicamentos como factores iatrogénicos que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad del ojo seco y repercutir negativamente en la calidad de vida del paciente [3,4].

El presente informe utilizó un enfoque basado en pruebas para evaluar el impacto anatómico y biológico de los medicamentos y procedimientos electivos sobre la homeostasis de la superficie ocular y las posibles condiciones patológicas desencadenadas por dichas intervenciones. Incluye una revisión narrativa dividida en medicaciones tópicas oculares y perioculares, medicaciones sistémicas y procedimientos electivos de los párpados y la región periorbitaria, la conjuntiva, la córnea (incluida la cirugía queratorefractiva), el cristalino y otras cirugías. También resume las consecuencias neurosensoriales anatómicas y biológicas sobre la superficie ocular, propone áreas para futuras investigaciones y aumenta la concienciación sobre las opciones de los pacientes a la hora de considerar estas opciones. Siempre que fue posible, los autores del informe intentaron hacer referencia a los resultados de las pruebas de las revisiones sistemáticas de alta calidad (Nivel I), y la fiabilidad de las revisiones sistemáticas citadas se tuvo en cuenta a la hora de informar en la revisión narrativa. En consonancia con los demás informes de *los talleres sobre estilos de vida de la TFOS*, el Subcomité de Calidad de la Evidencia (EQS, por sus siglas en inglés) proporcionó una base de datos exhaustiva de la evidencia de nivel 1 valorada que se consideraba de relevancia potencial para el informe, que se consideró

Cuadro 2

Procedimientos y devicios quirúrgicos y no quirúrgicos oftálmicos y no oftálmicos que puedan afectar a la superficie ocular.

Procedimientos quirúrgicos oftálmicos	Tejido objetivo	Tipos
	Párpados y periorbital	Blefaroplastia Ptosis. Cantoplastia. Cirugía de las cejas
	Conjuntiva	Pterigión y pinguécula Conjuntivochalasis Resección de tumor benigno (p.ej. nevus)
	Córnea	Cirugía queratorefractiva Queratomileusis <i>in situ</i> asistida con láser (LASIK) Queratectomía fotorrefractiva Extracción de lenticulas por pequeña incisión (SMILE) Queratotomía Segmentos del anillo intracorneal Incrustaciones corneales para la presbicia Reticulación corneal Queratoplastia cosmética Queratoplastia fototerapéutica Tatuaje de la córnea Cirugía facorefractiva Facoemulsificación con lentes intraoculares Cirugía de cataratas Lentes intraoculares fáquica
Procedimientos quirúrgicos oftálmicos	no	Procedimientos neuroquirúrgicos Cirugía bariátrica Terapia de radiación
Dispositivos procedimientos oftálmicos quirúrgicos	y no	Oclusión puntual Toxina botulínica Láseres cosméticos Ondas de radiofrecuencia de alta frecuencia Ultrasonido de alta frecuencia Microblefaroxefiliación Tratamiento con pulsación térmica Sondaje de las glándulas de Meibomio Terapia de luz con pulsado intenso Terapia de luz de bajo nivel Terapia con descarga de plasma Estimulación eléctrica periorbital transcutánea Acupuntura y moxibustión

por los autores del informe al redactar la revisión narrativa [7]. Además, el informe incluye una revisión sistemática sobre el impacto de un procedimiento refractivo corneal relativamente nuevo, la extracción de lenticulas con incisión pequeña (SMILE), en la superficie ocular.

2. El impacto de la medicación tópica en la superficie ocular

2.1. Productos tópicos oculares

Diversos medicamentos y formulaciones oculares tópicos pueden causar problemas en la superficie ocular. Los mecanismos de daño incluyen la toxicidad ocular de los conservadores, ingredientes y excipientes, así como el pH y la tonicidad de las formulaciones. Las lágrimas artificiales, los geles y ungüentos, las medicinas complementarias y alternativas, incluidos Las gotas oftálmicas o geles de miel y Aloe vera, la terapia ocular tópica antialérgica y los lavados oculares pueden ser peligrosos para la superficie ocular. Los agonistas alfa-adrenérgicos tópicos utilizados en el tratamiento de las alergias oculares, pero también frecuentemente (ab)utilizados de forma crónica como blanqueadores oculares, pueden provocar con el tiempo daños en la superficie ocular [3,4].

2.1.1. Mecanismos de daño de la superficie ocular

2.1.1.1. Toxicidad de los conservadores. Muchos medicamentos tópicos electivos contienen conservadores. Éstos pueden actuar en la superficie ocular a través de diversos mecanismos, ejerciendo efectos alérgicos, tóxicos e inmuno-inflamatorios, o mediante interacciones químicas con distintos componentes de la superficie ocular. Las posibles dianas de la toxicidad de los conservadores son la película lagrimal, ya sea alterando la capa lipídica mediante efectos tensoactivos de los detergentes, reduciendo la secreción acuosa o afectando negativamente a las células caliciformes conjuntivales, los epitelios conjuntivales y corneales, los nervios corneales mediante efectos neurotóxicos, o los párpados en la piel o las glándulas de Meibomio [8-12] (Fig. 1). Los datos experimentales demuestran un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal y efectos pro inflamatorios directos del cloruro de benzalconio, con liberación de citocinas inflamatorias o aumento de la expresión de receptores de quimiocinas [13-15]. Clínicamente se ha observado una mayor expresión del antígeno leucocitario humano de isotipo DR y un aumento significativo de la infiltración de células inflamatorias dendríticas en la córnea central con el uso de gotas oftálmicas que contienen cloruro de benzalconio [16,17].

Los resultados de los estudios cruzados en los que se cambió a los pacientes de preparados conservados a no conservados muestran sistemáticamente una mejora en los síntomas y signos notificados de la enfermedad de la superficie ocular [18-20]. La única revisión que comparó los lubricantes preservados con los no preservados evaluó cuatro estudios y no pudo hallar una diferencia significativa en los síntomas y signos de la enfermedad de la superficie ocular entre los grupos [21]. Sin embargo, en tres de los cuatro estudios se utilizó Polyquad o clorobutanol como conservador, en lugar de cloruro de benzalconio. Se sabe que los denominados conservadores "suaves" o "desaparecedores /desvanecedores", como Polyquad®, perborato sódico, Purite® o SofZia® causan significativamente

menores efectos citotóxicos para la superficie ocular que el cloruro de benzalconio [8,14]. Sin embargo, sus posibles efectos sobre la película lagrimal y los síntomas no se han investigado a fondo.

2.1.1.2. pH, tonicidad de las fórmulas tópicos. Solo unas pocas marcas de gotas oftálmicas tópicos revelan las propiedades químicas de sus productos, como el pH y la tonicidad. Éstas pueden afectar a la película lagrimal e influir en la tolerancia local en el momento de la instilación. Las gotas oftálmicas hipotónicas de hialuronato sódico son más eficaces que los isotónicos para mejorar la tinción de la córnea, aumentar el recuento de células caliciformes y disminuir la inflamación [22,23].

2.1.1.3. Excipientes incluidos en las formulaciones tópicos. Otros excipientes comunes en las formulaciones oftálmicas como los tensoactivos, los co-solubilizadores y los conservadores auxiliares [24] también podrían contribuir a los efectos adversos [3]. Que los autores sepan, no existen estudios específicos que evalúen los efectos adversos de estos ingredientes.

2.1.2. Categorías de medicamentos electivos tópicos

2.1.2.1. Lágrimas artificiales, geles y ungüentos. Una revisión sistemática de los ensayos publicados sobre el tratamiento de la enfermedad del ojo seco reveló 49 estudios controlados en los que participaron 5.189 pacientes [25]. La categoría más frecuente de fármacos estudiados fueron las lágrimas artificiales. Aunque se completaron 116 estudios según los registros de estudios clínicos, solo se publicó el 15.5% de ellos [25]. Este sesgo en la notificación demuestra claramente la dificultad de evaluar objetivamente la eficacia y la seguridad de los lubricantes tópicos.

Las lágrimas artificiales se utilizan para complementar las lágrimas naturales del paciente y aumentan la lubricación ocular imitando la película lagrimal. Además de considerarse la principal opción de tratamiento para la enfermedad del ojo seco, también se utilizan para amortiguar el enrojecimiento ocular, para proporcionar humedad a las lentes de contacto, para lavar los alérgenos en la conjuntivitis alérgica, como parte del algoritmo de tratamiento posquirúrgico y en los exámenes oculares para obtener una superficie óptica regular en la córnea [25].

Las preparaciones pueden contener una variedad de componentes, entre los que se incluyen habitualmente, pero sin limitarse a ellos, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-guar y ácido hialurónico [25]. Según dos meta-análisis, la bibliografía indica que la mayoría de las lágrimas artificiales de venta sin receta pueden tener eficacias similares [26,27]. Sin embargo, un meta-análisis publicado en 2021 mostró una superioridad de las lágrimas artificiales que contienen ácido hialurónico frente a Las gotas oftálmicas sin ácido hialurónico [28].

El efecto secundario más común de las lágrimas artificiales es la visión borrosa transitoria [26]. Puede producirse ardor, escozor o irritación leves, sensación de cuerpo extraño e hiperemia. Se ha observado un cambio de sabor tras la instilación de la gota. También se han notificado reacciones alérgicas tópicas o sistémicas, especialmente con preparados de carbómero [26].

En los lubricantes que contienen lípidos, se ha informado de una sensación de quemazón en la aplicación inicial en el 23.8% de los pacientes en un estudio [29].

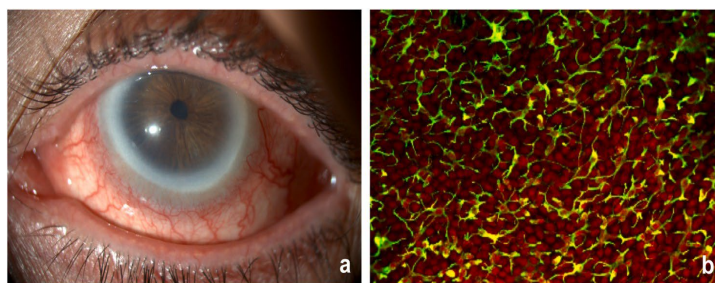


Fig. 1. a) Fotografía con lámpara de hendidura de una inflamación de la superficie ocular causada por un medicamento tópico antiglaucomatoso conservado. b) Imagen de inmunofluorescencia de la conjuntiva de un paciente que utiliza un medicamento tópico antiglaucomatoso conservado que muestra un elevado número de células dendríticas (en verde). Cortesía: Dr. Christophe Baudouin.

Otro estudio observó visión borrosa o sensación de arenilla en tres (11.1%) de 27 participantes que utilizaron gotas oftálmicas que contenían aceite de ricino [30]. Se ha informado de visión borrosa o arenilla de 2.5 min de duración tras la instilación de una emulsión de aceite de ricino [31]. Por el contrario, en un estudio no se observaron efectos adversos oculares relacionados con el tratamiento con un gel que contenía lípidos a base de carbómero [32]. Otros estudios sobre suplementos lagrimales a base de lípidos no comentan los síntomas ni los efectos secundarios [33,34].

Los secretagogos de mucina como el diquafosol 3%, un agonista de los receptores P2Y₂, o la rebamipida, un derivado de la quinolona, están aprobados en algunos países para tratar la enfermedad del ojo seco. Se ha notificado ardor y escozor en la instalación, así como irritación ocular leve, secreción y picor en el 12.2% de una población de estudio durante el uso de diquafosol [35]. Con la rebamipida se han observado con frecuencia irritación ocular, nasofaringitis y, sobre todo, disgeusia, pero en general fueron leves [36,37].

2.1.2.2. Medicinas complementarias y alternativas Los productos naturales se han utilizado mucho antes de la introducción de las terapias farmacológicas modernas y siguen utilizándose en todo el mundo como preparados tópicos oculares.

2.1.2.2.1. Gotas/gel ocular de miel. La miel se utiliza desde hace milenios como remedio natural para la salud por sus propiedades antimicrobianas y cicatrizantes [38]. La miel medicinal más conocida es la miel de Manuka, y dos productos de miel medicinal antibacteriana estandarizada de *Leptospermum* spp. han recibido la aprobación regulatoria como terapia coadyuvante para la disfunción de las glándulas de Meibomio asociada a la enfermedad del ojo seco en Australia y Europa [39,40]. Estos productos de miel están disponibles comercialmente en forma de gel oftálmico (98% de miel de Manuka, sin preservar) o de colirio (16% de miel de Manuka, sin preservar con cloruro de benzalconio), son de bajo costo, de venta libre y estériles. Las recetas para elaborar gotas oftálmicas caseros de miel también están disponibles en Internet [41]. Sin embargo, estas preparaciones pueden suponer un peligro para el ojo, ya que no puede descartarse la contaminación microbiana o la presencia de excipientes potencialmente tóxicos [42,43].

Se ha informado de que Las gotas oftálmicas o geles de miel disponibles en el mercado mejoran significativamente la tinción de la superficie ocular, la expresividad de las glándulas de Meibomio y el recuento de colonias bacterianas, al tiempo que reducen la necesidad de lubricantes en pacientes con disfunción de las glándulas de Meibomio [39]. Los efectos adversos observados en un estudio fueron enrojecimiento y escozor temporales [39]. Además, con los productos oftálmicos a base de miel de Manuka es posible que se produzca una inflamación conjuntival prolongada y reacciones tardías [39]. Estos productos no son adecuados para las personas alérgicas a las picaduras de abeja o a productos apícolas, gomas alimentarias, conservadores benzoatos, y no se recomiendan para niños menores de 12 años [44].

2.1.2.2.2. Aloe vera. El aloe vera es una planta de la familia de las *liliáceas* que se ha utilizado como remedio herbal desde la antigüedad. Se cree que facilita la cicatrización de las heridas mediante la regulación de las proteasas, especialmente las metaloproteinasas de matriz, y se ha demostrado que posee propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivirales *in vitro* [45]. En cultivos de células epiteliales de la córnea, el Aloe diluido aceleró la cicatrización de heridas epiteliales [46], redujo la producción de óxido nítrico y disminuyó las citocinas pro inflamatorias como la interleucina (IL)-1b, la IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la IL-10 [47]. En un modelo de conejo quemado por álcali, el tratamiento con Aloe vera también promovió la curación epitelial y evitó la pérdida de queratocitos. Sin embargo, la respuesta inflamatoria en el estroma corneal fue significativamente mayor con el uso de Aloe vera que con los controles [48].

La planta de Aloe contiene diversos polisacáridos y sustancias químicas fenólicas, en particular antraquinonas. La ingestión de preparados de Aloe se asocia con diarrea, hipopotasemia, pseudomelanosis coli, insuficiencia renal, así como fototoxicidad y reacciones de hipersensibilidad [49]. Recientemente, el extracto de hoja entera de Aloe vera mostró claras evidencias de actividad carcinogénica en ratas y fue clasificado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer como posible carcinógeno humano (Grupo 2B) [49]. Los preparados oculares de aloe vera se comercializan para la enfermedad ocular alérgica, los síntomas de la enfermedad ocular seca y tras el uso excesivo de lentes de contacto [50]. Las gotas oftálmicas de aloe vera se producen de forma inconsistente utilizando diferentes métodos de extracción y pueden contener diferentes concentraciones de aloína A y aloe emodina, así como otras sustancias químicas. Las recetas para producir un

gel oftálmico casero a partir de una hoja de Aloe vera son accesibles en Internet. No se dispone de estudios controlados que respalden el uso oftálmico del Aloe vera [45]. Los efectos adversos de los que se informa en Internet incluyen alergias oculares, especialmente en personas alérgicas al látex (que forma parte de la piel de la planta), enrojecimiento ocular, irritación y sensación de quemazón al aplicarlo [51]. Como se describe más adelante, el Aloe vera también se utiliza en fórmulas de aplicación periocular (1.2.2.1. Higiene de los párpados).

2.1.2.3. Terapia antialérgica. Los antihistamínicos y los estabilizadores de mastocitos muestran buenos efectos terapéuticos en la alergia ocular en comparación con el placebo [52]. En general, son seguros y bien tolerados [53]. En los estudios que evalúan la terapia tópica antialérgica, los efectos adversos suelen incluirse entre los resultados secundarios. Por lo tanto, solo unos pocos estudios tienen potencia suficiente para proporcionar pruebas fiables sobre la seguridad de los fármacos investigados [54].

2.1.2.3.1. Antihistamínicos. Los efectos farmacológicos de los antihistaminas se basan en su capacidad para bloquear los receptores H1 de la histamina. Los receptores H1 son activados por la histamina, que tiene muchas acciones. La histamina media la respuesta tisular a las lesiones (por ejemplo, daños mecánicos, térmicos o infecciones) [55]. También es un mediador de la secreción de ácido gástrico y puede servir como neurotransmisor. Con respecto a la conjuntivitis, la acción de los antihistamínicos consiste en antagonizar los efectos vaso- constrictores y, en menor medida, vasodilatadores de la histamina [55].

Los antihistamínicos son conocidos por su rápido alivio de los síntomas en la conjuntivitis alérgica [56]. Los antihistamínicos azelastina hidroclorehidrato, emedastina, fosfato de antazolina y alcaftadina no causaron efectos secundarios importantes en los estudios clínicos [52]. Sin embargo, las fichas farmacológicas mencionan la irritación ocular y la disgeusia como efectos secundarios de la azelastina y la emedastina. Además, el ardor y escozor oculares, el picor, el ojo seco, la epífora y las alteraciones visuales son efectos secundarios reconocidos de la emedastina [56]. Las gotas oftálmicas de fosfato de antazolina suelen fabricarse en combinación con tetrizolina. Así pues, los efectos secundarios notificados pueden estar causados en parte por el agonista tópico de los receptores alfa-adrenérgicos tetrizolina e incluyen irritación e hiperemia conjuntival, ardor, sequedad ocular y alteraciones visuales (ficha farmacológica de antazolina y tetrizolina) [3].

En un meta-análisis de cinco estudios clínicos aleatorizados de 990 pacientes con rinitis alérgica, el uso de antihistamínicos orales utilizados como coadyuvantes del corticosteroide intranasal produjo un alivio de los síntomas oculares comparable al del corticosteroide intranasal solo [57]. Sin embargo, los antihistamínicos sistémicos pueden disminuir la producción acuosa y de mucina de la glándula lagrimal y las células caliciformes, respectivamente, e inducir la vasoconstricción de los vasos sanguíneos de la glándula lagrimal. Esto conduce finalmente a una disminución de la producción de lágrimas y a manifestaciones de la enfermedad del ojo seco [58]. Los antihistamínicos tópicos son más favorables que los sistémicos en estos casos, ya que contribuyen menos a la enfermedad del ojo seco. Los efectos de los antihistamínicos orales suelen ser reversibles y corregibles con la pronta interrupción de su uso. En un estudio reciente sobre conjuntivitis alérgica, la cetirizina tópica causó efectos secundarios oculares en el 22.9% de los pacientes del estudio, aunque no fueron mayores que los del grupo del vehículo (25.1%) [59]. Los problemas oculares más frecuentes tras la administración de cetirizina tópica fueron la hiperemia conjuntival y el dolor en el lugar de la instilación. La visión borrosa, el ojo seco y la secreción ocular fueron poco frecuentes y ocurrieron con la cetirizina tópica y el vehículo placebo [59].

2.1.2.3.2. Estabilizadores de mastocitos. Los estabilizadores de mastocitos inhiben la degranulación interrumpiendo la cadena normal de señales intracelulares resultantes de la reticulación y activación del receptor de inmunoglobulina E por un alérgeno [60]. Al inhibir la degranulación de los mastocitos, inhiben la liberación de histamina y otros mediadores preformados, así como la cascada del ácido araquidónico [61].

Los estabilizadores de mastocitos requieren múltiples dosis diarias y tienen un inicio de acción retardado [56]. Se ha informado de escozor en la instilación, disgeusia, picor, quemazón, sensación de cuerpo extraño, quemosis conjuntival y sequedad ocular tras el uso de los estabilizadores de mastocitos cromoglicato sódico

y nedocromil sódico [52,55]. En el caso de los estabilizadores de mastocitos lodoxamida trometamina y levocabastina, no se notificaron efectos adversos en los estudios clínicos [52,55]. Sin embargo, en las fichas farmacológicas de la levocabastina se señalan como efectos secundarios la irritación ocular, la congestión ocular, la inflamación de los párpados y la visión borrosa [62]. Las fichas técnicas de la lodoxamida mencionan como efectos indeseables la irritación ocular, el ojo seco, el picor ocular, la sensación de cuerpo extraño, la epifora y la hiperemia conjuntival, así como las alteraciones de la visión [63].

2.1.2.3.3. Fármacos antialérgicos de doble acción. Los fármacos antialérgicos de doble acción proporcionan una función combinada de estabilizador de mastocitos y antihistamínico (antagonista selectivo del receptor H1), por lo que proporcionan un mejor control de los síntomas que los fármacos de acción única [56,64]. Puede observarse un ligero escozor y visión borrosa con el uso de fármacos antialérgicos de doble acción [55,64]. La epinastina tópica, el ketotifeno y la olopatadina no indujeron sequedad a corto plazo y no empeoraron los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco de leve a moderada en estudios clínicos [65-67].

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y con doble enmascaramiento de gotas oftálmicas de olopatadina al 0.2% en conjuntivitis alérgica, solo se notificaron tres eventos adversos oculares (molestias oculares, sequedad ocular y fatiga ocular) con el tratamiento con olopatadina al 0.2% [68]. No se interrumpió el estudio en ningún paciente debido a un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento. Un estudio prospectivo comparó la preferencia de los pacientes entre la olopatadina y el ketotifeno en 100 pacientes con conjuntivitis alérgica [69] y descubrió que un porcentaje significativo de pacientes seleccionaba la olopatadina como más cómoda (81%) que el ketotifeno (18%) ($p < 0.0001$) [61]. Otro estudio [70] que comparó el ketotifeno y la levocabastina con la placebo en la conjuntivitis alérgica estacional observó que, en general, todos los tratamientos se toleraron bien; el tipo y la frecuencia de los eventos adversos fueron similares en todos los grupos de tratamiento, y la mayoría de los eventos adversos (76.7%) fueron de gravedad leve o moderada. Los efectos secundarios poco frecuentes incluyeron visión borrosa, ardor y escozor con la instilación y posteriormente, dolor ocular, picor, sequedad ocular y fotofobia [70]. Sin embargo, la tasa de abandono debido a eventos adversos fue menor en el grupo del ketotifeno (4.7%; $n = 8$) en comparación con el placebo (8.7%; $n = 15$) o la levocabastina (8.6%; $n = 15$) [70].

2.1.2.3.4. Antiinflamatorios no esteroideos. La finalidad principal de los antiinflamatorios no esteroideos es contrarrestar la inflamación ocular mediante la reducción de las prostaglandinas producidas por las ciclooxigenasas dentro de los tejidos oculares diana [71]. Se ha demostrado que el ketorolaco trometamina reduce la degranulación de los mastocitos, como demuestra la disminución significativa de los niveles de triptasa en las lágrimas, y reduce el número de células inflamatorias como eosinófilos, neutrófilos y linfocitos en las lágrimas [72]. Además, los antiinflamatorios no esteroideos ahorran esteroides. En la conjuntivitis alérgica, los antiinflamatorios no esteroideos son eficaces para reducir la inyección conjuntival y el picor, pero no afectan a la quemosis conjuntival, la producción de moco, la hinchazón de los párpados ni las complicaciones corneales [73].

Los antiinflamatorios no esteroideos se utilizan raramente en el tratamiento de la alergia ocular debido a sus efectos secundarios locales en el momento de la instilación [56,73]. Estos incluyen hiperemia conjuntival, ardor, escozor debido a las propiedades inherentes de los compuestos libres, que por sí solos pueden afectar negativamente a la membrana mucosa desprotegida [71]. Otros efectos locales son la dermatitis de contacto, que puede aparecer semanas o meses después del uso de antiinflamatorios tópicos no esteroideos debido a reacciones de hipersensibilidad retardada.

El antiinflamatorio no esteroideo diclofenaco ha demostrado un efecto anestésico local debido a la unión selectiva a canales de sodio inactivos dentro del epitelio corneal [74]. Los antiinflamatorios no esteroideos tópicos diclofenaco 0.1%, indometacina 0.1%, flurbiprofeno 0.03% y ketorolaco 0.5% comparados con placebo y el anestésico oxibuprocaina 0.4% no causaron daños epiteliales. Todos los medicamentos causaron una sensación de quemazón. El diclofenaco, a diferencia de los otros antiinflamatorios no esteroideos probados, produjo una disminución significativa de la

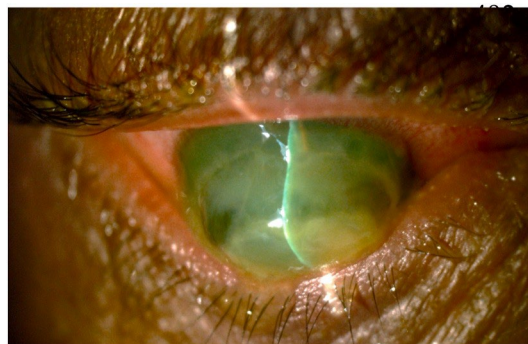


Fig. 2. Fotografía con lámpara de hendidura del derretimiento corneal desarrollado en la primera semana de postoperatorio tras el entrecruzamiento corneal y el uso abusivo de gotas oftálmicas antiinflamatorias no esteroideas tópicas (ketorolaco 0.5% c/2h). Reimpreso de Exp Eye Res, 203, Gomes JAP & Milhomens Filho JAP, Iatrogenic corneal diseases or conditions. Artículo número 108376. Copyright (2021), con permiso de Elsevier.

sensibilidad corneal durante al menos 1 h [75]. Otro estudio informó de queratitis punteada superficial asociada al diclofenaco y defectos epiteliales corneales [76].

El derretimiento corneal es el efecto secundario más grave de los antiinflamatorios no esteroideos tópicos [73,77] (Fig. 2). El derretimiento corneal puede observarse con cualquiera de los antiinflamatorios no esteroideos oculares aprobados y suele producirse en pacientes cuya córnea está comprometida por cirugía ocular, diabetes o enfermedad autoinmune. Su verdadera incidencia sigue sin conocerse, pero la dosis de antiinflamatorios no esteroideos y la duración del tratamiento pueden ser importantes [77]. Los acontecimientos incluyen un defecto epitelial corneal causado por un efecto apoptótico directo del antiinflamatorio no esteroideo sobre las células epiteliales corneales, hipoestesia corneal, disminución del contenido de sustancia P de las lágrimas humanas, reducción de los niveles de prostaglandina E2 aumento de la actividad de la ciclooxigenasa-2, infiltración leucocitaria y descamación facilitada por metaloproteinasas de matriz (fase epitelial) y degradación del colágeno estromal por metaloproteinasas de matriz activadas (fase estromal) [71,77]. La hipoxia corneal parece ser un factor de riesgo de lesión inducida por antiinflamatorios no esteroideos [71].

2.1.2.4. Agonistas tópicos de los receptores alfa-adrenérgicos. En la alergia, los agonistas alfa adrenérgicos tópicos se utilizan a menudo como tratamiento de primera línea debido a su disponibilidad sin receta médica. Mejoran la hiperemia, pero tienen poco o ningún efecto sobre el picor y su duración de acción es corta [56]. Más a menudo, los descongestivos oculares tópicos de venta libre se utilizan para la irritación y el enrojecimiento ocular leve e inespecífico sin patología aparente. Los anticongestivos tópicos oculares de primera generación incluyen la fenilefrina (una amina simpaticomimética con afinidad selectiva por los receptores α_1 -adrenérgicos) y tetrahidrozolina (un derivado imidazólico y agonista selectivo de los receptores α_1 -adrenérgicos). Los agonistas de los receptores alfa-adrenérgicos de segunda generación son la nafazolina (un derivado del imidazol y agonista mixto de los receptores α_1/α_2 con una afinidad de unión de 2:1 por los receptores $\alpha_2:\alpha_1$) y la oximetazolina (un derivado del imidazol con una afinidad de 5:1 por los receptores $\alpha_2:\alpha_1$) [78].

El tartrato de brimonidina es un agonista de los receptores adrenérgicos de tercera generación con una afinidad de unión notablemente mayor por los receptores α_2 en relación con los receptores α_1 (1000:1) y es el primer agonista selectivo de los receptores α_2 -adrenérgicos aprobado para el tratamiento del enrojecimiento ocular. En 1996, recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. para reducir la presión intraocular en una concentración del 0.2%, en 2013 como gel tópico al 0.33% para el eritema facial en la rosácea [79], y en 2017 como solución oftálmica al 0.025% para la reducción del enrojecimiento ocular. Se cree que los agonistas selectivos de los receptores α_2 tienen su acción primaria en las vénulas conjuntivales [78]. Se demostró que reducen significativamente el enrojecimiento ocular durante hasta a 8 h [80,81].

Los descongestionantes oculares pueden provocar una disminución de la agudeza visual, dolor en el lugar de la instilación, ardor, irritación, escozor transitorio leve, molestias nasales y rinitis en algunos pacientes [80-82]. Estos efectos secundarios provocaron la interrupción de la brimonidina al 0.025% en el 7.8% de los pacientes de un estudio [82]. Entre los efectos secundarios habituales del uso continuado de agonistas adrenérgicos $\alpha 1/\alpha 2$ mixtos se incluyen la hiperemia de rebote, la conjuntivitis folicular tóxica crónica, la blefarokonjuntivitis (eczematoide) y la taquifilaxia [52,56,78,83]. Se cree que la taquifilaxia (la disminución aguda y repentina de la respuesta a un fármaco tras su administración) se debe principalmente a una reducción de la respuesta $\alpha 1$ adrenérgica relacionada con la tolerancia [84], y se ha documentado tras el uso diario repetido de tetrahidrozolina durante tan solo 5-10 días, con el riesgo de su uso excesivo [85]. No se observó taquifilaxia con la brimonidina al 0.025% durante el periodo de tratamiento de un mes estudiado [81].

Se observó un enrojecimiento de rebote al suspender la nafazolina o la tetrahidrozolina tras días, semanas o meses de uso continuado [86]. En 1988, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. decidió incluir la advertencia para todos los productos de venta libre que contuvieran vasoconstrictores en uso en aquel momento: "El uso excesivo de este producto aumenta el enrojecimiento del ojo". Se observó un "enrojecimiento mínimo de rebote" tras la interrupción de la brimonidina 0.025% [80,81].

Las tasas de alergia en pacientes con glaucoma que recibieron brimonidina al 0.2% fueron del 17.6% a lo largo de 18 meses [87]. Una reacción de hipersensibilidad retardada a las gotas oftálmicas de tartrato de brimonidina parecida a una conjuntivitis viral folicular puede producirse muchos meses después de la iniciación y, según los informes, provocó la interrupción del fármaco hasta en un 15% de los pacientes [88]. Algunos pacientes tratados con brimonidina al 0.025% informaron de posibles efectos secundarios alérgicos en estudios a corto plazo [81]. Son necesarias evaluaciones a largo plazo para comprender plenamente el riesgo de reacciones alérgicas con dosis bajas de brimonidina.

Se necesitan más pruebas para proporcionar información adicional sobre la eficacia a largo plazo y un perfil de seguridad completo de la brimonidina al 0.025%, en particular para los eventos adversos que se producen con poca frecuencia o los efectos secundarios a largo plazo. Aunque la brimonidina 0.025% no causa taquifilaxia e hiperemia de rebote en la misma medida que los agonistas de los receptores adrenérgicos $\alpha 1$, existe un potencial de abuso y uso excesivo que se ha comunicado por muchos oftalmólogos estadounidenses. Existe una preocupación adicional, ya que la brimonidina al 0.025% contiene el conservador tóxico epitelial cloruro de benzalconio, conocido por causar daños en el epitelio de la superficie ocular y en la película lagrimal (consultar la sección 1.1.1.1) y, por tanto, tiene el potencial de inducir daños en la superficie ocular en ojos por lo demás sanos [89].

2.1.2.5. Gotas oftálmicas. Las gotas oftálmicas se utilizan en la conjuntivitis alérgica, el uso de lentes de contacto y la enfermedad del ojo seco [90-92]. Históricamente, las soluciones lavaojos se conservaban. El uso de estas soluciones se ha asociado a epitelopatía corneal, daños en la capa de mucina de la película lagrimal, ojo seco e infección [92]. En las soluciones lavaojos sin cloruro de benzalconio no se observaron alteraciones del epitelio corneal ni cambios en la capa de mucina [92]. En un estudio aleatorizado en individuos sanos, se utilizó una solución lavaojos que contenía glicirrizinato dipotásico, maleato de clorfeniramina, taurina, clorhidrato de piridoxina, cianocobalamina, sulfato de condroitina y otros excipientes hasta seis veces al día durante un mes y hasta 30 s por administración [92]. El grupo con colirio registró una disminución significativa en la puntuación de la calidad de vida relacionada con el ojo seco en comparación con el grupo sin colirio. No se observaron cambios significativos en el tiempo de ruptura de la lágrima, las puntuaciones de tinción ocular o la expresión de mucina 5AC y mucina 16 en las muestras de citología de impresión conjuntival en comparación con los controles [92]. Actualmente se desconoce si el uso prolongado o excesivo de gotas oftálmicas provoca daños en la superficie ocular por agotamiento de la película lagrimal.

2.2. Productos tópicos perioculares

Se puede utilizar una amplia gama de productos en la zona periocular, que

para efectos del taller sobre el estilo de vida TFOS, se ha definido como la zona que rodea el globo ocular, pero dentro de la región orbital [93]. Pueden incluir productos para la higiene de los párpados, compresas calientes para los párpados, pantallas solares y cremas o ungüentos para la inflamación de los párpados, el acné o la rosácea. Algunos pueden ser recomendados por los profesionales sanitarios, mientras que otros los elige el paciente sin consulta formal. Independientemente, los productos utilizados periocularmente tienen el potencial de interactuar con la superficie ocular facilitado por la acción del parpadeo o simplemente debido a la proximidad de las estructuras anatómicas relevantes. En esta sección se describirán los productos perioculares de uso común y las pruebas de su impacto, si lo hay, sobre la superficie ocular. Este taller del TFOS se centró principalmente en los productos utilizados para tratar enfermedades o afecciones (como la blefaritis, la disfunción de las glándulas de Meibomio y las infecciones). La información sobre el uso de cosméticos y sus excipientes en la superficie ocular figura en el *Estilo de vida del TFOS: Impacto de los cosméticos en la superficie ocular* [94]. Un análisis retrospectivo de las exposiciones oculares a productos cosméticos y de cuidado personal notificadas entre 2000 y 2018 al US National Poison Center, reveló que la mayor prevalencia de exposiciones oculares se dio en niños pequeños <6 años (51.6%), seguidos de adultos >20 años (28.9%) y niños mayores de 6-19 años (19.5%). En ningún sexo se observó una diferencia en el caso de los niños pequeños, pero a medida que aumentaba la edad las mujeres estaban expuestas con mayor frecuencia, alcanzando una proporción de 3.9:1 en el caso de los adultos [95]. La mayoría (90.6%) de las exposiciones relacionadas con productos cosméticos y de cuidado personal se produjeron en el hogar con efectos mínimos (53.9%) y se gestionaron principalmente in situ (86.3% en el caso de los niños y 61.7% en el de los adultos) [95]. La exposición a estos productos puede inducir diversas reacciones, como irritación o dolor ocular, ojo rojo, conjuntivitis, abrasión corneal, lagrimeo y visión borrosa [95].

2.2.1. Mecanismos de daño de la superficie ocular

Muchos de los productos que se aplican en la zona periocular contienen una combinación de compuestos químicos, orgánicos o sintéticos, conservadores, tampones, tensoactivos, fragancias, colorantes y otros excipientes [96,97]. Estos productos pueden afectar a los párpados, los márgenes palpebrales, la película lagrimal y el epitelio de la superficie ocular. Puede alterarse la microbiota de los párpados, la obstrucción de los orificios de las glándulas de los márgenes de los párpados, el pH de la película lagrimal, la osmolaridad de la lágrima, la estabilidad de la lágrima y la integridad de la superficie ocular. Esto puede provocar irritación temporal y local, reacciones alérgicas de contacto y la enfermedad del ojo seco [98] (Fig. 3).

En un estudio en el que se examinaron 88 pacientes dermatológicos que presentaban dermatitis periorbitaria, la causa predominante fue la dermatitis alérgica de contacto [98]. Los shampoos se han defendido históricamente como una alternativa rentable para la higiene de los párpados, sin embargo, un estudio sobre 179 shampoos descubrió que su fragancia y la cocamidopropil betaína eran alérgenos comunes asociados a la dermatitis de los párpados [99-101]. Entre el 1.7 y el 4.1% de la población general da positivo en la prueba del parche a las fragancias [101-103].

Esto plantea la cuestión de si los productos perioculares deben estar libres de fragancias, tintes y conservadores para limitar la posible sensibilidad. Se necesitan más estudios para identificar los alérgenos potenciales en los productos aplicados en la región periocular y cómo afectan al ojo.



Fig. 3. Caso clínico de dermatitis alérgica de contacto y conjuntivitis tras el uso tópico de gotas oftálmicas antibióticas. Cortesía: Dra. Elisabeth M. Messmer.

2.2.2. Categorías

2.2.2.1. Higiene de los párpados. La higiene de los párpados se recomienda como terapia primaria o complementaria para el tratamiento de la blefaritis, la enfermedad del ojo seco, la disfunción de las glándulas de Meibomio y para los cuidados preoperatorios [104-107]. El objetivo terapéutico de la higiene de los párpados es reducir la carga biológica a lo largo de los márgenes del párpado para ayudar a frenar las respuestas inflamatorias [108]. Aunque la fisiopatología de la blefaritis aún no se conoce por completo, entre las causas fundamentales se incluyen las infecciones microbianas (bacterianas, fúngicas, víricas o parasitarias), las afecciones inmunológicas (dermatitis, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad de injerto contra huésped), los tumores de párpado, los traumatismos (químicos, térmicos, por radiación) y las toxinas (medicamentosas) [108]. Se ha descubierto que el microbioma de la blefaritis anterior es similar al de la blefaritis mixta, pero diferente del de la blefaritis posterior [109]. Algunos estudios han puesto de manifiesto las propiedades antimicrobianas de varios productos para la higiene de los párpados, como los que contienen aceite de coco [110], 4-terpineol, ácido hipocloroso, extractos de *Abelmoschus esculentus* (okra) [111], miel de Manuka y Aloe vera [112].

Existen numerosos productos comerciales para la higiene de los párpados. Sin embargo, son escasos los estudios clínicos que avalan su eficacia. Los productos para la higiene de los párpados están formulados para una gran variedad de sistemas de administración, como toallitas pre humedecidas, espumas, geles, aerosoles o suspensiones, para satisfacer las necesidades y preferencias del paciente [113].

Los exfoliantes de párpados que utilizan shampoo para bebés diluido en una almohadilla de algodón o un bastoncillo han sido la terapia de higiene de párpados casera más recomendada, probablemente debido a su bajo coste, accesibilidad y comodidad para los pacientes [107,108]. Sin embargo, cuando el shampoo para bebés se utilizó como exfoliante para los párpados no mostró mejoría de los síntomas ni redujo la producción de metaloproteinasa-9 de la matriz [107,108]. Además, puede reducir la expresión de mucina de la superficie ocular, importante para la homeostasis de la película lagrimal, durante una comparación de 28 días frente a un producto específico para la higiene de los párpados [114]. En comparación con los productos para la higiene de los párpados con antimicrobianos, como el aceite del árbol del té o el 4-terpineol, el shampoo para bebés obtiene peores resultados con respecto a los síntomas, evaluados con el cuestionario de síntomas de blefaritis, y las manchas de la superficie ocular [115] tras un tratamiento de 8 semanas [116, 117]. Esta diferencia se mantiene incluso tras un periodo de interrupción. Dado que se siguen desentrañando las causas subyacentes de la blefaritis, el shampoo para bebés requiere una mayor exploración para evaluar sus beneficios en relación con sus riesgos.

2.2.2.1.1. Aceite del árbol del té y derivados El aceite del árbol del té, procedente del árbol *Melaleuca alternifolia*, está bien documentado por sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias [118]. Los productos para la higiene de los párpados que contienen aceite del árbol del té reducen el recuento de ácaros en la blefaritis por Demodex [119,120]. Una revisión sistemática y meta-análisis incluyó 19 estudios sobre la eficacia de diferentes tratamientos tópicos y sistémicos para el Demodex, incluida la aplicación tópica de aceite del árbol del té [121]. Todos los tratamientos resultaron eficaces para reducir el recuento de ácaros sin influencia de la edad y el sexo. Se incluyeron trece estudios para la evaluación de la reducción de los síntomas que revelaron un tamaño del efecto global de 0.76 (0.59-0.90), sin influencia de la edad y el sexo [121]. Sin embargo, la mayoría de los estudios se limitaron a un uso a corto plazo y se necesitan estudios a largo plazo [122]. Las pruebas cutáneas con parches han demostrado que el aceite del árbol del té se tolera bien cuando se utiliza por debajo del 10%, pero puede ser irritante en concentraciones más altas (100%), aunque se requieren trabajos adicionales para determinar el alcance de la dermatitis de contacto o las reacciones alérgicas [123-125]. Estudios clínicos aleatorizados limitados han investigado los efectos de los productos para la higiene de los párpados a base de aceite del árbol del té sobre la superficie ocular. Algunos no han informado de efectos adversos [120,126-129], mientras que otros informaron de molestias oculares de corta duración (unos minutos), con la excepción del aceite de árbol de té al 50%, que provocó un aumento del tiempo para abrir los ojos cómodamente y redujo la estabilidad de la película lagrimal [130]. Se recomienda aconsejar a los pacientes sobre las posibles molestias a corto plazo de ciertos productos para la higiene de los párpados, como los que contienen aceite del árbol del té, especialmente al iniciar el tratamiento de la blefaritis por Demodex [130,131].

El terpinen-4-ol es el ingrediente más activo del aceite del árbol del té y

posee la mayor actividad antidemodéctica [132-134]. Los recuentos de ácaros Demodex se redujeron significativamente tras dos meses de uso de exfoliantes para párpados que contenían terpinen-4-ol combinados con microblefaroexfoliación frente al control, pero no hubo diferencias ($p > 0.05$) en otros parámetros oculares (puntuación del índice de enfermedad de la superficie ocular, osmolaridad de la lágrima, niveles de metaloproteinasa-9 de matriz, tinción corneal y conjuntival, expresión de la glándula) [135]. El terpinen-4-ol, incluso en concentraciones extremadamente bajas, es tóxico para las células epiteliales de las glándulas de Meibomio *in vitro*, afectando a su morfología, capacidad de señalización, supervivencia y diferenciación, tan pronto como 15 min después de la exposición [136]. Se justifican más estudios para explorar los efectos a corto y largo plazo del terpinen-4-ol sobre la función de las glándulas de Meibomio *in vivo*.

2.2.2.1.2. Otros ingredientes. El linalol es un alcohol terpénico incoloro derivado de flores y plantas de especias (como la lavanda, el palo de rosa, la salvia, la bergamota, el jazmín y el geranio) con múltiples aplicaciones comerciales, como productos de cuidado personal y productos domésticos [137]. El linalol se oxida fácilmente cuando se expone al aire y puede ser un alérgeno [138,139]. Uno de los principales beneficios del linalol son sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias [133,137,140]. Durante 28 días de uso de exfoliantes para párpados que contenían linalol en comparación con el shampoo para bebés se observó una mejoría de los síntomas y de varios signos oculares (capa lipídica, expresión de la metaloproteinasa-9 de matriz, epitelioatismo de la raspa del párpado inferior, caspa cilíndrica) sin que se informara de efectos adversos [114]. Se necesitan más pruebas para investigar si el linalol afecta negativamente a las estructuras oculares o perioculares.

El ácido hipocloroso se produce de forma natural durante la respuesta inmune del ser humano y tiene potentes propiedades antimicrobianas cuando se aplica en el tratamiento de quemaduras, cuidado de heridas y afecciones cutáneas [141]. Como limpiador de párpados, el ácido hipocloroso puede reducir significativamente la carga bacteriana de la piel periocular sin alterar la diversidad de las especies bacterianas, lo que se ha defendido como una ventaja frente a otros productos para la higiene de los párpados [142,143]. Existen diferentes concentraciones de ácido hipocloroso para la higiene de los párpados, que varían del 0.01 al 0.20%, todas ellas disponibles en forma de aerosol. Un estudio investigó la comodidad de un producto para la higiene de los párpados que contenía ácido hipocloroso al 0.01%, que pareció ser bien tolerado y ayudó a reducir los signos y síntomas de la blefaritis y el Herpes zoster oftálmico [144]. Se necesitan más estudios para investigar la tolerabilidad de concentraciones más altas de ácido hipocloroso. Okra (*Abelmoschus esculentus*), conocida formalmente como *Hibiscus esculentus*, es un vegetal común, rico en polisacáridos y otros compuestos que pueden ser antibacterianos y antiinflamatorios [145]. Se evaluó la adición de extracto de okra en una formulación de toallitas para párpados frente a un producto a base de aceite de árbol de té por su actividad antidemodéctica [111]. El producto a base de okra redujo el recuento de ácaros Demodex de forma similar al aceite del árbol del té a los 1 y 3 meses de tratamiento, pero con una tinción de fluoresceína corneal significativamente menor en ambos puntos temporales en relación con el grupo del aceite del árbol del té. Los autores no informaron de eventos adversos con el producto a base de quimbombó, y pareció ser bien tolerado, mientras que 4/25 (16%) de los participantes en el grupo del aceite del árbol del té informaron de irritación de leve a moderada. Esta puede ser una alternativa para el tratamiento de la blefaritis por Demodex para las personas con sensibilidad ocular. Se necesitan más estudios para investigar cualquier efecto sobre la zona ocular y periocular.

El aloe vera es una planta medicinal común conocida por su espectro de actividades biológicas y farmacológicas [146,147]. También se ha utilizado como medicamento tópico electivo (parte 1.1.2.2.2) *In vitro*, una toallita para párpados que contenía Aloe vera tenía una potente actividad bactericida y fungicida [112], lo que puede resultar útil en casos de sobre crecimiento microbiano que contribuya a la blefaritis o como profilaxis antes de una cirugía ocular. En un estudio controlado aleatorizado con pacientes con disfunción de las glándulas de Meibomio, las toallitas para párpados que contenían una combinación de Aloe, aceite del árbol del té y ácido hialurónico, utilizadas dos veces al día durante 4 semanas, mejoraron los signos de disfunción de las glándulas de Meibomio en comparación con el uso de gasas húmedas y calientes [148].

La caprilglicina, un aminoácido lipídico derivado de la glicina, puede restringir el crecimiento de bacterias y controlar la secreción excesiva de sebo, lo que sugiere una posible aplicación en el tratamiento de afecciones cutáneas

y blefaritis [149-151]. Dos estudios han investigado los beneficios de los productos para la higiene de los párpados que contienen caprilol glicina en la mejora de los síntomas, la comodidad y el aspecto del borde del párpado en pacientes con blefaritis y disfunción de las glándulas de Meibomio cuando se utilizan dos veces al día durante 3 semanas [150,151]. Estos estudios no hallaron efectos adversos relacionados con las toallitas que contenían caprilol glicina. Otro estudio informó de que un producto con caprilol glicina reducía significativamente la carga microbiana de los párpados tras 3 o 5 días de uso, con una reducción menor de la microbiota conjuntival [106]. La reducción fue comparable a la de una aplicación tópica de antibióticos, lo que sugiere que las toallitas para párpados que contienen caprilol glicina pueden ser una alternativa para el uso profiláctico antes de la cirugía ocular. El estudio no informó de eventos adversos.

Otros ingredientes que pueden encontrarse en los productos para la higiene de los párpados son el hialuronato sódico, los extractos de *Calendula officinalis*, *Euphrasia officinalis*, *Centella asiatica* e *Iris florentina*, y el aceite de argán. No había información disponible en la bibliografía sobre el impacto que estos productos tienen en la superficie ocular; sin embargo, varios han sido investigados por sus beneficios en oftalmología y dermatología [152-154].

En general, hay una escasez de estudios sobre el impacto de los productos de higiene de los párpados en la superficie ocular y sus efectos en el estilo de vida de los pacientes, lo que sugiere una oportunidad para futuras investigaciones [130,155-157]. Otros retos a la hora de estudiar los productos para la higiene de los párpados pueden ser que no se divulguen todos los ingredientes, como los perfumes u otros ingredientes inactivos. Esto puede deberse a las diferencias legislativas geográficas en la divulgación de los ingredientes y el etiquetado de los productos farmacéuticos frente a los de venta libre. Sigue sin haber directrices universalmente aceptadas o pruebas revisadas por expertos para la limpieza de los párpados, aunque se han propuesto algunas [158] que sugieren que se trata de una área digna de estudio.

2.2.2.2. Compresas calientes en los párpados. Las compresas calientes en los párpados forman parte globalmente de las recomendaciones de primera línea en el tratamiento del ojo seco evaporativo y la disfunción de las glándulas de Meibomio [107,159]. El objetivo terapéutico es ablandar el meibum de las glándulas para que pueda expresarse más fácilmente durante un parpadeo. El punto de fusión del meibum normal oscila entre 32 y 40° C, y suele ser líquido a la temperatura corporal, mientras que se funde a 3° C más en secreciones anormales [160] lo que significa que puede ser sólida en las glándulas de Meibomio, a temperatura corporal. Se ha demostrado que las compresas calientes mejoran los síntomas de la enfermedad del ojo seco, aumentan el grosor de la capa lipídica de la película lagrimal, reducen la evaporación de la lágrima, mejoran la estabilidad de la película lagrimal, mejoran la obstrucción de las glándulas de Meibomio, mejoran la comodidad de las lentes de contacto y reducen los índices de parpadeo parcial [161-172]. Las compresas calientes no convencionales, como el uso de huevos cocidos [173], bolsas de arroz [174], patatas calientes, cucharas de madera calentadas y otras, han sido comunicadas por pacientes y en foros en línea, pero solo dos han sido evaluadas en estudios clínicos. El calor y la presión de las compresas calientes junto con el masaje de los párpados pueden provocar cambios en el reflejo de Fisher-Schweitzer que contribuyen al desenfoque visual transitorio y a la distorsión de la córnea [175].

Tradicionalmente se ha recomendado una toallita facial, calentada con agua del grifo y colocada sobre los párpados cerrados durante varios minutos, debido a su comodidad, accesibilidad y bajo coste para los pacientes [107]. Sin embargo, se necesita una temperatura de 40-42.5 °C para ablandar adecuadamente el meibum, pero los paños faciales, calentados una vez, disipan rápidamente el calor en 1 min y no consiguen mantener la temperatura terapéutica [176,177]. Agrupar varios paños faciales y calentarlos en un microondas aumenta la retención de calor y puede ser una alternativa para la terapia de la disfunción de las glándulas de Meibomio, aunque el método requiere más mano de obra [174].

La industria ha desarrollado numerosas compresas calientes para párpados, incluidas las máscaras calentadas eléctricamente, las calentadas con microondas o las que se autocalientan [161,162,166,178-180]. Se han notificado algunos casos de quemaduras cutáneas con compresas calientes sobrecalentadas en el microondas, por lo que no debe exagerarse la educación del paciente [107]. En estudios controlados, la mayoría de las compresas térmicas para párpados proporcionan una retención de calor estable durante 10-15 min con rangos de temperatura de 35-45° C [163,164,166,167, 174,177,180-182]. Sin embargo, existen pocos estudios comparativos sobre las

diferentes máscaras de calentamiento [113,174,182]. No existe consenso ni evidencia sobre qué tipo de suministro de calor es más eficaz o preferido por los pacientes. Las mascarillas pueden o no ser lavables o tener una cubierta antimicrobiana, lo que las hace propensas a la contaminación por cosméticos y tras un uso repetido. Sin embargo, el calentamiento durante 30 s en un horno microondas de 800 W redujo significativamente la carga de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pyogenes* aplicados en las mascarillas rellenas de linaza, pero no hasta la esterilidad [165,174]. Se recomienda lavarse las manos, desmaquillarse e higienizarse (60 s en un microondas de 800 W) antes de utilizar mascarillas reutilizables y dejar que se enfríen antes de aplicarlas para el tratamiento.

Se necesitan más estudios para investigar la retención del calor, la eficacia clínica a largo plazo y los efectos secundarios de las compresas calientes, así como los métodos de mantenimiento, almacenamiento y desinfección de las mascarillas reutilizables.

2.2.2.3. Protectores solares. Los filtros solares se utilizan para proteger la piel de la exposición a la luz ultravioleta A y B. Sin embargo, existe variabilidad en las afirmaciones que se hacen sobre la amplitud de la protección de cada protector solar [183]. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. presentó un informe en junio de 2011 que abordaba las pruebas y el etiquetado de los productos de protección solar [184]. La protección solar puede considerarse en algunos mercados como un cosmético mientras que en otros como un medicamento, lo que hace que la regulación de los ingredientes y la notificación de los posibles efectos secundarios sean incoherentes [185]. Las cremas solares y los productos bronceadores representaron el 11.2% de las exposiciones oculares a productos cosméticos y de cuidado personal notificadas en todos los grupos de edad, siendo los niños pequeños los que más se expusieron (77.9%) [95].

En los productos de protección solar se pueden encontrar numerosos ingredientes, algunos considerados más seguros que otros. Se ha comprobado que las nanopartículas de dióxido de titanio y óxido de zinc, presentes habitualmente en los productos de protección solar, son citotóxicas para las células de la córnea en modelos animales [186-189]. La exposición a nanopartículas de dióxido de titanio afectó a las córneas de ratas experimentales con ojo seco más que a los controles normales, lo que sugiere que la superficie ocular en la enfermedad del ojo seco es más vulnerable a los efectos de estas partículas [190]. Una formulación de protección solar en emulsión de agua en aceite causó una irritación leve, signos de inflamación (irritación conjuntival bulbar y tarsal) durante los primeros 5 min tras la exposición, que se resolvieron en 1 h [191]. La tinción punteada superficial de la córnea, el lagrimeo y el tiempo de ruptura lagrimal permanecieron inalterados con la aplicación de la formulación de prueba. Otros ingredientes, como las nanocápsulas de poli(ϵ -caprolactona), parecen prometedoras con perfiles bajos de citotoxicidad e irritación de la superficie ocular [192]. Se justifican más estudios para explorar los efectos del dióxido de titanio, el óxido de zinc y otros ingredientes sobre la superficie ocular y periocular en humanos.

2.2.2.4. Corticosteroides. Los corticosteroides oculares tópicos en forma de colirio o ungüento se utilizan para frenar los signos y síntomas de diversas afecciones oculares inflamatorias [193-195]. Junto con los corticosteroides sistémicos, tienen efectos adversos oculares bien documentados y se han asociado con el glaucoma y la catarata [196,197]. Se ha informado de que los corticosteroides tópicos (es decir, la hidrocortisona) utilizados para afecciones inflamatorias de la zona periocular (blefaro-dermatitis) causan presiones intraoculares elevadas y reducen la función visual [198]. Otros efectos oculares pueden ser la producción de alergias (al corticosteroide o a los conservadores), la disminución de la cicatrización de las heridas y el aumento de la susceptibilidad a las infecciones [199]. Los corticosteroides tópicos pueden combinarse con sistémicos u otros medicamentos tópicos para aumentar su eficacia en el tratamiento de la dermatitis periocular [200]. La absorción transdérmica depende de la potencia del corticoide, el estado físico de la piel, la frecuencia de aplicación y la duración del tratamiento. Es necesario extremar la precaución al prescribir corticosteroides en lactantes debido al riesgo de absorción local y sistémica [201]. Además, la piel del párpado es de las más finas del cuerpo [22,203], lo que aumenta su potencial de absorción transdérmica.

Un análisis retrospectivo, que abarca 10 años, de pacientes ambulatorios con un

diagnóstico de dermatitis atópica o eczema tratado con esteroide periocular ungüento, no reveló ningún cambio significativo en la presión intraocular de toda la cohorte ($n = 31$, $p > 0.05$) [204]. Sin embargo, de los tratados con una presión intraocular basal de >14 mmHg, se observó un aumento de $+0.73$ mmHg/año ($p = 0.032$) [204]. Se recomienda a los clínicos que controlen la presión intraocular cuando prescriban corticosteroides perioculares en pacientes con mayor riesgo de respuesta a los esteroides.

Los corticosteroides también pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad como la dermatitis alérgica de contacto [205]. En un estudio italiano de 2 años de duración se realizó una prueba de parche a 12.682 pacientes consecutivos para detectar la sensibilidad a la hidrocortisona, que es un corticosteroide de dosis baja, y los autores hallaron una prevalencia baja (0.08%) de alergia [206]. Teniendo en cuenta que el ungüento tópico de hidrocortisona está disponible sin receta en algunos mercados, se justifican más estudios para explorar sus efectos sobre la superficie ocular y periocular.

2.2.2.5. Ivermectina. La ivermectina, un derivado sintético de la avermectina, es un antiparasitario de amplio espectro utilizado en dermatología (rosácea, piojos), medicina tropical (fiebre de los ríos), oftalmología (demodicosis) y, más recientemente, para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) [207-211]. Es un endectocida que actúa tanto sobre endoparásitos como sobre ectoparásitos uniéndose a los receptores de neurotransmisores y provocando parálisis [207]. La ivermectina está disponible por vía oral o en forma de crema tópica. Los efectos adversos de la ivermectina sistémica pueden incluir fiebre, mialgia, náuseas, dolor de cabeza, dolor abdominal e hipotensión postural. La ivermectina tópica puede causar conjuntivitis, hiperemia ocular, sensación de quemazón e irritación ocular [207,208, 212-214].

La ivermectina se utiliza en el tratamiento de la demodicosis, especialmente en los casos refractarios, como los que se dan en pacientes inmunodeprimidos [207,215]. Se ha informado de que la terapia combinada de ivermectina con metronidazol es más eficaz que la ivermectina sola para reducir los recuentos de ácaros con efectos adversos mínimos o nulos [210,216]. Un meta-análisis de 19 estudios (14 observacionales y 5 estudios clínicos aleatorizados) sobre la eficacia de los tratamientos locales frente a los sistémicos para el Demodex, no reveló diferencias en cuanto al recuento de ácaros, la tasa de erradicación o la mejoría de los síntomas [121]. Otro meta-análisis sobre la eficacia de las intervenciones para el Demodex, que incluyó 18 estudios con 29 intervenciones en 1195 participantes, encontró que las intervenciones farmacológicas eran superiores a la terapia térmica, mecánica o lumínica [217]. Debido al potencial de efectos secundarios del tratamiento sistémico con ivermectina, deben priorizarse las opciones de tratamiento local, especialmente en las primeras presentaciones de Demodex.

2.2.2.6. Medicación para el acné. Las opciones terapéuticas importantes para el tratamiento tópico del acné vulgar son el alfa-hidroxiácido (ácido glicólico), el beta-hidroxiácido (ácido salicílico) y los retinoides. No existen informes sobre los efectos de los alfa-hidroxiácidos o beta-hidroxiácidos tópicos específicamente en la superficie ocular. Sin embargo, es bien sabido que la terapia sistémica con retinoides afecta a la superficie ocular (consultar la sección 3.2.9).

Un estudio en 43 pacientes con acné vulgar de leve a moderado tratados tópicamente con una combinación del retinoide isotretinoína y el antibiótico eritromicina, descubrió que la combinación provocaba un aumento significativo de los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco [218]. Se produjo un aumento significativo de la osmolaridad lagrimal, un empeoramiento significativo de la puntuación del índice de enfermedad de la superficie ocular, una disminución del tiempo de ruptura de la fluoresceína y una prevalencia del 51% en la epitelopatía punteada tras un mes de tratamiento una vez al día. Sin embargo, no hubo cambios significativos en los resultados de la prueba de Schirmer, lo que los autores explicaron como compatible con la ausencia de signos de deficiencia acuosa en los pacientes tratados con retinoides sistémicos [219].

La enfermedad del ojo seco en pacientes tratados con retinoides, ya sean tópicos o sistémicos, parece deberse a una disminución de la función de las glándulas de Meibomio y, en consecuencia, a un aumento de la evaporación y osmolaridad de la película lagrimal [220].

3. Impacto de los medicamentos sistémicos en la superficie ocular

Para tratar la enfermedad del ojo seco se han utilizado terapias sistémicas como antiinflamatorios, fármacos inmunomoduladores y antimicrobianos [221]. Sin embargo, las terapias sistémicas electivas pueden tener efectos deletéreos sobre la salud de la superficie ocular. Existen muchos informes que describen eventos adversos oculares derivados de los fármacos sistémicos, pero se carece de pruebas de alta calidad [222]. En esta sección se revisa cómo el uso electivo de medicamentos sistémicos puede repercutir negativamente en la superficie ocular.

3.1. Mecanismos generales de los fármacos sistémicos como causantes de enfermedades de la superficie ocular

Los medicamentos sistémicos electivos pueden afectar a la superficie ocular a través de diferentes mecanismos, incluido su impacto en las glándulas de Meibomio, las glándulas lagrimales y las células caliciformes, lo que puede dar lugar a la enfermedad del ojo seco [58]. Su efecto sobre las glándulas secretoras de la unidad funcional lagrimal puede derivarse de la deposición directa, pero también a través de la afectación de la interiorización o la regulación de los vasos sanguíneos que, en última instancia, conducen a una reducción del funcionamiento y la eficacia de los órganos diana [58]. También pueden producirse cambios metaplásicos escamosos en el epitelio conjuntival [223]. Algunos de estos medicamentos contribuyen a amplificar el sistema inmunitario y a aumentar la inflamación y los consiguientes marcadores inflamatorios que contribuyen a la degeneración de la salud de la superficie ocular [224]. Pueden provocar una reducción de la sensibilidad o un aumento del dolor de la superficie ocular, lo que lleva a una exacerbación de los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco [224].

3.2. Categorías y tipos de fármacos sistémicos

3.2.1. Corticosteroides y antiinflamatorios no esteroideos

Los corticosteroides sistémicos y los antiinflamatorios no esteroideos se utilizan ampliamente para tratar diversos trastornos inflamatorios sistémicos. El uso prolongado de corticosteroides orales puede tener varios efectos secundarios oftalmológicos, como un mayor riesgo de glaucoma o hipertensión ocular, así como la formación de cataratas subcapsulares posteriores [224-226]. Y lo que es más importante, el uso prolongado de corticosteroides orales podría conducir a la dependencia de los corticosteroides y al rebote de la inflamación de la superficie ocular cuando se disminuye su administración, lo que provocaría hiperemia conjuntival y síntomas de enfermedad del ojo seco [224]. Un estudio australiano de 1174 pacientes evaluó la presencia y gravedad de los síntomas de la enfermedad del ojo seco en una entrevista para asociaciones de cuestionarios administrados [227]. Tras ajustar las variables, uno de los factores significativamente asociados a los síntomas de la enfermedad del ojo seco fue el uso de corticosteroides, con un cociente de probabilidades de entre 1.2 y 1.7 [227]. Curiosamente, el uso de corticosteroides intranasales no se ha correlacionado con la enfermedad del ojo seco, a pesar de varios informes de casos que describían otros efectos secundarios oculares como el aumento de la presión intraocular y la catarata en pacientes que tomaban esteroides intranasales [225].

El efecto deletéreo de los antiinflamatorios no esteroideos sobre la superficie ocular se ha investigado con menos frecuencia. Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, principalmente el celecoxib, se han asociado a un aumento de la conjuntivitis y la visión borrosa, como demuestra una serie retrospectiva de un total de 1006 informes recogidos en el Registro Nacional de Efectos Secundarios Oculares Inducidos por Medicamentos [228].

La hidroxiloroquina puede utilizarse en el síndrome de Sjögren para la reducción de las artralgias y la fatiga, sino también para otras afecciones como agente antiinflamatorio. Se ha descubierto que la hidroxiloroquina se excreta en la película lagrimal y puede exacerbar la enfermedad del ojo seco [229]. Esto podría explicar por qué la literatura carece de pruebas sólidas de la eficacia de este tratamiento para la enfermedad del ojo seco [230]. Un estudio sobre 120 pacientes con síndrome de Sjögren no mostró ningún beneficio clínico de la hidroxiloroquina en la xeroftalmia [231]. Del mismo modo, en otro estudio su uso no mejoró la producción de lágrimas, la tinción corneal ni los marcadores inflamatorios tras un periodo de 12 semanas [231]. Las pruebas contradictorias sobre sus beneficios se deben a que se utiliza habitualmente para tratar trastornos autoinmunes, que pueden subyacer a la enfermedad del ojo seco [230].

3.2.2. Antimicrobianos

Los antimicrobianos se han utilizado de forma electiva para el tratamiento de infecciones locales y sistémicas. El daño de la superficie ocular causado por su uso electivo no se ha estudiado ampliamente y no existen en la literatura revisiones sistemáticas que evalúen esta asociación. La mayor asociación se produce cuando los antibióticos son los agentes causantes del síndrome de Stevens-Johnson. En un amplio estudio multinacional sobre el uso de fármacos y la aparición del síndrome de Stevens-Johnson, el uso de trimetoprima/sulfametoxazol y otros antibióticos sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas y cefalosporinas fueron factores de riesgo significativos para desarrollar el síndrome de Stevens-Johnson y alteraciones potencialmente graves de la superficie ocular [232]. Otra complicación potencial del uso de antibióticos orales es el riesgo de que se desarrolle resistencia a los antibióticos en los microbios causantes de las infecciones o residentes en el ojo [233]. Mientras que la dosificación ocular a largo plazo (más de 4 años) con azitromicina (un macrólido) para la prevención del tracoma puede conducir a la selección de genes implicados en la resistencia a los macrólidos [233], el uso a corto plazo (3 meses) de tobramicina (un aminoglucósido) en gotas oculares tópicas no se asoció con la selección de microbios resistentes en la garganta, que habría estado expuesta a concentraciones potencialmente subinhibitorias del antibiótico a través de su drenaje por los conductos nasolagrimal [234].

Los macrólidos orales, como la azitromicina, y las tetraciclina, como la doxiciclina y la minociclina, se han utilizado para tratar el acné y la disfunción de la glándula meibomiana [235]. También tienen efectos anticolagenolíticos y antiinflamatorios sobre la superficie ocular y se han utilizado en combinación con otros fármacos sistémicos y tópicos en el tratamiento de diferentes enfermedades de la superficie ocular [236, 237]. En contraste con estos beneficios, también se ha demostrado que esta categoría de antibióticos provoca reacciones inducidas por fármacos [238] y resistencia a los antibióticos [233]. Aunque no se dispone de revisiones sistemáticas sobre esta asociación, se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson derivados del uso de azitromicina, minociclina [239] y doxiciclina [240].

Se ha demostrado que algunos antivirales utilizados en el tratamiento de la hepatitis C crónica inducen la enfermedad del ojo seco y la metaplasia escamosa de la superficie ocular [241]. Los pacientes sometidos a un tratamiento de interferón alfa-2b con ribavirina mostraron un aumento de los síntomas de ojo seco en comparación con los controles, y los síntomas máximos se produjeron en torno a los 6 meses de tratamiento [241]. Los valores medios de la prueba de Schirmer mostraron una reducción significativa tras 1 mes de tratamiento y el 21% presentaba metaplasia escamosa conjuntival avanzada [241]. Los efectos fueron reversibles tras el cese de la terapia. Los pacientes tratados con sofosbuvir mostraron un aumento de las puntuaciones del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular, que también volvieron a los valores iniciales tras el cese de la terapia. Los valores de la prueba de Schirmer y del tiempo de ruptura lagrimal también se vieron afectados negativamente por la medicación, lo que demuestra la asociación entre el uso de sofosbuvir y la enfermedad del ojo seco [242].

3.2.3. Suplementos de omega 3 y 6

El organismo puede sintetizar todos los ácidos grasos que necesita excepto los ácidos grasos poliinsaturados "esenciales" omega-3 y omega-6. La suplementación con éstos ha sido objeto de interés por sus propiedades antiinflamatorias, aunque los grandes estudios clínicos y los resultados de los meta-análisis han observado resultados contradictorios.

El mayor meta-análisis realizado hasta la fecha sobre los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 solos o combinados con otras terapias es una revisión Cochrane, que estudió 34 estudios clínicos aleatorizados en los que participaron 4314 pacientes con enfermedad del ojo seco [243]. Este estudio demostró que la suplementación exclusiva con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 aumentaba los resultados de la prueba de Schirmer y reducía la osmolaridad lagrimal en comparación con el placebo, pero no demostró una mejoría de los síntomas de la enfermedad del ojo seco. Los efectos beneficiosos en la disminución de la enfermedad del ojo seco solo fueron evidentes con la administración concomitante de terapia convencional (es decir, compresas calientes y exfoliantes de párpados), lo que sugiere la posibilidad de que los resultados positivos procedieran de la terapia convencional de la enfermedad del ojo seco [243].

Sin embargo, tal y como se recoge en el informe epidemiológico TFOS DEWS II, un estudio de más de 32.000 mujeres descubrió que una mayor proporción de omega-6 respecto a niveles de omega-3 (>15 a 1) mostraron un riesgo significativamente mayor de

enfermedad del ojo seco que una proporción más baja (<4 a 1), lo que sugiere que los omega-6 tienen un efecto pro inflamatorio mientras que los omega-3 podrían tener un efecto antiinflamatorio [244]. El estilo de vida TFOS: Impacto de nutrición en la superficie ocular proporciona un análisis más profundo del uso de ácidos grasos omega en la dieta para controlar las enfermedades de la superficie ocular [245].

3.2.4. Suplementos vitamínicos

La enfermedad del ojo seco está relacionada con el desequilibrio oxidativo, ya que hay un aumento de productos oxidativos y una disminución de agentes antioxidantes en los pacientes con esta afección [246]. Por ello, el papel de los antioxidantes y, más concretamente, de los nutraceuticos como las vitaminas ha cobrado interés en el tratamiento del ojo seco y las enfermedades de la superficie ocular. En general, las vitaminas parecen ser bien toleradas y han mostrado efectos positivos en el tratamiento de los síntomas y signos de la enfermedad del ojo seco, especialmente cuando se utilizan como complemento de la terapia estándar. Su uso redujo las especies oxidantes reactivas, la expresión de marcadores inflamatorios conjuntivales del antígeno leucocitario humano-DR y los síntomas de la enfermedad del ojo seco en comparación con el placebo [247].

Aunque no existen revisiones sistemáticas que evalúen la asociación entre la ingesta de vitaminas y la enfermedad del ojo seco o los trastornos concomitantes de la superficie ocular, el uso electivo de dosis elevadas de antioxidantes y vitaminas, como la vitamina B6, puede ser neurotóxico y provocar una neuropatía de fibras pequeñas y una neuropatía corneal que reduzcan la sensación de tacto ligero en la córnea, afectando a la salud de la superficie ocular y aumentando los signos de la enfermedad del ojo seco [248]. Sin embargo, las principales limitaciones son el hecho de que la mayoría de estos estudios tienen un seguimiento de corta duración o que las dietas de fondo actúan como factor de confusión, por lo que los resultados positivos pueden deberse a otras prácticas dietéticas dentro de las poblaciones [249]. Se ha demostrado que el ácido retinoico *13-cis* (isotretinoína), un metabolito de la vitamina A, añadido tópicamente al ojo o cerca de él puede afectar a las glándulas de Meibomio, provocando queratinización, atrofia glandular y secreciones anormales [250] (consultar la sección 2.2.9). Aún no se ha estudiado si la vitamina A alimentaria se convierte en ácido *13-cis* retinoico y causa estos efectos adversos.

La mayoría de los estudios sobre el uso de vitaminas o bien tienen un seguimiento breve, o bien las dietas de fondo actúan como factor de confusión, por lo que los resultados positivos pueden derivarse de otras prácticas dietéticas dentro de las poblaciones [249]. El efecto de las vitaminas en la dieta sobre la superficie ocular también se trata en el *Estilo de vida TFOS: Impacto de la nutrición en la superficie ocular* [245].

3.2.5. Terapia hormonal sustitutiva

La enfermedad del ojo seco afecta con frecuencia a las mujeres posmenopáusicas, y se ha planteado un desequilibrio de la hormona estrógeno como posible factor etiológico [244,251]. Muchas mujeres recurren a la terapia hormonal sustitutiva (ya sea estrógeno solo o estrógeno combinado con progesterona o progestina) para aliviar los síntomas de la menopausia. Sin embargo, como se explica en el Informe Epidemiológico del TFOS DEWS II, la terapia de sustitución de estrógenos después de la menopausia se ha asociado a una mayor incidencia de la enfermedad del ojo seco en un estudio de cohortes realizado con 25,665 mujeres [244,251]. Los cocientes de probabilidades multivariantes para el riesgo de enfermedad del ojo seco fueron de 1.69 para el uso de estrógenos solos y de 1.29 para el uso combinado de estrógenos y progesterona o progestina, en comparación con la ausencia de terapia hormonal sustitutiva. Por cada 3 años adicionales de uso de terapia hormonal sustitutiva, se producía un aumento significativo del 15% en la enfermedad del ojo seco. En ese mismo estudio, un análisis prospectivo confirmó que la aparición de la enfermedad del ojo seco estaba asociada al inicio de la terapia con estrógenos [244,251]. Existe la hipótesis de que los estrógenos provocan la enfermedad del ojo seco a través de la inducción de la regresión de las glándulas lagrimales, la reducción de la función metabólica y la consiguiente producción de lágrimas [227, 251], pero todavía no hay estudios que lo confirmen.

3.2.6. Antiandrógenos

Los antiandrógenos pueden utilizarse para el tratamiento electivo de la caída del cabello en los hombres y del hirsutismo y el acné en las mujeres (225). Se ha teorizado que los andrógenos regulan la función de las glándulas de Meibomio promoviendo la producción de meibum. Por ello, se ha postulado que la deficiencia de andrógenos puede contribuir a la disfunción de las glándulas de Meibomio (225).

Un estudio controlado en pacientes que tomaban diferentes fármacos antiandrogénicos demostró que, en comparación con los controles, estos pacientes tenían una mayor

tasa de anomalías de la película lagrimal, disfunción de las glándulas de Meibomio, cantidades relativas alteradas de lípidos en las secreciones de las glándulas de Meibomio, aumento de la tinción de la córnea, disminución del tiempo de ruptura de la lágrima y fueron más simpáticos [252]. Además, la deficiencia de hormonas sexuales (y más concretamente de andrógenos) se ha asociado a la enfermedad del ojo seco. Esta asociación se ha evaluado en entornos de medicación antiandrogénica directa, pero también como resultado de diferentes entidades médicas con deficiencia androgénica, como la insuficiencia androgénica congénita [244].

3.2.7. Tamsulosina (hipertrofia prostática)

La tamsulosina es un bloqueante de los receptores alfa 1 que se utiliza habitualmente para tratar la hiperplasia prostática benigna (HBP), pero también para los cálculos ureterales, la prostatitis y la disfunción miccional femenina. Un estudio epidemiológico transversal entre 25.444 hombres descubrió que tanto la presencia de HBP como el uso de medicamentos para tratarla se asociaban a un mayor riesgo de padecer la enfermedad del ojo seco [253]. Estos hallazgos estaban probablemente relacionados con el hecho de que la conjuntiva sobreexpone receptores $\alpha 1$ en pacientes que utilizan tamsulosina, o incluso por el uso de fármacos antiandrogénicos, que se ha demostrado que influyen en varias medidas de la salud de la superficie ocular, como se ha comentado anteriormente [253]. Las limitaciones de estos estudios incluyen la falta de información relacionada con el uso de fármacos concomitantes [252].

3.2.8. Antihistamínicos/fármacos anticolinérgicos

Los antihistamínicos orales y los fármacos anticolinérgicos están ampliamente disponibles y son utilizados por la población general para las alergias y la rinitis. Los efectos de los antihistamínicos tópicos sobre la superficie ocular se han descrito en los apartados 1.1.2.3.1. y 1.1.2.3.3. La combinación de 120 mg del descongestionante pseudoefedrina y 5 mg del antihistamínico sistémico, la cetirizina aumentó la sequedad ocular y bucal más que el uso de cetirizina o pseudoefedrina solas [254].

Los anticolinérgicos pueden utilizarse para la vejiga hiperactiva y tienen modos de acción similares a los antihistamínicos (descritos en la sección 1.1.2.3.1) sobre los receptores muscarínicos periféricos. La oxibutinina y la tolterodina, ambos anticolinérgicos utilizados para la vejiga hiperactiva, se han estudiado en un estudio longitudinal aleatorizado y ambos causaron una reducción significativa del tiempo de ruptura lagrimal, y también se asociaron con un aumento de los síntomas de sensación de cuerpo extraño, ardor ocular y sequedad [254]. Un estudio aleatorizado controlado con placebo y doble enmascaramiento que evaluó otro medicamento anticolinérgico, la solifenacina, utilizado para la vejiga hiperactiva, encontró signos y síntomas de sequedad ocular significativamente mayores en el grupo de solifenacina, formado por 377 individuos, en comparación con el grupo de placebo, formado por 374 individuos [255].

3.2.9. Isotretinoína

Se ha demostrado que el uso de isotretinoína oral, ácido 13-cis-retinoico, se asocia con la enfermedad del ojo seco y la disfunción de las glándulas de meibomio. Una revisión sistemática sobre once ensayos de individuos con acné de moderado a grave mostró que los eventos adversos oculares eran dos veces más probables en el grupo tratado con isotretinoína en comparación con el grupo de control, pero solo representaban el 7.2% de todos los eventos adversos de los tratados con isotretinoína [256]. Los efectos secundarios más frecuentes fueron sequedad ocular, irritación e inyección conjuntival [257]. Además, la isotretinoína es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de disfunción de las glándulas de Meibomio debido a su reducción de la proliferación y diferenciación de las células epiteliales glandulares [258]. Esto puede conducir a la posterior atrofia glandular, queratinización de los conductos, degeneración de las células acinares y fibrosis de las células periacinares [258] (Fig. 4). Estos efectos se deben al modo de acción de la isotretinoína, útil para el tratamiento del acné, que consiste en reducir tanto el desarrollo como la función de las células epiteliales de las glándulas sebáceas [258]. La isotretinoína también puede causar neuropatía de fibras pequeñas e inducir neuropatía corneal [259]. Esta serie prospectiva de casos de 50 pacientes mostró una disminución de la sensibilidad corneal tras el uso de isotretinoína durante 3 meses, siendo el efecto más pronunciado en las mujeres y en edades más avanzadas [259]. Es necesario llevar a cabo investigaciones exhaustivas y más revisiones sistemáticas para corroborar este efecto.

3.2.10. Antidepresivos y ansiolíticos

Aunque la aparición de la enfermedad del ojo seco no es un informe común en el perfil de seguridad de los antidepresivos, el uso de medicamentos antidepresivos se ha asociado fuertemente con la prevalencia de la enfermedad del ojo seco [253]. Una revisión sistemática encontró que el uso de antidepresivos se asociaba a un aumento de los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco [260]. Un estudio de la revisión que evaluaba a pacientes con depresión tratados con antidepresivos frente a placebo mostró que, al cabo de 90 días, el grupo de los antidepresivos tenía una enfermedad del ojo seco significativamente peor, según se observaba en la puntuación del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular, la puntuación del tiempo de asociación de ruptura lagrimal y la tinción por fluorescencia corneal [260]. La asociación entre la depresión y la superficie ocular se trata en el *Estilo de vida TFOS: Impactos de los desafíos sociales en la superficie ocular* [261] y en el informe *Estilo de vida TFOS: Impactos de los desafíos del estilo de vida en el informe de la superficie ocular* [262].

Los posibles mecanismos de los efectos de los antidepresivos en la enfermedad del ojo seco pueden deberse a sus efectos anticolinérgicos [58]. Otra teoría plausible es que su producción de un aumento de serotonina y mediadores inflamatorios provoque una sensibilización de las terminaciones nerviosas corneales y una reducción de los umbrales del dolor, provocando síntomas que se solapan con los de la enfermedad del ojo seco [260]. Las nuevas generaciones de antidepresivos utilizados con pacientes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina redujeron las puntuaciones de la prueba de Schirmer (es decir, un menor volumen lagrimal) más que los pacientes con inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, mientras que ambos regímenes farmacológicos provocaron un aumento de los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco [263].

Los ansiolíticos, o medicamentos contra la ansiedad, han demostrado tener efectos similares a los antidepresivos. Un estudio en el que se evaluaron distintos parámetros sociodemográficos que afectan a la enfermedad del ojo seco descubrió que la incidencia de esta enfermedad aumentaba significativamente con el uso de ansiolíticos [263]. Lo más probable es que produzcan la enfermedad del ojo seco por su efecto anticolinérgico que reduce las secreciones de las glándulas lagrimales [58]. Por otra parte, se ha informado de una correlación positiva entre el insomnio y la enfermedad del ojo seco [264]. Los autores postularon que el tratamiento de la depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño pueden mejorar a su vez los síntomas del ojo seco. Se trata de un área importante para futuros estudios.

3.2.11. Antagonistas opiáceos

Los pacientes con enfermedad del ojo seco pueden presentar un componente neuropático de dolor y malestar, que suele ser refractario a las terapias convencionales del ojo seco. Los antagonistas opiáceos (es decir, la naltrexona oral a dosis bajas) pueden utilizarse para tratar a pacientes con dolor neuropático centralizado crónico [265]. También puede actuar como antagonista del receptor de tipo Toll 4, suprimiendo así la inflamación al disminuir la liberación de citocinas pro inflamatorias en el

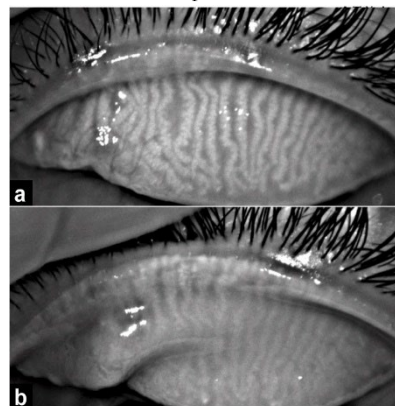


Fig. 4. Meibografía tarsal superior de una paciente antes (a) y después (b) del uso de isotretinoína oral (0.5 mg/kg/día) durante 16 semanas. Obsérvese la atenuación del contraste de las glándulas de meibomio inducida por el uso sistémico de isotretinoína. Cortesía: Dr. Fabio MX Andrade.

sistema nervioso central. No existen informes relativos a efectos deletéreos de dosis bajas de naltrexona u otros antagonistas opiáceos sistémicos sobre la superficie ocular y la enfermedad del ojo seco. El efecto del uso y abuso de opioides sobre la superficie ocular se trata tanto en el *TFOS Estilo de vida: Impactos de los desafíos del estilo de vida en la superficie ocular* [262] como en el informe *Estilo de vida TFOS: Impactos de los desafíos sociales en la superficie ocular* [261].

3.2.12. Cannabis

El cannabis como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad del ojo seco sigue siendo controvertido. Aunque no existen pruebas científicas sólidas sobre la asociación directa entre el cannabis y la enfermedad de la superficie ocular, los estudios han señalado que el ojo seco puede producirse como efecto secundario del consumo de cannabis inhalado [266]. Se ha planteado la hipótesis de que esto es similar a los efectos de fumar tabaco en la enfermedad del ojo seco. El humo del tabaco puede aumentar los síntomas de sequedad, incrementar la osmolaridad de las lágrimas, reducir la capa lipídica de las lágrimas, reducir el tiempo de ruptura de las lágrimas, reducir la sensibilidad de la córnea y reducir la densidad de las células caliciformes [267]. Encontrará más detalles sobre los efectos del cannabis en la superficie ocular en el *TFOS Estilo de vida: Impactos de los desafíos del estilo de vida en la superficie ocular* [262] y en el informe *Estilo de vida TFOS: Impactos de los desafíos sociales en la superficie ocular* [261].

3.3. Reacciones inmunológicas inducidas por fármacos

Los fármacos sistémicos se han asociado a reacciones inmunológicas, como el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica [268]. Estas últimas afecciones, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, son trastornos vesículo-ampollosos agudos graves que afectan a los tejidos mucocutáneos, incluida la superficie ocular [268]. La incidencia del síndrome de Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica es extremadamente baja (0.4-6 casos por millón de personas al año), sin embargo, las tasas de mortalidad llegan al 1-5% en el caso del síndrome de Stevens-Johnson y al 25-35% en el de la necrólisis epidérmica tóxica [268]. Estos pacientes desarrollan complicaciones graves de la superficie ocular y pueden presentar enfermedad del ojo seco, inflamación conjuntival crónica, simbléfaron, triquiiasis, deficiencia de células madre limbares, conjuntivalización corneal y defectos epiteliales crónicos [269-271] (Fig. 5). Una amplia revisión sistémica centrada en el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica inducidos por fármacos en una población india ha demostrado que el uso de fármacos antimicrobianos y antiinflamatorios se asoció con el 37% y el 16% respectivamente de todos los casos de síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica inducidos por fármacos estudiados [268].

Otra clase importante de medicamentos asociados con las reacciones inmunológicas inducidas por fármacos son los anticonvulsivos y los neurolepticos. Aunque estos fármacos suelen prescribirse para los trastornos convulsivos, también pueden ser utilizados de forma electiva por los pacientes para aliviar el dolor neuropático o como estabilizadores y moduladores del estado de ánimo [272]. El uso de antiépilépticos se ha asociado al 36% de los casos de síndrome de Stevens-Johnson con

Necrólisis Epidérmica Tóxica [268]. La carbamazepina (un anticonvulsivo) mostró la mayor asociación con el Síndrome de Stevens-Johnson con Necrólisis Epidérmica Tóxica entre la comparación del uso de fármacos individuales y estuvo implicada en aproximadamente el 18% de los casos [268]. Además, el ácido valproico está asociado con el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson con necrólisis epidérmica tóxica. Aunque la correlación del uso de ácido valproico con el Síndrome de Stevens-Johnson con Necrólisis Epidérmica Tóxica se asoció con el uso concomitante de otros fármacos antiépilépticos como lamotrigina y carbamazepina, algunos puertos observaron el desarrollo del Síndrome de Stevens-Johnson con Necrólisis Epidérmica Tóxica con el uso de valproico solo [273].

Los medicamentos electivos, como los antiinflamatorios no esteroideos de venta libre y los medicamentos para el resfriado con múltiples ingredientes, también se han asociado a reacciones inmunológicas de la superficie ocular inducidas por fármacos, como el síndrome de Stevens-Johnson con necrólisis epidérmica tóxica. Una revisión sistémica demostró una asociación significativa entre los medicamentos para el resfriado y el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson con necrólisis epidérmica tóxica [269]. Aunque estas afecciones no son prevalentes, los pacientes deben ser conscientes de esta asociación para tomar decisiones sobre el uso de medicamentos electivos.

El alopurinol es un medicamento sistémico utilizado para el tratamiento de la gota, pero también se utiliza de forma electiva para el tratamiento y la prevención de los cálculos renales. En una revisión sistemática se ha asociado con un aumento de las reacciones inmunológicas oculares, como el síndrome de Stevens-Johnson [271]. Los signos oculares iban desde una hiperemia conjuntival de aparición temprana hasta una queratinización de aparición tardía, deficiencia de células madre limbares, simbléfaron y defectos epiteliales [270].

4. Impacto de los procedimientos electivos en la superficie ocular

4.1. Procedimientos electivos de párpados y periorbitarios

4.1.1. Cirugía de párpados y cejas

La región periorbitaria con el complejo párpado-ceja se considera clave para la expresión y la estética de un rostro. Los cambios en los párpados relacionados con la edad pueden tener un impacto negativo en la autoestima y la imagen corporal, y hacer que el individuo afectado se sienta menos atractivo [274]. Los procedimientos quirúrgicos destinados a rejuvenecer la zona periorbitaria suelen comprender el tratamiento tanto del párpado superior e inferior como de la ceja [275]. La cirugía del párpado superior puede contrarrestar los efectos del envejecimiento mediante la escisión del tejido del párpado, y también proporcionar una mejora funcional del campo visual superior, así como una mejora de la calidad de vida relacionada con el dolor de cabeza y la visión [276-278].

El método quirúrgico más común para rejuvenecer los párpados es la blefaroplastia [279]. Se han descrito varias técnicas quirúrgicas que implican la extirpación de diferentes cantidades de piel, músculo y grasa [280]. En caso de dermatochalasis del párpado superior asociada a la involutiva

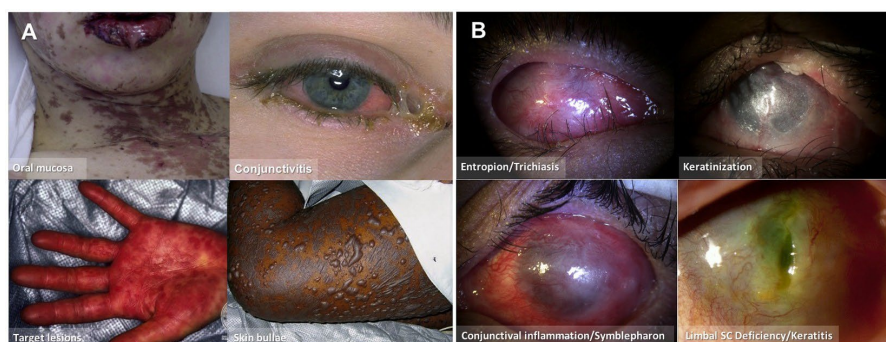


Fig. 5. Aspectos clínicos y secuelas en la superficie ocular del síndrome de Stevens-Johnson agudo (A) y crónico (B)/Necrólisis epidérmica tóxica. (A) Cortesía: José AP Gomes, MD, PhD, y (B) cortesía: Dpto. de Oftalmología y Ciencias Visuales, Escuela Paulista de Medicina, Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil.

blefaroptosis, también es necesaria la reparación de la ptosis [281]. La blefaroplastia suele realizarse simultáneamente en el párpado superior y en el inferior [282]. La blefaroplastia inferior es uno de los procedimientos más difíciles de la cirugía plástica [283] y se realiza por vía transconjuntival o transcutánea [284]. La laxitud cantal lateral con distopía cantal lateral puede abordarse realizando una cantopexia o una cantoplastia [285]. Ocasionalmente, el lifting de las cejas y de la parte media de la cara, o el rejuvenecimiento cutáneo químico y con láser, pueden utilizarse simultáneamente para el rejuvenecimiento [282].

La cirugía periocular persigue un resultado estético al tiempo que mantiene unos párpados funcionales y una superficie ocular sana. Las complicaciones que se han notificado van desde un resultado estético insatisfactorio hasta hematomas orbitarios y pérdida de visión [275]. Dado que los párpados son directamente responsables de la protección y la lubricación ocular, la cirugía estética periocular también puede afectar a la superficie ocular y a la película lagrimal dependiendo de la localización (párpados superiores, inferiores, ambos), la técnica, la cantidad de tejido extirpado, los factores de riesgo preoperatorios y el tiempo transcurrido tras la intervención [281,286].

4.1.1.1. Mecanismos de daño anatómico y biológico en la superficie ocular. La abrasión corneal tras una intervención quirúrgica periorbitaria puede deberse a la desecación de la superficie corneal o a un traumatismo directo que provoque un defecto en la superficie epitelial corneal [275,287].

Pueden producirse lesiones de la glándula lagrimal durante la blefaroplastia superior si la glándula se confunde inadvertidamente con grasa del párpado lateral y se reseca, especialmente cuando se prolapsa fuera de la órbita [288,289], y durante la cirugía de ptosis con daños en las glándulas lagrimales accesorias, los conductos de la glándula lagrimal o los ostia [290,291]. Esto provoca una disminución de la producción lagrimal y efectos deletéreos a largo plazo en la superficie ocular [290,291]. La cantoplastia lateral cosmética puede causar una redirección hacia fuera o una lesión directa de los conductos lagrimales, lo que provoca una fístula lagrimal y un lagrimeo excesivo [292]. La epicantoplastia excesiva provoca resultados no deseados, incluida la sobrecorrección [202], y posibles daños en el canalículo lagrimal durante la eliminación del tejido [293].

La quemosis conjuntival puede desarrollarse en el postoperatorio precoz o intermedio tras una blefaroplastia debido al cierre incompleto del párpado y la exposición conjuntival, la alergia ocular o la disección quirúrgica que causa edema conjuntival por el aumento de la permeabilidad vascular y la interrupción de los canales venosos linfáticos [283,288,294,295]. Se observa con mayor frecuencia tras una blefaroplastia inferior transconjuntival o como complicación de una disección cantal lateral demasiado agresiva [286, 288].

La malposición del párpado superior, conocida como lagofthalmos o cierre incompleto de los párpados, puede ser una secuela temporal o permanente de la blefaroplastia, especialmente cuando se combina con la reparación de la ptosis y el levantamiento de cejas (Fig. 6). El lagofthalmos transitorio suele presentarse en el postoperatorio debido al edema del párpado superior y a una reducción del tono orbicular debido al traumatismo quirúrgico. El lagofthalmos que persiste durante más de dos semanas puede estar causado por una resección excesiva de la piel del párpado superior (deficiencia lamelar anterior), la incorporación de las fibras septales al cierre de la herida/piel, un traumatismo del orbicular o una lesión del nervio facial periférico [275,287,288]. La sobrecorrección de la ptosis también puede provocar

lagofthalmos [296], especialmente tras la cirugía de suspensión del colgajo del músculo frontal [297]. También se observa lagofthalmos tras una disección demasiado agresiva del canto lateral cuando se combina una blefaroplastia del párpado inferior con un estiramiento del tercio medio facial, debido al daño a las ramas del nervio facial [286].

La malposición del párpado inferior y la distopía o disfunción del canto lateral son complicaciones bien reconocidas de la cirugía que afecta al párpado inferior, la región periorbitaria o incluso la parte media de la cara. Las causas comunes incluyen adherencias del tabique orbitario, laxitud excesiva del párpado, suspensión inadecuada del párpado y extirpación excesiva de piel o músculo [286,298]. Las complicaciones postoperatorias de varias técnicas de cantoplastia lateral incluyen la desalineación de la unión mucocutánea en el canto lateral, asimetría, contornos desagradables, canto lateral redondeado y exposición conjuntival y muestra escleral [299-302].

Un trastorno sintomático del cierre del párpado que da lugar a un movimiento concéntrico de parpadeo, parecido al cierre de la boca de un pez y denominado síndrome de "boca de pez", se debe a una disfunción o dehiscencia del canto lateral tras una blefaroplastia [303]. Esta afección debe diagnosticarse mediante una evaluación dinámica durante el parpadeo activo. Franja muscular resección de, por término medio, ≥ 11 mm en la blefaroplastia superior en comparación con

La resección solo cutánea se ha asociado a un cierre lento de los párpados, pero esto puede resolverse entre dos y seis semanas después de la intervención [304]. Un estudio prospectivo sobre 110 ojos de 55 pacientes femeninas jóvenes que se habían sometido a una blefaroplastia transcutánea asiática de doble párpado confirmó estas alteraciones postoperatorias del parpadeo dependientes del tiempo y mostró una disminución significativa del número de parpadeos, así como un aumento del número de parpadeos parciales una semana después de la intervención, aunque esto volvió a la situación inicial al cabo de un mes [305].

Las modificaciones quirúrgicas de la anatomía del párpado tras la cirugía periorbitaria pueden alterar la posición del párpado superior e inferior, el cierre del párpado y el parpadeo, y favorecer así la exposición corneal y el desarrollo de pérdida lagrimal evaporativa que conduce a la enfermedad del ojo seco [275]. La disminución de la distribución mecánica de la película lagrimal y de su aclaramiento puede conducir a la acumulación crónica de factores inflamatorios y a la descomposición del epitelio corneal y conjuntival, con molestias, dolor y compromiso visual significativos [275,283,297,306,307]. La resección de estructuras productoras de lágrima o de apoyo a la estabilidad lagrimal (daño en la glándula lagrimal/ductos lagrimales, resección de la conjuntiva con células calciformes y sus glándulas lagrimales accesorias) es teóricamente posible, y puede disminuir la lubricación y provocar la enfermedad del ojo seco [308].

La epífora suele producirse en los días posteriores a la cirugía de párpados y puede ir acompañada de quemosis, síntomas de ojo seco y queratopatía por exposición, lo que desencadena una hipersecreción lagrimal o un deterioro de la bomba de drenaje lagrimal [286,301].

La exposición puede poner la superficie ocular en riesgo de infección y cicatrización, y podría provocar morbilidad adicional como queratopatía, ulceración corneal, perforación y, finalmente, discapacidad visual permanente, sobre todo en pacientes con un mal fenómeno de Bell [296,309].

Las complicaciones relacionadas con las suturas, como los granulomas, pueden producirse por el uso de suturas absorbibles retardadas, el polvo de los guantes quirúrgicos, el maquillaje.

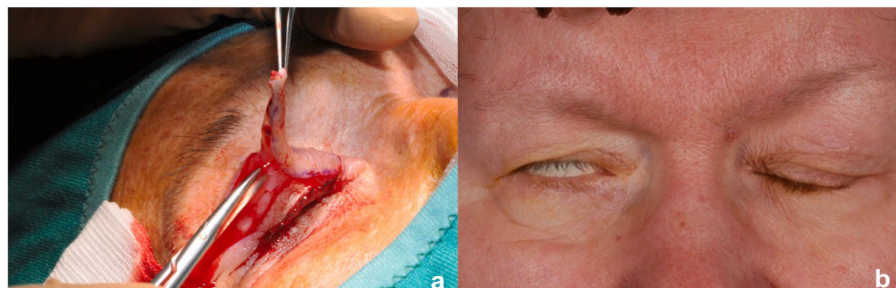


Fig. 6. Blefaroplastia superior (a) y lagofthalmos (b) inducidos por la blefaroplastia. Cortesía: Dra. Jutta Horwath-Winter y Dra. Elisabeth M. Messmer.

ungüento oftálmica retenida o grasa licuada tras la cirugía de párpados [285,287,298]. Las suturas expuestas tras una cirugía de ptosis pueden provocar lesiones corneales, como punteado epitelial y úlcera corneal, e incluso se ha descrito una lesión ocular penetrante y endoftalmítis [310]. Debido a la anatomía vascular favorable de la región periorbitaria, las infecciones tras intervenciones quirúrgicas que afectan a los párpados o la cara no suelen ser frecuentes. Sin embargo, un número creciente de estas infecciones se ha asociado con *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina [287], que a menudo son resistentes a múltiples antibióticos. Se han observado reacciones perioperatorias de hipersensibilidad que suelen presentarse como un eritema o una conjuntivitis disintivos. Se atribuyen con mayor frecuencia al cloruro de benzalconio presente en Las gotas oftálmicas conservadores o a la neomicina en algunos ungüentos [298].

Se ha informado de la aparición de diplopía y simbléfaron tras una conjuntivo-müllerectomía para la reparación de una ptosis en tres pacientes con tratamiento antiglaucoma crónico [311,312]. Sin embargo, la relevancia del tratamiento antiglaucoma en la producción de éstas sigue sin estar clara.

4.1.1.2. Tipos de cirugías

4.1.1.2.1. Blefaroplastia. Un estudio retrospectivo de 892 pacientes de blefaroplastia descubrió que los síntomas de la enfermedad del ojo seco durante el seguimiento se daban en el 26.5% de los pacientes [307]. La blefaroplastia superior e inferior simultánea tenía más probabilidades de causar los síntomas de la enfermedad del ojo seco (31.3%) que la blefaroplastia inferior o superior solas (21.4% y 12.9%, respectivamente). El tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la notificación de los síntomas osciló entre uno y 132 meses (mediana: 7 meses) [307].

Una revisión sistemática descubrió que una blefaroplastia superior por sí sola puede aliviar potencialmente las quejas subjetivas de sequedad ocular [276]. Estos resultados fueron confirmados por un estudio controlado aleatorizado del mismo grupo que demostró que los síntomas subjetivos (cuestionario Índice de enfermedad de superficie ocular) se reducían significativamente doce meses después de la blefaroplastia superior en 54 pacientes con o sin resección muscular de 3-4 mm, mientras que los resultados pre y postoperatorios de la dinámica lagrimal objetiva no diferían [313]. Sin embargo, la resección de la franja muscular en la blefaroplastia superior en comparación con la resección solo de piel se asoció con una morbilidad oftalmológica inicialmente mayor, incluidos síntomas de enfermedad de ojo seco (50% frente a 17%), irritación, cierre lento del ojo y lagofthalmos al cabo de una semana [279,304,314]. Se observó que la anchura de la tira del músculo orbicularis oculi y la edad avanzada estaban asociadas a estas complicaciones. Una franja de más de 9 mm de anchura se asoció con la enfermedad del ojo seco y la irritación; una anchura de al menos 11 mm, con el cierre ocular perezoso; y una de al menos 13 mm, con el lagofthalmos.

En comparación con los párpados caucásicos, los párpados superiores asiáticos suelen caracterizarse por la falta de un pliegue en el párpado superior, más grasa preaponeurótica, un pliegue epicántico medial y una longitud horizontal reducida de la fisura palpebral [293]. La blefaroplastia asiática de doble párpado, una técnica cosmética que crea un pliegue supratarsal en los párpados superiores, es el procedimiento estético más popular que se realiza en Asia y entre los estadounidenses de origen asiático [315,316]. Tras una blefaroplastia cosmética de doble párpado con incisión completa en 120 mujeres asiáticas jóvenes, las tasas de incidencia de síntomas de la enfermedad del ojo seco al cabo de una semana, uno y tres meses fueron del 12.5%, 32.5% y 16.7%, respectivamente [315]. El lagofthalmos se desarrolló en el 3.3% una semana después de la intervención, pero había remitido al mes [315]. La malposición del párpado inferior, que va desde una leve muestra escleral inferior hasta el ectropión, es una complicación frecuente notificada tras la blefaroplastia del párpado inferior y la causa más común de reintervención quirúrgica [283,301]. Otras complicaciones son la quemosis, la hemorragia, la infección y la diplopía [307,317-319].

4.1.1.2.2. Cirugía de la ptosis. Dependiendo del grado y la gravedad, la cirugía de la ptosis puede ser un procedimiento electivo o terapéutico. Varias cohortes de estudios no han mostrado cambios significativos en los síntomas de la enfermedad del ojo seco tras la cirugía de ptosis [320-323]. Sin embargo, en un estudio, el 23% de los pacientes (7/30) que se sometieron a una resección conjuntival del músculo de Müller presentaban molestias por síntomas de enfermedad ocular seca y puntuaron peor en la prueba de Schirmer y en el índice de enfermedad de la superficie ocular. Este empeoramiento fue

solo temporal y había remitido a los dos meses de la intervención [324]. Otro estudio informó de un aumento transitorio de los síntomas de la enfermedad del ojo seco en al menos un ojo en el 29% (11/38) de los pacientes inmediatamente después de la cirugía. En el 16% (6/38) de los pacientes a los que se realizó un seguimiento más prolongado, los síntomas de la enfermedad del ojo seco empeoraron o aparecieron en uno o ambos ojos [325]. Se ha informado de que el lagofthalmos complica la cirugía de ptosis en el 6%-40% de los pacientes [326,327]. Aproximadamente el 6% (3/47) de los operados de ptosis congénita presentaron enfermedad ocular seca sintomática en algún momento de su seguimiento [326]. Se ha detectado queratopatía por exposición en el 3%-11% tras la cirugía de ptosis congénita [327-329].

Tras la cirugía de Fasanella Servat, se detectaron síntomas de enfermedad de ojo seco y queratopatía recién diagnosticada en casi el 20% y casi el 7% de los pacientes, respectivamente [330]. La presencia de tejido de la glándula lagrimal en el tarso reseca no se correlacionó significativamente con los síntomas de ojo seco ni con la epitelopatía corneal [330].

Se han observado síntomas de enfermedad de ojo seco de nueva aparición en el 5.6% de los pacientes tras cirugía de avance del elevador transcutáneo, con una disminución postoperatoria del volumen lagrimal [291]. La sobrecorrección en la cirugía de cabestrillo puede estar asociada con la enfermedad del ojo seco y la queratopatía [306, 331]. La suspensión frontal afectó al tiempo de ruptura de la lágrima, la frecuencia de parpadeo y el cierre del párpado mucho más que el avance del elevador [297]. Los distintos grados de lagofthalmos tras la suspensión frontal tendieron a disminuir gradualmente con el tiempo [297]. Otras complicaciones son la infección tras la cirugía de cabestrillo, la extrusión del material del cabestrillo, el entropión y los defectos epiteliales de la córnea [332].

Cuando la blefaroplastia y la cirugía de la ptosis con resección conjuntival del músculo de Müller o resección del elevador anterior se realizaron de forma concomitante, se observó un aumento de los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco [281,333]. Mientras que otro estudio demostró que la resección conjuntival del músculo de Müller en combinación con la blefaroplastia del párpado superior no empeoraba las puntuaciones de la superficie ocular ni los síntomas de la enfermedad del ojo seco [334]. Se trata de un área que requiere más investigación para comprender la fuerza de las asociaciones.

4.1.1.2.3. Cantoplastia. La quemosis persistente debida al linfedema puede ser una complicación inevitable tras la cirugía del canto lateral [300]. También puede producirse una desalineación de la unión mucocutánea en el canto lateral [300]. Se han descrito otras complicaciones de menor frecuencia de la cantoplastia lateral que incluyen quistes lagrimales, infecciones menores, deformidad del canto lateral y granulomas de sutura [335,336].

4.1.1.2.4. Cirugía de cejas. Se ha observado lagofthalmos en un 2.7% de pacientes tras técnicas de cirugía endoscópica de cejas que implicaban disección subperióstica [337]. Otras complicaciones de las técnicas de elevación de cejas fueron alopecia, lesión de la rama motora del nervio, parestesia/disestesia, hematomas, edema, infección y cicatrices cosméticamente inaceptables [337]. La lesión de la rama temporal del nervio facial provocó neurapraxia temporal en aproximadamente el 1% de los casos, pero solo un paciente de más de 1,200 casos desarrolló paresia permanente [337-339]. Tras una browpexia transpalpebral y una blefaroplastia superior concomitante, el 2% de los pacientes (dos pacientes) experimentaron un edema prolongado y el 1% (un paciente) erupciones periódicas de chalación a lo largo de los párpados superiores [340].

4.1.2. Oclusión puntal

Una opción para retener el líquido lagrimal, los lubricantes u otros medicamentos tópicos en la superficie ocular es la oclusión lagrimal con tapones insertados en los puntos lagrimales y los canaliculos [341,342]. Estos tapones están hechos de colágeno, silicona, hidrogeles, polidioxanona o acrílicos y pueden subdividirse en tapones puntales y canaliculares (según su localización) y temporales o permanentes (según su durabilidad) [341,342].

Las indicaciones para la oclusión del punto son la enfermedad del ojo seco asociada al uso de lentes de contacto, la queratoconjuntivitis límbica superior o la cirugía refractiva [341,342]. Además, los tapones desempeñan un papel en el tratamiento de las erosiones corneales recurrentes y la queratopatía neurotrófica [341,342]. Los tapones perforados pueden tratar la estenosis puntal adquirida, y

los tapones puntales o canaliculares que contienen fármacos pueden utilizarse como sistemas de liberación de fármacos [341,342]. Debido a las posibles complicaciones, están contraindicados en pacientes con infección ocular activa, especialmente queratoconjuntivitis y blefaritis, obstrucción lagrimal y ectropión [341-343].

No existe ningún efecto del sexo/género, la raza o la etnia en los resultados del tratamiento con tapones lagrimales. Sin embargo, determinados tipos de tapón se asocian a tasas más elevadas de pérdida del tapón en poblaciones ancianas con laxitud del párpado [344]. La tasa de implantación de tapones lagrimales en ancianos ha descendido en los últimos años tras alcanzar una meseta en 2003 [345].

Los tapones lagrimales pueden asociarse a erosiones de la superficie ocular debidas a la extrusión del tapón; contaminación microbiana e infección de la superficie ocular debido a la formación de biopelícula en el tapón; canaliculitis o dacriocistitis comúnmente asociadas a la migración distal o a la posición primaria del tapón intracanalicular [341,342]; y estancamiento del líquido lagrimal que contiene citoquinas y mediadores inflamatorios que conducen a la inflamación de la superficie ocular [346]. El riesgo de extrusión se asocia comúnmente a los tapones lagrimales de silicona, con tasas de hasta el 50% comunicadas [341]. La posición intracanalicular se ha asociado a la infección y a la necesidad de retirar el tapón [341]. Los tapones de Herrick especialmente pueden provocar complicaciones que hagan necesaria su extracción, que a menudo no es posible simplemente con irrigación lagrimal, sino que requiere un tratamiento quirúrgico con canaliculotomía o dacriocistorrinostomía [341].

La profilaxis contra la extrusión incluye la elección de un tapón lagrimal de mayor tamaño, la sutura del tapón lagrimal para mantenerlo en posición y la colocación del tapón solo en el punto lagrimal inferior, ya que los tapones lagrimales superiores se asocian con mayor frecuencia a la extrusión [341,342]. En casos de pérdida recurrente con agrandamiento concurrente del punctum, los tapones canaliculares o la cauterización térmica pueden ser opciones de tratamiento [341,342]. Para minimizar el riesgo de infección, los tapones lagrimales deben preferirse a los tapones canaliculares [342]. Los tapones canaliculares Herrick Lacrimal Plug® y SmartPLUG® se han asociado a tasas más elevadas de infección [341,342]. El tratamiento de la infección consiste en la extracción quirúrgica del tapón, ya que la irrigación canalicular rara vez funciona con eficacia, y en una terapia antibiótica [341]. El tratamiento antiinflamatorio previo a la colocación del tapón puede ser profiláctico contra el síndrome de lágrima tóxica [346].

En resumen, los tapones lagrimales parecen ser eficaces y, por tanto, tienen un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, pero una revisión Cochrane sobre la oclusión lagrimal para la enfermedad del ojo seco descubrió que su eficacia para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco no podía evaluarse adecuadamente debido a la gran heterogeneidad metodológica y clínica de la bibliografía [347].

4.1.3. Toxina botulínica

La toxina botulínica es una sustancia química natural producida por *Clostridium botulinum* que impide la liberación del neurotransmisor de acetilcolina de las terminaciones nerviosas. Los efectos terapéuticos de la toxina botulínica se originan en la denervación química de las sinapsis neuromusculares y de las fibras nerviosas colinérgicas autonómicas de las glándulas sudoríparas, lagrimales y salivales [3, 348]. Se ha aprobado el uso clínico de dos tipos de toxina botulínica: el tipo A, que es el más utilizado, y el tipo B [349].

La toxina botulínica se administra periocularmente en un amplio espectro de trastornos clínicos, predominantemente como tratamiento de primera línea en pacientes con blefaroespasma y espasmo hemifacial. Además, se utiliza para la ptosis protectora, la retracción de los párpados, el entropión, el estrabismo, la parálisis abducens, el nistagmo, la enfermedad del ojo seco y la epífora [3,350-352]. Cada vez se utiliza más de forma electiva para el rejuvenecimiento facial [3,353,354], y los detalles de este uso se describen en el *Estilo de vida TFOS: Impacto de los cosméticos en la superficie ocular* [94].

El tratamiento con toxina botulínica alivia significativamente los síntomas del blefaroespasma en el 96% de los pacientes [355]. Este efecto duró aproximadamente 11 semanas [356,357]. Se observó una menor respuesta al tratamiento en individuos clínicamente ansiosos o deprimidos [355]. Una revisión Cochrane concluyó que el tratamiento con toxina botulínica mejoraba la gravedad del estado general específico del blefaroespasma con una confianza moderada y el estado de discapacidad específico del blefaroespasma con pruebas de baja certeza [356].

Se han notificado efectos secundarios como lagrimeo transitorio (5-10%), enfermedad del ojo seco (3-7,5%), fotofobia (2%) y ectropión (1%) tras el tratamiento con toxina botulínica para el blefaroespasma [357]. El meta-análisis mostró resultados positivos transitorios de los párpados en el 8.4-13.4% de los pacientes [357]. La ptosis fue más frecuente en las aplicaciones preseptales que en las pretarsales [348,357]. Sin embargo, la tasa de lagofthalmos fue mayor en las inyecciones pretarsales que en las preseptales [358,359]. Además, una revisión Cochrane reportó un mayor riesgo de quejas visuales (diplopía, visión borrosa y alteraciones visuales) pero ningún aumento de xerofthalmia en pacientes tratados con toxina botulínica [356].

Los estudios sobre el tratamiento con toxina botulínica no han informado de eventos adversos graves permanentes. Todos los efectos secundarios remitieron espontáneamente y dependieron en gran medida de la técnica de inyección y de la experiencia del profesional. La aparición de efectos secundarios en un grupo de 235 pacientes durante el primer año fue del 37% y descendió al 12% durante el décimo año del tratamiento con toxina botulínica [348]. La incidencia de ptosis en el tratamiento con toxina botulínica para el blefaroespasma se estimó en menos del 1% para los practicantes experimentados, pero en un 5.4% para los inexpertos [360].

La aplicación de toxina botulínica en la parte medial de los párpados puede inducir una parálisis muscular y una malposición de los párpados que puede conducir a la retención de la película lagrimal y, por tanto, a una mejora de las enfermedades de la superficie ocular [350,351,359]. Sin embargo, los estudios informan de efectos contradictorios de la toxina botulínica en las glándulas de Meibomio y en el grosor de la capa lipídica [359,361]. Se necesitan más investigaciones para comprender mejor el impacto de la toxina botulínica sobre estas estructuras anatómicas y sobre cualquier cambio en los patrones de parpadeo [357,359].

Se ha informado de que el tratamiento de la epífora con inyección de toxina botulínica en la glándula lagrimal dura hasta 30 semanas, con una baja tasa de efectos secundarios que pueden producirse debido a la difusión de la toxina botulínica en el tejido circundante (ptosis, diplopía) [352]. La inyección de toxina botulínica puede ser una alternativa más accesible a la conjuntivodacriocistorrinostomía [352]. Además, rara vez se informa de conjuntivitis y enfermedad del ojo seco. Curiosamente, en estudios experimentales en ratas y conejos, la disección de la glándula lagrimal no reveló cambios inflamatorios o estructurales tras las inyecciones de toxina botulínica en la glándula lagrimal [352,359].

Para limitar los posibles efectos secundarios, las inyecciones de volúmenes reducidos deben colocarse a no menos de 1 cm por encima del reborde orbitario y a 1.5 cm al lado del canto externo [349,360,362]. Tras el procedimiento, es importante que los pacientes permanezcan en posición erguida y no se froten ni masajeen la zona afectada para evitar esparcir la toxina. El ejercicio de los músculos tratados para acelerar la absorción de la toxina también puede resultar beneficioso [349, 360,362].

Existen varias opciones de tratamiento para la ptosis inducida por la toxina botulínica. Las gotas oftálmicas de clorhidrato de oximetazolina, apraclonidina y clorhidrato de fenilefrina reducen la ptosis entre 1 y 3 mm al estimular el músculo de Müller a través de receptores α -adrenérgicos. Además, los anticolinesterásicos sistémicos han demostrado cierto beneficio [349, 360,363].

El tratamiento con toxina botulínica suele tener buenos perfiles de seguridad y satisfacción del paciente. Sin embargo, faltan cuestionarios estandarizados sobre el efecto del tratamiento y los efectos secundarios [364]. También sería interesante evaluar los aspectos psicológicos del tratamiento con toxina botulínica teniendo en cuenta los informes sobre efectos reducidos en pacientes clínicamente ansiosos o deprimidos.

4.1.4. Cirugía estática de los párpados con láser

El rejuvenecimiento con láser ablativo es uno de los primeros métodos de tratamiento no quirúrgico de las ríides periorbitarias [365]. Con este tratamiento, se vaporiza toda la epidermis y parte de la dermis. Esto provoca la retracción, un aumento de la producción de colágeno y la remodelación del tejido mediante la cicatrización. El láser de dióxido de carbono (CO₂) y el láser Er: YAG de 2940 nm son dos dispositivos ablativos utilizados para este procedimiento. Los tratamientos con láser son especialmente deseables porque pueden dirigirse a componentes precisos de la epidermis y alcanzar profundidades exactas [366]. Existe el riesgo de que se formen líneas de demarcación con la ablación láser, por lo que la cara completa

se recomienda el tratamiento.

4.1.4.1. Láser de CO₂. El procedimiento de rejuvenecimiento con láser de CO₂ pulsado de alta energía y dominio de microsegundos puede reducir las arrugas de las regiones perioral y periorbital. Se ha notificado una reducción media de la puntuación de las arrugas de 2.34 para la región perioral y de 2.25 para la región periorbital, utilizando un sistema de 9 puntos que se desarrolló para describir la gravedad del fotodaño y las arrugas presentes [367]. También se ha informado del estiramiento de la piel aflojada y plegada. Los sistemas láser ultra pulsado de alta energía de CO₂ proporcionan una mejoría de las ríndes periorbitarias en comparación con los sistemas láser surgipulse de alta energía de CO₂ [368].

Se ha establecido la eficacia y seguridad de los láseres de CO₂ en combinación con la blefaroplastia transconjuntival del párpado inferior. Se ha comparado la blefaroplastia transconjuntival únicamente con la blefaroplastia transconjuntival y el tratamiento con láser de CO₂ en 44 sujetos en un estudio clínico aleatorizado. Los sujetos fueron asignados prospectivamente a uno de los dos grupos de tratamiento con un calificador enmascarado que observó las fotografías postoperatorias [369]. La blefaroplastia transconjuntival sola mejoró el abombamiento de los párpados en el 92% de los sujetos; sin embargo, las arrugas del párpado inferior también aumentaron en el 46% de los participantes de este grupo. Cuando se incluyó el rejuvenecimiento con láser CO₂, se produjo una reducción significativa de las arrugas se observó ($P < 0.0005$) [369].

Las ríndes glabellares, periorales y periorbitarias pueden mejorarse con seguridad utilizando un láser de CO₂ con haz de barrido. Se han notificado complicaciones menores, como hiperpigmentación postinflamatoria transitoria y formación de milia [370]. Un paciente experimentó una atrofia cutánea focal menor. No se notificaron cambios permanentes de pigmentación ni cicatrices hipertróficas [370].

Muchos láseres operan dentro del espectro de 400 nm-1400 nm, que por consiguiente se encuentra en el espectro visible al infrarrojo cercano, al que la retina es especialmente vulnerable [371-373]. Pueden producirse lesiones térmicas leves en la córnea y ser dolorosas [374], pero no afectan a la función ocular si la lesión se limita al epitelio [375] (Fig. 7). La ulceración corneal, la queratopatía bullosa y la hemorragia intraestromal han sido consecuencia del uso del rejuvenecimiento cutáneo con láser CO₂ de los párpados superiores e inferiores, así como de toda la cara. Dado que el paciente llevaba protección ocular, se consideró que la lesión era probablemente el resultado del sobrecalentamiento de los protectores metálicos de la córnea a lo largo del prolongado procedimiento, así como de la falta de refrigeración entre los pulsos del láser [376,377].

4.1.4.2. Láser de erbio: itrio-aluminio-granate (Er:YAG). Las arrugas periorbitarias también mejoran con la aplicación del láser Er:YAG, que alcanza profundidades de ablación superficiales. Dado que los láseres pulsados de CO₂ sin carbón pueden provocar una cicatrización prolongada de la herida y daños térmicos, a pesar de su eficacia en el tratamiento de las ríndes [371], un estudio de 20 pacientes examinó el uso del láser Er:YAG con el fin de proponer el dispositivo como alternativa al CO₂. Se trataron las ríndes periorales, periorbitales y de la frente con el láser Er: YAG y se informó de una mejoría de las ríndes en todos los pacientes [371]. La reepitelización tardó entre 4 y 10 días, menos de 2



Fig. 7. Ectropión, hiperemia conjuntival y quemosis 3 días después del láser fraccional de CO₂ para toda la cara. Cortesía: Dr. Tadaaki Yamada.

semanas para que se resuelva el eritema postoperatorio, y de 3 a 8 semanas para la mejoría clínica, tras el tratamiento [371]. El láser Er:YAG tuvo una morbilidad menor que el láser CO₂, y ambos son eficaces en el rejuvenecimiento cutáneo con láser [371]. Las arrugas profundas pueden tratarse con mayor eficacia utilizando una combinación de ambos tipos de láser para minimizar la hemorragia del rejuvenecimiento con erbio más profundo [372]. Las complicaciones parecen ser poco frecuentes con el láser Er:YAG, pero pueden incluir hiperpigmentación o hipopigmentación cutánea (relacionada con la profundidad del rejuvenecimiento), espectáculo escleral temporal y sinequias en el párpado inferior [377].

4.1.5. Ondas de radio de alta frecuencia

Las ondas de radio de alta frecuencia se han utilizado para el estiramiento de la piel de los párpados y el tratamiento de la conjuntivochalasis. Los estudios con animales han demostrado que los efectos en los tejidos blandos y el cambio de temperatura ocular durante el tratamiento eran aceptables. Utilizando protección ocular con una lente corneoescleral de plástico, se pudo utilizar una punta de tratamiento² de 0.25 cm sin lesionar los párpados ni los ojos [142,378]. En un examen de ocho pacientes sometidos a electrocirugía de ondas de radio de alta frecuencia para la conjuntivochalasis, ninguno presentó reacción inflamatoria, migración de partículas o complicaciones (incluido un granuloma) [379].

A medida que ha aumentado la demanda de terapias de rejuvenecimiento cutáneo, han surgido varios dispositivos más novedosos, como los sistemas de radiofrecuencia con aguja microaislada, Polaris WRATM y ReFirme STTM [380-382]. El Polaris WRATM consiste en un diodo de luz y radiofrecuencia. ReFirme STTM consta de infrarrojos y radiofrecuencia bipolar. Cuando ambos se probaron en catorce voluntarios coreanos con la aplicación de tres tratamientos en intervalos de tres semanas, ambos parecieron seguros. Sin embargo, el Polaris WRATM, que utiliza luz de diodo y radiofrecuencia, pareció más eficaz para reducir el aspecto de las arrugas y los poros [380]. Cuando se aplicó un tratamiento de radiofrecuencia de 4 MHz en la piel periorbital, frontal y del tercio medio facial de 32 pacientes, se produjo una reducción de las ríndes periorbitarias y del tercio medio facial. La reacción adversa más comúnmente observada fue un eritema transitorio (62.5%) que duró desde unas horas hasta un día [383].

La electrocirugía de ondas de radio de alta frecuencia se ha perfeccionado para producir un efecto mixto de corte-coagulación (por Ellman Surgitron®) [384]. Cuando se trató con este método, las células germinales de los folículos pilosos se destruyeron con un cambio mínimo del tejido, mientras que el Hyfrecator® produjo más cambios en el tejido debido a la amplia propagación del calor [384]. Se ha realizado una comparación del dolor notificado entre individuos que tenían experiencia previa con devicios energéticos no ablativos de estiramiento cutáneo con los que no la tenían. Veinte individuos, 10 sin tratamiento previo y 10 con tratamiento previo, fueron inyectados en cuatro puntos de dos localizaciones anatómicas con agujas, láser de colorante pulsado, radiofrecuencia y ultrasonidos en una secuencia aleatoria [385]. Los individuos no informaron de diferencias significativas en el dolor. Se evaluó a 200 pacientes en busca de reacciones adversas tras un tratamiento de radiofrecuencia monopolar no ablativa. El ajuste medio de energía para los tratamientos fue de 81 J/cm (2), punta de 1 cm² con pulso de 2.3 s. En 757 tratamientos en 290 pacientes, el 11.5% informó de que los tratamientos fueron dolorosos, el 2.7% tuvo quemaduras de segundo grado y algunos tuvieron incidentes de eritema, dolor de cabeza, cicatrices, edema y otras reacciones adversas [386]. Se ha recomendado que se tenga cuidado durante los tratamientos para garantizar el uso de ajustes de energía moderados y que no se superpongan las zonas de tratamiento para disminuir el sobrecalentamiento y la posibilidad de efectos secundarios adversos.

[386].

4.1.6. Ultrasonidos de alta frecuencia

Los dispositivos de ultrasonidos pueden utilizarse para obtener imágenes portátiles, no invasivas y de alta resolución, o como fuente de energía focalizada para tratar tejidos específicos con el fin de darles forma o esculpirlos [387]. Tienen una amplia gama de usos, desde la microcirugía y la reconstrucción de mama, cabeza y cuello, hasta el estiramiento de la piel, la eliminación de tejido adiposo, el rejuvenecimiento de la cara (incluida la zona periocular), la promoción de la neocolagénesis e incluso la cicatrización ósea. Los ultrasonidos de alta frecuencia se han utilizado ampliamente como herramienta de diagnóstico en oftalmología con un perfil de superficie ocular relativamente seguro. La terapia con ultrasonidos se ha incluido en la práctica clínica habitual en cirugía plástica con un elevado éxito y bajas tasas de complicaciones [387,388].

4.1.7. Microblefaroxfoliación

La microblefaroxfoliación es un procedimiento que se realiza en la consulta y cuyo objetivo es eliminar la biocarga acumulada en el margen del párpado y los restos de las pestañas con un microcepillo estéril con punta de esponja que gira rápidamente y una espuma limpiadora [128,135]. Como la carga biológica se acumula con la edad y las densidades de población de microorganismos asociados a lo largo del margen del párpado aumentan [389], es más probable que el tratamiento esté indicado para personas mayores [390]. Sin embargo, se ha utilizado con usuarios de lentes de contacto [391], que suelen tener una demografía joven. La microblefaroxfoliación puede reducir la aparición de blefaritis anterior, aumentar la expresión de las glándulas de Meibomio y el aspecto del meibum, y reducir la hiperemia conjuntival palpebral [391].

Los daños notificados en la superficie ocular por la microblefaroxfoliación y su repercusión en la calidad de vida parecen insignificantes [128,135,391,392]. Los efectos secundarios potenciales pueden incluir una reacción alérgica a la espuma limpiadora utilizada y riesgo de traumatismo en la córnea por el cepillo giratorio en contacto accidental con la superficie ocular.

4.1.8. Tratamiento térmico de pulsaciones

El tratamiento automatizado de pulsación térmica Lipiflow® proporciona un método controlado para exprimir las glándulas de Meibomio obstruidas mediante la aplicación de calor en las superficies conjuntivales palpebrales superior e inferior mientras se aplica simultáneamente una presión pulsante intermitente en las superficies cutáneas de los párpados [393], y puede utilizarse para mejorar su aspecto. Systane® iLux® también aplica simultáneamente calor localizado combinado con compresión/descompresión manual de las glándulas de Meibomio bajo anestesia tópica [394]. Con este dispositivo, el margen del párpado puede observarse durante todo el procedimiento mediante la lente de aumento incorporada [394].

No se dispone de información sobre la prevalencia de la enfermedad de la superficie ocular inducida por el tratamiento de pulsación térmica ni sobre su repercusión en la calidad de vida. La puntuación media de molestias durante el tratamiento de pulsación térmica fue de 1.4 en una escala de 0-10 y dentro de la categoría de sensación de presión sin dolor [393]. Se ha informado de que el acontecimiento más común relacionado con el dispositivo fue la molestia en los ojos/párpados en el 1.5% de los pacientes [395]. Los hallazgos en la lámpara de hendidura observados inmediatamente después del tratamiento con pulsación térmica incluyeron edema palpebral, edema conjuntival, hiperemia conjuntival y petequias, y queratitis punteada superficial [396]. Todos los hallazgos inmediatos tras el tratamiento fueron transitorios y no requirieron tratamiento médico [396].

4.1.9. Sondaje de las glándulas de Meibomio

El sondaje intraductal de la glándula de Meibomio es un procedimiento invasivo de penetración del orificio que se dirige a la hiperqueratinización del epitelio ductal, el tejido fibrovascular intraductal, la fibrosis periductal y la metaplasia escamosa del orificio que pueden producirse en la disfunción de la glándula de Meibomio [397, 398]. Tras la anestesia tópica con lidocaína al 8% en el borde del párpado, o a veces anestesia infiltrativa, se insertan sondas romas estériles de 1-6 mm y 76 µm de diámetro a través del orificio y en el conducto central para penetrar en las obstrucciones y liberar el meibum secuestrado de la glándula [397,398].

Se ha informado de que el sondaje de las glándulas de Meibomio es un procedimiento relativamente seguro, al menos a corto plazo [178]. Sin embargo, un estudio controlado aleatorizado descubrió que carecía de eficacia para restaurar la función de la glándula [399]. El procedimiento puede ser bastante incómodo, y los pacientes con obstrucción crónica de las glándulas de Meibomio pueden referir más dolor [397]. Suele inducir hemorragias puntiformes en el orificio de la glándula con el sondaje. Se hipotetiza que las hemorragias puntiformes se producen por el alivio del tejido fibrovascular periductal desorganizado [178,398]. Estas hemorragias suelen ser autolimitadas, pero existe un riesgo hipotético de fibrosis subsiguiente. También se han descrito hemorragias subconjuntivales [397]. Una preocupación importante es el daño a la glándula por la sonda que crea un falso pasaje, especialmente con sondas más largas. Sin embargo, pequeños estudios abiertos que utilizaron microscopía confocal *in vivo* y meibografía no pudieron documentar ningún efecto adverso sobre la arquitectura de la glándula [400,401]. Se justifican más estudios independientes y aleatorizados para

evaluar especialmente el efecto a largo plazo y la seguridad del sondaje de las glándulas de Meibomio.

4.1.10. Terapia de luz pulsada intensa

La terapia con luz pulsada intensa utiliza una fuente de luz de alta intensidad no láser con una lámpara de flash de alto rendimiento para emitir luz no coherente de gran longitud de onda (500-1200 nm). La luz se dirige al tejido cutáneo y a continuación es absorbido por la estructura objetivo, lo que da lugar a la producción de calor (>80° C) [402]. Pueden seleccionarse longitudes de onda adecuadas para diferentes objetivos en función del comportamiento de absorción y la profundidad de penetración de la luz emitida, y pueden elegirse filtros específicos para limitar la entrega de longitudes de onda a la zona de tratamiento, lo que da lugar a una entrega térmica selectiva [403].

La luz pulsada intensa se ha utilizado ampliamente en dermatología para tratar las telangiectasias faciales y el eritema causado por la rosácea [404]. Utilizando filtros específicos en la pieza de mano, la luz emitida por la lámpara de flash puede ser absorbida selectivamente por la oxihemoglobina. La energía luminosa se convierte en calor e induce la ablación de pequeñas estructuras vasculares. Este proceso es uno de los mecanismos de acción propuestos de la luz pulsada intensa para la enfermedad del ojo seco, la destrucción de finas telangiectasias a lo largo del párpado inhibe el acceso de mediadores inflamatorios a las glándulas de meibomio [404]. También puede inducir las afecciones hipóxicas necesarias para una función óptima de las glándulas de Meibomio. Otros mecanismos propuestos incluyen un efecto de calentamiento local para permitir una mejor expresión del meibum y la destrucción de bacterias y ácaros Demodex que podrían causar la inflamación del borde del párpado y las glándulas de Meibomio [403,405-410].

Existen varios dispositivos que aplican luz pulsada intensa con o sin geles de acoplamiento y con o sin terapia láser de baja intensidad, una fotoactivación atérmica y atraumática de las células de ambos párpados [411]. Para el tratamiento de la disfunción de las glándulas de Meibomio, se aplican cinco o más pulsos a lo largo del reborde orbitario inferior sin necesidad de anestesia tópica [402]. En pacientes con rosácea, algunos dispositivos permiten el tratamiento concomitante de la telangiectasia cutánea periorbitaria/facial. Los datos clínicos emergentes sobre la eficacia del tratamiento con luz pulsada intensa para la disfunción de las glándulas de Meibomio sugieren que una serie de dos o más tratamientos puede mejorar los síntomas, las características de la película lagrimal, incluido el tiempo de ruptura de la lágrima, y los signos clínicos de la disfunción de las glándulas de Meibomio [402-404,410,412-415].

La mayoría de los estudios no informan específicamente de los efectos adversos del tratamiento con luz pulsada intensa. No suele recomendarse su uso en pieles oscuras o profundamente pigmentadas (escala V/VI de Fitzpatrick de la piel), ya que pueden ser propensas a sufrir daños cutáneos, como decoloración o cicatrices tras el tratamiento con luz pulsada intensa [416], aunque algunos dispositivos pueden utilizarse en tipos de piel oscura [417]. El tratamiento puede afectar a la piel del párpado, la superficie ocular y las estructuras intraoculares pigmentadas. Un estudio retrospectivo evaluó a 2282 pacientes tras la luz pulsada intensa combinada con la expresión de la glándula meibomiana. La tasa de eventos adversos de leves a moderados fue del 3.24% [418]. Se observaron efectos secundarios cutáneos en el 1.05% de los pacientes e incluyeron eritema cutáneo, vesículas cutáneas, hormigueo cutáneo, dolor o quemazón y cambios pigmentarios [418-420]. Puede experimentarse pérdida o adelgazamiento de las pestañas y las cejas, aunque no se dispone de datos de incidencia [419-421]. Se han notificado defectos epiteliales corneales en el 0.74% de las personas tras la luz pulsada intensa y la expresión de las glándulas de meibomio con protección ocular [418]. Puede producirse irritación conjuntival y complicaciones corneales con el uso de protectores oculares, especialmente en manos de personas que no son profesionales de la visión [422], por lo que puede ser preferible el uso de protectores oculares externos.

Se ha informado de uveítis anterior, sinequias anteriores, pupilas distorsionadas y defectos de transluminación del iris tras el uso de luz pulsada intensa para el fotoquímico-rejuvenecimiento [423-425]. Se pensó que el hecho de no utilizar una protección ocular adecuada era el responsable en estos casos. Sin embargo, existen informes de casos aislados de queratitis recurrente por Herpes simple, crisis glaucomatocíclica recurrente e iridociclitis recurrente tras la luz pulsada intensa realizada con la protección ocular adecuada (382). Una activación de virus Herpes simple latente del ganglio del trigémino estimulada por hipertermia transitoria de luz pulsada intensa fue

sugerida como mecanismo desencadenante [418]. El aumento de la fototoxicidad, inducida por ejemplo por derivados de la tetraciclina, puede llevar al médico a interrumpir la medicación durante el ciclo de tratamiento [418]. Los antecedentes de uveítis o infección por el virus del herpes simple deben considerarse un criterio de exclusión para el tratamiento con luz pulsada intensa [418].

Los dispositivos de luz pulsada intensa para la depilación en casa no tienen normas internacionales reconocidas para limitar el riesgo ocular. El Informe de la Comisión Electrotécnica Internacional (IEC TR 60825-9) debería ser utilizado por los fabricantes para garantizar que los valores de radiación ponderados son inferiores a los valores límite de exposición para el riesgo térmico corneal y retiniano [426].

4.1.11. Terapia con luz de baja intensidad

La fototerapia de baja intensidad se basa en los principios de la fotobiomodulación, que utiliza una fuente de luz (láser, LED o banda ancha) para el tratamiento atémico y atraumático del dolor, la inflamación y para promover la reparación de los tejidos [427]. Las longitudes de onda en el rango espectral visible (390-700 nm) e infrarrojo cercano (780-1100 nm) se eligen en función de la profundidad del tejido diana a tratar. Aunque los mecanismos de acción no se han dilucidado por completo, se hipotetiza que la luz roja y roja cercana es absorbida por los cromóforos mitocondriales que luego, mediante una serie de actividades celulares, activan la producción de trifosfato de adenosina, bien conocido por proporcionar energía para numerosos procesos metabólicos celulares.

Más recientemente se ha utilizado la terapia con luz de baja intensidad para el manejo de la enfermedad del ojo seco, concretamente para la disfunción de las glándulas de Meibomio, donde se cree que la estimulación del trifosfato de adenosina en las glándulas produce un calentamiento endógeno que ablanda el meibum. La terapia con luz de bajo nivel se administra de forma no invasiva mediante una máscara facial con diodos emisores de luz, sin amenaza de efectos de exposición para la superficie ocular o la piel circundante [428,429]. Más recientemente, un estudio aleatorizado enmascarado para el observador con un grupo que recibió fototerapia de luz de baja intensidad dos veces por semana durante 3 semanas (un total de 6 sesiones), reveló una mejora significativa en el criterio de valoración primario (es decir, la tinción corneal) después de 4 semanas en comparación con un grupo placebo [430]. Se observaron otros resultados positivos en la tinción con verde de lisamina, la prueba de Schirmer y las puntuaciones de meibografía, mientras que otros parámetros (estabilidad de la película lagrimal, residuos, hinchazón, telangiectasia, secreción de las glándulas de Meibomio y puntuaciones de expresividad) no sufrieron alteraciones significativas. No se notificaron eventos adversos graves durante ese estudio.

La fototerapia de baja intensidad también se ha utilizado en combinación con la luz pulsada intensa para el ojo seco y la disfunción de las glándulas de Meibomio [431]. Una revisión sistemática informó sobre 6 estudios retrospectivos de series de casos publicados entre 2019 y 2021, que representaban 990 ojos de 495 pacientes sometidos a la terapia combinada [432]. La revisión reveló que la terapia combinada mejora los síntomas (mediante el índice de enfermedad de la superficie ocular), la puntuación de las glándulas de Meibomio, la estabilidad de la película lagrimal y el grosor de la capa lipídica. No se notificaron cambios en el volumen lagrimal, las puntuaciones de la prueba de Schirmer ni la altura del menisco lagrimal, mientras que se hallaron resultados contradictorios en la tinción corneal y la osmolaridad lagrimal. Una revisión retrospectiva de historiales clínicos que incluyó 52 ojos de 26 pacientes sometidos a una terapia combinada de terapia lumínica de bajo nivel y luz pulsada intensa también informó de una mejoría significativa de los síntomas, la estabilidad de la película lagrimal y la escala meiboscore sin que se notificaran eventos adversos [431], mientras que otros informan de un beneficio de la luz pulsada intensa pero ningún beneficio importante de la terapia lumínica de bajo nivel [433].

A medida que entren en el mercado nuevas tecnologías, se justifica la realización de más estudios para obtener datos comparativos. La terapia con niveles bajos de luz por sí sola o en combinación con luz pulsada intensa muestra resultados prometedores en el manejo de la disfunción de las glándulas de Meibomio, sin embargo, se justifican estudios más amplios y bien diseñados.

4.1.12. Terapia de descarga de plasma

La terapia de descarga de plasma se ha utilizado con éxito en dermatología para alisar arrugas, blefaroplastia roma y ablación térmica de capas superficiales de la piel [434]. En oftalmología, esta tecnología puede ser

utilizado para eliminar la hiperqueratinización del margen del párpado, para desobstruir los conductos de las glándulas de Meibomio con el fin de mejorar la administración de meibum, para trombosar parcialmente los vasos telangiectásicos y reducir así los marcadores proinflamatorios, y para reducir la microbiota bacteriana en el margen del párpado [435]. Existen dos técnicas, la técnica sin contacto con un aplicador dorado para la disfunción grave de las glándulas de Meibomio que no responde, y la técnica de contacto aplicada mediante una punta de plata para la enfermedad leve a moderada. El procedimiento se realiza en afecciones estériles bajo el microscopio quirúrgico [434]. Como el método sin contacto puede ser bastante doloroso, se debe inyectar anestesia y proteger el globo ocular con un protector ocular. La intensidad del aparato se ajusta a 6-7, y la punta dorada se aplica por encima y por debajo de la línea de los orificios de las glándulas de Meibomio 3 veces. Para el método de contacto, bastan unas gotas de anestesia tópica, la intensidad se ajusta a 5-7, y el aplicador plateado se aplica por encima y por debajo de la línea de orificios de las MG durante unos 2 min. La técnica de contacto requiere varias sesiones de tratamiento (4 sesiones a lo largo de 4 semanas).

No se dispone de información sobre los efectos secundarios en la superficie ocular y el impacto en la calidad de vida. El tratamiento sin contacto es muy poco agradable y doloroso, y es necesaria la anestesia por infiltración [434]. Debe colocarse un escudo de protección ocular.

4.1.13. Estimulación eléctrica periorbitaria transcutánea - resonancia molecular cuántica

La resonancia molecular cuántica es una técnica en la que se administran corrientes eléctricas de baja intensidad y alta frecuencia (un espectro de frecuencias que oscila entre 4 y 64 MHz) a los tejidos a través de electrodos de contacto. La resonancia molecular cuántica se utiliza desde hace años en el tratamiento de úlceras cutáneas [436], se ha demostrado que aumenta la secreción de las glándulas salivales [437] mediante la estimulación del nervio etmoidal [438] sin efectos secundarios significativos.

Un dispositivo patentado (Rexon Eye®) está en el mercado para el tratamiento ocular. Incluye un electrodo de gafa con placa electrónica, sensores de temperatura, electrodos activos, una carcasa externa de plástico, una capa interna de goma y un relleno interno de esponja, así como un generador eléctrico. El dispositivo aplica la estimulación en la epidermis de los párpados cerrados hasta el borde del párpado mediante las lentes antes descritas. Es posible que actúe a través de un efecto antiinflamatorio, ya que se sabe que la resonancia molecular cuántica reduce significativamente la expresión de marcadores proinflamatorios como las metaloproteinasas de matriz [436]. Una versión anterior del dispositivo utilizado para la disfunción de las glándulas de Meibomio indujo un eritema cutáneo transitorio en 2 de 27 pacientes [439]. En un ensayo abierto se ha informado de que el dispositivo recientemente desarrollado y aprobado reduce significativamente los síntomas y signos asociados a la disfunción de las glándulas de meibomio, sin que se hayan notificado eventos adversos y con una excelente tolerabilidad por parte de los pacientes [440].

4.1.14. Acupuntura y moxibustión

La acupuntura es una fisioterapia china no farmacológica con 2000 años de antigüedad que ha ganado popularidad en las últimas décadas [441]. Las zonas específicas del cuerpo, los llamados acupuntos, se tratan con agujas finas y estériles, electroacupuntura o láser suave [442-444]. La ventaja de la acupuntura láser es que requiere menos tiempo y es indolora [445]. Desde el punto de vista histológico, los acupuntos muestran una mayor densidad de componentes y terminaciones nerviosas, mastocitos receptores de estímulos y una mayor concentración de elementos vasculares [446].

La moxibustión es un tipo especial de acupuntura que estimula los puntos acuosos mediante el calor generado al quemar hierbas que contienen *Artemisia vulgaris* [447]. Dadas forma de bastón o cono de moxa, estas hierbas arden lentamente liberando calor, radiación y humo directo o indirectamente sobre la piel [448]. La moxibustión con fuego de trueno es el método predominantemente utilizado para tratar la enfermedad del ojo seco [449]. Además de la moxibustión con una varilla de moxa, se añaden a la mezcla diversos ingredientes chinos tradicionales para aumentar su eficacia [450,451].

La Academia Americana de Acupuntura Médica y la Organización Mundial de la Salud recomiendan la acupuntura en oftalmología para la conjuntivitis aguda, cataratas (sin complicaciones), miopía y

retinitis central [452]. Dos revisiones Cochrane sistemáticas sobre el glaucoma y la progresión de la miopía muestran que los datos actuales no son concluyentes en cuanto a la eficacia de la acupuntura para estas afecciones [453,454]. Por el contrario, la acupuntura en un orzuelo agudo resultó ventajosa en comparación con la terapia convencional, pero la insuficiencia de datos sobre eventos adversos hizo que el beneficio de tratar un orzuelo con acupuntura no fuera seguro [455].

La vejiga 1 y 2, la vesícula biliar 1, el estómago 1, el triple energizante 23 y el punto extra de la cabeza 5 son los acupuntos más utilizados para tratar el trastorno del ojo seco. Un meta-análisis de 11 estudios clínicos aleatorizados demostró que la acupuntura de los puntos acupunturales corporales, además de los puntos periorbitales, proporcionaba una mayor mejoría del tiempo de ruptura de la lágrima, la puntuación del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular y el resultado de la prueba de Schirmer 1 [456].

En un estudio clínico aleatorizado en dos centros, el tratamiento con acupuntura láser tres veces por semana durante doce semanas produjo una mejora significativa en la puntuación del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular, el tiempo de ruptura lagrimal y la prueba de Schirmer 1 en comparación con un grupo de control simulado [457]. También hubo una diferencia significativa en las molestias oculares medidas a través de una escala analógica visual [457]. Sin embargo, un estudio controlado con placebo de acupuntura verum frente a acupuntura simulada no mostró diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la puntuación del índice de enfermedad de la superficie ocular, la puntuación (o valor) de la escala analógica visual, el tiempo de ruptura lagrimal o el resultado de la prueba de Schirmer 1. Hubo una mejora significativa de la puntuación del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular y de los síntomas medidos en una escala analógica visual después de tres semanas de tratamiento en ambos grupos, lo que sugiere un sesgo derivado del deseo de los pacientes de que el tratamiento tenga éxito [458]. En una revisión sistemática y un meta-análisis se ha informado de un efecto superior de la acupuntura tanto en los pacientes con síndrome de Sjögren como en los que no lo padecen, pero otra revisión sistemática recomendó más estudios de alta calidad sobre el síndrome de Sjögren primario [459,460].

En una revisión sistemática, el efecto de la moxibustión sobre los síntomas y parámetros de la enfermedad del ojo seco se confirmó sobre la base de 12 estudios clínicos aleatorizados, pero los autores consideraron que la bibliografía disponible era insuficiente para extraer conclusiones sólidas [461]. El método de moxibustión con fuego de trueno en puntos periorbitales mejoró los signos del ojo seco, incluido el tiempo de ruptura de la lágrima [462].

Cuatro estudios de encuestas a gran escala entre profesionales de la acupuntura confirmaron que rara vez se producían eventos adversos graves [463-466]. El bajo riesgo de eventos adversos graves fue corroborado por otras dos revisiones [467,468]. El alto nivel de experiencia de los acupuntadores podría ser la razón de la baja incidencia de efectos secundarios [469]. Sin embargo, como procedimiento invasivo, la acupuntura con agujas conlleva riesgos potenciales como hemorragias, hematomas, infecciones (por ejemplo, hepatitis C), dolor local, alergias y daños en los tejidos. En raras ocasiones, también puede provocar la punción de órganos [470-475]. Existe un informe de un caso sobre la penetración de un globo abierto debido a la aplicación de agujas de acupuntura en el reborde orbitario por una cefalea izquierda [476]. Los efectos adversos son más frecuentes en los hombres y en los pacientes de edad avanzada. La frecuencia de al menos un efecto secundario oscila entre el 3.8% y el 7.4%, pero solo el 1.9% requiere tratamiento [469,477,478]. Los compuestos a base de silicona se utilizan para implantes y prótesis y como revestimiento de jeringuillas y agujas [479]. Los granulomas pueden aparecer décadas después del tratamiento inicial [479,480], habiéndose descrito una granulomatosis periorbitaria por silicona 30 años después de la acupuntura [481].

Las quemaduras son el principal efecto secundario de la moxibustión. Sin embargo, también se producen alergias e infecciones [482]. Un estudio informó sobre un paciente que había desarrollado un ectropión debido a una lesión de los nervios superficiales y los vasos sanguíneos durante el tratamiento de una paresia facial con moxibustión en la zona periorbital [483].

4.2. Procedimientos conjuntivales

La conjuntiva es la membrana mucosa del ojo y, junto con la córnea y el limbo, forma el epitelio de la superficie ocular. Desempeña papeles fundamentales en el mantenimiento de la homeostasis de la superficie ocular por su contribución a la composición y adherencia de la película lagrimal, y su sistema de defensa inmunitaria local altamente comprometido, parte del

tejido linfóide asociado a la mucosa [484].

4.2.1. Mecanismo del daño anatómico y biológico

La cirugía conjuntival, especialmente la extirpación de una gran parte de la conjuntiva como ocurre durante la escisión de grandes pterigiones o nevus, podría provocar una enfermedad iatrogénica del ojo seco, inflamación y formación de cicatrices que podrían comprometer la homeostasis de la superficie ocular, la transparencia corneal y, en consecuencia, la función visual. Este efecto puede surgir con el uso adjunto de agentes antifibróticos, suturas o cauterización excesiva.

4.2.2. Tipos de cirugías conjuntivales

4.2.2.1. Pterigión y pinguécula. Una pinguécula se caracteriza por un cambio degenerativo fibrograso en la conjuntiva bulbar dentro de la apertura palpebral. Un pterigión es un tejido fibrovascular de forma triangular que crece desde la conjuntiva peribulbar hacia la córnea [485]. La prevalencia estimada del pterigión es variable y oscila entre el 2.8% y el 58.8% [486,487], y en el caso de la pinguécula la prevalencia oscila entre el 22.5% y el 97% [488]. Se cree que algunos factores ambientales agravan el riesgo de desarrollar pinguéculas y pterigión, entre ellos, la exposición a la luz ultravioleta y la enfermedad del ojo seco [485,489].

4.2.2.1.1. Técnicas quirúrgicas y su impacto en la superficie ocular. Debido a su menor tamaño y a su aspecto cosmético generalmente aceptado, la mayoría de los oftalmólogos no recomiendan un abordaje quirúrgico para la pinguécula, e indican un tratamiento clínico con el uso tópico de lubricantes, antiinflamatorios y, eventualmente, vasoconstrictores. Dado que el pterigión es una lesión más prominente, la extirpación quirúrgica es el método de elección. Una encuesta observacional entre los miembros de la Cornea Society consultó las preferencias actuales de los expertos en córnea en cuanto a la indicación de la extirpación primaria del pterigión y descubrió que la proximidad del pterigión al eje visual, las molestias oculares, la restricción del movimiento ocular, la inducción de astigmatismo y la cosmesis eran los factores comunes [490].

La asociación entre el pterigión y la enfermedad del ojo seco y sus síntomas correspondientes está bien establecida [491-493]. Sin embargo, solo unos pocos estudios han evaluado los efectos de la extirpación de pinguéculas y pterigión en los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco. El único estudio que utilizó el cuestionario del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular antes y después de la cirugía demostró una mejora significativa en las puntuaciones del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular tras la escisión del pterigión [494]. Doce estudios que analizaron el tiempo de ruptura lagrimal antes y después de la escisión del pterigión demostraron un aumento del tiempo de ruptura lagrimal al mes de la escisión, que mejoró una media de 1.5 s a los 12 meses del postoperatorio [494-505]. Cuatro estudios compararon la osmolaridad lagrimal antes y después de la escisión del pterigión [498,500,502,504]. Un estudio [498] no informó de ninguna diferencia, mientras que los otros [500,502,504] demostraron una reducción de la osmolaridad. Once estudios utilizaron la prueba de Schirmer para comparar la secreción lagrimal antes y al menos 3 meses después de la escisión del pterigión [494-498, 500-502,504-507]. Los 11 demostraron una mejoría postoperatoria, pero ese hallazgo solo fue estadísticamente significativo en 1 estudio [501]. Solo hay unos pocos estudios publicados sobre la asociación entre la escisión de la pinguécula y la enfermedad del ojo seco con más de 3 meses de seguimiento [508-510]. Sus resultados también mostraron algunos efectos positivos de la escisión sobre los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco. En general, pueden adoptarse dos estrategias para la cirugía del pterigión o la pinguécula: el enfoque destructivo, que potencia el efecto de la escisión mediante radiación y quimioterapia (mitomicina C, tiotepa, 5-fluorouracilo, beta-irradiación) y el enfoque reconstructivo, a saber, la trans-plantación de diversos injertos de tejido (autoinjerto conjuntival, trasplante de membrana amniótica, injerto de membrana mucosa, trasplante de limbal conjuntival). Las recidivas tras el autoinjerto conjuntival varían del 0% al 39% [511-517] y del 0% al 70% tras la quimioterapia adyuvante. La mayoría de los estudios han demostrado que el autoinjerto conjuntival y la aplicación de mitomicina C tienen mucho éxito y son igual de eficaces (tasa de recidiva del 0%-38%) [515,516,518-520]. Sin embargo, las

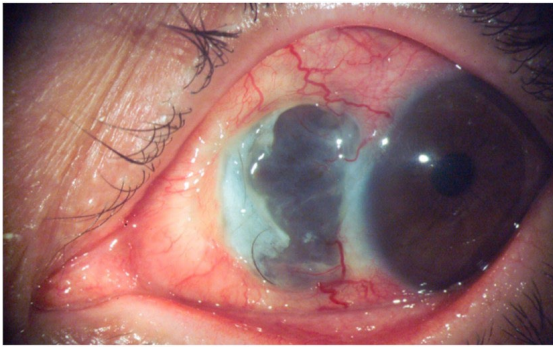


Fig. 8. Foto con lámpara de hendidura de escleromalacia causada por cirugía de pterigión con uso intraoperatorio de mitomicina C. Cortesía: Dr. Ernesto J Otero.

Pueden producirse complicaciones tras la terapia con mitomicina C, como la fusión de la conjuntiva y la esclerótica, e incluso la perforación del globo [521-523] (Fig. 8).

Varios estudios han demostrado que el autoinjerto conjuntival es el mejor método para evitar la recidiva de la pterigión [511,516,524,525]. Hasta la fecha, los métodos quirúrgicos más habituales para fijar los autoinjertos conjuntivales a la esclerótica son la sutura o el pegamento de fibrina. En una revisión sistemática, se comparó el autoinjerto conjuntival con la trasplatación de membrana amniótica para el tratamiento del pterigión [526]. En total, se analizaron 20 estudios clínicos aleatorizados que informaban de 1947 ojos de 1866 participantes. La tasa de recidiva tras 6 meses de seguimiento osciló entre el 3.3% y el 16.7% en el grupo de autoinjerto conjuntival y entre el 6.4% y el 42.3% en el grupo de trasplante de membrana amniótica. Trece ensayos informaron de pocos efectos adversos que incluían edema conjuntival, inflamación, cicatriz corneal, reacción del injerto, granuloma piogénico, erosiones epiteliales punteadas, edema del párpado y simbléfaron. También se registraron dolor, diplopía, aumento de la presión intraocular y restricción de los movimientos oculares. No se observaron diferencias significativas entre los dos procedimientos [526].

En otra revisión sistemática, se comparó el pegamento de fibrina con las suturas para el autoinjerto conjuntival en la cirugía primaria del pterigión [527]. Se incluyeron 14 estudios clínicos aleatorizados de 2004 a 2016, con 372 pacientes en el grupo de la cola de fibrina y 439 pacientes en el grupo de la sutura. Aunque el uso de cola de fibrina redujo la recurrencia del pterigión (cociente de riesgos 0.47; IC a 95%: 0.27 a 0.82), puede asociarse a más complicaciones en comparación con las suturas (cociente de riesgos 1.92; IC a 95%: 1.22 a 3.02) [527]. Esas complicaciones dependieron de la preparación del injerto, la manipulación del mismo, la experiencia quirúrgica y la selección de los participantes. En el grupo de la cola de fibrina, la dehiscencia del injerto fue la complicación más frecuente (7 pacientes), estando asociada al traumatismo ocular y al frotamiento ocular. Otras complicaciones fueron la retracción del injerto, el granuloma, la hemorragia subconjuntival, la pérdida del injerto, el quiste de inclusión conjuntival y el dellen [527]. La complicación más frecuente en el grupo de sutura fue el granuloma (11 pacientes), seguido de la retracción del injerto, el dellen, la dehiscencia del injerto y la superposición del injerto sobre el limbo [527].

Una revisión sistemática comparó la terapia antifibrótica, anti-VEGF o radioterapia con el placebo como tratamientos adyuvantes a la escisión del pterigión [528]. Los autores analizaron 34 estudios clínicos aleatorizados, con un total de 2483 pacientes. El uso de bevacizumab, mitomicina C y β -radioterapia benefició a los pacientes tras la cirugía, reduciendo la probabilidad de recidiva del pterigión, mientras que las demás comparaciones no mostraron diferencias significativas entre los procedimientos. También se concluyó que el uso de adyuvantes complicaba los procedimientos quirúrgicos, añadía carga económica y los efectos secundarios podían cuestionar la relación beneficio-riesgo, lo que podía disminuir la aceptabilidad de los adyuvantes [528]. Sin embargo, la revisión no informó sobre los efectos adversos y no se inscribió prospectivamente en un registro público de revisiones sistemáticas.

4.2.2.2. Conjuntivochalasis. La conjuntivochalasis se caracteriza por

la presencia de pliegues conjuntivales laxos y redundantes. A menudo se pasa por alto y no se trata lo suficiente, lo que provoca lagrimeo crónico, sensación de cuerpo extraño, ardor, irritación, inflamación de la superficie ocular, visión borrosa y dolor [507,529,530].

La asociación entre la conjuntivochalasis con la enfermedad del ojo seco y sus síntomas correspondientes está bien establecida [507,529]. La conjuntivochalasis asintomática no requiere ningún tratamiento más allá de la observación. La conjuntivochalasis sintomática puede tratarse con terapia médica consistente en lubricantes tópicos y corticosteroides tópicos. En casos avanzados, deben considerarse enfoques quirúrgicos, como la escisión conjuntival, la cauterización o la electrocirugía por ondas de radio. Sin embargo, no existe consenso sobre el mejor procedimiento [531].

Solo hay unos pocos estudios publicados sobre el efecto del tratamiento sintomático de la conjuntivochalasis en los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco [531-548]. Los estudios han identificado una mejora significativa en las puntuaciones postoperatorias del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular y de la Evaluación Canadiense del Ojo Seco frente a las puntuaciones basales preoperatorias [532-541]. Otros estudios identificaron una mejora significativa de los síntomas y signos oculares (puntuaciones de tinción corneal con fluoresceína y tiempo de ruptura lagrimal) [537, 538].

Sin embargo, también se han notificado complicaciones del tratamiento de la conjuntivochalasis [531]. La cauterización conjuntival puede tener que repetirse causando cicatrices e isquemia. La sobreresección conjuntival puede causar un compromiso del fórmix inferior, entropión cicatricial o limitación del movimiento ocular, mientras que la infresección puede ser no terapéutica. Además, la necesidad de colocar suturas no solo prolonga el tiempo de intervención y retrasa la cicatrización, sino que también predispone al paciente a desarrollar complicaciones relacionadas con las suturas, como molestias postoperatorias, sensación de cuerpo extraño, formación de granuloma piógeno, conjuntivitis papilar gigante e inducción de inflamación.

Los pliegues conjuntivales paralelos al párpado pueden representar una forma leve de conjuntivochalasis [549]. Los pliegues conjuntivales paralelos al párpado se han correlacionado con el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo, la prueba del hilo rojo de fenol (una medida del volumen lagrimal) y la puntuación del índice de superficie ocular [549]. Además, los pliegues conjuntivales paralelos al párpado se correlacionan con la comodidad durante el uso de lentes de contacto, la tasa de evaporación de la lágrima, la salud de las glándulas de Meibomio y la conjuntiva palpebral [550]. La microfarexfoliación puede reducir los pliegues conjuntivales paralelos al párpado [391].

4.2.2.3. Extirpación de nevus conjuntivales y neoplasia de la superficie ocular.

La extirpación de los nevus o de la neoplasia de la superficie ocular puede causar lesiones en la superficie ocular. Las lesiones grandes alteran la película lagrimal de la superficie ocular y pueden causar la enfermedad del ojo seco. Normalmente, el defecto conjuntival tras la extirpación de un nevus conjuntival se repara mediante un autoinjerto conjuntival [551].

La neoplasia de la superficie ocular también puede causar enfermedad del ojo seco debido a varios mecanismos diferentes. La inflamación de la lesión de la superficie ocular puede exacerbar la enfermedad de ojo seco subyacente y los fármacos quimioterapéuticos tópicos pueden inducir la enfermedad de ojo seco [551]. Se aconseja el uso de lubricantes tópicos durante el uso de fármacos quimioterapéuticos. Además, los regímenes de dosificación cíclica pueden reducir los efectos secundarios en la superficie ocular. La resección conjuntival extensa puede causar efectos adversos adicionales como fibrosis y formación de cicatrices, inflamación crónica y deficiencia de células madre limbares. La terapia tópica con lubricantes e inmunomoduladores puede aliviar los síntomas [551].

4.2.2.4. Blanqueamiento ocular.

En la última década se ha producido un aumento del blanqueamiento cosmético de la esclerótica ("blanqueamiento ocular") que emplea inyecciones subconjuntivales de mitomicina C, resección conjuntival y tenonectomía con antimetabolitos intra o postoperatorios, como mitomicina C e inyecciones de bevacizumab. Los procedimientos de blanqueamiento ocular fueron pioneros en Corea del Sur y EE.UU. [552].

Un estudio ha informado sobre los datos recuperados de los historiales médicos de pacientes consecutivos que, según los informes, se habían sometido a procedimientos de blanqueamiento ocular regional por un único cirujano en un único centro [552]. De los

1713 pacientes, el 82.9% desarrollaron complicaciones postoperatorias. Cabe destacar que, aunque solo el 2.8% había presentado inicialmente enfermedad del ojo seco, al 32.4% de ellos se les diagnosticó enfermedad del ojo seco después de la operación [552]. El desarrollo de la enfermedad del ojo seco tras una cirugía cosmética de blanqueamiento ocular puede deberse a la alteración de la función de las células calciformes y la conjuntiva, la proliferación fibrovascular, la queratitis y la inducción de una deficiencia de células madre limbares [552].

Una revisión de 10 artículos publicados entre 2009 y 2017, descubrió que los efectos secundarios más frecuentes tras el blanqueamiento ocular cosmético eran defectos epiteliales conjuntivales crónicos, adelgazamiento escleral, placas calcificadas, enfermedad del ojo seco, diplopía (que ocasionalmente requería cirugía de estrabismo) y aumento de la presión intraocular [553]. En otra revisión que incluyó 7 artículos, las tasas de complicaciones fueron proliferación fibrovascular (13%), elevación de la presión intraocular (4.2%), formación de placa calcificada (2.9%), reaparición de hiperemia conjuntival (2.1%), adelgazamiento escleral (1.8%) y diplopía (1.2%). Se concluyó que los procedimientos de blanqueamiento ocular tienen tasas de complicaciones comparables a otras cirugías reconstructivas de la superficie ocular, como la escisión del pterigión [554,555].

En los informes de casos y series de casos menores, los resultados negativos comunicados coincidían con los observados en las revisiones. Además, incluían otras complicaciones postoperatorias como la escleritis necrotizante [556], la escleritis infecciosa y no infecciosa, la endoftalmis infecciosa [557] y la escleromalacia [558], que exigían más tratamientos y cirugías.

4.3. Cirugía corneal y queratorefractiva

Los procedimientos quirúrgicos corneales y refractivos han experimentado rápidos cambios y crecimiento en las últimas décadas. Las técnicas quirúrgicas, las tasas de éxito y los resultados visuales han seguido mejorando, mientras que las tasas de complicaciones que amenazan la visión han seguido disminuyendo. Sin embargo, los signos y síntomas de las enfermedades de la superficie ocular siguen siendo frecuentes en el postoperatorio temprano.

La queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK) sigue siendo el más popular de los procedimientos de cirugía refractiva en muchos países. Su seguridad es excelente, pero la inducción de ojo seco sigue siendo uno de los principales motivos de insatisfacción de los pacientes tras LASIK [559,560]. La incidencia del ojo seco tras LASIK se ha estimado en aproximadamente el 50% de los casos a la semana, el 40% al mes, reduciéndose después a entre el 12,5 y el 48% hasta el sexto mes postoperatorio [561,562]. Los pacientes de queratectomía fotorrefractiva también experimentan una reducción significativa de la secreción lagrimal al principio del postoperatorio [563]. En el 43% de los pacientes que se sometieron a una queratectomía fotorrefractiva se observaron síntomas de sequedad ocular hasta 6 meses después de la intervención [562]. La mayoría de los pacientes se recuperan, pero un pequeño porcentaje desarrolla un ojo seco crónico o experimenta dolor neuropático ocular [564].

Otras fuentes de daños en la superficie ocular tras la cirugía corneal y refractiva son la toxicidad de las gotas. En la trasplatación corneal, el anestésico local y las gotas de povidona yodada pueden provocar una toxicidad severa de la superficie ocular e inducir inflamación [565-567]. Además, la mayoría de las gotas utilizadas, como las gotas dilatadoras y los anestésicos locales tópicos, pueden contener conservadores como el cloruro de benzalconio, que causa toxicidad en los nervios corneales, desencadena la inflamación, daña las células calciformes y provoca la enfermedad del ojo seco (consultar la sección (1.1.1.1) [8,11,568]. Se ha informado de una mejora de los parámetros de la película lagrimal tras cambiar a medicamentos tópicos no conservadores [569].

Después de la cirugía de entrecruzamiento corneal pueden producirse eventos adversos, siendo el más común la turbidez corneal temporal, pero otros, como infiltrados estériles, fotofobia, edema estromal, visión borrosa, dolor e irritación ocular, defectos epiteliales y erosiones corneales, aumento del lagrimeo y ojo seco son efectos secundarios comunicados del procedimiento [570-572].

4.3.1. Mecanismo del daño

La cirugía corneal y refractiva se asocia a la enfermedad del ojo seco a través de diversos mecanismos. La transección quirúrgica de los nervios corneales mediante el colgajo corneal, la ablación, las incisiones o la transección es una

mecanismo por el que las técnicas quirúrgicas corneales causan la enfermedad postoperatoria del ojo seco [3]. Esto se refleja tanto en una reducción de la sensibilidad corneal como en el impacto sobre la función trófica de la córnea. La sensibilidad corneal puede permanecer reducida tras las incisiones corneales hasta 1 año después de la cirugía [573-576].

En el LASIK, la reducción de la sensibilidad corneal es un fenómeno universal debido a la amputación de los nervios corneales, al crear un colgajo, y tras la queratectomía fotorrefractiva debido a la ablación de los nervios que brotan en el estroma superficial [577-579]. Tras el LASIK se produce una marcada reducción de la densidad y el patrón del plexo nervioso sub-basal, que puede tardar más de 5 años en recuperar los valores estándar evaluados con microscopía confocal *in vivo* [580]. La reducción de la función sensorial del nervio corneal reduce la retroalimentación a la glándula lagrimal y la secreción lagrimal basal [577-579]. Además, la función neural centrípeta se ve afectada, disminuyendo el reflejo de parpadeo y la frecuencia de parpadeo. La estabilidad de la película lagrimal se reduce debido a la alteración de la forma de la córnea y, quizá sobre todo, al deterioro de la secreción de mucina por las células calciformes dañadas de la superficie ocular [581]. El daño de las células calciformes se atribuye sobre todo a la acción de la succión del microqueratomo en el LASIK, pero también se ha demostrado en la queratectomía fotorrefractiva, lo que indica que otros parámetros como la toxicidad de las gotas y la inflamación pueden contribuir al daño de las células calciformes [582-584].

Entre los factores que predisponen a la enfermedad postoperatoria del ojo seco se incluyen la enfermedad preoperatoria del ojo seco y la disfunción de las glándulas de meibomio. Según parece, el tratamiento preoperatorio de la disfunción de las glándulas de Meibomio puede mejorar los resultados postoperatorios [585,586]. Como se ha mencionado anteriormente en este informe, el uso postoperatorio de medicamentos conservadores como los esteroides (sección 1.2.2.4) y los antibióticos (sección 2.2.2) puede exacerbar la enfermedad de la superficie ocular al causar lesiones en el nervio corneal y toxicidad en las células calciformes y las glándulas de Meibomio. La reducción de las células calciformes y de las glándulas de Meibomio contribuye a la menor estabilidad postoperatoria de la película lagrimal y conduce al empeoramiento del ojo seco evaporativo.

4.3.2. Tipos de cirugía

4.3.2.1. Cirugía queratorefractiva

4.3.2.1.1. *Queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK)*. El LASIK vuelve a ser el procedimiento de cirugía refractiva más popular en muchos países [587]. La epitelopatía neurotrófica inducida por LASIK es una entidad clínica que puede desarrollarse hasta en un 4% de los pacientes post LASIK, más comúnmente en pacientes con sequedad ocular grave preexistente [588]. Esta afección, que tiende a resolverse en torno a los 6 meses postoperatorios, es coherente con el mecanismo que causa la enfermedad del ojo seco post LASIK [589]. Los pacientes desarrollan manchas en la superficie ocular que, en el caso del LASIK, pueden ser más prominentes en el colgajo corneal, un tiempo de ruptura lagrimal corto, una secreción lagrimal básica reducida y un reflejo de parpadeo reducido (Fig. 9). Esto puede deberse a

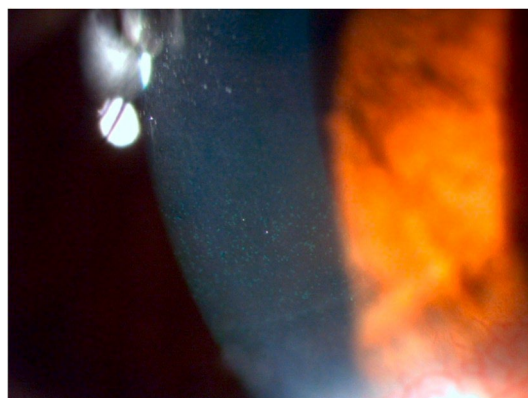


Fig. 9. Ojo seco pos-cirugía queratorefractiva y epitelopatía neurotrófica: detalle de la lámpara de hendidura con la típica tinción punteada de fluoresceína 3 semanas después de la cirugía LASIK. Cortesía: Dr. Renato Ambrósio Jr.

a la pérdida de factores tróficos como consecuencia de la pérdida de nervios corneales [580].

Existe un riesgo aparentemente menor de enfermedad del ojo seco cuando los colgajos se crean con un láser de femtosegundo frente a un microqueratomo mecánico [590], con ojos con mejor tiempo de ruptura lagrimal que los tratados con microqueratomo mecánico en el postoperatorio temprano, aunque el grupo de LASIK con láser de femtosegundo tuvo peor puntuación del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular 1 mes después de la operación [590], un hallazgo que no se confirmó en otro estudio [591]. El LASIK con colgajo fino con láser de femtosegundo mostró una mejora del tiempo de ruptura lagrimal, la secreción lagrimal y la puntuación del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular en comparación con los colgajos de microqueratomo [592]. Un ensayo prospectivo [593] encontró una mayor incidencia de la enfermedad del ojo seco en los ojos tratados con microqueratomas a pesar de la mayor corrección equivalente esférica en el grupo de láser de femtosegundo y del mayor tiempo de succión. Sin embargo, otro estudio comparativo no confirmó ninguna diferencia en el riesgo de enfermedad de ojo seco entre los ojos tratados con femtosegundo y los tratados con microqueratoma mecánico [594].

La configuración del colgajo se ha estudiado como parámetro modificable para la reducción del riesgo de enfermedad del ojo seco tras el LASIK. La posición y el tamaño de la bisagra es un parámetro que se considera que contribuye, con respecto al número de nervios corneales que se salvan de la amputación. En algunos estudios se observó que una bisagra temporal tenía menos efecto sobre la sensibilidad y menos enfermedad ocular seca postoperatoria que una superior [595,596]. Sin embargo, otros estudios comparativos no hallaron diferencias con respecto a la ubicación de la bisagra [597-599]. Otros parámetros que parecen proteger de la enfermedad del ojo seco tras el LASIK son una bisagra del colgajo más ancha, un colgajo más fino y una relación colgajo/diámetro corneal menor [598,600-602].

4.3.2.1.2. Queratectomía fotorrefractiva. La patogenia de la enfermedad del ojo seco tras la queratectomía fotorrefractiva es multifactorial e implica un componente neurotrófico e inflamatorio, la acción tóxica de las gotas, el daño mecánico directo a la superficie ocular y el cambio en el fluido de la superficie debido a la alteración del contorno corneal [581-584,589]. Los pacientes tratados con queratectomía fotorrefractiva desarrollan la enfermedad del ojo seco en menor medida que el LASIK y durante un periodo de tiempo más corto [603]. La causa principal del desarrollo de la enfermedad del ojo seco es el seccionamiento de los nervios corneales que se produce debido a la ablación en la queratectomía fotorrefractiva, a diferencia del LASIK, en el que se debe a la amputación de los nervios corneales desde la creación del colgajo y la ablación del estroma corneal subyacente. En la queratectomía fotorrefractiva los nervios sub-basales se recuperan totalmente en casi dos años [578,580], y el restablecimiento de la sensibilidad corneal en la queratectomía fotorrefractiva tarda aproximadamente de 3 a 6 meses, mientras que en el LASIK tarda de seis meses a más de un año [577].

Existe una disminución menor del valor de la prueba de Schirmer y del tiempo de ruptura de la lágrima en comparación con la que se produce tras el LASIK [604-607]. En todos los tipos de técnicas de ablación superficial se ha observado una afectación de la secreción y estabilidad lagrimales. Faltan pruebas de ensayos comparativos, pero el método de eliminación del epitelio no parece influir en el desarrollo de la sequedad

enfermedad ocular [604-607].

4.3.2.1.3. Extracción de lenticulas con incisión pequeña (SMILE). La cirugía refractiva de extracción de lenticulas con incisión pequeña (SMILE) implica el uso de un láser de femtosegundo para esculpir una lenticula refractiva dentro del estroma corneal, que se separa del resto del estroma mediante disección con espátula y luego se extrae con pinzas a través de una pequeña incisión creada también por el láser. En comparación con el LASIK, el SMILE no requiere la creación de un colgajo y, por tanto, debería inducir menos daños en los nervios corneales e inflamación, lo que debería dar lugar a un riesgo relativamente menor de que los pacientes desarrollen la enfermedad del ojo seco [608].

La córnea anterior de los pacientes que se someten a SMILE solo recibe una incisión de 2-3 mm en la córnea superficial. Por lo tanto, induce menos denervación y menos reducción de la sensibilidad corneal que el LASIK en el postoperatorio [609-616] (Fig. 10). Por ejemplo, un estudio de ojo contralateral en el que participaron 28 pacientes miopes (que se sometieron a LASIK en un ojo y a SMILE en el otro) descubrió que ambos procedimientos reducían la sensibilidad corneal después de la cirugía; que la sensación en ambos grupos volvía a los niveles basales después de 6 meses, pero en las visitas de 1 semana, 1 mes y 3 meses, la sensación corneal era mayor en los ojos tratados con SMILE [610]. Un meta-análisis que comparó la sensibilidad corneal en pacientes que se habían sometido a SMILE o a LASIK descubrió que la mayor sensibilidad a los 3 meses del postoperatorio se había recuperado más rápidamente en los ojos tratados con SMILE que en los tratados con LASIK, aunque no hubo diferencias significativas en la sensibilidad a los 6 meses [617].

Algunos estudios han descubierto que estas ventajas anatómicas y de sensibilidad corneal de la SMILE sobre la LASIK no se traducen en diferencias significativas en los parámetros objetivos de la película lagrimal [610,618], mientras que otros han descubierto que la SMILE se asocia a una estabilidad de la película lagrimal significativamente mejor [609,619] y a una menor gravedad de los síntomas de la enfermedad del ojo seco de menor duración [620]. Un estudio descubrió que la osmolaridad postoperatoria de la película lagrimal era mayor en los pacientes que se habían sometido a LASIK que en los que se habían sometido a SMILE, y que los ojos tratados con SMILE tenían tiempos de ruptura de la película lagrimal significativamente más largos [621]. Varios meta-análisis y revisiones sistemáticas han examinado el alcance de la enfermedad del ojo seco tras la cirugía refractiva [622-625]. Sin embargo, en ellas se observó una falta de estudios controlados aleatorizados de alta calidad que examinaran los resultados de la superficie ocular tras la cirugía refractiva con láser para "sacar conclusiones concretas sobre los parámetros de la enfermedad del ojo seco tras la cirugía refractiva" [623]. Con el objetivo de investigar el impacto de SMILE en la calidad de vida, se incluyó en este informe una revisión sistemática (consultar el punto 6).

4.3.2.1.4. Queratotomía. Las queratotomías radial y arqueada son técnicas que se utilizan hoy en día en un grupo muy restringido de pacientes. El uso de un láser de femtosegundo para la creación de incisiones arqueadas ha mejorado la precisión de la queratotomía astigmática. Las técnicas incisionales pueden cortar los nervios corneales y provocar una disminución de la sensibilidad corneal y de la función trófica del nervio. Este efecto es más potente con los cortes arqueados en comparación con los cortes radiales, especialmente en la zona central de la incisión [626].



Fig. 10. Cambios esquemáticos en la red nerviosa corneal tras LASIK y SMILE frente a la normal. Cortesía de Carl Zeiss Meditec.

La estabilidad de la película lagrimal también se reduce significativamente debido a la irregularidad de la forma de la superficie en el lugar de las incisiones [581].

La enfermedad del ojo seco se ha implicado en el desarrollo de úlceras corneales de aparición tardía tras la queratotomía radial, normalmente sobre incisiones situadas inferiormente dentro de la fisura interpalpebral. Se ha formulado la hipótesis de que el mecanismo subyacente incluye la fijación, proliferación e invasión bacteriana en zonas sobre las incisiones de epitelio anormal y crestado con inestabilidad localizada de la película lagrimal [626]. Además, se ha observado que se desarrollan cambios en la membrana basal epitelial en el postoperatorio temprano tras la queratotomía radial que pueden persistir hasta 12 meses después de la intervención y desencadenar erosiones epiteliales [627].

4.3.2.1.5. Segmentos anulares intracorneales. Los implantes intracorneales se crearon originalmente para la corrección de la miopía [628]. En la década de 2000, se sugirieron los segmentos de anillo intracorneal para el tratamiento del queratocono como alternativa a la queratoplastia que, en aquel momento, se asociaba a complicaciones, incluido el rechazo del injerto corneal [629]. Los implantes modifican la curvatura corneal y reducen así las aberraciones de alto orden de la córnea mediante la regularización de la superficie de la córnea [630]. En una comparación de los resultados posquirúrgicos, incluida la agudeza visual, la refracción, la queratometría y las aberraciones de alto orden, a los 6 meses y 1 año de la implantación de segmentos de anillos intracorneales Intacts® SK (107 ojos) se observó que ambos dispositivos mejoraban significativamente la agudeza visual sin complicaciones importantes [631].

Una evaluación de 409 ojos con queratocono paracentral evaluó la agudeza visual no corregida y mejor corregida de Snellen al inicio y después de la cirugía (segmentos anulares intracorneales tipo Ferrara), encontró una mejora en la agudeza visual media logMAR a distancia no corregida de 0.19 ± 0.19 antes de la aplicación a 0.42 ± 0.30 después ($P < 0,0001$) [632]. Se informó de que el índice de seguridad era de 1.13 y se produjo un descenso significativo y pronunciado del equivalente esférico tras la cirugía (también $P < 0,0001$) [632].

Una revisión sistemática y un meta-análisis, que incluyeron 95 estudios de series de casos con 4.560 participantes en el estudio, propusieron que los segmentos anulares intracorneales con reticulación corneal y queratectomía fotorrefractiva eran una combinación de tratamientos menos invasiva que los segmentos anulares intracorneales con implantación de lentes intraoculares, sobre todo para los pacientes más jóvenes [633].

Se ha realizado un meta-análisis para evaluar los resultados de las implantaciones de MyoRing® y de segmentos de anillos intracorneales para tratar la ectasia corneal y evaluar el uso de cirugía mecánica o asistida por láser de femtosegundo. En los 115 estudios incluidos en el análisis, la implantación de ambos dispositivos produjo mejoras significativas en los resultados queratométricos, así como en las mediciones visuales y refractivas. La disección mecánica dio lugar a mayores tasas de complicaciones en comparación con la cirugía asistida por láser de femtosegundo [634].

4.3.2.1.6. Incrustaciones intracorneales para la presbicia. Las incrustaciones intracorneales se utilizan para aumentar la curvatura de la córnea o actuar como un estenopo para restaurar la visión de cerca. También pueden minimizar el impacto de las aberraciones e incluso mejorar la visión en ojos que presentan irregularidades corneales, cicatrices y daños en el iris. Una de sus ventajas es que son reversibles [635].

La mejora de los biomateriales y de las técnicas quirúrgicas ha dado lugar a la incrustación KAMRA™, que tiene una pupila con efecto estenopeico que mejora la profundidad de enfoque y la visión de cerca. Los estudios clínicos han concluido una mejora significativa de la visión de cerca e intermedia tras la implantación monocular (ojo no dominante) [636].

Una revisión sistemática investigó los resultados visuales, la satisfacción y la frecuencia de complicaciones de los casos de implantación refractiva de capas internas corneales en 10 series de casos publicadas entre 2011 y 2020 [637]. La revisión incluyó 308 ojos de 308 participantes y en el 77.5% de los ojos, la agudeza visual de cerca postoperatoria de 20/32 o mejor y los ojos implantados con capa interna tenían una agudeza visual de lejos no corregida de 20/20 o mejor [637]. Las complicaciones más frecuentes que se experimentaron fueron halos, mala agudeza visual de lejos, dolor y fotofobia. A un 8.7% de los ojos participantes hubo que retirarles las lentes debido a complicaciones. En general, las incrustaciones corneales refractivas tuvieron éxito, fueron bastante seguras y los participantes se mostraron mayoritariamente satisfechos [637].

Sin embargo, a largo plazo, hay informes de incrustaciones que se han retirado debido a la niebla en el eje visual [638].

4.3.2.2. Entrecruzamiento corneal. Las ectasias corneales como el queratocono implican un debilitamiento biomecánico progresivo y un adelgazamiento de la córnea, con consecuencias para la visión de los pacientes (aumento del astigmatismo irregular, miopía y disminución de la calidad visual) y la superficie ocular. El adelgazamiento corneal altera la morfología del nervio corneal, lo que provoca una reducción de la sensibilidad corneal [639-641], y que las reducciones de la sensibilidad corneal pueden alterar la integridad de la superficie ocular [642].

El entrecruzamiento corneal se ha convertido en una opción de tratamiento estándar para las ectasias corneales progresivas en las que aún no es necesaria la queratoplastia y se utiliza clínicamente desde hace 20 años [643]. El entrecruzamiento corneal es un método eficaz para detener la progresión de la ectasia y se ha demostrado que aplanan la córnea cuando se utiliza en pacientes con queratocono o ectasia postoperatoria, lo que puede asociarse a una cierta mejora de la visión [570,571]. Una revisión Cochrane que incluyó 219 ojos de tres estudios descubrió que, por término medio, los ojos tratados con entrecruzamiento corneal tenían valores de queratometría máxima 1,92 D más bajos en comparación con los ojos no tratados, y mejor agudeza visual no corregida, en aproximadamente 2 líneas, a los 12 meses [572].

No obstante, pueden producirse eventos adversos tras la cirugía de entrecruzamiento corneal, siendo el más común la turbidez corneal transitoria, pero se han notificado otros, como infiltrados estériles, fotofobia, edema estromal, visión borrosa, dolor e irritación ocular, defectos epiteliales y erosiones corneales, aumento del lagrimeo y ojo seco [570-572]. La neblina corneal transitoria es el acontecimiento adverso más frecuente, que suele alcanzar su punto máximo aproximadamente a los 3 meses de la intervención, disminuye significativamente a los 6 meses y suele resolverse a los 12 meses [644]. La opacidad que persiste durante más de 12 meses se denomina "opacidad permanente", que histológicamente representa una cicatriz fibrótica en el estroma. El tratamiento con esteroides tópicos puede reducir la aparición de neblina corneal [645].

Los demás eventos adversos potenciales son extremadamente raros (infiltrados estériles, edema estromal, defectos epiteliales o erosiones corneales) o suelen limitarse a los días inmediatos a la intervención, en cuyo caso se autolimitan (fotofobia) o se controlan con lubricación tópica y terapia analgésica o antiinflamatoria en las semanas o meses posteriores a la intervención.

Debido a que la riboflavina necesita penetrar en el estroma para que se produzca con éxito el entrecruzamiento, y al hecho de que el epitelio corneal forma una barrera eficaz, se requiere un desbridamiento epitelial antes de la aplicación de la riboflavina, y las células epiteliales proliferan y vuelven a poblar la superficie entre 3 y 7 días después de la intervención [643]. Sin embargo, esto se asocia a dolor postoperatorio y a un pequeño aumento del riesgo de infección [646]. Se ha planteado la hipótesis de que la denervación corneal asociada al desbridamiento de las células epiteliales puede provocar, en teoría, una disminución de la tasa de parpadeo, un aumento de la evaporación de la película lagrimal y el desarrollo de síntomas relacionados con la enfermedad del ojo seco [647-649].

Desde 2009, se ha investigado la reticulación corneal "epi-on" mediante iontoforesis o potenciadores de la penetración (o una combinación de ambos) para transportar la riboflavina a través del epitelio hasta el estroma. Inicialmente menos eficaz para detener la progresión de la ectasia que las técnicas estándar epi-off, el entrecruzamiento corneal transepitelial se aproxima ahora al mismo nivel de eficacia [650].

4.3.2.2.1. La superficie ocular tras el entrecruzamiento corneal. Las pruebas científicas sobre el efecto del entrecruzamiento corneal en la superficie ocular son limitadas [651]. Hasta la fecha se han publicado dos revisiones Cochrane sobre el entrecruzamiento corneal, la primera no informó de resultados relacionados con la superficie ocular [572], y la más reciente [652], que comparó los procedimientos de entrecruzamiento transepitelial y sin epitelio, solo identificó una publicación [653] que midió parámetros subjetivos de la función visual mediante el índice de enfermedad de la superficie ocular. En esta publicación, el entrecruzamiento corneal trans-epitelial se asoció con un número significativamente menor de síntomas en el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular en relación con el entrecruzamiento corneal epi-off 1 mes después de la cirugía.

Una posible explicación de las diferencias de resultados entre el entrecruzamiento corneal epi-off y el transeptital procede de un informe [654] de un estudio prospectivo aleatorizado de citología de impresión. Al cabo de un mes, en comparación con el grupo de control, los pacientes tratados con entrecruzamiento corneal presentaban densidades de células calciformes significativamente disminuidas en la conjuntiva superior (una región no expuesta a los rayos UV durante el entrecruzamiento corneal), pero no en la conjuntiva temporal (que sí está expuesta a los rayos UV durante el entrecruzamiento corneal) ni en la córnea [654]. La morfología de las células epiteliales parecía ser mejor en el grupo de control que en el de tratamiento con reticulación corneal, ya que los ojos de control mostraban mejores perfiles de contacto entre células epiteliales y una menor queratinización en la conjuntiva temporal. Sin embargo, no hubo diferencias globales entre los grupos al comparar las puntuaciones de impresión [654].

4.3.2.2. Entrecruzamiento corneal plus - procedimientos adicionales. Ciertos pacientes con ectasias corneales pueden ser candidatos para el entrecruzamiento corneal y la ablación superficial guiada por frente de onda con un láser excimer, con la intención de regularizar la superficie corneal para proporcionar a los pacientes una mejor calidad de visión corregida. Los enfoques de este tipo se han denominado en ocasiones protocolos "ateniense" [655] o "cretense" [656]. En otros casos, los candidatos a la cirugía refractiva cosmética con láser y las córneas biomecánicamente sospechosas pueden someterse a procedimientos adicionales. A pesar de que muchas de las publicaciones sobre este tema mencionan los beneficios teóricos del SMILE al causar menos enfermedad ocular seca en relación con la cirugía LASIK, debido a que se seccionan menos nervios corneales (consultar la sección 3.3.2.1.3), muy pocas publicaciones que describan estas técnicas han evaluado la superficie ocular. Un informe sobre los resultados del entrecruzamiento corneal acelerado en pacientes con córneas finas (grosor corneal central medio pre-quirúrgico: 501 μm) que se sometieron por primera vez a una cirugía SMILE [657] no encontró diferencias significativas en las puntuaciones del test de Schirmer antes y después de la operación en el día 1 y en los meses 3, 6 y 12.

4.3.2.3. Queratoplastia cosmética. Los principales motivos de la queratoplastia penetrante son la queratitis infecciosa (37.1%), la queratitis por herpes simple (19.1%), el queratocono (11.2%), la queratopatía bullosa (8.5%) y el reimplante (6.7%). Solo el 4.8% de las queratoplastias penetrantes se deben a la eliminación de cicatrices corneales, un motivo más cosmético [658-662].

En casos de cicatriz anterior en pacientes sin pronóstico visual, puede realizarse una queratoplastia lamelar anterior electiva. Una serie de casos retrospectiva, comparativa e intervencionista descubrió que los pacientes sometidos a queratoplastia lamelar anterior experimentaban ventajas sobre la queratoplastia penetrante, como la ausencia de rechazo del aloinjerto, una mayor supervivencia del injerto, una retirada más temprana de los esteroides tópicos, menos visitas de seguimiento y una menor recurrencia de la queratitis por herpes simple, lo que la convierte en la opción preferible para los pacientes con cicatrices corneales (en presencia de un endotelio sano y sin antecedentes médicos de perforación) [663]. Una revisión sistemática Cochrane no encontró diferencias significativas entre la queratoplastia penetrante y la queratoplastia lamelar anterior en cuanto a defectos epiteliales y otras complicaciones de la superficie ocular tras los dos procedimientos [664].

4.3.2.4. Queratectomía fototerapéutica. Un estudio informó sobre los datos clínicos de 23 ojos de 21 pacientes que sufrían cicatrices corneales anteriores y examinó la seguridad y eficacia de la queratectomía fototerapéutica guiada por tomografía de coherencia óptica de dominio de Fourier y la queratectomía fotoreactiva con láser excimer [665]. Las patologías corneales incluían queratitis vírica (7 ojos), queratopatía en banda (4 ojos), enfermedad corneal traumática (2 ojos) y lesión química (6 ojos). Este procedimiento quirúrgico, cuando se utilizó para eliminar cicatrices corneales anteriores, no tuvo complicaciones durante el seguimiento (media de 10,65 meses, intervalo de 3 a 9 meses) y eliminó o redujo con éxito las opacidades corneales [665].

4.3.2.5. Tatuaje corneal. Un enfoque diferente para las queratoplastias cosméticas debidas a cicatrices corneales es la queratopigmentación, también conocida como tatuaje corneal, que consiste en teñir permanentemente la córnea mediante

utilizando pigmentos o productos químicos y se ha realizado con diferentes técnicas durante siglos [666,667].

La queratopigmentación puede tener una finalidad funcional de alivio de la queratopatía bullosa sintomática, la diplopía monocular y la fotofobia en casos de defectos del iris y aniridia [667-674] o una finalidad estética en pacientes con opacidades corneales irreversibles parciales o totales, demostrando ser segura, barata y eficaz [667,675-679]. También es posible combinar técnicas, en las que el tatuaje estromal puede combinarse con la queratoplastia lamelar anterior en pacientes con superficies corneales irregulares y leucoma total [680,681].

La práctica de la queratopigmentación puede implicar diferentes técnicas. El pigmento puede inyectarse en la córnea en diversas formas de tintas y tintes mediante punciones estromales manuales o automatizadas o asociadas a queratectomía o disección lamelar manual o asistida por femtosegundo [666,667]. La mayoría de los estudios utilizan tintas de tatuaje minerales u orgánicas micronizadas, ya que se comercializan para uso dermatológico, aunque en algunos países es posible encontrar tintas registradas específicamente con fines de tinción corneal [667,682,683].

La técnica de pigmentación superficial mediante una reacción química con óxido de hierro, cloruro de oro o cloruro de platino produce colores que varían del negro al marrón, con la ventaja de reducir el riesgo de perforación corneal inherente a los otros métodos [676,684]. Sin embargo, el uso de metales pesados como el hierro puede causar alteraciones en las imágenes por resonancia magnética [667,685] y posiblemente inducir siderosis bulbi [682]. Otras complicaciones que se han descrito en la queratopigmentación son la pérdida de color, la infección, los defectos epiteliales, la perforación corneal, la inyección intraocular de pigmento, la uveítis y el derretimiento corneal [667,685,686].

En general, la mayoría de los estudios demuestran la satisfacción estética de los pacientes con el método elegido para la queratopigmentación, así como una mejora en los aspectos psicosociales de sus vidas [667,673,687,688]. El uso del tatuaje para la cosmética del párpado, la ceja y la conjuntiva se trata en el *Estilo de vida TFOS: Impacto de los cosméticos en la superficie ocular* [94].

4.4. Cirugía refractiva intraocular: facoemulsificación e implantación de lentes intraoculares fáquicas

4.4.1. Facoemulsificación con lente intraocular

La cirugía de cataratas se ha perfeccionado considerablemente en las últimas décadas, evolucionando hasta convertirse en un procedimiento rápido y seguro de cirugía ambulatoria, con tasas muy bajas de complicaciones que amenacen la visión. Se ha pasado de la extracción intracapsular con grandes incisiones, con afaquia postoperatoria, a la cirugía de facoemulsificación con incisiones sin sutura, con implantación de lentes intraoculares. Se ha producido una tremenda transformación en el propio procedimiento con respecto a la velocidad de recuperación de los pacientes, la tecnología de las lentes intraoculares y el potencial de una excelente visión postoperatoria. Además del desarrollo de las técnicas quirúrgicas y de las lentes intraoculares, también se ha producido un cambio en las indicaciones de la cirugía, que han pasado de la pérdida visual avanzada debida a la catarata, al síndrome del cristalino disfuncional y a la corrección de las ametropías en forma de intercambio de lentes refractivas. Especialmente en pacientes que ya han superado la edad presbicia, cuando se prevé la formación de cataratas o el cristalino ya muestra signos precoces de disfuncionalidad en forma de dispersión de la luz, el procedimiento de elección para la corrección refractiva suele ser el intercambio de lentes con cirugía de facoemulsificación. Las lentes intraoculares no estándar (es decir, las lentes intraoculares tóricas) ofrecen una alternativa muy sofisticada para la corrección de la esfera y el astigmatismo sin comprometer la calidad de la visión. Además, las lentes intraoculares multifocales de alta calidad (por ejemplo, las lentes intraoculares difractivas/refractivas) y las lentes de profundidad de foco ampliada para el tratamiento de la presbicia han ganado cada vez más popularidad y están en continua evolución. En consecuencia, la facoemulsificación con implante de lentes intraoculares de gama alta es un procedimiento electivo habitual utilizado para la corrección de la presbicia y las ametropías con o sin la existencia de una catarata visualmente significativa.

Los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco son frecuentes en el período postoperatorio temprano, con un pico aproximadamente una semana después de la intervención.

Se ha notificado una incidencia de la enfermedad del ojo seco tras la cirugía de cataratas del 8% al 42% de los pacientes a los 7 días del postoperatorio [689-692]. La mejoría suele ser evidente a los 3 meses del postoperatorio, aunque algunos estudios informan de un tiempo de rehabilitación más prolongado, de hasta 6 meses o más [574,585,689,691-698]. Entre los parámetros objetivos y subjetivos que se ven afectados se incluyen el aumento de los síntomas de ojo seco (índice de enfermedad de la superficie ocular), la reducción de la calidad de vida relacionada con la visión, el aumento de la osmolaridad lagrimal, la reducción del tiempo de ruptura de la lágrima, la reducción de las puntuaciones de la prueba de Schirmer y el aumento de la tinción de la superficie ocular (puntuaciones del Instituto Nacional del Ojo y de Oxford), así como la reducción de la densidad de células caliciformes y de la función de las glándulas de Meibomio [504, 574,585,586,693,695,697,699,700] (Fig. 11). Los pacientes diabéticos pueden experimentar la enfermedad del ojo seco tras la cirugía de cataratas con mayor frecuencia que los no diabéticos [689,701], aunque un meta-análisis reciente no confirma estos estudios [702].

4.4.2. Mecanismos de daño

La cirugía de facoemulsificación se asocia a la enfermedad del ojo seco a través de diversos mecanismos. La transección quirúrgica de los nervios corneales por la incisión corneal es un mecanismo común a las técnicas quirúrgicas corneales y un factor causante de la enfermedad del ojo seco postoperatorio [3]. La reducción tanto de la sensibilidad corneal como de la función trófica de la córnea son los dos componentes principales de este efecto. La sensibilidad corneal tras la cirugía de cataratas puede reducirse durante más de 3 meses postoperatorios antes de volver al estado preoperatorio [574-576], y la longitud de la fibra nerviosa corneal sigue afectada 1 año después de la operación [573]. El tamaño y la forma de las incisiones pueden influir en la cantidad de nervios seccionados transversalmente, siendo las incisiones más pequeñas de la cirugía de facoemulsificación moderna las que introducen menos daños en los nervios y favorecen una rehabilitación más rápida, mientras que las incisiones acanaladas agravan algo los signos postoperatorios [699,703].

Otros parámetros quirúrgicos importantes relacionados con el daño de la superficie ocular son la exposición de la superficie ocular durante la cirugía y la fototoxicidad de la luz del microscopio quirúrgico [704]. La duración de la exposición a la luz del microscopio se ha correlacionado con la enfermedad del ojo seco tras la cirugía de cataratas en estudios clínicos [699,700]. Además, en un modelo animal, la luz puede dañar directamente la superficie ocular y las células caliciformes [705]. La prevención activa de la desecación de la superficie ocular durante la cirugía protege del desarrollo de signos de ojo seco postoperatorio. Además, se ha demostrado que el uso de un espéculo de aspiración empeora temporalmente la enfermedad del ojo seco en el postoperatorio [706], y se ha observado que el recubrimiento intraoperatorio de la superficie ocular con un dispositivo viscoquirúrgico oftálmico mejora los parámetros de la película lagrimal (tiempo de ruptura de la lágrima y puntuación de la prueba de Schirmer) en el postoperatorio, en comparación con la irrigación intraoperatoria con solución salina equilibrada [707,708].

Otras fuentes de daño para la superficie ocular incluyen la toxicidad de las gotas utilizadas durante y después de la cirugía de facoemulsificación [709]. Los anestésicos locales y las gotas de povidona yodada pueden presentar un efecto tóxico directo en la superficie ocular e inducir inflamación [565-567]. Además, la mayoría de las gotas utilizadas, como las gotas dilatadoras y los anestésicos locales tópicos, se conservan. Como se ha señalado anteriormente (sección 1.1.1.1), el conservador cloruro de benzalconio puede causar toxicidad en la superficie ocular y los nervios corneales al desencadenar la inflamación, dañar las células del cáliz

y provocando un aumento de los signos y síntomas del ojo seco [8,11,568,710,711]. Además, en el postoperatorio suele ser frecuente la aplicación de gotas tópicas de esteroides y antibióticos, que también suelen conservarse con cloruro de benzalconio. Un estudio que exploró el efecto del tratamiento postoperatorio no preservado en pacientes con enfermedad preoperatoria de ojo seco, encontró una mejora de los parámetros de la película lagrimal en comparación con los pacientes tratados con gotas preservadas [569]. La inflamación y el efecto tóxico de las gotas también están implicados en la disfunción de las glándulas de Meibomio tras la cirugía de cataratas, sobre todo en el postoperatorio precoz [586,697,712]. La enfermedad preoperatoria del ojo seco y la disfunción de las glándulas de Meibomio son factores predisponentes, y el tratamiento preoperatorio de la disfunción de las glándulas de Meibomio puede proteger de un mayor daño postoperatorio a las glándulas de Meibomio [585,586].

4.4.3. Otras consideraciones

La cirugía de cataratas asistida por láser de femtosegundo es un desarrollo más reciente en las técnicas quirúrgicas del cristalino. Existen varias plataformas de láser de femtosegundo que tienen como objetivo crear incisiones corneales, incisiones para corregir el astigmatismo, la capsulorrexia y ablandar el cristalino y pre- pararlo para facilitar la facoemulsificación y la aspiración [713]. El sistema de acoplamiento del láser, al igual que en la cirugía LASIK, se basa en un anillo de succión que aplica vacío en el limbo y la conjuntiva para mantener la fijación del globo y estabilizar la administración del láser. Tras administrar los pulsos de láser, la cirugía continúa bajo el microscopio como en la facoemulsificación convencional. Los signos de enfermedad del ojo seco tras la cirugía de cataratas asistida por láser de femtosegundo se han demostrado en estudios clínicos y pueden agravarse aún más en el postoperatorio temprano que en la facoemulsificación convencional, especialmente en pacientes con enfermedad preoperatoria del ojo seco [694,714,715], aunque este efecto no ha sido confirmado por todos los estudios [716]. El anillo de succión puede causar varios problemas en la conjuntiva, como hiperemia, inflamación y daños en las células caliciformes. Estos efectos se han demostrado anteriormente al utilizar el anillo de succión en LASIK, lo que podría tener un papel en el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad del ojo seco tras el procedimiento [582,717].

Una preocupación importante en relación con los pacientes sometidos a cirugía electiva de facoemulsificación es que la enfermedad preoperatoria del ojo seco no tratada pueda afectar al resultado refractivo de la intervención debido a la menor precisión de la biometría. Los pacientes con hiperosmolaridad de las lágrimas presentan una mayor variabilidad en las mediciones de queratometría [718]. Asimismo, la disminución del tiempo de ruptura de la lágrima se correlaciona con una mayor variabilidad en las mediciones de la longitud axial [719]. Se trata de factores significativos que afectan a la precisión de la biometría, reduciendo así la predictibilidad refractiva de la cirugía. De hecho, un estudio de pacientes con enfermedad del ojo seco sometidos a cirugía de cataratas descubrió que si no se trataba la enfermedad del ojo seco preoperatoria se reducía significativamente la predictibilidad refractiva [720]. En consecuencia, las mayores expectativas de los pacientes con respecto a la cirugía podrían no cumplirse debido a la imposibilidad de lograr el resultado refractivo deseado si tienen una enfermedad ocular seca preoperatoria que no se ha tratado.

Otro factor que debe tenerse en cuenta en relación con la enfermedad postoperatoria del ojo seco es la creciente demanda de uso de lentes multifocales para el tratamiento de la presbicia en la catarata moderna.

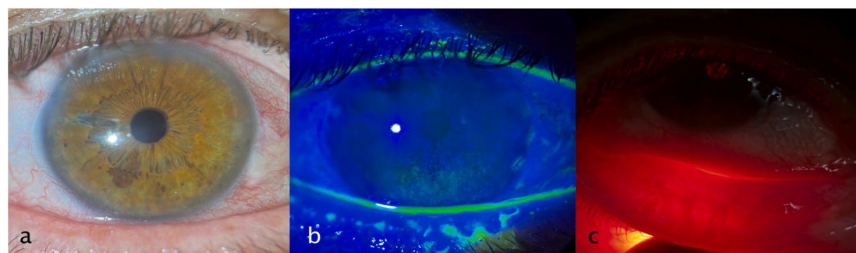


Fig. 11. Fotografía con lámpara de hendidura de una paciente 1 día después de la facoemulsificación y la implantación de la LIO (a), con una importante tinción corneal que se desarrolló en el postoperatorio (b), y una disfunción de las glándulas de meibomio que ya existía en el preoperatorio, como se aprecia por la pérdida de glándulas de meibomio (c). Cortesía: Georgios A. Kontadakis, MD, PhD.

cirugía. Debido a sus complejas propiedades ópticas, estas lentes solo pueden funcionar correctamente en un sistema óptico óptimo sin alteraciones [721]. La enfermedad del ojo seco puede aumentar significativamente las aberraciones corneales, disminuir la sensibilidad al contraste y provocar fluctuaciones de la visión [722-724]. Esto puede comprometer el rendimiento de las lentes multifocales y reducir significativamente la calidad de la visión en los pacientes a los que se han implantado dichas lentes. La enfermedad postoperatoria del ojo seco en pacientes implantados con lentes trifocales y de profundidad de foco ampliada sigue siendo una de las principales causas de insatisfacción con el resultado visual tras la cirugía [725-727].

4.4.4. Implantación de lentes intraoculares fásicas

Un procedimiento electivo intraocular relativamente común para la corrección refractiva es la implantación de una lente intraocular fásica. Suele emplearse en casos en los que la cirugía refractiva corneal está contraindicada, como córneas delgadas o ametropías fuera del alcance del tratamiento con láser. Existen dos tipos de lentes intraoculares fásicas aprobadas actualmente por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU., una lente intraocular fásica de cámara posterior y una lente intraocular fásica de garra del iris [728]. Ambas se implantan a través de una incisión corneal en un procedimiento que se realiza en el quirófano bajo el microscopio quirúrgico. Aunque la implantación de lentes intraoculares fásicas se considera más segura que los procedimientos refractivos con láser para la superficie ocular, sigue existiendo un riesgo de ojo seco posiblemente relacionado con los mismos mecanismos que en la cirugía de facoemulsificación [729]. La formación de incisiones en la córnea, la exposición de la superficie ocular bajo el microscopio quirúrgico y el uso de gotas con toxicidad superficial intervienen en este procedimiento de forma similar a la facoemulsificación.

Solo existen datos limitados en la literatura sobre el ojo seco tras la implantación de lentes intraoculares fásicas que demuestren una menor incidencia postoperatoria de ojo seco en comparación con la cirugía láser. Un reciente estudio prospectivo de 60 pacientes a los que se implantó la lente intraocular fásica de cámara posterior mostró un marcado cambio medio en las métricas subjetivas y objetivas del ojo seco 1 mes después de la intervención que se recuperó parcialmente a los 3 meses [730]. Además, los pacientes que presentaban síntomas de ojo seco preoperatorios en este estudio se vieron significativamente más afectados en el postoperatorio [730]. Otro estudio que no tuvo en cuenta el estado preoperatorio de la película lagrimal de los pacientes, descubrió que los síntomas de ojo seco alcanzaban su punto máximo a los tres meses afectando al 29% de los ojos, y demostró una mejoría posterior con solo uno de 55 pacientes que refería síntomas bilaterales de ojo seco a los doce meses [731]. Otros estudios con resultados primarios refractivos informaron de síntomas de ojo seco en el 3-5% de los pacientes tras la implantación de lentes intraoculares fásicas [732,733]. En consecuencia, el agravamiento de los síntomas de ojo seco tras la implantación de lentes intraoculares fásicas es motivo de preocupación sobre todo en el postoperatorio temprano, pero puede persistir a largo plazo en pacientes en los que el ojo seco había estado presente antes de la operación.

4.5. Otras cirugías

4.5.1. Procedimientos neuroquirúrgicos

La enfermedad del ojo seco y la queratopatía neurotrófica son complicaciones conocidas de procedimientos neuroquirúrgicos específicos. Se ha informado de que la enfermedad del ojo seco es una de las principales complicaciones tras la radiocirugía con bisturí de rayos gamma para la neuralgia del trigémino [734,735]. Existe una alta incidencia de enfermedad ocular seca tras la repetición de procedimientos [736]. Sin embargo, el tratamiento de los schwannomas vestibulares con el bisturí de rayos gamma solo da lugar a un 13,2% de casos de enfermedad ocular seca, en comparación con el 25,3% con microcirugía [737]. Se ha informado de enfermedad ocular seca persistente sin queratopatía tras la extirpación de schwannomas del trigémino debido a daños en el nervio vidiano [738]. La endoscopia trans-nasal trans-pterigoides también puede causar enfermedad del ojo seco debido a daños en el nervio vidiano [739,740].

4.5.2. Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica es un grupo de técnicas quirúrgicas que se utilizan cada vez más para el tratamiento de la obesidad grave [741]. Los procedimientos se clasifican en malabsortivos o restrictivos, o una combinación de ambas técnicas. A pesar de la gran eficacia de los procedimientos, existe una gama

de posibles complicaciones que incluye la malabsorción de la vitamina A debido a varias razones como los vómitos, la intolerancia alimentaria, la reducción de la secreción gástrica y el desvío de la zona de absorción intestinal [742].

La carencia de vitamina A es la principal causa de xeroftalmia y ceguera nocturna. Se han descrito varios casos de este tipo tras procedimientos bariátricos. Los síntomas en estos casos se desarrollaron meses o años después de los procedimientos bariátricos [743-745]. Recientemente se ha informado de dos casos de perforación corneal debida a xeroftalmia [746], así como de una fusión corneal en un paciente sometido a cirugía LASIK 8 años después de la cirugía bariátrica [747]. Los pacientes de ambos informes no utilizaron suplementos vitamínicos y desarrollaron una deficiencia grave de vitamina A.

La incidencia de la deficiencia de vitamina A tras la cirugía bariátrica varía entre los estudios en función de la técnica quirúrgica. Se ha estimado en torno al 52% al año y al 69% a los 4 años tras una derivación biliopancreática con técnica de switch duodenal [748] y en torno al 11% tras un bypass gástrico en Y de Roux [749]. Por el contrario, otro estudio no logró confirmar un efecto sobre los niveles de vitamina A tras la cirugía bariátrica en pacientes que utilizaban o no suplementos alimenticios [750]. En el mismo estudio, con el uso de un cuestionario, la incidencia de la enfermedad sintomática del ojo seco fue del 60,7%, mientras que la superficie ocular de los pacientes era clínicamente normal [750].

Otros investigadores también informaron de superficies oculares aparentemente normales en su grupo de pacientes sometidos a cirugía bariátrica [751]. Sin embargo, en otro estudio, el tiempo de ruptura lagrimal de todos los pacientes no sometidos a cirugía bariátrica fue bajo y los resultados se modificaron con una dieta proteica. Un cuestionario demostró una tendencia a la enfermedad del ojo seco en ese estudio [752]. Las discrepancias entre los estudios podrían deberse a las diferentes técnicas quirúrgicas utilizadas. No obstante, los pacientes sometidos a cirugía bariátrica deben ser objeto de seguimiento para detectar posibles complicaciones oculares. El *estilo de vida TFOS: Impacto de la nutrición en la superficie ocular* también revisa la cirugía bariátrica y las pruebas del efecto de esta cirugía en la superficie ocular, además de proporcionar información mediante una revisión sistemática sobre el efecto de la cirugía bariátrica como restricción alimentaria intencionada en la superficie ocular [245]. Dicha revisión sistemática encontró pruebas de muy baja certeza sobre la ausencia de cambios en las puntuaciones del índice de enfermedad de la superficie ocular o en el tiempo de ruptura de la película lagrimal 12 meses después de la cirugía bariátrica, e informes de calidad regular o mala sobre mejoras significativas posquirúrgicas en la córnea, la densidad de fibras nerviosas, la densidad de ramificaciones y la longitud de las fibras [245].

4.5.3. Radioterapia

La radioterapia tiene una asociación bien establecida con el desarrollo de la enfermedad del ojo seco. El tratamiento con radiación de las malignidades de cabeza y cuello, así como de la oftalmopatía de Graves, puede afectar al aparato lagrimal y agravar la enfermedad del ojo seco en un porcentaje significativo de pacientes [3].

La incidencia de la enfermedad del ojo seco tras dicho tratamiento varía en función de la proximidad del objetivo de la radiación a las estructuras orbitarias y de la dosis de la radiación. La incidencia de enfermedad ocular seca grave, retinopatía y neuropatía óptica parece aumentar bruscamente tras dosis de 40, 50 y 60 Gy, respectivamente [753]. La enfermedad del ojo seco tras la radioterapia puede ser consecuencia de daños en cualquiera de las estructuras del aparato lagrimal, la glándula lagrimal, las células caliciformes o las glándulas de meibomio. La aparición puede producirse unos meses después de la intervención [754].

5. Nervios de la superficie ocular y procedimientos electivos

Muchos medicamentos y procedimientos electivos tienen repercusiones anatómicas y biológicas sobre los nervios de la superficie ocular (consultar las secciones 2.1.1.1, 3.1, 4.1.1.1, 4.1.1.2.4, 4.1.3, 4.1.12, 4.1.13, 4.3.1, 4.3.2.1, 4.4.2, 4.5.1).

Por ello, esta sección se centra en la fisiología de los nervios oculares y en el diagnóstico de las consecuencias de las alteraciones de los nervios oculares.

La superficie ocular está densamente inervada por fibras sensoriales de la rama oftálmica del nervio trigémino. Mientras que la conjuntiva recibe una inervación modesta, la córnea es el tejido más densamente inervado del cuerpo y, como tal, de todos los tejidos oculares.

La innervación corneal surge de haces nerviosos estromales que penetran en la córnea de forma radial desde el limbo y posteriormente se ramifican [230,755,756], formando un plexo estromal en el tercio anterior del estroma [756]. A continuación, la mayoría de los axones estromales penetran en la capa de Bowman y, desde el plexo sub-basal por debajo del epitelio basal, terminan dentro de las capas epiteliales. Además, los nervios del plexo pericorneal inervan directamente el epitelio [756]. Mientras que algunos axones terminan como terminaciones nerviosas libres [756], otros lo hacen en estrecha proximidad anatómica con queratocitos estromales, macrófagos, células dendríticas convencionales y células dendríticas plasmocitoides [757-760].

El plexo sub-basal constituye la capa más densa de innervación corneal y puede visualizarse en pacientes mediante microscopía confocal *in vivo* y cuantificarse tanto la densidad nerviosa como la morfología a un nivel casi histológico [761-764]. Estas imágenes permiten realizar estudios detallados *in vivo* a nivel anatómico y biológico de las enfermedades de la superficie ocular, como la enfermedad del ojo seco, la queratopatía neurotrófica, el dolor corneal neuropático y la evaluación de los procedimientos electivos, como la cirugía de corrección visual con láser y la queratoplastia penetrante, sobre la innervación corneal [763-769]. La densidad nerviosa sub-basal corneal en la córnea humana central normal oscila entre 18 y 27 mm/mm² evaluada mediante microscopía confocal *in vivo* [221,770] y 40-55 mm/mm² evaluada mediante tinción inmunohistoquímica [756]. Los registros electrofisiológicos de las fibras nerviosas sensoriales de la córnea han demostrado la presencia de diferentes tipos de neuronas sensoriales oculares a nivel funcional. Éstas pueden clasificarse como nociceptores polimodales, neuronas termorreceptoras del frío y mecano-nociceptores [771,772], cada uno con un fenotipo molecular y una morfología específicos [773].

La conjuntiva está inervada por axones mielinizados y no mielinizados con terminaciones periféricas libres, que contienen péptido génico relacionado con la calcitonina y sustancia P [774-781]. Las terminaciones nerviosas libres se localizan típicamente alrededor de los vasos sanguíneos, pero también se encuentran en el epitelio, alrededor de los acinos de las glándulas de Meibomio y de los folículos linfáticos [775,776,778,780, 782]. Las comparaciones de la sensibilidad corneal y conjuntival a los estímulos mecánicos o ácidos han demostrado que la conjuntiva bulbar es menos sensible a ambos estímulos que la córnea [783,784]. La activación de los receptores polimodales conjuntivales con estímulos ácidos puede evocar irritación y dolor [785], mientras que los estímulos fríos produjeron sensaciones de frío [785].

5.1. Dolor corneal neuropático

El dolor corneal neuropático se ha identificado como una complicación de las cirugías de corrección de la visión con láser [786-789], la cirugía de cataratas [698,790, 791] y la cirugía del glaucoma [792]. El dolor corneal neuropático está causado por una lesión o enfermedad que afecta a las vías somatosensoriales corneales [786, 793-800]. Se caracteriza por síntomas oculares inespecíficos, como dolor, incomodidad, ardor, arenilla, irritación, sequedad, sensibilidad a la luz, hiperalgesia (aumento de la respuesta dolorosa a estímulos nocivos por debajo del umbral) y alodinia (dolor causado por estímulos no nocivos), que se producen de forma desproporcionada a lo que cabría esperar de los hallazgos de la superficie ocular [786,793]. Esta falta de síntomas específicos, así como la falta de hallazgos clínicos y de técnicas para evaluar la morfología del nervio corneal durante una visita rutinaria, hacen que el diagnóstico sea todo un reto [786,793]. El dolor corneal neuropático puede producirse como resultado de mecanismos fisiopatológicos complejos que afectan no solo a los nervios sensoriales periféricos, sino también a las vías del dolor somatosensorial de orden superior, el tálamo, la corteza sensorial y las vías del dolor inhibitorio [786,793-800]. El daño nervioso periférico y la inflamación pueden provocar un aumento de la sensibilidad nerviosa e incrementar el dolor periférico [786,793-800]. Con el tiempo, las neuronas centrales pueden volverse más sensibles a los estímulos, además de a las descargas espontáneas, lo que sugiere una sensibilización central [786,793-800]. La sensibilización periférica y central da lugar al desarrollo de síntomas crónicos y persistentes que incluyen la hiperalgesia y la alodinia [786,793-800].

Según los informes, los índices de satisfacción de los pacientes tras las cirugías de corrección visual con láser superan el 95% [801,802]. Sin embargo, después de la visión subóptima, la enfermedad del ojo seco y las molestias oculares son los siguientes motivos más comunes

de insatisfacción tras la cirugía de corrección visual con láser, y se ha informado de que están presentes en el 20-40% de los casos postoperatorios [559,589, 803]. Aunque la enfermedad del ojo seco post-LASIK o los trastornos de la película lagrimal pueden ser temporales [589,804,805], el 20% de los pacientes se quejan de síntomas persistentes y el 2-3% de los pacientes describen estos síntomas como ambos [801,806]. Además, la incidencia de la enfermedad ocular seca crónica tras la cirugía refractiva de al menos 6 meses de duración es del 0.8% [807]. Un estudio retrospectivo de 16,000 casos demostró una prevalencia de dolor corneal neuropático tras la cirugía de corrección visual con láser de 1 de cada 900 casos [564]. Estas cifras son comparables a otras complicaciones conocidas de la cirugía refractiva, como la ectasia corneal (0.2% de incidencia), la infección (0%-1.5% de incidencia) y las complicaciones mecánicas (0.16%-15.0% de incidencia). La enfermedad previa del ojo seco, la enfermedad de la superficie ocular y la presencia de una enfermedad autoinmune sistémica o de afecciones dolorosas crónicas se consideran los principales riesgos para el desarrollo de dolor corneal neuropático [564].

Comprender los posibles mecanismos subyacentes es importante para el tratamiento del dolor corneal neuropático posterior a la cirugía de corrección de la visión con láser. El daño a los nervios corneales durante la cirugía de corrección de la visión con láser altera los estímulos aferentes del arco de reflujo neural, lo que provoca una disminución de la producción y la calidad de la lágrima, y un tiempo de ruptura lagrimal bajo [773, 805]. Además, también puede producirse una disminución del aclaramiento de fluoresceína de la lágrima, del índice de parpadeo, un aumento de la evaporación de la lágrima y de la osmolaridad [805]. La modificación de la composición de la lágrima y el aumento de su osmolaridad, junto con otros factores de riesgo subyacentes, pueden activar las cascadas inflamatorias o impedir su resolución. Podría existir un efecto de bucle, con la inflamación desarrollándose como resultado de la interrupción del arco neuronal, y la neuroinflamación contribuyendo al proceso inflamatorio en pacientes postoperatorios [805,808]. La regeneración del nervio corneal puede verse alterada, lo que da lugar a una regeneración nerviosa aberrante y al desarrollo de microneuromas [808], que contribuyen al dolor neuropático.

La detección de la disfunción del nervio corneal, como la disminución de los umbrales de estimulación y la sensibilización periférica y central, es importante en el diagnóstico y el tratamiento del dolor corneal neuropático [786]. Los estesiómetros corneales, como el de Cochet-Bonnet y el de Belmonte, se han utilizado anteriormente con este fin [809-811]. El estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet solo evalúa la estimulación mecánica, y el de Belmonte es caro y relativamente complejo de utilizar, y no está disponible comercialmente [810,812].

En la práctica clínica, especialmente en las clínicas de cirugía refractiva, los médicos necesitan métodos baratos, factibles y fáciles de interpretar. Dado que los nociceptores polimodales de la córnea pueden estimularse con cloruro sódico hipertónico al 5% [813], se puede pedir a los pacientes que evalúen los niveles de malestar basándose en escalas analógicas visuales tras aplicar una gota de solución salina hipertónica al 5% [814,815]. Veinte segundos después de la gota, se pide a los pacientes que vuelvan a evaluar su nivel de dolor. Una respuesta exagerada al dolor y un nivel de dolor superior al basal a los 20 s de la instilación de la gota pueden interpretarse como presencia de probables alteraciones funcionales de los nervios sensoriales corneales [814,815], y sugestivas de hiperalgesia o hipersensibilidad corneal. Se ha propuesto otra prueba, la prueba de provocación con proparacaína, para diferenciar la sensibilización periférica de la central [786,793,797]. En esta prueba, se pide a los pacientes que informen de su nivel de malestar basándose en una escala analógica visual tras la instilación de una gota de colirio de proparacaína al 0.5%. Después de 90 s, los pacientes vuelven a evaluar su nivel de dolor. El alivio total del dolor, el alivio parcial y el nivel de dolor sin cambios o exagerado se interpretan como sensibilización periférica, mixta y central, respectivamente [786, 793,797].

La observación y evaluación objetiva de los nervios corneales mediante el examen con lámpara de hendidura no es posible. La microscopía confocal láser *in vivo* (HRT3/RCM, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) es un dispositivo no invasivo de alta resolución que proporciona biopsias ópticas y permite la visualización en tiempo real de las estructuras corneales a nivel celular, incluidos los nervios corneales y las células dendriformes [761,763,816,817]. La disminución de la densidad de los nervios corneales, el aumento de la tortuosidad, el reborde y la reflexibilidad se han identificado como anomalías morfológicas de los nervios corneales en diversas enfermedades [761,763,817] (Fig. 12). La presencia

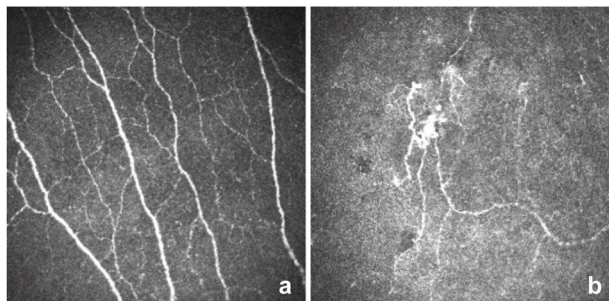


Fig. 12. Microscopía confocal *in vivo* de la córnea de (a) un ojo normal y (b) un paciente con dolor neuropático que muestra cambios típicos en la red nerviosa corneal: perlas, tortuosidad, aumento de la reflexibilidad y microneuromas. Cortesía: Dr. Pedram Hamrah.

de los microneuromas, visualizados como un agrandamiento hiperreflectante de las terminaciones nerviosas lesionadas, se cree que son un marcador del daño nervioso y de la regeneración aberrante [764,786,818]. Existe una asociación entre la disminución de la densidad nerviosa corneal y la alodinia y fotoalodinia en pacientes con dolor corneal neuropático post-LASIK [789,819]. Además, se ha informado de que la presencia de microneuromas es altamente específica del dolor corneal neuropático [789,819]. Sin embargo, el dolor corneal neuropático tras la cirugía de corrección de la visión con láser puede desarrollarse al principio de la fase postoperatoria, durante la cual el plexo nervioso corneal subepitelial central puede parecer totalmente ausente. Por lo tanto, en pacientes con dolor relacionado con la cirugía de corrección visual con láser, la ausencia de nervios corneales podría considerarse un signo precoz de dolor corneal neuropático si existe una correlación clínica adecuada. Además, el aumento de la densidad de células dendriformes en la córnea en usuarios de lentes de contacto asintomáticos [820] y en ausencia de inflamación clínica aparente en la disfunción de las glándulas de Meibomio [821] sugiere que la microscopía confocal *in vivo* puede detectar la inflamación subclínica.

El diagnóstico del dolor corneal neuropático sigue siendo un reto, debido a la falta de hallazgos objetivos en la biomicroscopía con lámpara de hendidura. Por lo tanto, la evaluación preoperatoria y postoperatoria de la función del nervio corneal mediante la respuesta a la solución salina hipertónica o la prueba de provocación con proparacaína, y la evaluación de la morfología del nervio corneal y la inflamación de la córnea mediante microscopía confocal *in vivo* son las herramientas de diagnóstico más prometedoras. Una evaluación preoperatoria detallada para identificar los factores de riesgo puede reducir el riesgo de desarrollo de esta afección en el futuro. Las estrategias de tratamiento actuales incluyen el control de la inflamación y la supresión de los mecanismos centrales del dolor.

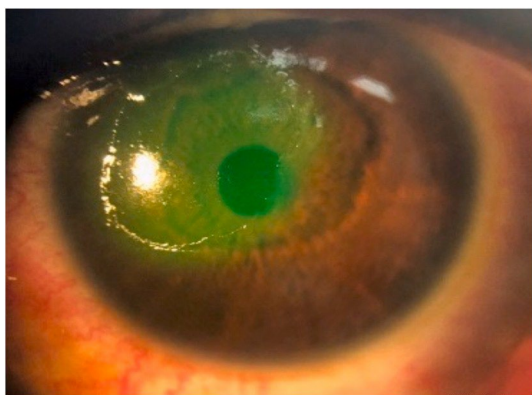


Fig. 13. Fotografía con lámpara de hendidura de una queratopatía neurotrófica de grado 2 que muestra un defecto epitelial redondo rodeado de bordes lisos y enrollados con epitelio corneal suelto. Cortesía: Dra. Maria EXS Araújo.

5.2. Queratopatía neurotrófica

Los procedimientos electivos, que provocan daños en el nervio corneal, pueden dar lugar a una queratopatía neurotrófica cuando el daño nervioso es persistente. La queratopatía neurotrófica se ha identificado como una complicación del mal uso de lentes de contacto, cirugías oculares, en particular las cirugías de corrección de la visión con láser [822,823], cirugía de cataratas [824] y glaucoma [825], o debido a la toxicidad de medicamentos electivos [792,826,827]. La queratopatía neurotrófica se caracteriza por el deterioro de los nervios corneales, lo que provoca la pérdida de sensibilidad corneal (hipoestesia o anestesia corneal) y la consiguiente epitelopatía corneal y defectos epiteliales persistentes [828] (Fig. 13). Además, la pérdida de sensibilidad corneal hace que los síntomas de malestar notificados por los pacientes sean desproporcionadamente más leves de lo esperado en función de los hallazgos clínicos objetivos en el examen con lámpara de hendidura [829]. La queratopatía neurotrófica puede ser progresiva y, si no se trata, puede causar un compromiso visual significativo, fusión del estroma y, potencialmente, perforación corneal. En particular, la queratopatía neurotrófica en fase inicial puede a menudo no diagnosticarse o diagnosticarse erróneamente [830].

La queratopatía neurotrófica está causada por el compromiso de los nervios corneales. Los nervios corneales suelen liberar neurotransmisores, neuropeptidos (por ejemplo, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina), neurotrofinas (por ejemplo, factor de crecimiento nervioso, factor neurotrófico derivado del cerebro) y factores de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento epidérmico) que son fundamentales para la diferenciación, proliferación y migración del epitelio corneal, así como para la producción de colágeno corneal [831]. Por lo tanto, el deterioro de los nervios corneales en la queratopatía neurotrófica puede alterar la homeostasis epitelial, reduciendo la capacidad de la capa epitelial corneal para cicatrizar y mantener su integridad [832].

Dado que la estimulación de los nervios sensoriales de la superficie ocular a través del ganglio trigémino y el núcleo trigémino del tronco encefálico provoca la estimulación de la glándula lagrimal a través de los nervios parasimpáticos [773], el compromiso de los nervios de la superficie ocular podría provocar un lagrimeo anormal e inducir la inestabilidad de la película lagrimal y la hiperosmolaridad [826]. Una inervación anormal provoca además una reducción de la cantidad de factores de crecimiento nervioso y epidérmico, así como de otros factores derivados de los nervios, lo que repercute en la integridad del epitelio corneal [826]. El deterioro de la integridad epitelial da lugar a una epitelopatía punteada superficial leve, moderada o grave, que puede progresar a defectos epiteliales. Además, el intercambio lagrimal natural puede verse obstaculizado, lo que da lugar a una acumulación de agentes nocivos y citoquinas pro-inflamatorias en la superficie ocular, que solo se ve exacerbada por una reducción del reflejo de parpadeo [826]. El entorno hiperosmótico puede inducir la muerte celular y un mayor nivel de metaloproteinasas de la matriz, lo que puede conducir a la afectación de la capa estromal en forma de derretimiento/perforación estromal, como se observa en las últimas fases de la enfermedad [826].

La queratopatía neurotrófica, dada su naturaleza, no suele dar lugar a síntomas de malestar en comparación con la enfermedad del ojo seco y otras enfermedades de la superficie ocular. En su lugar, los pacientes suelen referir molestias visuales debido a la mala calidad del epitelio y la película lagrimal y a una tasa de parpadeo significativamente reducida [829]. En primer lugar, debe evaluarse el historial médico del paciente y el inicio de la enfermedad actual para detectar posibles etiologías relacionadas con la queratopatía neurotrófica. El examen de los pacientes con una posible queratopatía neurotrófica debe incluir una cuidadosa examinación de la córnea y la superficie ocular mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura. La epitelopatía puntiforme superficial es frecuente en la queratopatía neurotrófica [829]. Sin embargo, la epitelopatía también es frecuente en otras enfermedades de la superficie ocular, como la enfermedad del ojo seco, la queratopatía por exposición y la queratoconjuntivitis tóxica, entre otras [833]. La tinción punteada asociada a la queratopatía neurotrófica se encuentra con mayor frecuencia en la córnea central, lo que difiere de las localizaciones inferiores o interpalpebrales asociadas a la enfermedad del ojo seco y la queratopatía por exposición. La presencia de un defecto epitelial persistente también es característico de la queratopatía neurotrófica [829]. El estroma subyacente al defecto puede estar edematoso con pliegues de Descemet acompañantes, pero la afectación estromal solo se observa en las fases tardías de la enfermedad [826]. Otros hallazgos frecuentes en la queratopatía neurotrófica incluyen una

extensión discordante de la inflamación conjuntival en relación con los hallazgos corneales, y zonas localizadas de neovascularización superficial por defectos epiteliales previos. Puede observarse atrofia del iris y cicatrices estromales, lo que podría sugerir una etiología herpética inicial [826].

El diagnóstico de una posible queratopatía neurotrófica debe confirmarse mediante una estesiometría corneal [829]. Un estesiómetro Cochet-Bonnet permite medir por separado la sensibilidad cuantitativa de las zonas corneales central, superior, inferior, nasal y temporal, lo que puede utilizarse en comparaciones durante las visitas de seguimiento. En ausencia de un estesiómetro Cochet-Bonnet, una prueba con mecha de algodón (se toca la córnea con una mecha de algodón) puede permitir una evaluación bruta de la sensibilidad corneal. Sin embargo, la evaluación solo podrá hacerse comparativamente entre ojos. La microscopía confocal *in vivo* puede confirmar la disminución de la densidad de los nervios corneales. Estas anomalías nerviosas son mucho más pronunciadas en la queratopatía neurotrófica que en la enfermedad del ojo seco u otras enfermedades de la superficie ocular. Además, la asimetría en la pérdida de nervios corneales suele ser evidente en los casos con queratopatía neurotrófica unilateral.

La clasificación de Mackie es la más utilizada para la queratopatía neurotrófica y caracteriza la enfermedad en tres estadios basados en la presentación clínica [834]. En la queratopatía neurotrófica en estadio I, los pacientes suelen mostrar tinción vital unilateral o bilateral de la córnea central o tinción punteada superficial difusa del epitelio corneal. Los signos de compromiso de la película lagrimal pueden incluir un aumento de la viscosidad del moco lagrimal, que suele manifestarse como secreción en las pestañas, y una disminución del tiempo de ruptura de la lágrima. Los pacientes con queratopatía neurotrófica también pueden presentar hiperplasia epitelial e irregularidad, lo que no suele verse en la enfermedad del ojo seco. Los pacientes que no reciben tratamiento en el estadio I suelen desarrollar neovascularización y cicatrices estromales en las zonas de tinción. También pueden observarse manchas de Gaule, que son pequeñas zonas dispersas de epitelio seco. También se han observado dellen corneales en estos pacientes en estadio inicial. La queratopatía neurotrófica en estadio II se caracteriza por un defecto epitelial corneal que no cicatriza. A veces también puede haber una reacción de la cámara anterior o un hipopión estéril, pero estos signos son poco frecuentes. La queratopatía neurotrófica en estadio III incluye defectos epiteliales persistentes con presencia de fusión estromal o perforación. El tratamiento de la queratopatía neurotrófica debe adaptarse en función del estadio y la gravedad de la enfermedad [826,835]. Los objetivos del tratamiento son promover la curación epitelial, evitar la progresión del derretimiento estromal o inducir el crecimiento del nervio corneal.

6. Profilaxis y gestión

La profilaxis y el tratamiento de cada una de las causas iatrogénicas de la enfermedad del ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular variarán en función de la causa desencadenante [3]. No obstante, existen algunas directrices generales que pueden aplicarse. Por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad del ojo seco antes de la cirugía refractiva corneal y de cataratas puede ser similar, a pesar de que la gravedad de la enfermedad del ojo seco tras ambos procedimientos es diferente [3].

6.1. Medicamentos tópicos

Una estrategia de sustracción puede resultar útil. La identificación del fármaco agresor es el primer paso, lo que puede suponer un reto, ya que los efectos secundarios pueden aparecer tarde, el paciente puede estar polifarmacéutico, la superficie ocular puede tener una morbilidad premórbida o el tratamiento no puede interrumpirse sin poner en peligro la salud. Si es posible, debe intentarse interrumpir el tratamiento o cambiar a una formulación del fármaco sin conservadores o con conservadores de baja toxicidad, ya que la toxicidad del cloruro de benzalconio depende de la dosis [18,300]. Como alternativa, los procedimientos más invasivos pueden ser opciones en los casos de polifarmacia múltiple [14,836]. En los casos de pacientes con enfermedad ocular seca asociada, deben ofrecerse opciones sin cloruro de benzalconio desde el inicio del tratamiento.

6.2. Fármacos sistémicos

El reconocimiento del agente culpable puede derivarse a menudo del conocimiento previo de los efectos secundarios de los medicamentos sistémicos en la enfermedad del ojo seco. Sin embargo, las pruebas definitivas pueden obtenerse retirando la medicación al individuo y volviéndosela a administrar. En ciertos casos en los que esto no es posible, puede ser útil una historia cronológica con respecto al momento de la primera dosis hasta el inicio de los síntomas. Puede que no sea factible suspender simplemente la medicación agresora, por lo que pueden buscarse alternativas con mecanismos de acción diferentes. Si esto no es posible, puede considerarse un ajuste de la dosis o el uso concomitante de lubricantes tópicos u otras terapias tópicas [107,837]. La reducción de los efectos secundarios sistémicos puede lograrse con un mejor diseño y formulación del fármaco (por ejemplo, aumentando la especificidad de la diana, utilizando profármacos, sistemas de liberación sostenida o permitiendo la administración localizada de altas concentraciones).

6.3. Procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos

6.3.1. Párpados y región periorbitaria

La enfermedad de los párpados previa a la intervención y la enfermedad del ojo seco deben tratarse activamente [286]. Tras una intervención oculoplástica, normalmente el primer paso en el tratamiento de la enfermedad ocular seca inducida de forma iatrogénica es la terapia médica, por ejemplo, la lubricación artificial (no conservada), la higiene de los párpados, los esteroides tópicos de baja potencia y la ciclosporina A [275,298]. En los casos más persistentes de enfermedad del ojo seco, puede considerarse la oclusión del punto lagrimal. En casos más avanzados, dispositivos innovadores como la pulsación térmica [393] y la terapia con luz pulsada intensa [402] pueden aportar beneficios adicionales, especialmente en la enfermedad evaporativa del ojo seco.

Los esteroides sistémicos intravenosos intraoperatorios pueden ayudar a acortar la respuesta inflamatoria postoperatoria [838]. La quemosis ocular puede tratarse con compresión fría, elevación de la cabeza, masajes y parches oculares [838]. Los esteroides tópicos o la fenilefrina con o sin esteroides orales también pueden ofrecer beneficios en casos prolongados [839]. El lagofthalmos y la retracción del párpado inferior pueden tratarse mediante masajes con ungüentos de esteroides, tracción del párpado y vendaje [840]. Para los casos más graves, puede ser necesaria una intervención quirúrgica, como tarsorrafia medial o lateral, reparación o reconstrucción del tendón cantal y revisión quirúrgica de la cicatriz con un injerto de piel.

6.3.2. Conjuntiva

La reconstrucción extensiva de la superficie conjuntival tras la extirpación de grandes lesiones de la superficie ocular puede poner al paciente en riesgo de padecer una enfermedad iatrogénica del ojo seco [3,4]. Además, se sabe que los adyuvantes tópicos utilizados en la extirpación de tumores (por ejemplo, mitomicina C y 5-fluorouracilo) son tóxicos para el epitelio de la superficie ocular [515,516,518-523]. Por lo tanto, la superficie ocular debe optimizarse antes de estos procedimientos quirúrgicos, ya que puede predecirse un impacto negativo en el postoperatorio temprano.

Se sabe que el procedimiento más común de la superficie ocular, la extirpación del pterigión con autoinjerto conjuntival, tiene efectos significativos en la superficie ocular [502]. La hiperosmolaridad lagrimal asociada al pterigión y la función anómala de la película lagrimal pueden mejorar tras su extirpación quirúrgica, pero se han observado aumentos de la hiperosmolaridad en casos recurrentes. Tras la cirugía de la conjuntivochalasis, puede producirse una mejoría de la enfermedad objetiva y subjetiva del ojo seco [507].

6.3.3. Córnea

El tratamiento de la enfermedad del ojo seco antes de cualquier procedimiento corneal (láser o quirúrgico) es importante para un resultado reproducible y consistente tras la cirugía [822,841,842]. Los lubricantes tópicos sin conservadores, la ciclosporina A, los ácidos grasos alfa omega dietéticos, el mantenimiento con una humedad >40-50%, tapones lagrimales e incluso las gotas oftálmicas de suero autólogo son coadyuvantes útiles [608,841]. Las infecciones concomitantes como la rosácea ocular y la enfermedad del borde del párpado asociada al Demodex pueden necesitar tratamientos específicos en forma de calentamiento y compresión del párpado, o la administración de doxiciclina o azitromicina. El tratamiento debe ser

iniciarse antes de la operación y durar al menos 6 meses desde el último procedimiento quirúrgico o con láser [588].

La enfermedad neurotrófica iatrogénica del ojo seco es muy común después de todas las formas de procedimientos refractivos corneales con láser. Normalmente, los síntomas se resolverán en la mayoría de los casos a los 6 meses del postoperatorio, pero pueden continuar durante más tiempo en algunos pacientes [822]. La cirugía de aumento suele asociarse a la reaparición de los síntomas y signos de la enfermedad del ojo seco, por lo que la superficie ocular debe tratarse activamente, con las opciones antes mencionadas, antes y después del aumento.

6.3.4. Cirugía refractiva intraocular

Es importante optimizar la superficie ocular antes de la cirugía refractiva intraocular para mejorar la precisión de la biometría ocular, además de reducir el riesgo de insatisfacción postoperatoria del paciente [718]. En el preoperatorio, los pacientes con enfermedad del borde del párpado requieren higienización del párpado, compresión tibia, antibióticos orales o tópicos y una administración antiinflamatoria [843]. En el postoperatorio, los lubricantes lagrimales artificiales pueden mejorar el tiempo de ruptura de la lágrima, la tinción corneal con fluoresceína y los síntomas de la enfermedad del ojo seco. Los moduladores inflamatorios de la superficie ocular, como la ciclosporina y el lifitegrast, pueden mejorar el tiempo de ruptura lagrimal, reducir la tinción corneal de fluoresceína, mejorar los resultados de la prueba de Schirmer y los síntomas, y reducir las aberraciones corneales [844-846].

6.3.5. Otras zonas

Las estrategias intraoperatorias para minimizar el daño de la superficie ocular incluyen la manipulación suave del tejido de la superficie ocular, la preservación de la arquitectura conjuntival tras la peritomía, el cierre seguro de la herida, el uso mínimo de cauterización térmica, la reducción del tiempo quirúrgico para evitar la exposición prolongada de la córnea, el uso de un protector de luz corneal, la instilación frecuente de solución salina equilibrada y el recubrimiento de la superficie ocular con un dispositivo viscoquirúrgico oftálmico [3,4,707,708].

Para los pacientes de glaucoma con enfermedad preexistente de la superficie ocular, debe considerarse el uso de medicación sin conservadores o láser como opciones de tratamiento de primera línea [847]. Para la cirugía de retina, se prefiere la vitrectomía pars plana de calibre pequeño 25/27 a los sistemas convencionales de 20/23g, con el fin de reducir las alteraciones de la superficie ocular y permitir una cicatrización más rápida. También se prefieren los sistemas de visión sin contacto, para reducir el daño corneal [848,849].

En el caso de los pacientes diabéticos, que corren un riesgo especial de sufrir problemas de superficie ocular en el postoperatorio, los niveles de glucosa preoperatorios deben optimizarse y mantenerse el mayor tiempo posible. Los procedimientos que comprometen la superficie ocular (por ejemplo, el desbridamiento epitelial y la exposición a antimetabolitos) deben reducirse al mínimo. El uso de rebamipida tópica, la aldosa reductasa puede aumentar la densidad de las células caliciformes y o los inhibidores de la metaloproteína de matriz pueden mejorar la tasa de cicatrización de las heridas corneales [850-852].

Para la enfermedad del ojo seco inducida por la radiación, el tratamiento tópico incluye el uso de lubricantes artificiales tópicos sin conservadores, suero autólogo e inmunomoduladores como la ciclosporina [853-855]. En los casos más graves, pueden ser necesarias lentes de contacto terapéuticas, parche o injerto de membrana amniótica y tarsorrafia quirúrgica. Se ha demostrado que la terapia previa a la radiación con eritropoyetina tiene un efecto protector sobre el epitelio corneal en ratones gracias a su efecto contra el estrés oxidativo [854]. Se ha demostrado que permite cierta recuperación de la función de la glándula lagrimal tras la radiación, pero se necesitan más estudios para validar esta hipótesis antes de utilizarla en humanos.

7. Revisión sistemática: El impacto de SMILE en la calidad de vida

7.1. Introducción

Los procedimientos quirúrgicos con láser queratorefractivo, como la queratectomía fotorrefractiva, el LASIK y el SMILE, junto con la implantación de lentes intraoculares fáquicas, se han beneficiado de continuas innovaciones en las últimas décadas [612,856,857]. Las tasas de complicaciones que amenazan la visión han disminuido y los resultados visuales han seguido mejorando

[559,560,858]. Sin embargo, las aberraciones de alto orden y las irregularidades ópticas inducidas quirúrgicamente, junto con la sequedad ocular postoperatoria y la enfermedad de la superficie ocular, se han asociado a reducciones de la calidad de visión y la calidad de vida de los pacientes [608]. Los pacientes asintomáticos que experimentan una mejora de la calidad de visión tras la cirugía refractiva suelen informar de mejoras en su calidad de vida [857].

La transección quirúrgica de los nervios corneales es un mecanismo habitual de las técnicas quirúrgicas corneales y un factor causante del ojo seco postoperatorio [3]. Como se describe en la sección 4.3.2.1.3, el SMILE es una cirugía refractiva en la que se utiliza un láser de femtosegundo para crear una pequeña incisión y delinear una lenticula refractiva dentro del estroma corneal. La lenticula se separa del resto del estroma mediante disección con espátula y luego se extrae con pinzas a través de la incisión del láser [611]. El SMILE induce menos daños en las fibras nerviosas aferentes que otras cirugías refractivas con láser [610-616,859]. Varias revisiones sistemáticas han evaluado la calidad de vida después de procedimientos quirúrgicos, pero la calidad de vida después de la SMILE no se conoce bien. Esta revisión sistemática evaluó la bibliografía relativa a la calidad de vida después de SMILE.

7.2. Métodos

La revisión fue realizada por cuatro de los autores (REH, EB, JAPG y DTA) y se redactó de acuerdo con la declaración de Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (PRISMA) [860]. El protocolo se registró prospectivamente en PROSPERO (CRD42022301818) [861].

7.2.1. Métodos de búsqueda

La estrategia de búsqueda se proporciona en el protocolo PROSPERO [861]. En resumen, se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed y Ovid Embase desde el inicio hasta el 13 de enero de 2022.

7.2.2. Criterios de admisibilidad

La población de interés fueron los pacientes adultos sometidos a cirugía refractiva. Inicialmente se iban a incluir en la revisión todos los tipos de cirugías refractivas. Sin embargo, esto se modificó para centrarse en los estudios que evaluaban el SMILE. Para ser incluidos en la revisión, los estudios debían evaluar la calidad de visión o la calidad de vida como resultado en algún momento y mediante cualquier medida.

Los estudios incluían estudios controlados aleatorizados, estudios de intervención no aleatorizados, estudios clínicos cuasialeatorizados, revisiones sistemáticas, series de casos (es decir, estudios de casos que incluían a dos o más participantes) y estudios observacionales (por ejemplo, estudios de cohortes, estudios de casos y controles). Se excluyeron los estudios que eran informes de casos y los estudios de cirugía refractiva como tratamiento terapéutico de afecciones (como la distrofia corneal, el queratocono, etc.), así como los estudios de cirugía incisional, implantes intracorneales, segmentos anulares y cirugía con fines no refractivos (por ejemplo, cirugía de cataratas).

7.2.3. Selección de estudios

Para la selección de los estudios se utilizó el programa informático de gestión de revisiones en línea (Covidence, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia). Los títulos y resúmenes de los estudios identificados por las búsquedas electrónicas fueron revisados y clasificados como potencialmente elegibles o no elegibles por dos revisores in-dependientes que estaban enmascarados a las decisiones iniciales del otro. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor. Los artículos a texto completo de los estudios potencialmente elegibles fueron obtenidos y clasificados como incluidos o excluidos por dos revisores independientes. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor, en caso necesario.

7.2.4. Extracción y gestión de datos

La extracción de datos fue realizada por dos revisores independientes y los desacuerdos se resolvieron mediante consenso con un tercer revisor. El formulario de extracción de datos se sometió a una prueba piloto antes de comenzar la extracción completa y la extracción de datos en Covidence.

Las características extraídas de los estudios fueron: tipo de estudio,

ubicación, número de participantes, detalles del registro del estudio, descripción de los participantes, tratamientos recibidos con número por grupo, características basales, fechas o duración del estudio, tipos de resultados de calidad de vida, tamaño de la muestra, métodos de análisis, cambio en la puntuación de calidad de vida o comparación en la puntuación de calidad de vida entre los brazos del estudio y aparición de eventos adversos.

7.2.5. Evaluación del riesgo de sesgo

Dependiendo del diseño del estudio, se aplicaron las siguientes herramientas de riesgo de sesgo, utilizando formularios de recogida de datos configurados en Covidence. Esto fue realizado de forma independiente por dos revisores y un tercero proporcionó las decisiones consensuadas. Se utilizaron las siguientes herramientas de riesgo de sesgo.

- Estudio clínico aleatorizado: Herramienta riesgo de sesgo 2.0 [862].
- Estudios de intervención no aleatorizados: Herramienta de riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados (ROBINS-I) [863].
- Estudios de cohortes y de casos y controles: Escala de cohortes de Newcastle Ottawa y Escala de casos y controles de Newcastle Ottawa [864].
- Estudios Pre-Post sin Grupo de Control: Herramienta de evaluación de los NIH para estudios de series de casos/antes-después [865].
- Revisiones sistemáticas: Lista de comprobación de la evaluación de múltiples revisiones sistemáticas (AMSTAR) [866].

7.2.6. Resultado primario

- (i) Calidad de vida relacionada con la salud (cualquier métrica y punto temporal)
- (ii) Calidad de vida relacionada con la visión (cualquier métrica y punto temporal)

7.2.7. Resultados secundarios

- (i) Los resultados comunicados por los pacientes estaban estrechamente relacionados con la calidad de vida. Los dominios potenciales incluían la limitación de la actividad, la movilidad, la conveniencia, las preocupaciones por la salud, los síntomas visuales, los síntomas de confort ocular como el dolor y los síntomas de sequedad ocular, los síntomas generales, el aspecto estético del párpado y la órbita, el bienestar emocional y los factores sociales y económicos en los puntos temporales previamente especificados. Se prestó especial atención a los

post-operatorios (menos de 6 semanas) y a los resultados que persistieron durante 6 semanas o más.

- (ii) Se registraron todos los resultados adversos notificados en los estudios que informaron sobre cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud o con la visión, incluidos los eventos adversos graves o los eventos adversos relacionados o no con el ensayo o la intervención estudiados.

7.2.8. Síntesis y análisis de datos

Se realizaron meta-análisis para cada uno de los resultados primarios y secundarios, para cada intervención frente a comparación, si había al menos dos estudios que informaran de los datos en un formato coherente y si se consideraba clínicamente apropiado un análisis agrupado (es decir, si las poblaciones clínicas de los estudios eran similares). Se elaboraron diagramas de bosque para mostrar los resultados de los meta-análisis. Si se incluían más de tres estudios clínicos aleatorizados en cada meta-análisis, se utilizaba un modelo de efectos aleatorios; de lo contrario, se utilizaba un modelo de efectos fijos. Si el número de estudios incluidos era insuficiente, si había incoherencias entre los resultados de los estudios o si los meta-análisis se consideraban inadecuados, se proporcionó un resumen tabular o narrativo de los principales hallazgos.

7.3. Resultados

La búsqueda electrónica arrojó 6,830 referencias, de las que se eliminaron 1,232 duplicados, lo que dejó 5,598 estudios que se examinaron en función del contenido del título y el resumen. En total, se excluyeron 4872 estudios en función de los títulos y resúmenes y 548 estudios en función de la evaluación del texto completo, lo que dio como resultado 178 estudios que cumplían los criterios de elegibilidad previamente especificados. Los estudios se excluyeron en la fase de texto completo con mayor frecuencia debido a medidas de resultado e intervenciones que no estaban en los objetivos planteados de esta revisión. La fig. 14 muestra el diagrama de flujo PRISMA con los motivos de exclusión tras la revisión del texto completo documentados.

Para poder responder a una pregunta clínica más centrada, se decidió que solo se analizarían y evaluarían para el presente análisis los artículos que evaluaban el SMILE. Tras aplicar el requisito adicional de SMILE como intervención, quedaron 23 artículos que se incluyeron y pasaron a la fase de extracción de datos [609,625,858, 867-886] (Fig. 14).

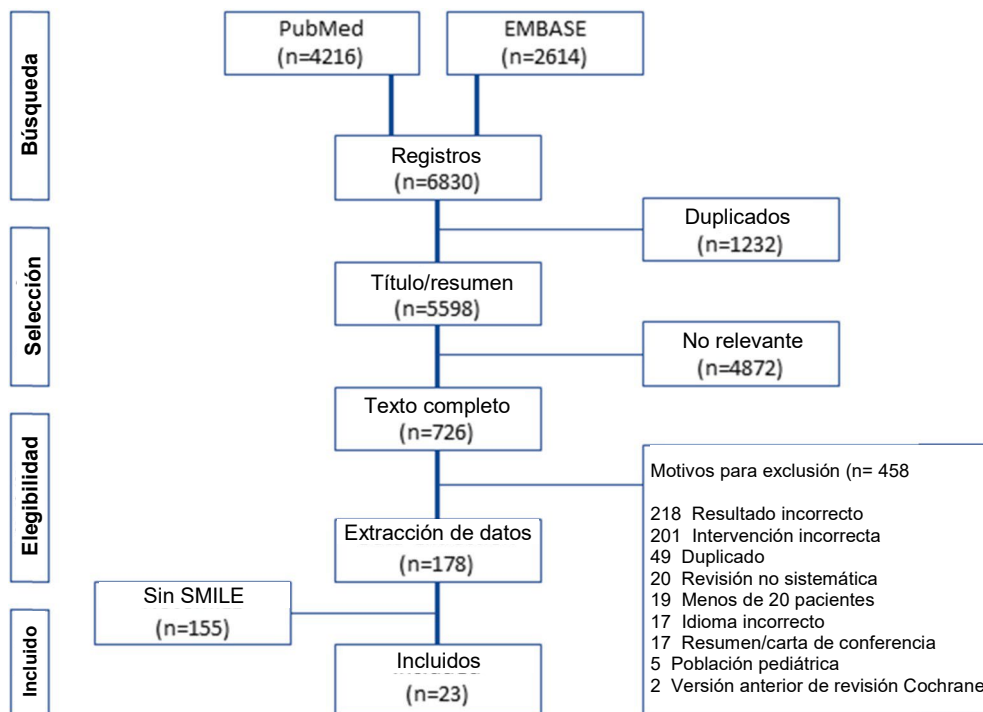


Fig. 14. Diagrama PRISMA que muestra la racionalidad de los estudios incluidos.

Cuadro 3

Características de los estudios incluidos organizadas por el diseño del estudio.

Estudio y ubicación	Intervenciones evaluadas	Seguimiento (meses)	Número total de estudios <i>Número total de participantes/ojos</i>	Tipos de estudios incluidos	Cuestionarios sobre calidad de vida/visión	Resumen de los resultados	Comentarios	
Revisión sistemática Zhang 2016, China [625]	SMILE vs. FS-LASIK	Rango: 3 - 6	Estudios: 11 Ojos: 532 SMILE; 569 FS-LASIK	Aleatorizado Estudio controlado; No aleatorizado Estudio clínico; Cohorte	Síntomas subjetivos y calidad post-operativa de la calidad de vida relacionada con la visión.	3 estudios informaron evaluación de subjetividad postoperatoria. Uno no mostró diferencias a los 3 meses. Uno informó de una queja mayor en la puntuación de FS-LASIK que en SMILE y el otro mostró que el paciente informó de que la visión relacionada con la calidad de vida se vio significativamente mejorada en el grupo FS-LASIK.	La búsqueda de revisiones no es exhaustiva; 2/3 de los estudios incluidos que informaron evaluación post-operativa también incluido en nuestra revisión.	
Estudio y ubicación	Intervenciones evaluadas	Seguimiento (meses)	Número total de Participantes <i>Número ojos por grupo</i>	Edad, media (DE)	Porcentaje masculino	Calidad de vida/ Visión Cuestionarios	Resumen de los resultados	Eventos adversos
Estudio controlado aleatorio Damgaard 2018, Singapur [869]	SMILE vs. FS-LASIK	3	Participantes: 70 Ojos: 70 SMILE; 70 FS-LASIK	28,3 (5.2) Total	36%	A medida Cuestionario ^a	A 1 mes, la borrosidad visual era menos grave en ojos tratados con FS-LASIK en comparación con SMILE, niveles similares a los 3 meses. El resto de los síntomas visuales evaluados fueron igual a la puntuación en los ojos tratados con FS-LASIK y SMILE a los 1 y 3 meses de examinación..	Ojo seco; Halos; Deslumbramiento
Estudio de intervención no aleatorizado								
Aruma 2021, China [867]	LIO SMILE frente a LIO PCP	12	Participantes: 39 Ojos: 35 SMILE; 32 LIO PCP	28.8 (4.2) SMILE; 28.6 (5.2) PCP IOL	10%	Calidad de visión	No hay diferencias en la frecuencia, gravedad o naturaleza molesta de los síntomas visuales entre los dos grupos.	Halos; deslumbramiento
Wei 2020, China [885]	LIO SMILE frente a LIO PCP	6	Participantes: 114 Ojos: 103 SMILE; 94 PCP LIO	28.7 (5.0) SMILE; 27.0 (5.3) PCP IOL	19%	Calidad de visión y Cuestionario personalizado	Los halos tuvieron una incidencia significativamente mayor, frecuencia y molestia en el grupo PCP LIO que en el grupo SMILE. Los pacientes también estaban menos angustiados por estallidos. No hay diferencia en la satisfacción o recomendación a los 6 meses entre grupos.	Halos; Deslumbramiento; Visión doble; Visión borrosa
Klokova 2019, Rusia [877]	SMILE vs. FS-LASIK	6	Participantes: 118 Ojos: 56 SMILE; 62 FS-LASIK	26.0 (3.2) SMILE; 28.1 (2.0) FS-LASIK	64%	Impacto en la calidad de vida de corrección refractiva	Cambio en la calidad de vida impacto de puntuación de corrección refractiva mayor en SMILE en comparación con el FS-LASIK aunque ambos mejoraron significativamente en comparación con los niveles preoperatorios. Cambio que alcanza su valor máximo a los 6 meses.	Halos; Deslumbramiento
Ganesh 2018, India [872]	SMILE frente a PRK	3	Participantes: 60 Ojos: 60 SMILE; 60 PRK	26.8 (4.7) SMILE; 25.8 (4.7) PRK	43%	Cuestionario personalizado ^b	Las puntuaciones medias de dolor, visión borrosa y deslumbramiento nocturno fueron significativamente superiores en el grupo PRK en comparación con el grupo SMILE El 96% de los pacientes se mostraron extremadamente satisfechos en el grupo SMILE con la calidad de visión y dijeron que recomendarían este procedimiento a sus amigos frente al 78% de los pacientes del grupo PRK.	SMILE: ninguno PRK: 4 ojos leve opacidad de la interfase, 2 ojos defecto epitelial recurrente tras la extirpación del BCL que acabó curándose.
Ganesh 2017, India [858]	SMILE vs. FS-LASIK vs. LIO PPC	12	Participantes: 90 Ojos: 30 SMILE; 30 LASIK; 30 LIO PCP	28,9 (5,2) SMILE; 27,6 (5,0) LASIK; 26,4 (2,4) PCP IOL	No informado	Cuestionario personalizado ^c	Los pacientes de SMILE y de lentes de cámara posterior informaron de una satisfacción excelente con su calidad de visión al cabo de 1 año, pero los pacientes de FS-LASIK informaron de una satisfacción baja debido a la sequedad persistente y a la necesidad de gotas lubricantes para los ojos.	En el grupo de LIO PCP, 3 ojos requirieron el cambio de lentes debido a la rotación frecuente y a la bóveda excesivamente alta. 2 ojos FS-LASIK perdieron agudeza visual debido a microarrugas. No hubo complicaciones en el grupo SMILE.

Cuadro 3 (continuación)

Ang 2015, Singapur [883]	SMILE vs. FS-LASIK	3	Participantes: 860 ojos Ojos: 172 SMILE; 688 FS-LASIK	32.0 (7.0) SMILE; 32.0 (8.0) FS-LASIK	No informado	Impacto en la calidad de vida de refracción correctiva y Calidad de visión	Visión borrosa y fluctuaciones en la visión eran peores en SMILE que en FS-LASIK en 1 mes, sin diferencias a los 3 meses. Ninguna otra diferencia entre los grupos.	Complicaciones del colgajo; Restos de interfase
Denoyer 2015, Francia [870]	SMILE vs. FS-LASIK	6	Participantes: 60 Ojos: 60 SMILE; 60 FS-LASIK	31.1 (4.7) SMILE; 32.2 (7.5) FS-LASIK	47%	Superficie ocular Índice de enfermedades Cuestionario	Calidad de la visión relacionada con la vida del paciente (Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular) fue significativa en el grupo FS-LASIK en comparación con el grupo SMILE.	Ojo seco
Li 2013, China [609]	SMILE vs. FS-LASIK	6	Participantes: 71 Ojos: 38 SMILE; 33 FS-LASIK	28.2 (7.0) SMILE; 27.3 (6.6) FS-LASIK	26%	Superficie ocular Índice de enfermedades Cuestionario	Las puntuaciones del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular en ambos grupos SMILE y FS-LASIK a 1 semana en comparación con los valores preoperatorios, pero volvió al nivel preoperatorio a 1 mes.	Ojo seco
Estudio de cohortes								
Ding 2021, China [871]	SMILE (alta miopía astigmatismo (MA)) frente a SMILE (baja miopía astigmatismo) corrección	6	Participantes: 70 Ojos: 30 MA altos; 40 Bajo MA	27.5 (5.7) Alto MA; 27.9 (4.3) Bajo MA	41%	Impacto en la calidad de vida de refracción correctiva	No hay diferencias en general en el impacto de la Calidad de vida total de la puntuación de la corrección refractiva o individuales entre grupos.	No informado
Lang 2021, China [878]	SMILE vs. Lentes	60	Participantes: 60 Ojos: 60 SMILE; 60 Lentes	22.5 SMILE; 27.0 Lentes	42%	NEI VFQ-25	Puntuación compuesta del NEI-VFQ 25 significativamente superior al grupo de control, todas las subescalas con excepción de la salud general fueron significativamente mayor en el grupo SMILE.	No informado
Siedlecki 2020, Alemania [881]	SMILE vs. ICL PCP LIO	>3 (rango 3-69)	Participantes: 40 Ojos: 40 SMILE; 40 ICL PCP LIO	32.2 (7.6) SMILE; 33.9 (6.4) ICL PCP LIO	38%	Calidad de visión	Frecuencia y gravedad de los síntomas visuales: sin diferencia. Puntuación de molestia: significativamente inferior en los pacientes con LIO ICL PCP.	SMILE: Destellos de luz; Fluctuaciones en visión; halos; deslumbramiento; visión borrosa; Imágenes dobles o múltiples LIO ICL PCP: halos; deslumbramientos; destellos de luz
Han 2020, China [874]	SMILE vs. FS-LASIK	36	Participantes: 98 Ojos: 49 SMILE; 49 FS-LASIK	29.9 (6.2) Total	-	Impacto en la calidad de vida de refracción correctiva	No hay diferencias entre los grupos en el total de impacto de la refracción en la calidad de vida puntuación de corrección o en satisfacción o recomendación entre grupos. FS-LASIK tenían más deslumbramiento y sequedad severa que SMILE.	Ojo seco; Halos; Deslumbramiento; Visión doble
Serie de casos								
Gyldenkerne 2019, Dinamarca [873]	SMILE	3	Participantes: 51 Ojos: 51	38.3 (8.6)	43%	Cuestionario personalizado ^d	La puntuación de los síntomas aumentó inmediatamente después de la cirugía, pero disminuyó hasta cerca del nivel preoperatorio a los 3 meses	Ojo seco; Deslumbramiento; Visión doble
Schmelter 2019, Alemania [880]	SMILE	24	Participantes: 394 Ojos: 394	No informado	41%	Calidad de visión	Los pacientes mayores de 40 años informan de una mayor gravedad síntomas, aquellos con mejor agudeza preoperatoria tenían la puntuación más alta de molestias. Sin asociación entre la calidad de la visión cuando son estratificados por agudeza de visión binocular o monocular. Los pacientes que perdieron una o más líneas de visión tenían más trastornos de molestias visuales que los que ganaron visión.	Ojo seco; Halos; Deslumbramiento; Pérdida de visión; Fluctuaciones en la visión
Sia 2021, Estados Unidos [886]	SMILE	3	Participantes: 37 Ojos: 74	28.3 (5.4)	78%	NEI RQL-42; satisfacción del paciente	Mejoras significativas en el trabajo de productividad y reducción de la actividad deterioro y limitación de la actividad a los 3 meses. Mejoras significativas en imágenes dobles y destellos de luz, pero no hay diferencias significativas en halos o deslumbramientos. 95% volvería a someterse al procedimiento.	Ojo seco; Halos; Deslumbramiento; Visión doble; Otros
Chiche 2018, Francia [868]	SMILE vs. FS-LASIK	1	Participantes: 46 Ojos: 23 SMILE; 22 FS-LASIK	30.1 (4.6) SMILE; 30.6 (7.9) FS-LASIK	60%	Calidad de visión	Los pacientes de SMILE informaron estadísticamente más síntomas visuales específicamente problemas enfoque, halos y niebla a la semana, pero no hay diferencia entre grupos a 1 mes y ninguna diferencia en la satisfacción general en el periodo.	Halos; Deslumbramiento

(continúa en la página siguiente)

Cuadro 3
(continuación)

SMILE vs. Lentes	46	Participantes: 73 Ojos: 19 SMILE; 54 Lentes	29,0 (7,2) Total	41%	Impacto de la corrección refractiva en la calidad de vida	No
Qiu 2016, China [879]	3	Participantes: 97 Ojos: 193	22,6 (5,1)	39%	Cuestionario personalizado ^f En comparación con los datos preoperatorios, los síntomas de sequedad, fotofobia y sensación de cuerpo extraño aumentaron significativamente a la semana, sin embargo, todos ellos disminuyeron a los 3 meses. A los 3 meses, 6 pacientes presentaban puntuaciones que indicaban insatisfacción.	Ojo seco
Ivarsen 2014, Dinamarca [876]	3	Participantes: 922 Ojos: 1800	38,0 (8,0)	41%	Cuestionario personalizado ^f Calidad de vida	Ojo seco; Halos; Deslumbramiento;
Siedlecki 2020 Alemania [882]	24	Participantes:	32,4 (7,7)			Halos; Deslumbramiento
Ang 2016, Singapur [883]	3	Participantes: 50 Ojos: 20 Bajo; 30	29,0 (5,0) Total	52%	Impacto de la corrección refractiva en la calidad de vida, y el deslumbramiento, que también se percibieron como las alteraciones visuales más comunes en los pacientes.	Halos; Deslumbramiento; Destellos de luz

Abreviaturas: SMILE: Small Incision Lenticule Extraction, LASIK: Laser Assisted In-Situ Keratomileusis, FS: Femtosecond-assisted, PCP: Posterior chamber phakic, IOL: Intraocular Lens, PRK: Photorefractive keratotomy, ICL: Implantable Collamer Lens, Qov: The Quality of Vision questionnaire, OSDI: Índice de enfermedad de la superficie ocular, NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25, NEI RQL-42: Instrumento de calidad de vida de los defectos refractivos del Instituto Nacional del Ojo, QIRC: Cuestionario sobre el impacto de la corrección refractiva en la calidad de vida.

Notas: Estudios organizados por diseño del estudio y ordenados en orden descendente de calidad/riesgo de sesgo (consultar la Cuadro 2), seguidos de forma cronológica inversa y alfabéticamente. **a** - El cuestionario incluía sensibilidad a la luz, molestias oculares, sequedad ocular, lagrimeo excesivo, sensación de arena, deslumbramiento, halos, visión borrosa y fluctuaciones de la visión. También se registraron la gravedad del dolor de cabeza y los problemas de conducción nocturna. **b** - Se administró un cuestionario subjetivo que evaluaba los síntomas de dolor postoperatorio, visión borrosa y deslumbramiento nocturno; se pidió a los pacientes que calificaran estos síntomas en una escala de 0 a 10, indicando los valores más altos un peor resultado. **c** - Se registraron los síntomas y la satisfacción - no se proporcionaron detalles. **d** - Se pidió a los pacientes que calificaran sus síntomas oculares de 0 a 3 de la siguiente manera: 0 (ningún síntoma), 1 (síntomas leves), 2 (síntomas moderados) y 3 (síntomas graves). Los síntomas enumerados eran deslumbramiento, destellos de luz, visión nublada, visión borrosa y visión doble; se enumeraba una categoría "otros" para los casos en los que el paciente percibía otro problema. También se registró la presencia de problemas de visión nocturna (sí/no). **e** - Cuestionario que evaluaba 3 síntomas sequedad, sensación de cuerpo extraño y fotofobia. **f** - La satisfacción del paciente se evaluó en un cuestionario con una puntuación de 0 a 10, siendo 10 la satisfacción máxima.

7.3.1. Características de los estudios incluidos

Los 23 estudios incluidos [609,625,858,867-886] se publicaron entre 2013 y 2022 y sus características se muestran en la **cuadro 3**. Los estudios están ordenados por (i) riesgo de sesgo, (ii) cronología inversa y (iii) alfabéticamente dentro de sus tipos de estudio, de modo que las publicaciones de mejor calidad y más recientes se presentan en primer lugar.

La duración del seguimiento osciló entre uno y 60 meses. La mayoría de los estudios eran series de casos (9/23) o estudios comparativos de cohortes (12/23). Solo se identificaron un estudio clínico aleatorizado [869] y una revisión sistemática [625]. El tamaño de la muestra de los estudios incluidos osciló entre 37 y 922 participantes, y la revisión sistemática incluyó 11 estudios y un total de 1101 ojos [625]. Se incluyeron varones y mujeres en todos los estudios, y los varones constituían entre el 10 y el 78% de los participantes entre los estudios incluidos. Los estudios se realizaron en todo el mundo, pero la mayoría se llevaron a cabo en Asia (13/23), incluidos China, Singapur y la India, seguidos de Europa (8/23), incluidos Francia, Alemania, Dinamarca y Rusia. Quince estudios (65%) se centraron únicamente en pacientes con miopía y el resto consideraron a aquellos con astigmatismo miópico o miopía.

Las medidas más utilizadas para cuantificar la calidad de vida en todos los estudios fueron la calidad de visión (7/23) y el cuestionario sobre el impacto de la corrección refractiva en la calidad de vida (6/23). Siete estudios elaboraron su propio cuestionario personalizado, que en la mayoría de los casos incluía preguntas sobre la experiencia subjetiva de los síntomas y la satisfacción con el tratamiento. Ninguno de los estudios utilizó un instrumento de calidad de vida relacionada con la salud.

A pesar de que varios estudios utilizaron el mismo cuestionario de calidad de vida, los diseños de los estudios y las comparaciones eran demasiado heterogéneos desde el punto de vista clínico y metódico para permitir un meta-análisis. Por lo tanto, los estudios se resumen cualitativamente en orden cronológico, agrupados por tipos de intervención y de comparador.

7.3.2. Riesgo de sesgo

Todos los estudios se evaluaron mediante una herramienta de riesgo de sesgo adecuada al tipo de estudio. Se consideró que la mayoría de los estudios presentaban un riesgo de sesgo alto o grave. La causa principal de esta determinación fue que el resultado de interés, la calidad de vida, es subjetivo y requiere enmascarar al evaluador del resultado para obtener un juicio justo e imparcial. En consecuencia, la mayoría de los estudios no estaban enmascarados, los participantes sabían qué intervención habían recibido y también eran sus propios evaluadores de resultados para su calidad de vida percibida. Las tablas 4a-4e presentan los juicios de riesgo de sesgo de todos los estudios.

7.3.3. SMILE en la miopía: calidad de vida y eventos adversos

Diez estudios publicados entre 2014 y 2021 evaluaron el SMILE en la miopía y sus características se muestran en la **cuadro 3** [871,873,875, 876,878-880,882,884,886]. En 2014, un estudio [876] informó de que 9 de 1036 ojos (0,87%) tenían puntuaciones de satisfacción de 5 o menos (rango, 1-10), lo que indica que un pequeño número de pacientes estaban insatisfechos con SMILE en un seguimiento de 3 meses. Los eventos adversos observados en 1800 ojos operados fueron bruma de grado 0,5 a 1 (127 ojos; 7,05%), sequedad ocular (75 ojos; 4,2%), islas epiteliales en la incisión (10 ojos; 0,55%), imágenes fantasma monoculares (6 ojos; 0,33%), fibra en la interfase (6 ojos; 0,33%), infiltrados/queratitis (5 ojos; 0,28%) e inflamación de la interfase (4 ojos; 0,22%).

En 2016, un estudio [884] no encontró diferencias en las puntuaciones postoperatorias de calidad de vida entre los grupos de miopía baja y moderada-alta tratados con SMILE. En este estudio, la mayoría de los pacientes presentaban síntomas visuales mínimos o inexistentes a los 3 meses; los eventos adversos observados fueron informes de halos, deslumbramientos y destellos de luz. Los pacientes de SMILE mostraron una puntuación total de calidad de vida significativamente mayor, una función visual más alta, más comodidad y una puntuación de bienestar más alta que en comparación con la corrección con lentes en un seguimiento de 46 meses [883]. No se notificaron efectos adversos en ninguno de los 19 pacientes que se sometieron a SMILE. Una evaluación de los síntomas oculares subjetivos (sequedad, fotofobia y sensación de cuerpo extraño) en 193 ojos de 97 pacientes consecutivos que se sometieron a SMILE utilizó un cuestionario específico de ojo seco [879]. En comparación con los datos preoperatorios, la sequedad

Los síntomas oculares aumentaron significativamente a la semana de la intervención en el 56% de los pacientes [879]. Sin embargo, todos estos síntomas volvieron a niveles cercanos a los preoperatorios a los 3 meses. No se observaron complicaciones que pusieran en peligro la visión.

En un estudio de 2019, los pacientes mayores de 40 años percibían los síntomas visuales con mayor gravedad que los más jóvenes, y los que tenían mejor agudeza preoperatoria presentaban las puntuaciones más molestas [880]. Se utilizó un cuestionario de calidad de la visión, que puntuaba 10 síntomas en cada una de las tres escalas (frecuencia, gravedad y molestia). No se encontró ninguna asociación entre la calidad de la visión cuando se estratificaron los resultados por agudeza visual binocular o monocular. Los pacientes que perdieron una o más líneas de visión lejana no corregida se sintieron más molestos por las alteraciones visuales que los que ganaron visión. Las alteraciones visuales más frecuentes y más graves fueron el deslumbramiento (129/197 pacientes; 65.5%) y la fluctuación de la visión (144/197 pacientes; 73.1%). Hallazgos similares se confirmaron en otras dos publicaciones del mismo grupo [882]. Otro estudio [873] descubrió que las puntuaciones de los síntomas visuales aumentaban inmediatamente después de la cirugía SMILE realizada en 51 ojos de 51 pacientes, pero disminuían hasta niveles cercanos a los preoperatorios a los 3 meses. Los mismos autores describieron un 19,0% de deslumbramientos (10 pacientes), un 52,9% de destellos de luz (27 pacientes), el 3,9% informó de visión borrosa (2 pacientes), el 5,9% de problemas para ver por la noche (3 pacientes) y el 2,0% de visión doble (1 paciente) [873].

Un informe de 2021 [886] aplicó el instrumento de calidad de vida para defectos refractivos del Instituto Nacional del Ojo (NEI-RQL-42) y cuestionarios de satisfacción en 37 pacientes (74 ojos) sometidos a cirugía SMILE. Los pacientes informaron de mejoras significativas en la productividad laboral y reducciones en el deterioro de la actividad y la limitación de la actividad a los 3 meses. También observaron mejoras significativas en las imágenes dobles y los estallidos estelares, pero ninguna diferencia significativa en los halos o los deslumbramientos. La mayoría (95%) afirmó que volvería a someterse al procedimiento. Los eventos adversos notificados fueron síntomas de ojo seco (5 pacientes), halos, deslumbramiento y visión doble. Un estudio de cohortes de 2021 comparó los resultados de calidad de vida entre el tratamiento SMILE y el uso de lentes en 30 pacientes (60 ojos). La puntuación compuesta del Cuestionario de Función Visual NEI 25 reveló que todas las subescalas, a excepción de la salud general, eran significativamente superiores en el grupo de SMILE. No se notificaron eventos adversos. En el mismo año, se compararon las evaluaciones de la calidad visual de la cirugía SMILE para la corrección del astigmatismo miópico alto (30 ojos de 30 pacientes) frente al bajo (40 ojos de 40 pacientes) [871]. No hubo diferencias en la puntuación total global del Cuestionario sobre el impacto de la corrección refractiva ni en los ítems individuales entre los grupos, y no se hallaron eventos adversos.

7.3.4. SMILE frente a LASIK frente a queratectomía fotorrefractiva: calidad de vida y eventos adversos

Nueve estudios realizados entre 2013 y 2020 compararon el SMILE con otros procedimientos refractivos corneales. En un estudio comparativo de cohortes publicado en 2013, se compararon SMILE y FS-LASIK en 71 ojos de 71 pacientes mediante el cuestionario Índice de enfermedad de la superficie ocular durante un periodo de seguimiento de 6 meses [609]. Las puntuaciones del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular tanto en el grupo SMILE como en el FS-LASIK aumentaron después de 1 semana en comparación con los valores preoperatorios, pero ambos resultados volvieron a los niveles iniciales 1 mes después de la intervención. También se observaron síntomas de ojo seco como sequedad, ardor, sensación de cuerpo extraño, dolor, fotofobia y fluctuación visual, pero los autores no aportaron datos al respecto. Un estudio transversal comparó los resultados de calidad de vida y satisfacción en 98 pacientes tratados con SMILE (49 pacientes) o FS-LASIK (49 pacientes), con un seguimiento de 36 meses [874]. Los resultados de calidad de vida se evaluaron mediante el Cuestionario de Impacto de la Corrección Refractiva. No hubo diferencias en la puntuación total del Cuestionario de Impacto de la Corrección Refractiva,

satisfacción o grado de recomendación de la cirugía. Los efectos adversos notificados fueron deslumbramiento diurno y nocturno, neblina, halos, claridad diurna y nocturna, reducción de la agudeza visual, síntomas de sequedad ocular, sensación de arenilla, fluctuación visual y visión doble. En comparación con el grupo SMILE, el grupo FS-LASIK presentó más deslumbramiento y sequedad.

En 2015 se publicó un estudio de cohortes prospectivo y consecutivo [883], en el que se evaluaron 860 ojos durante 3 meses después de las intervenciones con SMILE (172 ojos) y FS-LASIK (688 ojos). Los resultados de calidad de vida se evaluaron mediante el Cuestionario de Impacto de la Corrección Refractiva y cuestionarios de calidad de visión. El desenfoque y las fluctuaciones de la visión fueron peores con el tratamiento SMILE que con el FS-LASIK al mes de postoperatorio, pero no hubo diferencias entre los grupos a los 3 meses de seguimiento. En cuanto a los efectos adversos, el estudio describió un perfil de seguridad similar en ambos grupos, sin complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias importantes que afectaran a los resultados visuales. En el grupo FS-LASIK, hubo 1 ojo (0,38%) al que se le retiraron restos de la interfase al día siguiente del postoperatorio. En el grupo SMILE, hubo 2 (0,23%) casos de pérdida de succión intraoperatoria. El mismo grupo publicó un estudio aleatorizado y prospectivo que comparaba SMILE y FS-LASIK en 70 pacientes [869]. Los resultados relativos a la calidad de vida se evaluaron mediante un cuestionario personalizado a los 1 y 3 meses de seguimiento. A 1 mes, los pacientes experimentaron más desenfoque después de SMILE que de FS-LASIK. En cambio, todos los demás síntomas visuales (sensibilidad a la luz, molestias oculares, sequedad ocular, lagrimeo excesivo, sensación de arenilla, deslumbramiento, halos y fluctuación de la visión) fueron similares en el mismo punto temporal de seguimiento. No se observaron diferencias en ninguno de los síntomas visuales entre SMILE y FS-LASIK al cabo de 3 meses.

En un estudio comparativo de cohortes entre SMILE y FS-LASIK en el que participaron 60 pacientes (120 ojos) [870], se administró el cuestionario del índice de enfermedad de la superficie ocular al mes y a los 6 meses del postoperatorio. Un mes después de la intervención, se registró una tasa elevada de síntomas de ojo seco en ambos grupos, pero sin diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, a los 6 meses de seguimiento, las puntuaciones del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular fueron significativamente inferiores en el grupo FS-LASIK en comparación con el grupo SMILE.

Se ha publicado una revisión sistemática que compara SMILE con FS-LASIK en 1101 ojos [625]. En la evaluación final se incluyeron tres estudios que informaron de los resultados subjetivos postoperatorios [616,621,870]. Un estudio no encontró diferencias entre los grupos después de 3 meses [616]. Otro estudio informó de una mayor puntuación de quejas con FS-LASIK que con SMILE, siendo las principales quejas el enrojecimiento, el dolor, el lagrimeo y la sensación de pinchazo [870]. El tercer estudio mostró que la calidad de vida relacionada con la visión comunicada por el paciente se vio significativamente afectada en el grupo de FS-LASIK, pero no en el de SMILE [621]. Solo un estudio informó de efectos adversos, y el único descrito fueron los síntomas de ojo seco, que fueron mejores en el grupo SMILE en comparación con el grupo FS-LASIK [870].

En 2018 se publicó una serie de casos que comparaba SMILE y FS-LASIK en 46 ojos de 23 pacientes [868]. La evaluación de la calidad de vida se realizó mediante el cuestionario de calidad de visión 1 día, 7 días y 1 mes después de la intervención. El cuestionario incluía 10 síntomas (deslumbramiento, halos, destellos, visión borrosa, distorsión, imágenes múltiples, fluctuaciones de la visión, dificultades para enfocar y para juzgar la distancia). Se añadió una pregunta suplementaria sobre la satisfacción general del paciente, cuya puntuación oscilaba entre 0 (insatisfecho) y 5 (muy satisfecho). En comparación con los tratados con FS-LASIK, los participantes tratados con SMILE informaron de un número significativamente mayor de síntomas visuales a la semana, en concreto problemas de enfoque, halos y niebla. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos al mes de seguimiento y no hubo diferencias en la satisfacción general en ningún momento.

Cuadro 4

Calidad de los estudios y evaluación del riesgo de sesgo: (a) revisiones sistemáticas (b) estudios controlados aleatorizados (c) intervenciones no aleatorizadas (d) estudios de cohortes (e) series de casos.

Cuadro 4a. Evaluación AMSTAR ^a para las revisiones sistemáticas incluidas

Estudio	Las preguntas de investigación y los criterios de elegibilidad incluyen paciente/problema, intervención, comparación y componentes de los resultados	Declaración explícita de que los métodos pre-especificados	Explicación de la elección del diseño o diseños de estudio para su inclusión	Estrategia exhaustiva de búsqueda bibliográfica	Selección de estudios realizada por duplicado	Extracción de datos realizada por duplicado	Lista de estudios excluidos proporcionada y justificada	Los estudios incluidos se describen con el detalle adecuado
Zhang 2016 [625]	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
En general	Técnica satisfactoria para evaluar	Fuentes declaradas	Métodos apropiados	Impacto potencial evaluado	Contabilizado el riesgo de sesgo del individuo	Proporcionado satisfactoriamente explicación de	Investigación adecuada de sesgo de publicación y	Informó de cualquier posible
Calidad/ Puntuación del riesgo de sesgo	riesgo de sesgo de los estudios incluidos Sí	de financiación para estudios incluidos No	para estadísticas combinación de resultados Sí	del riesgo de sesgo en los resultados de meta-análisis Sí	estudios al discutir los resultados de la revisión Sí	heterogeneidad de los resultados Sí	de sesgo de publicación y impacto potencial en los resultados Sí	conflictos de intereses incluida la financiación recibida Sí
Alta calidad								

Cuadro 4b. Evaluación del riesgo de sesgo 2.0 para los estudios controlados aleatorios incluidos

Estudio; Calidad global/Riesgo de Puntuación de sesgo	Riesgo de sesgo derivado de la proceso de aleatorización	Riesgo de sesgo por desviaciones de lo previsto intervenciones	Riesgo de sesgo por falta de datos de resultados	Riesgo de sesgo en la medición del resultado	Riesgo de sesgo en la selección del resultado comunicado
Damgaard 2018 [869]; Alto Riesgo de parcialidad	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Alta

Cuadro 4c. ROBINS-I ^b evaluación de los estudios no aleatorios de intervenciones incluidos

Estudio; Calidad general/ Puntuación del riesgo de sesgo	Riesgo de sesgo debido a factores de confusión	Riesgo de sesgo en la selección de participantes en el estudio	Riesgo de sesgo en la clasificación de intervenciones	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas	Riesgo de sesgo debido a datos que faltan	Riesgo de sesgo debido a medición de los resultados	Riesgo de sesgo en la selección de el resultado comunicado
Aruma 2021 [867]; Riesgo grave de sesgo	Riesgo moderado de sesgo	Riesgo crítico de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Riesgo grave de sesgo	Riesgo grave de sesgo
Wei 2020 [885]; Riesgo grave de sesgo	Riesgo moderado de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Grave riesgo de sesgo	Moderado riesgo de sesgo
Klokova 2019 [877]; Riesgo de sesgo moderado Riesgo de sesgo grave	Riesgo de sesgo moderado Riesgo de sesgo grave	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	riesgo de sesgo Grave riesgo	Moderado riesgo de sesgo
Ganesh 2018 [872]; Riesgo grave de sesgo	Riesgo moderado de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	de sesgo	Moderado riesgo de sesgo
Ganesh 2017 [858]; Riesgo de sesgo moderado Riesgo de sesgo grave	Riesgo de sesgo moderado Riesgo de sesgo grave	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Grave riesgo de sesgo Grave	Moderado riesgo de sesgo
Ang 2015 [883]; Riesgo de sesgo moderado Riesgo de sesgo grave	Riesgo de sesgo moderado Riesgo de sesgo grave	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	riesgo de sesgo Grave riesgo	Moderado riesgo de sesgo
Denoyer 2015 [870]; Riesgo de sesgo moderado Riesgo de sesgo grave	Riesgo de sesgo moderado Riesgo de sesgo grave	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	de sesgo	Moderado riesgo de sesgo
Lí 2013 [609]; Grave	Riesgo moderado de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo	Riesgo grave de sesgo	Riesgo moderado de sesgo

Cuadro 4d. Evaluación de la escala de cohortes de Newcastle-Ottawa para los estudios de cohortes incluidos

Estudio; Global Puntuación de calidad o riesgo de sesgo	Representante de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Determinación de la exposición	Resultado no presentes al inicio del estudio	Cohortes comparables en diseño o análisis	Determinación del resultado	Seguimiento suficiente para la aparición de resultados	Pérdida de seguimiento
Ding 2021 [871]; 7 - Alta calidad	Algo representativo de la cohorte media en la comunidad	Extraído del mismo comunidad como la cohorte expuesta	Registro seguro (por ejemplo registros quirúrgicos)	Sí	Controles del estudio para cualquier factor adicional	Informe autónomo	Sí	Seguimiento completo: todos los temas contabilizado
Lang 2021 [878]; 5 - Alto riesgo de sesgo	No hay descripción de la derivación del cohorte (cómo se seleccionaron los participantes de todas las cirugías)	Extraído del mismo comunidad como la cohorte expuesta	Registro seguro (por ejemplo registros quirúrgicos)	Sí	Grado inadecuado de control	Informe autónomo	Sí	Seguimiento completo: todos los temas contabilizado

(continúa en la página siguiente)

Cuadro 4 (continuación)

Cuadro 4d. Evaluación de la escala de cohortes de Newcastle-Ottawa para los estudios de cohortes incluidos

Estudio; Calidad global o Riesgo de Puntuación de sesgo	Representante de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Determinación de la exposición	Resultado no presente al inicio de estudio	Cohortes comparables en diseño o análisis	Determinación del resultado	Seguimiento suficiente de los resultados ocurrencia	Pérdida de seguimiento
Siedlecki 2020 [881]; 6 - Alto riesgo de sesgo	No hay descripción de la derivación del cohorte (cómo se seleccionaron los participantes de todas las cirugías)	Extraído del mismo comunidad como cohorte expuesta	Registro seguro (por ejemplo registros quirúrgicos)	Sí	Controles del estudio para cualquier factores adicionales	Informe autónomo	Sí	Seguimiento completo: todos los sujetos contabilizados
Han 2020 [874]; 6 - Alto riesgo de sesgo	Algo representativo del cohorte media en la comunidad	Extraído del mismo comunidad como la cohorte expuesta	Registro seguro (por ejemplo registros quirúrgicos)	Sí	Controles de estudio para confusión (propensión coincidencia de puntuaciones)	Informe autónomo	Sí	Poco claro

Cuadro 4e. Evaluación de los Institutos Nacionales de Salud para las series de casos incluidas

Estudio; Global Calidad o riesgo de sesgo Puntuación	Estudiar pregunta o objetivo claramente declaró	Elegibilidad o criterios de selección preestablecido y claramente descrito	Muestra del estudio representante de los que serían elegibles en el objetivo población	Todos los elegibles participantes cumplimiento de los criterios inscrito	Tamaño de la muestra suficiente para proporcionar confianza en conclusiones	Intervención claramente descrito y de forma coherente entregado a través de estudio	Medidas de resultado claramente definidos, válidos, fiables y sistemáticamente evaluados a través de estudio	Resultado evaluadores enmascarados a la exposición o intervenciones	Pérdida a siga- hasta un 20% o menos	Cambie de línea de base (pre/post) evaluado	Resultados medido varias veces antes y después intervención
Gyldenkerne 2019 [873]; Bien	Sí	Sí	Sí	Poco claro	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
Schmelter 2019 [880]; Bueno	Sí	Poco claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
Sia 2021 [886]; Fera	Sí	Sí	No	Poco claro	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
Chiche 2018 [868]; Fera	Sí	Sí	Sí	Poco claro	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
Han 2016 [875]; Fera	Sí	Sí	Sí	claro	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No
Qiu 2016 [879]; Fera	Sí	Sí	Sí	Poco claro	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No
Ivarsen 2014 [876]; Fera	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No
Siedlecki 2020 [882]; Pobre	S	No	Poco claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
Ang 2016 [884]; Pobre	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No

^a AMSTAR: Evaluación de múltiples revisiones sistemáticas.

^b ROBINS-I: Riesgo de sesgo en estudios no aleatorios de intervenciones.

^c El último punto de la evaluación del NIH, relativo a las intervenciones agrupadas, se omite porque no es aplicable, ya que todas las intervenciones son individuales.

En 2019 se publicó un estudio de cohortes en el que se compararon 56 pacientes tratados con SMILE y 62 con FS-LASIK [877]. La calidad de vida se evaluó mediante el Cuestionario de Impacto de la Corrección Refractiva antes de la operación y a los 1, 3 y 6 meses del postoperatorio. Los indicadores globales de calidad de vida superaron significativamente los valores preoperatorios 1 mes después tanto de FS-LASIK como de SMILE. Los valores máximos se observaron al final del periodo de seguimiento (6 meses). El grupo SMILE presentó un cambio más significativo en las puntuaciones del impacto de la corrección refractiva en la calidad de vida que el grupo FS-LASIK. No se observaron complicaciones ni eventos adversos en ningún paciente durante el seguimiento.

En 2018 se realizó un estudio comparativo de cohortes en el que se compararon el SMILE y la queratectomía fotorrefractiva en 60 pacientes (120 ojos) [872]. Se administró un cuestionario subjetivo en una escala de 10 puntos que evaluaba los síntomas postoperatorios a los 3 meses del postoperatorio. Las puntuaciones medias de dolor ocular (queratectomía fotorrefractiva 6.25 frente a SMILE 0.5), visión borrosa (queratectomía fotorrefractiva 4.5 frente a SMILE 2.8) y deslumbramiento nocturno (queratectomía fotorrefractiva 4.8 frente a SMILE 2.5) fueron significativamente superiores en el grupo de queratectomía fotorrefractiva en comparación con el grupo de SMILE. En el grupo SMILE, el 96% de los pacientes estaban extremadamente satisfechos con su calidad de visión e indicaron que recomendarían el procedimiento a sus amigos. En cambio, en el grupo de queratectomía fotorrefractiva, solo el 78% de los pacientes respondieron así. No se registraron complicaciones en el grupo SMILE, pero en el grupo de queratectomía fotorrefractiva, 4 ojos presentaron una leve neblina subepitelial y 2 ojos experimentaron un defecto epitelial recurrente tras la retirada de la lente de contacto vendada, que acabó curándose.

7.3.5. Implantación de lentes intraoculares fásicas SMILE frente a lentes intraoculares fásicas de cámara posterior: calidad de vida y eventos adversos

Cuatro estudios realizados entre 2017 y 2021 compararon el SMILE con la implantación de lentes intraoculares fásicas de cámara posterior. Un estudio de cohortes de 2017 [858] comparó SMILE, FS-LASIK y la implantación de lentes intraoculares fásicas de cámara posterior. En total, se analizaron 90 ojos de 90 pacientes y se aplicó un cuestionario personalizado a lo largo de un seguimiento de 12 meses. Tanto el grupo de SMILE como el de lentes intraoculares fásicas de cámara posterior informaron de una satisfacción excelente con su calidad de visión al cabo de 1 año, mientras que el grupo de LASIK informó de una satisfacción baja debido a la sequedad ocular persistente y, por tanto, a la necesidad de gotas oftálmicas lubricantes. En cuanto a los efectos adversos, hubo 3 ojos del grupo de lentes intraoculares fásicas de cámara posterior que requirieron el cambio de lentes debido a la rotación frecuente y a la bóveda excesivamente alta. Además, 2 ojos tratados con FS-LASIK perdieron agudeza visual a distancia corregida debido a microarrugas corneales. No se describieron complicaciones en el grupo SMILE.

Un estudio publicado en 2020 [881] no encontró diferencias entre la frecuencia y la gravedad de los síntomas visuales entre 40 ojos (20 pacientes) tratados con SMILE y 40 ojos (20 pacientes) con implantación de lente intraocular fásica de cámara posterior. Aun así, la puntuación de molestias del cuestionario de calidad de visión fue significativamente inferior en los pacientes con lente intraocular fásica de cámara posterior. En cuanto a los efectos adversos, el 20% del grupo SMILE perdió una línea en la agudeza visual a distancia corregida, mientras que ningún ojo perdió agudeza visual a distancia corregida en el grupo de lentes intraoculares fásicas de cámara posterior. Las principales quejas en el grupo SMILE fueron fluctuaciones de la visión (80% de los participantes), estallido de estrellas (65%), deslumbramiento (50%), dificultad para enfocar (40%) y halos (35%), visión borrosa e imágenes dobles o múltiples. Las quejas más frecuentes en el grupo de lentes intraoculares fásicas de cámara posterior fueron halos (80%), deslumbramiento (60%), fluctuaciones de la visión (60%), dificultad para enfocar (55%) y explosión estelar (30%) [881].

Los datos postoperatorios a los seis meses de un estudio en el que se comparó un grupo de lentes intraoculares fásicas de cámara posterior (94 ojos, 57 pacientes) y un grupo SMILE (103 ojos, 57 pacientes), revelaron que la lente de cámara posterior

El grupo de lentes intraoculares fásicas tuvo una incidencia significativamente mayor de la gravedad del halo y de la molestia, y los pacientes de SMILE se sintieron menos angustiados por la estela [885]. Además, no hubo diferencias en la satisfacción o recomendación de los pacientes entre los grupos al cabo de 6 meses. Las quejas visuales más frecuentes en el grupo de lentes intraoculares fásicas de cámara posterior fueron los halos (93.5% de los participantes), el deslumbramiento (65.2%) y la visión borrosa (44.6%). En el grupo SMILE, los síntomas más frecuentes fueron visión borrosa (56.3%), deslumbramiento (54.4%) y halos (54.4%). El mismo grupo de investigación [867] informó de que a 1 año, las quejas de visión más comunes fueron los halos tras la implantación de lentes intraoculares fásicas de cámara posterior (32 ojos, 20 pacientes), y los destellos de luz y la visión borrosa tras el tratamiento SMILE (35 ojos, 19 pacientes). Otras quejas registradas fueron deslumbramiento, visión borrosa, distorsión, imágenes múltiples, fluctuación visual, dificultad para enfocar y dificultad con la percepción de la profundidad. Se informó de que no había diferencias en la frecuencia, gravedad o molestia de los síntomas visuales entre los grupos.

7.3.6. Análisis global del impacto de SMILE en la calidad de vida

Las pruebas de una mejora de la calidad de vida relacionada con la visión gracias al SMILE en relación con el LASIK u otro comparador (por ejemplo, la implantación de lentes intraoculares fásicas de cámara posterior, la queratectomía fotorrefractiva y los lentes) no fueron uniformes, pero la mayoría de los estudios hallaron que cualquier diferencia entre el SMILE y otros tratamientos había desaparecido a los 3-6 meses.

No existía un patrón definido en cuanto a la dirección del efecto o los hallazgos en función de la calidad o el riesgo de sesgo de los estudios. Por ejemplo, de los estudios que evaluaron la eficacia clínica de SMILE frente a FS-LASIK para corregir la miopía, tres estudios evaluaron la calidad de vida, y uno no encontró diferencias, otro encontró una puntuación de quejas más alta en LASIK que en SMILE y otro encontró una calidad de vida deteriorada en el grupo LASIK.

7.4. Discusión y conclusión de la revisión sistemática

Esta revisión sistemática que evalúa la calidad de vida tras SMILE identificó y resumió los resultados de 23 artículos relevantes, publicados entre 2013 y 2022. El índice de satisfacción general parecía ser alto, y la mayoría de los pacientes elegirían someterse de nuevo al procedimiento [886]. Aunque la revisión a c t u a l encontró una mejora de la calidad de vida en algunos artículos sobre SMILE, muchos otros informaron de una tasa moderadamente alta de eventos adversos [609,625,858,867-875,877-883,885,886]. Los cambios en la calidad de vida pueden estar relacionados, en parte, con los eventos adversos postoperatorios relacionados con la topografía corneal y las aberraciones del frente de onda, que repercuten directamente en la calidad de visión tras la SMILE. Astigmatismo residual después de SMILE también puede afectar a la calidad de la visión y a la calidad de vida.

La cirugía corneal y refractiva se asocia con el ojo seco y la enfermedad de la superficie ocular [585,586,609,625,858,867-886]. Entre los factores predisponentes de la enfermedad de la superficie ocular tras SMILE se incluyen el ojo seco preoperatorio y la disfunción de las glándulas de Meibomio [585,586].

Un hallazgo interesante en esta revisión sistemática fue que el SMILE parece causar más trastornos de la visión que el LASIK en el primer mes, pero menos síntomas de ojo seco en el seguimiento a largo plazo [609,625,868-870, 875,877]. Esto se ha atribuido, en parte, al tamaño de 2-3 mm de la incisión estromal anterior en SMILE, que es mucho menor que en LASIK [580,611]. Sin embargo, es posible que las ventajas anatómicas y de sensibilidad corneal de la SMILE sobre el LASIK no se traduzcan en diferencias significativas en la estabilidad objetiva de la película lagrimal [609,610,618,619], ni en una menor gravedad de los síntomas de sequedad ocular [620]. Se informó de que la osmolaridad de la película lagrimal era mayor en los pacientes que se habían sometido a LASIK que a SMILE [618,621-623,625,887].

Los datos de esta revisión sistemática también muestran que, en relación con la queratectomía fotorrefractiva, SMILE causó menos síntomas de molestias oculares en

en el postoperatorio inmediato y presenta unos resultados similares en cuanto a la calidad de la visión. El SMILE tiene unos resultados relacionados con la visión similares a los de la implantación de lentes intraoculares fáquicas de cámara posterior, pero los pacientes presentan menos alteraciones relacionadas con la visión, como visión borrosa e inestable, deslumbramientos, halos y destellos de luz.

Esta revisión sistemática tiene varias limitaciones. La revisión comenzó inicialmente con un ámbito más amplio que pretendía comentar la calidad de vida tras una amplia gama de procedimientos quirúrgicos refractivos, pero se redujo para centrarse específicamente en SMILE. Se excluyeron los informes de casos; se desconoce si alguna de las publicaciones excluidas contenía información relevante sobre la calidad de vida o los eventos adversos posquirúrgicos. También se observó que ninguno de los estudios identificados consiguió enmascarar al personal que registraba las respuestas a los cuestionarios de calidad de vida, lo que aumentó la evaluación del riesgo de sesgo. Esto no es específico de este contexto y constituye una limitación logística de la mayoría de los estudios sobre calidad de vida.

La revisión actual no se centró en los mecanismos patogénicos de los efectos secundarios postoperatorios. El estudio se diseñó para evaluar la calidad de vida tras el SMILE y compararlo con otros tres procedimientos quirúrgicos refractivos: LASIK, queratectomía fotorrefractiva y lente intraocular fáquica de cámara posterior. Se excluyeron los procedimientos quirúrgicos refractivos para la distrofia corneal y el queratocono, la cirugía incisional, los implantes intracorneales y los segmentos anulares y la cirugía de lentes intraoculares con fines no refractivos. Este enfoque ayudará a fundamentar revisiones sistemáticas similares en el futuro para evaluar los resultados de la calidad de vida tras otros procedimientos refractivos.

8. Conclusiones generales y orientaciones futuras del *Estilo de vida TFOS: Informe sobre el impacto de los medicamentos y procedimientos electivos en la superficie ocular*

A menudo los pacientes se someten a procedimientos electivos no urgentes o utilizan medicamentos tópicos o sistémicos para mejorar su calidad de vida o su aspecto estético, pero a veces estas intervenciones van seguidas de una enfermedad de la superficie ocular que paradójicamente afecta negativamente (el tema de la frase en este punto es la enfermedad de la superficie ocular) a su calidad de vida.

Varios medicamentos tópicos, incluidos los vasoconstrictores y los que contienen cloruro de benzalconio u otros conservadores tópicos, pueden causar un empeoramiento de los resultados visuales, especialmente cuando se utilizan de forma crónica o después de procedimientos oculares. Ejercen efectos alérgicos, químicos, tóxicos e inmuno-inflamatorios sobre la córnea, la conjuntiva, la película lagrimal y los nervios corneales. También reducen la secreción acuosa y pueden destruir las células caliciformes, los epitelios conjuntivales y corneales y las glándulas de Meibomio [8,10-12,54]. Los corticosteroides oftálmicos tópicos pueden utilizarse para frenar los signos y síntomas de la inflamación de la superficie ocular asociada a la enfermedad del ojo seco, pero pueden provocar una presión intraocular elevada, alergias a las cataratas, una disminución de la cicatrización de las heridas y un aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

Además, en lo que respecta a la homeostasis de la superficie ocular, la medicación sistémica desempeña un papel crítico en la regulación de las respuestas inflamatorias y la promoción de la diferenciación celular, el desarrollo y la función correcta [888]. No se ha explorado la duración de tales efectos, y no se dispone de estudios prospectivos que corrijan los resultados de las modificaciones a largo plazo de los niveles plasmáticos de micronutrientes y de la ingesta dietética en los pacientes que reciben tratamiento masivo [888-891]. Además, los medicamentos sistémicos electivos, como los medicamentos para el resfriado, se han asociado a reacciones inmunitarias de la superficie ocular inducidas por fármacos que pueden poner en peligro la vista [269]. Los pacientes deben ser conscientes de esta asociación para tomar decisiones sobre el uso de medicamentos electivos sin necesidad.

Los párpados y la conjuntiva son directamente responsables de la protección y lubricación ocular y, en consecuencia, la cirugía cosmética periocular y conjuntival puede complicarse por anomalías de la película lagrimal y

enfermedad de la superficie ocular [275,287,359,361]. Entre las complicaciones adicionales de la cirugía oculoplástica y conjuntival se incluyen las abrasiones corneales [275, 287], la lesión de la glándula lagrimal [290,291], la formación de granulomas, la hemorragia subconjuntival, el edema, el dellen corneal, la cicatrización conjuntival y la isquemia [531]. Se han desarrollado procedimientos mejores y menos invasivos, que incluyen el uso de láser y medicamentos adyuvantes, para disminuir los efectos adversos de estas cirugías en la superficie ocular.

Los procedimientos perioculares como el láser cosmético, la descarga de plasma y las ondas de radio de alta frecuencia suelen ser seguros, pero conllevan un riesgo potencial de daños en la superficie ocular, como quemaduras e hiper o hipopigmentación [370,386]. Lo mismo ocurre con los procedimientos que tratan la disfunción de las glándulas de Meibomio y la enfermedad del ojo seco, como la pulsación térmica y la luz pulsada intensa [396,418-420]. Para evitar complicaciones en estos tratamientos, los pacientes con contraindicaciones deben ser excluidos de un procedimiento específico. Durante los tratamientos debe tenerse cuidado de proteger los ojos y la piel periocular, moderando la energía para evitar el sobrecaentamiento y los efectos secundarios adversos [386]. Se han propuesto nuevas tecnologías y la combinación de estos procedimientos para mejorar la eficacia y disminuir el impacto sobre la superficie ocular.

La enfermedad del ojo seco se produce con frecuencia tras el LASIK y la queratectomía fotorrefractiva y se atribuye principalmente a la lesión del nervio corneal, la reducción de la secreción lagrimal, la disminución del parpadeo y la medicamentosa [608]. Entre los factores predisponentes figuran la enfermedad preoperatoria del ojo seco y la disfunción de las glándulas de Meibomio. En comparación con el LASIK, el SMILE no requiere la creación de un colgajo y, por tanto, induce menos lesiones en los nervios corneales, lo que podría dar lugar a un menor riesgo de que los pacientes desencadenen una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y desarrollen una enfermedad de ojo seco [608].

Los datos de la revisión sistemática del presente informe mostraron que, en relación con la queratectomía fotorrefractiva, la SMILE causó menos síntomas de molestias oculares en el postoperatorio, pero tiene un resultado similar en cuanto a la calidad de la visión [609,625,858,867-875,877-883,885,886]. El SMILE tiene unos resultados relacionados con la visión similares a los de la implantación de lentes intraoculares fáquicas, pero los pacientes presentan menos trastornos relacionados con la visión. En general, debido a la mejora de la calidad de vida y al menor impacto del SMILE en la superficie ocular, el SMILE se compara favorablemente con otros procedimientos quirúrgicos refractivos.

Los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco también son muy frecuentes en el postoperatorio precoz del trasplante de córnea y en otros procedimientos quirúrgicos oftálmicos como la cirugía de cataratas y la implantación de lentes intraoculares fáquicas. El uso perioperatorio de anestésicos tópicos y gotas de povidona yodada puede provocar una toxicidad grave de la superficie ocular e inducir inflamación. La transección quirúrgica de los nervios corneales por la incisión corneal es un mecanismo común a las técnicas quirúrgicas corneales y un factor causante de la enfermedad del ojo seco postoperatoria. Los pacientes diabéticos y aquellos con procedimientos corneales refractivos previos pueden experimentar síntomas postoperatorios de ojo seco más importantes tras la cirugía de cataratas [329,689,701].

La cirugía de cataratas asistida por láser de femtosegundo parece beneficiosa en algunos grupos de pacientes con un recuento inicial bajo de células endoteliales o en aquellos que tienen previsto recibir una lente intraocular multifocal [892]. No obstante, se necesitan sistemas de puntuación de la calidad de vida relacionada con la visión más estandarizados para comprender si el impacto de la cirugía con láser de femtosegundo en la superficie ocular es clínicamente significativo tanto en los resultados como en la duración de cualquier beneficio potencial.

Los medicamentos y procedimientos electivos pueden comprometer la invasión de la superficie ocular, poniendo en peligro su integridad anatómica y funcional. Clínicamente, esto puede dar lugar a enfermedades de la superficie ocular y dolor crónico de etiología inflamatoria o neuropática, o queratopatía neurotrófica. El tratamiento de la neuralgia corneal ha supuesto un reto, ya que involucra interacciones neuronales locales y sistémicas [786,793-800]. Las estrategias actuales incluyen el control de la inflamación, la regeneración nerviosa y la

supresión de los mecanismos del dolor. En cuanto a la queratopatía neurotrófica, el tratamiento pretende estimular la cicatrización epitelial, impedir la progresión del adelgazamiento del estroma e inducir el crecimiento del nervio corneal [826,835]. Identificar el marco temporal de la reinervación del nervio corneal y descubrir dianas y vías de señalización más particulares dentro del nociceptor podría permitirnos definir una mejor gestión terapéutica de estas condiciones [893,894].

A medida que las industrias de la cirugía estética y refractiva siguen expandiéndose en todo el mundo, los conocimientos basados en pruebas sobre los resultados en los pacientes también deben incorporarse a las decisiones de tratamiento. Dado que las alteraciones posquirúrgicas de la superficie ocular y la película lagrimal pueden cambiar con el tiempo, pueden ser necesarios seguimientos de mayor duración para captar plenamente los efectos sobre la superficie ocular de la amplia gama de procedimientos oculares y perioculares [320]. La potencia de estos datos se amplifica cuando se coordinan, recopilan, analizan y publican de forma sistemática, idealmente en un registro. Esto podría ayudar a garantizar que los regímenes de cuidados postoperatorios se optimicen de forma rápida y eficaz tras la aplicación de nuevas intervenciones o variaciones en las técnicas existentes.

Del mismo modo, el cribado de los factores de riesgo perioperatorios de los pacientes reduciría significativamente el riesgo de desarrollar reacciones adversas persistentes. Aunque exámenes como la microscopia confocal *in vivo* para evaluar el estado de la superficie ocular y su recuperación tras la cirugía [895] generan información valiosa, enfoques menos costosos y más sencillos, como la inclusión de evaluaciones mediante cuestionarios específicos de la enfermedad o la intervención, y la realización y registro rutinario de los resultados de evaluaciones estándar del ojo seco como la prueba de Schirmer, las evaluaciones del tiempo de ruptura lagrimal y las evaluaciones de la matriz metaloproteína-9 en las visitas de seguimiento pueden generar datos extremadamente significativos [895,896].

En resumen, los medicamentos electivos, los procedimientos oculares y perioculares y las intervenciones quirúrgicas pueden causar daños en la superficie ocular que pueden repercutir en la calidad de vida del paciente. Aumentar la concienciación sobre los posibles riesgos, beneficios y consecuencias ayudará a los pacientes a tomar las decisiones correctas cuando consideren estas opciones. Además, proporcionará a los médicos la información pertinente para ayudar a los pacientes a tomar decisiones informadas e impulsará la investigación que pueda contribuir a hacer más seguros estos procedimientos.

Declaración de intereses concurrentes

José Alvaro P. Gomes: Alcon (F,C), Allergan (F,C), Johnson & Johnson (F,C), Latinofarma/Cristália (F,C), Ofta Vision Health/EMS (F, C), Bausch-Lomb (F), Novartis (C), Ophthalmos (C).

Dimitri T. Azar: Twenty/Twenty Therapeutics (F,I,P,E).

Christophe Baudouin: Horus Pharma (F,C), Pharma (F), Santen (F,C), Théa (F,C), Opia (P), Alcon (C), Allergan (C), Oculis (C), Aerie Pharmaceuticals (C).

Etty Bitton: Johnson & Johnson Vision (F), I-Med Pharma (F), Shire (F,C), Valeant (F), Alcon (C), Aequus Pharmaceuticals (C), Brio (C), Latician-Théa (C), Novartis (C), Snell Communications (C).

Wei Chen: Santen (C).

Farhad Hafezi: Light for Sight Foundation (F), Schwind Eye Tech Solutions (F), VELUX Foundation (F), Gelbert Foundation (F), SOOFT Italia (F), EMAGine AG (I), ELZA Institute (E), GmbH-Switzerland (C).

Pedram Hamrah: Novartis (F,C), CooperVision (F), Dompé (F), Oyster Point Pharma (F,C), OKYO (F,C), Noveome (I,F,C), Eyegate Pharma (I,C), Clementia (C), Novaliq (C), Santen (C) Sanofi (C), Astra Zeneca (C), OcuNova (C), Neuroptika (C).

Ruth E. Hogg: Okko Healthcare (F), Roche (C).

Jutta Horwath-Winter: Bausch + Lomb (C), Allergan (C), Cromapharma (C), MC2 Therapeutics (C), Omnivision (C) Santen (C), Théa (C), TRB Chemedica (C), Ursapharma (C), Shire (C).

Georgios A. Kontadakis: None.

Jodhbir S. Mehta: UK Network Medical (P,R), Cordlife (P,R), Asia Genomics (P,R), Carl Zeiss Meditec (C), Ziemer (C), Moria (C), Santen (C).

Elisabeth M. Messmer: Alcon/Novartis (C), Chiesi (F,C), DMg (C), Dompé (C), Kala (C), Novartis (C), Allergan (C), Santen(C), Shire (C), Sun (C), Sifi (C), Théa (C), TRB Chemedica (C), Ursapharma (C), Visu-farma (C).

Victor L. Perez: Alcon (F), Heat Biologics (F), Alcon (C), Aldyra (C), Dompé (C), Kala (C), Mallinkrodt (C), Novartis (C), Oculis (C).

David Zadok: DiagnosTear Ltd (C), Precise-Bio (C).

Mark D.P. Willcox: Alcon (F), Allergan (F), CooperVision (F), Johnson and Johnson Vision (F), Ophtecs (C,F).

Agradecimientos

El taller sobre el estilo de vida del TFOS se llevó a cabo bajo la dirección de Jennifer P Craig, PhD FCOptom (presidenta), Monica Alves, MD PhD (vicepresidenta) y David A Sullivan PhD (organizador). Las siguientes personas prestaron su apoyo durante la elaboración del informe: Rafael J. A. Alcántara, MD; Nadim Azar, MD; Maria E.D.C. Bellon, MD; Alexis C. Britten-Jones, PhD; Maru Del Castillo, MD; Jennifer P. Craig, PhD; Alexandre X. Costa, MD, PhD; Daniel D'Javid, MD; Laura E. Downie, PhD; Andrea K.G.D.P. Gomes, MD; Andreas Guttman, MD; Rossen M. Hazarbasanov, MD, PhD, Luiz L. Lamazales, MD; Nika Medic, MD; José A. P. Milhomens-Filho, MD; Riaz Qureshi, PhD; Matias Soifer, MD; Sumeer Singh, PhD; Alessandra Y. Takiishi, MD; Mateus N. Tubone, MD; Nora Woltsche, MD. Los participantes en el Taller agradecen a Amy Gallant Sullivan (Directora Ejecutiva de la TFOS, Francia) la recaudación de los fondos que hicieron posible esta iniciativa. El Taller sobre estilo de vida de la TFOS fue apoyado por donaciones sin restricciones de Alcon, Allergan an AbbVie Company, Bausch + Lomb, Bruder Healthcare, CooperVision, CSL Seqirus, Dompé, ESW-Vision, ESSIRI Labs, Eye Drop Shop, I-MED Pharma, KALA Pharmaceuticals, Laboratoires Théa, Santen, Novartis, Shenyang Sinqi Pharmaceutical, Sun Pharmaceutical Industries, Tarsus Pharmaceuticals, Trukera Medical y URSAPHARM.

Referencias

- [1] Duffey RJ, Leaming D. Trends in refractive surgery in the United States. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1781-5.
- [2] The free dictionary. Elective. Farlex, Inc.; 2023. <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/elective>. [Accessed 3 January 2023].
- [3] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511-38.
- [4] Gomes JAP, Santo RM. The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: a review. *Ocul Surf* 2019;17:9-19.
- [5] American Society of Plastic Surgeons, Plastic surgery statistics report. ASPS national clearinghouse of plastic surgery procedural statistics. 2021, <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>. [Accessed 3 January 2023].
- [6] Fong CS. Refractive surgery: the future of perfect vision? *Singap Med J* 2007;48:709-18. quiz 19.
- [7] Downie LE, Britten-Jones AC, Hogg RE, Jalbert I, Li T, Lingham G, et al. TFOS lifestyle - evidence quality report: advancing the evaluation and synthesis of research evidence. *Ocul Surf* 2023. In press.
- [8] Baudouin C, Labbe A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:312-34.
- [9] Mantelli F, Tranchina L, Lambiase A, Bonini S. Ocular surface damage by ophthalmic compounds. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:464-70.
- [10] Vitoux MA, Kessal K, Melik Parsadaniantz S, Claret M, Guerin C, Baudouin C, et al. Benzalkonium chloride-induced direct and indirect toxicity on corneal epithelial and trigeminal neuronal cells: proinflammatory and apoptotic responses *in vitro*. *Toxicol Lett* 2020;319:74-84.
- [11] Xiong C, Chen D, Liu J, Liu B, Li N, Zhou Y, et al. A rabbit dry eye model induced by topical medication of a preservative benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1850-6.

- [12] Zhang R, Park M, Richardson A, Tedla N, Pandzic E, de Paiva CS, et al. Dose-dependent benzalkonium chloride toxicity imparts ocular surface epithelial changes with features of dry eye disease. *Ocul Surf* 2020;18:158-69.
- [13] Denoyer A, Godefroy D, Celerier J, Frugier J, Riancho L, Baudouin F, et al. CX3CL1 expression in the conjunctiva is involved in immune cell trafficking during toxic ocular surface inflammation. *Mucosal Immunol* 2012;5:702-11.
- [14] Lee HJ, Jun RM, Cho MS, Choi KR. Comparison of the ocular surface changes following the use of two different prostaglandin F₂alpha analogues containing benzalkonium chloride or polyquad in rabbit eyes. *Cutan Ocul Toxicol* 2015;34:195-202.
- [15] Marques DL, Alves M, Modulo CM, Silva LECMd, Reinach P. Osmolaridade lacrimal e superfície ocular em modelo de olho seco por toxicidade. *Rev Bras Oftalmol* 2015;74:68-72.
- [16] Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, Creuzot-Garcher C, Rat P, Brignole F, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-8.
- [17] Zhivov A, Kraak R, Bergter H, Kundt G, Beck R, Guthoff RP. Influence of benzalkonium chloride on langerhans cells in corneal epithelium and development of dry eye in healthy volunteers. *Curr Eye Res* 2010;35:762-9.
- [18] Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:341-9.
- [19] Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23.
- [20] Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol* 2019;13:1409-25.
- [21] Ribeiro M, Barbosa FT, Ribeiro LEF, Sousa-Rodrigues CF, Ribeiro EAN. Effectiveness of using preservative-free artificial tears versus preserved lubricants for the treatment of dry eyes: a systematic review. *Arq Bras Oftalmol* 2019;82:436-45.
- [22] Li Y, Cai L, Lee HS, Kang YS, Choi W, Yoon KC. Comparison of 0.3% hypotonic and isotonic sodium hyaluronate eye drops in the treatment of experimental dry eye. *Curr Eye Res* 2017;42:1108-14.
- [23] Troiano P, Monaco G. Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. *Cornea* 2008;27:1126-30.
- [24] US Food and Drug Administration. Inactive ingredients database download file 10/20/2022. US Food and Drug Administration; 2023. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/inactive-ingredients-database-download>. [Accessed 3 January 2023].
- [25] Alves M, Fonseca EC, Alves MF, Malki LT, Arruda GV, Reinach PS, et al. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul Surf* 2013;11:181-92.
- [26] Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2.
- [27] Ang BCH, Sng JJ, Wang PXH, Htoon HM, Tong LHT. Sodium hyaluronate in the treatment of dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:9013.
- [28] Yang YJ, Lee WY, Kim YJ, Hong YP. A meta-analysis of the efficacy of hyaluronic acid eye drops for the treatment of dry eye syndrome. *Int J Environ Res Publ Health* 2021;18.
- [29] Lee SY, Tong L. Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. *Optom Vis Sci* 2012;89:1054-61.
- [30] Khanal S, Tomlinson A, Pearce H, Simmons PA. Effect of an oil-in-water emulsion on the tear physiology of patients with mild to moderate dry eye. *Cornea* 2007;26:175-81.
- [31] Tomlinson A, Madden LC, Simmons PA. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res* 2013;38:229-36.
- [32] Wang TJ, Wang LJ, Ho JD, Chou HC, Lin SY, Huang MC. Comparison of the clinical effects of carbomer-based lipid-containing gel and hydroxypropyl-guar gel artificial tear formulations in patients with dry eye syndrome: a 4-week, prospective, open-label, randomized, parallel-group, noninferiority study. *Clin Therapeut* 2010;32:44-52.
- [33] Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolfsohn JS. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Contact Lens Anterior Eye* 2010;33:83-7.
- [34] Di Pascuale MA, Goto E, Tseng SC. Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients. *Ophthalmology* 2004;111:783-91.
- [35] Gong L, Sun X, Ma Z, Wang Q, Xu X, Chen X, et al. A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore. *Br J Ophthalmol* 2015;99:903-8.
- [36] Kinoshita S, Awamura S, Oshiden K, Nakamichi N, Suzuki H, Yokoi N, et al. Rebamipide (OPC-12759) in the treatment of dry eye: a randomized, double-masked, multicenter, placebo-controlled phase II study. *Ophthalmology* 2012;119:2471-8.
- [37] Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, Suzuki H, Nakamichi N, Yokoi N, et al. A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology* 2013;120:1158-65.
- [38] Nejabat M, Soltanzadeh K, Yasemi M, Daneshamouz S, Akbarzadeh AR, Heydari M. Efficacy of honey-based ophthalmic formulation in patients with corneal ulcer: a randomized clinical trial. *Curr Drug Discov Technol* 2021;18:457-62.
- [39] Albiétz JM, Schmid KL. Randomised controlled trial of topical antibacterial Manuka (*Leptospermum* species) honey for evaporative dry eye due to meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 2017;100:603-15.
- [40] Tan J, Jia T, Liao R, Stapleton F. Effect of a formulated eye drop with *Leptospermum* spp honey on tear film properties. *Br J Ophthalmol* 2020;104:1373-7.
- [41] Watson K. How to use honey to help your eyes. *Healthline Media*; 2019. <https://www.healthline.com/health/honey-in-eyes#summary>. [Accessed 3 January 2023].
- [42] Salehi A, Jabarzade S, Neurmohamadi M, Kheiri S, Hafeian-Kopaei M. A double blind clinical trial on the efficacy of honey drop in vernal keratoconjunctivitis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:287540. 2014.
- [43] Li AL, Li SL, Kam KW, Young AL. Randomised assessor-masked trial evaluating topical manuka honey (Optimel) in treatment of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2022;106:777-80.
- [44] DRYEYKIT. Optimel Manuka honey dry eye drops. <https://dryeyekit.com.au/products/optimal-manuka-honey-eyedrops>. [Accessed 3 January 2023].
- [45] Mandal P, Khan MI, Shah S. Drugs - do we need them? Applications of non-pharmaceutical therapy in anterior eye disease: a review. *Contact Lens Anterior Eye* 2017;40:360-6.
- [46] Curto EM, Labelle A, Chandler HL. Aloe vera: an in vitro study of effects on corneal wound closure and collagenase activity. *Vet Ophthalmol* 2014;17:403-10.
- [47] Wozniak A, Paduch R. Aloe vera extract activity on human corneal cells. *Pharm Biol* 2012;50:147-54.
- [48] Moghadam MR, Jafarinasab MR, Yousefi Z, Moghaddam AS, Memarzadeh H, Kanavi MR. Aloe vera gel-derived eye drops for alkaline corneal injury in a rabbit model. *J Ophthalmic Vis Res* 2020;15:7-15.
- [49] Guo X, Mei N. Aloe vera: a review of toxicity and adverse clinical effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2016;34:77-96.
- [50] Doppelherz. Doppelherz eye drops hyaluron 0,3% + Aloe vera 10 ml. VicNic; 2023. <https://vicnic.com/products/doppelherz-eye-drops-hyaluron-0-3-aloe-vera-10-ml>. [Accessed 3 January 2023].
- [51] Rana S. 8 side effects of Aloe vera: here's why anything in excess is bad. *NDTV Convergence*; 2018. <https://food.ndtv.com/health/side-effects-of-aloe-vera-here-s-why-anything-in-excess-is-bad-1882205>. [Accessed 3 January 2023].
- [52] Owen CG, Shah A, Henshaw K, Smeeth L, Sheikh A. Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *Br J Gen Pract* 2004;54:451-6.
- [53] Mantelli F, Santos MS, Petitti T, Sgrulletta R, Cortes M, Lambiase A, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials on topical treatments for vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1656-61.
- [54] Mantelli F, Lambiase A, Bonini S, Bonini S. Clinical trials in allergic conjunctivitis: a systematic review. *Allergy* 2011;66:919-24.
- [55] Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, Mustafa MS, Azuara-Blanco A. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6.
- [56] Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, Bozkurt B, Sharma V, Allegri P, et al. Management of ocular allergy. *Allergy* 2019;74:1611-30.
- [57] Juel-Berg N, Darling P, Bolvig J, Foss-Skiftesvik MH, Haliken S, Winther L, et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:19-28.
- [58] Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *Ocul Surf* 2011;9:212-26.
- [59] Malhotra RP, Meier E, Torkildsen G, Gomes PJ, Jasek MC. Safety of cetirizine ophthalmic solution 0.24% for the treatment of allergic conjunctivitis in adult and pediatric subjects. *Clin Ophthalmol* 2019;13:403-13.
- [60] Cook EB, Stahl JL, Barney NP, Graziano FM. Mechanisms of antihistamines and mast cell stabilizers in ocular allergic inflammation. *Curr Drug Targets - Inflamm Allergy* 2002;1:167-80.
- [61] Leonardi A. Emerging drugs for ocular allergy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10:505-20.
- [62] Johnson, Johnson Pacific. LIVOSTINE. Eye drops and nasal spray. Levocabastine. Consumer medicine information. Johnson & Johnson pacific, 45 jones street. Ultimo, NSW, AUSTRALIA, <https://apps.medicines.org.au/files/pccilvds.pdf>. [Accessed 3 January 2023].
- [63] Novartis New Zealand Limited. New Zealand data sheet. MEDSAFE, New Zealand medicines and medical devices safety authority. <https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/1/lomideyedrops.pdf>. [Accessed 3 January 2023].
- [64] Kam KW, Chen LJ, Wat N, Young AL. Topical olopatadine in the treatment of allergic conjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25:663-77.
- [65] Mah FS, O'Brien T, Kim T, Torkildsen G. Evaluation of the effects of olopatadine ophthalmic solution, 0.2% on the ocular surface of patients with allergic conjunctivitis and dry eye. *Curr Med Res Opin* 2008;24:441-7.
- [66] Ousler 3rd GW, Workman DA, Torkildsen GL. An open-label, investigator-masked, crossover study of the ocular drying effects of two antihistamines, topical epinastine and systemic loratadine, in adult volunteers with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Therapeut* 2007;29:611-6.
- [67] Torkildsen GL, Ousler 3rd GW, Gomes P. Ocular comfort and drying effects of three topical antihistamine/mast cell stabilizers in adults with allergic conjunctivitis: a randomized, double-masked crossover study. *Clin Therapeut* 2008;30:1264-71.
- [68] Abelson MB, Gomes PJ, Vogelstein CT, Pasquine TA, Gross RD, Turner FD, et al. Clinical efficacy of olopatadine hydrochloride ophthalmic solution 0.2% compared with placebo in patients with allergic conjunctivitis or

- rhinoconjunctivitis: a randomized, double-masked environmental study. *Clin Therapeut* 2004;26:1237-48.
- [69] Leonardi A, Zafraakis P. Efficacy and comfort of olopatadine versus ketotifen ophthalmic solutions: a double-masked, environmental study of patient preference. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1167-73.
- [70] Kidd M, McKenzie SH, Steven I, Cooper C, Lanz R, Australian Ketotifen Study G. Efficacy and safety of ketotifen eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1206-11.
- [71] Gaynes BF, Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf* 2002;25:233-50.
- [72] Leonardi A, Busato F, Fregona I, Plebani M, Secchi AG. Anti-inflammatory and antiallergic effects of ketorolac tromethamine in the conjunctival provocation model. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1228-32.
- [73] Swamy RN, Chilov M, McClellan K, Petsoglou C. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in allergic conjunctivitis: meta-analysis of randomized trial data. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:311-9.
- [74] Szerenyi K, Sorken K, Garbus JJ, Lee M, McDonnell PJ. Decrease in normal human corneal sensitivity with topical diclofenac sodium. *Am J Ophthalmol* 1994;118:312-5.
- [75] Aragona P, Tripodi G, Spinella R, Lagana E, Ferreri G. The effects of the topical administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs on corneal epithelium and corneal sensitivity in normal subjects. *Eye (Lond)* 2000;14(Pt 2):206-10.
- [76] Gills JP. Voltaren associated with medication keratitis. *J Cataract Refract Surg* 1994;20:110.
- [77] Rigas B, Huang W, Honkanen R. NSAID-induced corneal melt: clinical importance, pathogenesis, and risk mitigation. *Surv Ophthalmol* 2020;65:1-11.
- [78] Hosten LO, Snyder C. Over-the-counter ocular decongestants in the United States - mechanisms of action and clinical utility for management of ocular redness. *Clin Optom* 2020;12:95-105.
- [79] Johnson AW, Johnson SM. The role of topical brimonidine tartrate gel as a novel therapeutic option for persistent facial erythema associated with rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2015;5:171-81.
- [80] Ackerman SL, Torkildsen GL, McLaurin E, Vittitow JL. Low-dose brimonidine for relief of ocular redness: integrated analysis of four clinical trials. *Clin Exp Optom* 2019;102:131-9.
- [81] McLaurin E, Cavet ME, Gomes PJ, Ciolino JB. Brimonidine ophthalmic solution 0.025% for reduction of ocular redness: a randomized clinical trial. *Optom Vis Sci* 2018;95:264-71.
- [82] Torkildsen GL, Sanfilippo CM, DeCory HH, Gomes PJ. Evaluation of efficacy and safety of brimonidine tartrate ophthalmic solution, 0.025% for treatment of ocular redness. *Curr Eye Res* 2018;43:43-51.
- [83] Soparkar CN, Wilhelmus KR, Koch DD, Wallace GW, Jones DB. Acute and chronic conjunctivitis due to over-the-counter ophthalmic decongestants. *Arch Ophthalmol* 1997;115:34-8.
- [84] Insel PA. Adrenergic receptors. Evolving concepts on structure and function. *Am J Hypertens* 1989;2: 1125-88.
- [85] Abelson MB, Butrus SI, Weston JH, Rosner B. Tolerance and absence of rebound vasodilation following topical ocular decongestant usage. *Ophthalmology* 1984; 91:1364-7.
- [86] Spector SL, Raizman MB. Conjunctivitis medicamentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:134-6.
- [87] Motolko MA. Comparison of allergy rates in glaucoma patients receiving brimonidine 0.2% monotherapy versus fixed-combination brimonidine 0.2%-timolol 0.5% therapy. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2663-7.
- [88] Watts P, Hawksworth N. Delayed hypersensitivity to brimonidine tartrate 0.2% associated with high intraocular pressure. *Eye (Lond)* 2002;16:132-5.
- [89] Cimolai N. Potential toxicity of topical ocular solutions. *CMAJ* 2019;191:E898.
- [90] Rai A, Zaphropoulos GC. Treatment of keratoconjunctivitis sicca: the use of a simple self-administered eye irrigation system. *Br J Rheumatol* 1994;33:1190.
- [91] Yazu H, Dogru M, Matsumoto Y, Fujishima H. Efficacy and safety of an eye wash solution in allergic conjunctivitis after conjunctival allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:565-6.
- [92] Yazu H, Kozuki N, Dogru M, Shibasaki A, Fujishima H. The effect of long-term use of an eyewash solution on the ocular surface mucin layer. *Int J Mol Sci* 2019;20.
- [93] Merriam-Webster medical dictionary. Periocular. Merriam-Webster.com. <http://www.merriam-webster.com/medical/periocular>. [Accessed 3 January 2023].
- [94] Sullivan DA, da Costa AX, Del Duca E, Doll T, Grupcheva CN, Lazreg S, et al. TFOS Lifestyle: Impact of cosmetics on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023;29:77-130.
- [95] Kamboj A, Spiller HA, Punk AR, Badei J, Smith GA. Cosmetics and personal care products-related ocular exposures reported to United States poison control centers. *Ophthalmic Epidemiol* 2022;29:573-81.
- [96] Roh J, Cheng H. Ultraviolet filter, fragrance and preservative allergens in New Zealand sunscreens. *Australas J Dermatol* 2022;63:e21-5.
- [97] Gonzalez-Munoz P, Conde-Salazar L, Vano-Galvan S. Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:822-32.
- [98] Feser A, Mahler V. Periorbital dermatitis: causes, differential diagnoses and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:159-66.
- [99] Zirwas M, Moenich J. Shampoos. *Dermatitis*. 2009;20:106-10.
- [100] Welling JD, Mauger TF, Schoenfeld LR, Hendershot AJ. Chronic eyelid dermatitis secondary to cocamidopropyl betaine allergy in a patient using baby shampoo eyelid scrubs. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:357-9.
- [101] Gerberick GF, Robinson MK, Felter SP, White IR, Basketter DA. Understanding fragrance allergy using an exposure-based risk assessment approach. *Contact Dermatitis* 2001;45:333-40.
- [102] Scheman A, Jacob S, Zirwas M, Warshaw E, Nedorost S, Katta R, et al. Contact allergy: alternatives for the 2007 North American contact dermatitis group (NACDG) standard screening tray. *Dis Mon* 2008;54:7-156.
- [103] Johansen JD. Fragrance contact allergy: a clinical review. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:789-98.
- [104] Duncan K, Jeng BH. Medical management of blepharitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:289-94.
- [105] Ngo W, Srinivasan S, Houtman D, Jones L. The relief of dry eye signs and symptoms using a combination of lubricants, lid hygiene and ocular nutraceuticals. *J Opt* 2017;10:26-33.
- [106] Peral A, Alonso J, Garcia-Garcia C, Niño-Rueda C, Del Bosque PC. Importance of lid hygiene before ocular surgery: qualitative and quantitative analysis of eyelid and conjunctiva microbiota. *Eye Contact Lens* 2016;42:366.
- [107] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575-628.
- [108] Amescua G, Alpek EK, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, et al. Blepharitis preferred practice pattern(R). *Ophthalmology* 2019;126:P56-93.
- [109] Wang C, Dou X, Li J, Wu J, Cheng Y, An N. Composition and diversity of the ocular surface microbiota in patients with blepharitis in northwestern China. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:768849.
- [110] Wong K, Flanagan J, Jalbert I, Tan J. The effect of Blephadex Eyelid Wipes on Demodex mites, ocular microbiota, bacterial lipase and comfort: a pilot study. *Contact Lens Anterior Eye* 2019;42:652-7.
- [111] Liu W, Gong L. Anti-demodectic effects of okra eyelid patch in Demodex blepharitis compared with tea tree oil. *Exp Ther Med* 2021;21:338.
- [112] Vecchione A, Celandroni F, Lupetti A, Favuzza E, Mencucci R, Ghelardi E. Antimicrobial activity of a new Aloe vera formulation for the hygiene of the periocular area. *J Ocul Pharmacol Therapeut* 2018;34:579-83.
- [113] Bitton E, Ngo W, Dupont P. Eyelid hygiene products: a scoping review. *Contact Lens Anterior Eye* 2019;42:591-7.
- [114] Sung J, Wang MTM, Lee SH, Cheung IMY, Ismail S, Sherwin T, et al. Randomized double-masked trial of eyelid cleansing treatments for blepharitis. *Ocul Surf* 2018; 16:77-83.
- [115] Hosseini K, Bourque LB, Hays RD. Development and evaluation of a measure of patient-reported symptoms of blepharitis. *Health Qual Life Outcome* 2018;16:11.
- [116] Mergen B, Arici C, Yildiz-Tas A, Bahar-Tokman H, Tokuc E, Ozturk-Bakar Y, et al. Swabs containing tea tree oil and chamomile oil versus baby shampoo in patients with seborrheic blepharitis: a double-blind randomized clinical trial. *Eye Contact Lens* 2021;47:604-10.
- [117] Arici C, Mergen B, Yildiz-Tas A, Bahar-Tokman H, Tokuc E, Ozturk-Bakar Y, et al. Randomized double-blind trial of wipes containing terpinen-4-ol and hyaluronate versus baby shampoo in seborrheic blepharitis patients. *Eye (Lond)*. 2022;36: 869-76.
- [118] Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006;19: 50-62.
- [119] Gao YY, Di Pascuale MA, Elizondo A, Tseng SC. Clinical treatment of ocular demodexosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea* 2007;26:136-43.
- [120] Koo H, Kim TH, Kim KW, Wee SW, Chun YS, Kim JC. Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. *J Kor Med Sci* 2012;27:1574-9.
- [121] Navel V, Mulliez A, Benoist d'Azy C, Baker JS, Maleceze J, Chiambaretta F, et al. Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2019;17:655-69.
- [122] Savla K, Le JT, Pucker AD. Tea tree oil for Demodex blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6.
- [123] Hammer KA, Carson CF, Riley TV, Nielsen JB. A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Food Chem Toxicol* 2006;44:616-25.
- [124] Veien NK, Rosner K, Skovgaard GL. Is tea tree oil an important contact allergen? *Contact Dermatitis* 2004;50:378-9.
- [125] Carson CF, Riley TV. Safety, efficacy and provenance of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil. *Contact Dermatitis* 2001;45:65-7.
- [126] Lam NSK, Long XX, Li X, Yang L, Griffin RC, Doery JC. Comparison of the efficacy of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil with other current pharmacological management in human demodicosis: a Systematic Review. *Parasitology* 2020; 147:1587-613.
- [127] Ergun SB, Saribas GS, Yarayici S, Elmazoglu Z, Cardak A, Ozogul C, et al. Comparison of efficacy and safety of two tea tree oil-based formulations in patients with chronic blepharitis: a double-blinded randomized clinical trial. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28:888-97.
- [128] Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-Mckernan A. The efficacy of tea tree face wash, 1, 2-Octanediol and microblepharoxfoliation in treating Demodex folliculorum blepharitis. *Contact Lens Anterior Eye* 2018;41:77-82.
- [129] Karakurt Y, Zeytun E. Evaluation of the efficacy of tea tree oil on the density of Demodex mites (acar: demodicidae) and ocular symptoms in patients with demodectic blepharitis. *J Parasitol* 2018;104:473-8.
- [130] Ngo W, Jones L, Bitton E. Short-term comfort responses associated with the use of eyelid cleansing products to manage Demodex folliculorum. *Eye Contact Lens* 2018;44(Suppl 2):S87-92.
- [131] Craig JP, Bitton E, Dantam J, Jones L, Ngo W, Wang MTM. Short-term tolerability of commercial eyelid cleansers: a randomised crossover study. *Contact Lens Anterior Eye* 2022;45:101733.
- [132] Jacobi C, Doan S, Pavel V, Chiambaretta F, Kärcher T. Different approach to manage Demodex blepharitis-initial and maintenance treatment. *Curr Eye Res* 2021;1-9.

- [133] Cheung IMY, Xue AL, Kim A, Amundsen K, Wang MTM, Craig JP. In vitro anti-demodectic effects and terpinen-4-ol content of commercial eyelid cleansers. *Contact Lens Anterior Eye* 2018;41:513-7.
- [134] Tighe S, Gao Y-Y, Tseng SCG. Terpinen-4-ol is the most active ingredient of tea tree oil to kill Demodex mites. *Transl Vis Sci Technol* 2013;2:2.
- [135] Epstein LI, Rosenberg E, Stuber R, Choi MB, Donnenfeld ED, Perry HD. Double-masked and unmasked prospective study of terpinen-4-ol lid scrubs with microblepharoxfoliation for the treatment of Demodex blepharitis. *Cornea* 2020;39:408-16.
- [136] Chen D, Wang J, Sullivan DA, Kam WR, Liu Y. Effects of terpinen-4-ol on meibomian gland epithelial cells in vitro. *Cornea* 2020;39:1541-6.
- [137] Kamatou GPP, Viljoen AM. Linalool - a review of a biologically active compound of commercial importance. *Nat Prod Commun* 2008;3. 1934578X0800300727.
- [138] Nath NS, Liu B, Green C, Atwater AR. Contact allergy to hydroperoxides of linalool and d-limonene in a us population. *Dermatitis* 2017;28:313-6.
- [139] Audrain H, Kenward C, Lovell C, Green C, Ormerod A, Sansom J, et al. Allergy to oxidized limonene and linalool is frequent in the UK. *Br J Dermatol* 2014;171:292-7.
- [140] Gilbard JP, Douyon Y, Huson RB. Time-kill assay results for a linalool-hinokitiol-based eyelid cleanser for lid hygiene. *Cornea* 2010;29:559-63.
- [141] Del Rosso JQ, Bhatia N. Status report on topical hypochlorous acid: clinical relevance of specific formulations, potential modes of action, and study outcomes. *J Clin Aesthet Dermatol* 2018;11:36-9.
- [142] Stroman DW, Mintun K, Epstein AB, Brimer CM, Patel CR, Branch JD, et al. Reduction in bacterial load using hypochlorous acid hygiene solution on ocular skin. *Clin Ophthalmol* 2017;11:707-14.
- [143] Romanowski EG, Stella NA, Yates KA, Brothers KM, Kowalski RP, Shankis RMQ. In vitro evaluation of a hypochlorous acid hygiene solution on established biofilms. *Eye Contact Lens* 2018;44(Suppl 2):S187-91.
- [144] Bertone C, Mollicone A, Russo S, Sasso P, Fasciani R, Riccardi C, et al. The role of hypochlorous acid in the management of eye infections: a case series. *Drugs Context* 2022;11.
- [145] Zhu XM, Xu R, Wang H, Chen JY, Tu ZC. Structural properties, bioactivities, and applications of polysaccharides from okra [*Abelmoschus esculentus* (L) Moench]: a review. *J Agric Food Chem* 2020;68:14091-103.
- [146] Radha MH, Laxmipriya NP. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: a systematic review. *J Tradit Complement Med* 2015;5:21-6.
- [147] Kumar R, Singh AK, Gupta A, Bishayee A, Pandey AK. Therapeutic potential of Aloe vera-A miracle gift of nature. *Phytomedicine* 2019;60:152996.
- [148] De Luca V, Carnevali A, Carnovale Scalzo G, Piccoli G, Bruzicheschi D, Scoria V. Efficacy and safety of wet wipes containing Hy-Ter(r) solution compared with standard care for bilateral posterior blepharitis: a preliminary randomized controlled study. *Ophthalmol Ther* 2019;8:313-21.
- [149] Mangoldt EA, Dendooven E, De Pre C, Lambert J, Aerts O. Capryloyl glycine: a polyfunctional cosmetic ingredient and potential skin sensitizer. *Contact Dermatitis* 2019;80:400-2.
- [150] Guillon M, Maissa C, Wong S. Symptomatic relief associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and MGD. *Eye Contact Lens* 2012;38:306-12.
- [151] Guillon M, Maissa C, Wong S. Eyelid margin modification associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2012;38:319-25.
- [152] Kongkaew C, Meesomper P, Scholfield CN, Chaiwiang N, Waranuch N. Efficacy and safety of Centella asiatica (L) Urb. On wrinkles: a systematic review of published data and network meta-analysis. *J Cosmet Sci* 2020;71:439-54.
- [153] Calvo MI, Cavero RY. Medicinal plants used for ophthalmological problems in Navarra (Spain). *J Ethnopharmacol* 2016;190:212-8.
- [154] Ruzymah BH, Chowdhury SR, Manan NA, Fong OS, Adenan MI, Saim AB. Aqueous extract of Centella asiatica promotes corneal epithelium wound healing in vitro. *J Ethnopharmacol* 2012;140:333-8.
- [155] Nemli A, Hager M, Gümiş K. The impact of eyelid hygiene on ocular surface and vision-related quality of life among operating room staff. *Perioper Care Oper* 2021;24:100171.
- [156] Qiu TY, Yeo S, Tong L. Satisfaction and convenience of using terpenoid-impregnated eyelid wipes and teaching method in people without blepharitis. *Clin Ophthalmol* 2018;12:91.
- [157] Alghamdi YA, Camp A, Feuer W, Karp CL, Wellik S, Galor A. Compliance and subjective patient responses to eyelid hygiene. *Eye Contact Lens* 2017;43:213-7.
- [158] Benitez-del-Castillo JM. How to promote and preserve eyelid health. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1689.
- [159] Wolffsohn JS, Trave Huarte S, Jones I, Craig JP, Wang MTM, ambassadors T. Clinical practice patterns in the management of dry eye disease: a TFOS International survey. *Ocul Surf* 2021;21:78-86.
- [160] Ong BL, Larke JR. Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990;10:144-8.
- [161] Zhou X, Shen Y, Shang J, Zhou X. Effects of warm compress on tear film, blink pattern and Meibomian gland function in dry eyes after corneal refractive surgery. *BMC Ophthalmol* 2021;21:330.
- [162] Uchino M, Kawashima M, Yamanishi R, Inoue S, Kawashima S, Tagami K, et al. The effects of a steam warming eye mask on the ocular surface and mental health. *Ocul Surf* 2021;21:129-33.
- [163] Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-Mckernan A. The efficacy of warm compresses in the treatment of meibomian gland dysfunction and demodex folliculorum blepharitis. *Curr Eye Res* 2020;45:563-75.
- [164] Tichenor AA, Cox SM, Ziemanski JP, Ngo W, Karpecki PM, Nichols KK, et al. Effect of the Bruder moist heat eye compress on contact lens discomfort in contact lens wearers: an open-label randomized clinical trial. *Contact Lens Anterior Eye* 2019;42:625-32.
- [165] Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S. Effects of eyelid warming devices on tear film parameters in normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2015;13:321-30.
- [166] Sim HS, Petznick A, Barbier S, Tan JH, Acharya UR, Yeo S, et al. A randomized, controlled treatment trial of eyelid-warming therapies in meibomian gland dysfunction. *Ophthalmol Ther* 2014;3:37-48.
- [167] Bilikhu PS, Naroo SA, Wolffsohn JS. Effect of a commercially available warm compress on eyelid temperature and tear film in healthy eyes. *Optom Vis Sci* 2014;91:163-70.
- [168] Pult H, Riede-Pult BH, Purslow C. A comparison of an eyelid-warming device to traditional compress therapy. *Optom Vis Sci* 2012;89:E1035-41.
- [169] Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ishida R, Kojima T, Onguchi T, et al. Efficacy of a new warm moist air device on tear functions of patients with simple meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006;25:644-50.
- [170] Olson MC, Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2003;29:96-9.
- [171] Mori A, Shimazaki J, Shimamura S, Fujishima H, Oguchi Y, Tsubota K. Disposable eyelid-warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:578-86.
- [172] Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Tsubota K. Improvement of tear stability following warm compression in patients with meibomian gland dysfunction. In: Sullivan DA, editor. *Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes 3*. New York, NY: Springer; 2002. p. 1149-52.
- [173] Lam AK, Lam CH. Effect of warm compress therapy from hard-boiled eggs on corneal shape. *Cornea* 2007;26:163-7.
- [174] Murakami DK, Blackie CA, Korb DR. All warm compresses are not equally efficacious. *Optom Vis Sci* 2015;92:e327-33.
- [175] McMonnies CW, Korb DR, Blackie CA. The role of heat in rubbing and massage-related corneal deformation. *Contact Lens Anterior Eye* 2012;35:148-54.
- [176] Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV, Holmes M, Korb DR. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci* 2008;85:675-83.
- [177] Bitton E, Lacroix Z, Leger S. In-vivo heat retention comparison of eyelid warming masks. *Contact Lens Anterior Eye* 2016;39:311-5.
- [178] Magno M, Moschowits E, Arita R, Vehof J, Utthim TP. Intraductal meibomian gland probing and its efficacy in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 2021;66:612-22.
- [179] Gupta PK, Holland EJ, Hovanesian J, Loh J, Jackson MA, Karpecki PM, et al. TearCare for the treatment of meibomian gland dysfunction in adult patients with dry eye disease: a masked randomized controlled trial. *Cornea* 2022;41:417-26.
- [180] Wang MT, Gokul A, Craig JP. Temperature profiles of patient-applied eyelid warming therapies. *Contact Lens Anterior Eye* 2015;38:430-4.
- [181] Arita R, Morishige N, Sakamoto I, Imai N, Shimada Y, Igaki M, et al. Effects of a warm compress containing menthol on the tear film in healthy subjects and dry eye patients. *Sci Rep* 2017;7:45848.
- [182] Lacroix Z, Leger S, Bitton E. Ex vivo heat retention of different eyelid warming masks. *Contact Lens Anterior Eye* 2015;38:152-6.
- [183] Wang SQ, Tanner PR, Lim HW, Nash JF. The evolution of sunscreen products in the United States—a 12-year cross sectional study. *Photochem Photobiol Sci* 2012;12:197-202.
- [184] Wang SQ, Lim HW. Current status of the sunscreen regulation in the United States: 2011 Food and Drug Administration's final rule on labeling and effectiveness testing. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:863-9.
- [185] Pandey A, Jatana GK, Sonthalia S. *Cosmeceuticals*. Treasure island (FL). StatPearls Publishing; 2021.
- [186] Yang J, Liu J, Wang P, Sun J, Lv X, Diao Y. Toxic effect of titanium dioxide nanoparticles on corneas in vitro and in vivo. *Aging (Albany NY)* 2021;13:5020-33.
- [187] Lee H, Park K. In vitro cytotoxicity of zinc oxide nanoparticles in cultured stans serum-instituted rabbit cornea cells. *Toxicol Res* 2019;35:287-94.
- [188] Eom Y, Song JS, Lee DY, Kim MK, Kang BR, Heo JH, et al. Effect of titanium dioxide nanoparticle exposure on the ocular surface: an animal study. *Ocul Surf* 2016;14:224-32.
- [189] Eom Y, Song JS, Lee HK, Kang B, Kim HC, Lee HK, et al. The effect of ambient titanium dioxide microparticle exposure to the ocular surface on the expression of inflammatory cytokines in the eye and cervical lymph nodes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:6580-90.

- [190] Han JY, Kang B, Bom Y, Kim HM, Song JS. Comparing the effects of particulate matter on the ocular surfaces of normal eyes and a dry eye rat model. *Cornea* 2017;36:605-10.
- [191] Yan XS, Riccardi G, Meola M, Tashjian A, SaNogueira J, Schultz T. A tear-free, SPF50 sunscreen product. *Cutan Ocul Toxicol* 2008;27:231-9.
- [192] Barbosa TC, Nascimento LÉD, Bani C, Almeida T, Nery M, Santos RS, et al. Development, cytotoxicity and eye irritation profile of a new sunscreen formulation based on benzophenone-3-poly (ϵ -caprolactone) nanocapsules. *Toxics* 2019;7:51.
- [193] Elabjer BK, Marković L, Bjeloš M, Bušić M, Miletić D, Kos E. A retrospective data review confirms that topical preservative-free Hydrocortisone improves inflammation in dry eye disease. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)* 2020;14:3691.
- [194] Kallab M, Szegedi S, Hommer N, Stegmann H, Kaya S, Werkmeister RM, et al. Topical low dose preservative-free hydrocortisone reduces signs and symptoms in patients with chronic dry eye: a randomized clinical trial. *Adv Ther* 2020;37:329-41.
- [195] Buccolo C, Fidiolo A, Presta CG, Lazzara F, Platania CBM, Cantarella G, et al. Ocular pharmacological profile of hydrocortisone in dry eye disease. *Front Pharmacol* 2019;10:1240.
- [196] Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
- [197] Phulke S, Kaushik S, Kaur S, Pandav SS. Steroid-induced glaucoma: an avoidable irreversible blindness. *J Curr Glaucoma Pract* 2017;11:67-72.
- [198] Aggarwal RK, Potamitis T, Chong NH, Guarro M, Shah P, Kheterpal S. Extensive visual loss with topical facial steroids. *Eye (Lond)* 1993;7(Pt 5):664-6.
- [199] Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: a long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J* 2014;5:416-25.
- [200] Pandit SA, Glass LRD. Non-glaucoma periocular allergic, atopic, and irritant dermatitis at an academic institution: a retrospective review. *Orbit* 2019;38:112-8.
- [201] Al Khaja KA, Damanhori AH, Al-Ansari TM, Sequeira RP. Topical corticosteroids in infants: prescribing pattern and prescribing errors in Bahrain. *Pharm World Sci* 2007;29:395-9.
- [202] Hwang K, Kim H. Historical vignettes of epicanthoplasty. *J Craniofac Surg* 2016;183-9.
- [203] Lee Y, Hwang K. Skin thickness of Korean adults. *Surg Radiol Anat* 2002;24:183-9.
- [204] Maeng MM, De Moraes CG, Winn BJ, Glass LRD. Effect of topical periocular steroid use on intraocular pressure: a retrospective analysis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2019;35:465-8.
- [205] Vatti RR, Ali F, Teuber S, Chang C, Gershwin ME. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;47:26-37.
- [206] Stingeni L, Marietti B, Bianchi L, Ferrucci SM, Foti C, Patruno C, et al. Contact allergy to hydrocortisone 21-acetate in Italy: a SIDAPA multicenter study. *Contact Dermatitis* 2022;86:217-9.
- [207] Mathachan SR, Sardana K, Khurana A. Current use of ivermectin in dermatology, tropical medicine, and COVID-19: an update on pharmacology, uses, proven and varied proposed mechanistic action. *Indian Dermatol Online J* 2021;12:500-14.
- [208] Schaller M, Pietschke K. Successful therapy of ocular rosacea with topical ivermectin. *Br J Dermatol* 2018;179:520-1.
- [209] Nogueira Filho PA, Hazarbasanov RM, Grisolia ABD, Pazos HB, Kaiserman I, Gomes JAP. The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for Demodex spp. *Br J Ophthalmol* 2011;95:893-5.
- [210] Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum. *Int J Infect Dis* 2013;17:e343-7.
- [211] Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir Res* 2020;178:104787.
- [212] Sobolewska B, Doycheva D, Deuter CM, Schaller M, Zierhut M. Efficacy of topical ivermectin for the treatment of cutaneous and ocular rosacea. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29:1137-41.
- [213] Stein I, Kirckik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol JDD* 2014;13:316-23.
- [214] Gomolin T, Cline A, Pereira F. Treatment of rosacea during pregnancy. *Dermatol Online J* 2021;27.
- [215] Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK, Villa Albers MB, Santo RM, Kara-Jose N, et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol* 2011;151:1030-4 e1.
- [216] Avila MY, Martinez-Pulgarin DF, Rizo Madrid C. Topical ivermectin-metronidazole gel therapy in the treatment of blepharitis caused by Demodex spp.: a randomized clinical trial. *Contact Lens Anterior Eye* 2021;44:101326.
- [217] Martínez-Pulgarín DF, Ávila MY, Rodríguez-Morales AJ. Interventions for Demodex blepharitis and their effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *Contact Lens Anterior Eye* 2021;44:101453.
- [218] Bayhan SA, Bayhan HA, Çolgeçen E, Gürdal C. Effects of topical acne treatment on the ocular surface in patients with acne vulgaris. *Contact Lens Anterior Eye* 2016;39:431-4.
- [219] Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolality: changes with Accutane therapy. *Cornea* 1991;10:286-90.
- [220] Toshida H, Funaki T, Ono K, Tabuchi N, Watanabe S, Seki T, et al. Efficacy and safety of retinol palmitate ophthalmic solution in the treatment of dry eye: a Japanese Phase II clinical trial. *Drug Des Dev Ther* 2017;11:1871-9.
- [221] Cruzat A, Witkin D, Baniasadi N, Zheng L, Colino JB, Jurkunas UV, et al. Inflammation and the nervous system: the connection in the cornea in patients with infectious keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5136-43.
- [222] Miguel A, Henriques F, Azevedo LF, Pereira AC. Ophthalmic adverse drug reactions to systemic drugs: a systematic review. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2014;23:221-33.
- [223] Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, Sato T, Shields JA. Checkpoint inhibitor immune therapy: systemic indications and ophthalmic side effects. *Retina* 2018;38:1063-78.
- [224] Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. *Aust Prescr* 2021;44:129-36.
- [225] Valenzuela CV, Liu JC, Vila PM, Simon I, Doering M, Lieu JEC. Intranasal corticosteroids do not lead to ocular changes: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2019;129:6-12.
- [226] Amitava AK, Kewlani D, Khan Z, Hazzak A. Assessment of a modification of Brückner's test as a screening modality for anisometropia and strabismus. *Oman J Ophthalmol* 2010;3:131.
- [227] Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31:229-32.
- [228] Fraunfelder FW, Solomon J, Mehelas TJ. Ocular adverse effects associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arch Ophthalmol* 2006;124:277-9.
- [229] Santella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. *Drugs* 2007;67:75-93.
- [230] Akpek EK, Lindsley KB, Adyathaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye: an evidence-based review. *Ophthalmology* 2011;118:1242-52.
- [231] Chu LL, Cui K, Pope JE. Meta-analysis of treatment for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:1011-21.
- [232] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
- [233] Doan T, Gebre T, Ayele B, Zerihun M, Hinterwirth A, Zhong L, et al. Effect of azithromycin on the ocular surface microbiome of children in a high prevalence trachoma area. *Cornea* 2022;41:1260-4.
- [234] Ozkan J, Zhu H, Gabriel M, Holden BA, Willcox MD. Effect of prophylactic antibiotic drops on ocular microbiota and physiology during silicone hydrogel lens wear. *Optom Vis Sci* 2012;89:326-35.
- [235] Kashkoul MB, Fazel AJ, Klavash V, Nojomi M, Ghiasian L. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomised double-masked open-label clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2015;99:199-204.
- [236] Ralph RA. Tetracyclines and the treatment of corneal stromal ulceration: a review. *Cornea* 2000;19:274-7.
- [237] Xiao O, Xie ZL, Lin BW, Yin XF, Pi RB, Zhou SY. Minocycline inhibits alkali burn-induced corneal neovascularization in mice. *PLoS One* 2012;7:e41858.
- [238] Pejevic AV. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of macrolide antibiotics: a review of published cases. *Int J Dermatol* 2021;60:12-24.
- [239] Nappe TM, Goren-Garcia SL, Jacoby JL. Stevens-Johnson syndrome after treatment with azithromycin: an uncommon culprit. *Am J Emerg Med* 2016;34:676 e1-3.
- [240] Curley RK, Verbov JL. Stevens-Johnson syndrome due to tetracyclines—a case report (doxycycline) and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:124-5.
- [241] Huang PC, Shih MH, Tseng SH, Lin SC, Chang TT. Tear function changes during interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Cornea* 2005;24:561-6.
- [242] Salman AG. Ocular surface changes with sofosbuvir in Egyptian patients with hepatitis c virus infection. *Cornea* 2016;35:323-8.
- [243] Ng SM, Lindsley K, Akpek EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12.
- [244] Stapleton H. *Surviving teenage motherhood*. London: Palgrave Macmillan; 2010.
- [245] Markoulli M, Arcot J, Ahmad S, Arita R, Benitez-del-Castillo J, Caffery B, et al. TPOS Lifestyle: Impact of nutrition on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023. In press.
- [246] Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H, Hisamura R, Masuda N, Imagawa T, et al. Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink-suppressed dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1552-8.

- [247] Nassiri N, Rodriguez Torres Y, Meyer Z, Beyer MA, Vellaichamy G, Dhaliwal AS, et al. Current and emerging therapy of dry eye disease. Part A: pharmacological modalities. *Expert Rev Ophthalmol* 2017;12:269-97.
- [248] Albin RL, Albers JW. Long-term follow-up of pyridoxine-induced acute sensory neuropathy-neuropathy. *Neurology* 1990;40:1319.
- [249] Pellegrini M, Senni C, Bernabei F, Cicero AFG, Vagge A, Maestri A, et al. The role of nutrition and nutritional supplements in ocular surface diseases. *Nutrients* 2020;12:952.
- [250] Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1938-78.
- [251] Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9.
- [252] Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls DB, Evans JE, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4874-82.
- [253] Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3671-9.
- [254] Wellington K, Jarvis B. Cetirizine/pseudoephedrine. *Drugs* 2001;61:2231-40. discussion 41-2.
- [255] Vardy MD, Mitcheson HD, Samuels TA, Wegenke JD, Forero-Schwannhaeuser S, Marshall TS, et al. Effects of sulfafenacin on overactive bladder symptoms, symptom bother and other patient-reported outcomes: results from VIBRANT-a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009;63:1702-14.
- [256] Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018;178:76-85.
- [257] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden M, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4.
- [258] Ding J, Kam WR, Dieckow J, Sullivan DA. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4341-50.
- [259] Fouladgar N, Khabazkhoob M, Hanifnia AR, Yekta A, Mirzajani A. Evaluation of the effects of isotretinoin for treatment of acne on corneal sensitivity. *J Curr Ophthalmol* 2018;30:326-9.
- [260] Rakofsky JJ, Rakofsky SJ, Dunlop BW. Dry those crying eyes: the role of depression and antidepressants in dry eye disease. *J Clin Psychopharmacol* 2021;41:295-303.
- [261] Stapleton F, Abad JC, Barabino S, Burnett A, Iyer G, Lekhanont K, et al. TPOS Lifestyle: Impact of societal challenges on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023;28:165-99.
- [262] Galor A, Britten-Jones AC, Feng Y, Ferrari G, Goldblum D, Gupta PK, et al. TPOS Lifestyle: Impact of lifestyle challenges on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023;29:262-303.
- [263] Kocer E, Kocer A, Ozsatu M, Dursun AE, Kpınar I. Dry eye related to commonly used new antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:411-3.
- [264] Galor A, Seiden BE, Park JJ, Feuer WJ, McClellan AL, Felix ER, et al. The association of dry eye symptom severity and comorbid insomnia in US veterans. *Eye Contact Lens* 2018;44(Suppl 1):S118-24.
- [265] Dieckmann G, Ozmen MC, Cox SM, Engert RC, Hamrah P. Low-dose naltrexone is effective and well-tolerated for modulating symptoms in patients with neuropathic corneal pain. *Ocul Surf* 2021;20:33-8.
- [266] Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012;285851. 2012.
- [267] Aktas S, Tetikoglu M, Kocak A, Kocacan M, Aktas H, Sagdik HM, et al. Impact of smoking on the ocular surface, tear function, and tear osmolarity. *Curr Eye Res* 2017;42:1585-9.
- [268] Patel AB, Kubba R, Kubba A. Clinicopathological correlation of acquired hyperpigmentary disorders. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:367-75.
- [269] Tangamornsukan W, Chanprasert S, Nadee P, Rungruang S, Meesilsat N, Ueta M, et al. HLA genotypes and cold medicine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:10589.
- [270] Lee HS, Ueta M, Kim MK, Seo KY, Sotozono C, Kinoshita S, et al. Analysis of ocular manifestation and genetic association of allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in South Korea. *Cornea* 2016;35:199-204.
- [271] Somkrus R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 2011;12:118.
- [272] Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? *Epilepsia* 2012;53(Suppl 7):26-33.
- [273] Nananu RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem* 2013;46:1323-38.
- [274] Scarano A, Lorusso F, Brucoli M, Lucchina AG, Carinci F, Mortellaro C. Upper eyelid blepharoplasty with voltaic arc dermabrasion. *J Craniofac Surg* 2018;29:2263-6.
- [275] Terella AM, Wang TD, Kim MM. Complications in periorbital surgery. *Facial Plast Surg* 2013;29:64-70.
- [276] Hollander MHJ, Contini M, Pott JW, Vissink A, Schepers RH, Jansma J. Functional outcomes of upper eyelid blepharoplasty: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2019;72:294-309.
- [277] Cahill KV, Bradley EA, Meyer DR, Custer PL, Holck DE, Marcet MM, et al. Functional indications for upper eyelid ptosis and blepharoplasty surgery: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2011;118:2510-7.
- [278] Simsek IB. Association of upper eyelid ptosis repair and blepharoplasty with headache-related quality of life. *JAMA Facial Plast Surg* 2017;19:293-7.
- [279] Samargandi OA, Prabhu N, Boudreau C, Williams J. Is orbicularis oculi muscle resection necessary in upper blepharoplasty? A systematic review. *Aesthetic Plast Surg* 2021;45:2190-8.
- [280] Honrado CP, Pastorek NJ. Long-term results of lower-lid suspension blepharoplasty: a 30-year experience. *Arch Facial Plast Surg* 2004;6:150-4.
- [281] Aydemir E, Aksoy Aydemir G. Changes in tear meniscus analysis after ptosis procedure and upper blepharoplasty. *Aesthetic Plast Surg* 2022;46:732-41.
- [282] Papadopoulos NA, Hodbod M, Henrich G, Kovacs I, Papadopoulos O, Herschbach P, et al. The effect of blepharoplasty on our patient's quality of life, emotional stability, and self-esteem. *J Craniofac Surg* 2019;30:377-83.
- [283] Codner MA, Wolff JN, Anzarut A. Primary transcutaneous lower blepharoplasty with routine lateral canthal support: a comprehensive 10-year review. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:241-50.
- [284] Schwarcz RM, Kotlus B. Complications of lower blepharoplasty and midface lifting. *Clin Plast Surg* 2015;42:63-71.
- [285] De Silva DJ, Prasad A. Aesthetic canthal suspension. *Clin Plast Surg* 2015;42:79-86.
- [286] Leatherbarrow B, Saha K. Complications of blepharoplasty. *Facial Plast Surg* 2013;29:281-8.
- [287] Yang P, Ko AC, Kikkawa DO, Korn BS. Upper eyelid blepharoplasty: evaluation, treatment, and complication minimization. *Semin Plast Surg* 2017;31:51-7.
- [288] Undarva S, Yoo DB, Nassif PS. Avoiding and managing complications in the periorbital area and midface. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2015;23:257-68.
- [289] Masry GG. Prevalence of lacrimal gland prolapse in the functional blepharoplasty population. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2011;27:410-3.
- [290] Akaishi P, Galindo-Ferreiro A, M Elkhamary S, Al-Sadah Z, Galvez-Ruiz A, Augusto Cruz A. Remoção accidental da glândula lacrimal em cirurgia de ressecção do músculo levantador da pálpebra superior. *Arq Bras Oftalmol* 2017;80:57-8.
- [291] Watanabe A, Kakizaki H, Selva D, Ohmae M, Yokoi N, Wakimasu K, et al. Short-term changes in tear volume after blepharoplasty repair. *Cornea* 2014;33:14-7.
- [292] Leelapatranurak K, Kim JH, Woo KI, Kim YD. Lacrimal duct fistula: a new complication of cosmetic lateral canthoplasty. *Aesthetic Plast Surg* 2013;37:892-5.
- [293] Esmaeilkhanian H, Kashiouli MB, Abdolazizadeh P, Aghamirsalim M, Shayanfar N, Karimi N. Revisiting anchor epicanthoplasty in mild to moderate asian epicanthal folds: a clinicopathological study. *Aesthetic Plast Surg* 2021;45:181-90.
- [294] Enzer YR, Shorr N. Medical and surgical management of chemosis after blepharoplasty. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1994;10:57-63.
- [295] McCord CD, Kreymerman P, Nahai F, Walrath JD. Management of postblepharoplasty chemosis. *Aesthetic Surg J* 2013;33:654-61.
- [296] Ng J, Hauck MJ. Ptosis repair. *Facial Plast Surg* 2013;29:22-5.
- [297] Li K, Zhang XC, Cai XX, Quan YD, Lu R. The inflammation influence on corneal surface after frontalis suspension surgery. *Int J Ophthalmol* 2018;11:1489-95.
- [298] Pacella SJ, Codner MA. Minor complications after blepharoplasty: dry eyes, chemosis, granulomas, ptosis, and scleral show. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:709-18.
- [299] Taban M, Nakra T, Hwang C, Hoenig JA, Douglas RS, Shorr N, et al. Aesthetic lateral canthoplasty. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2010;26:190-4.
- [300] Chong KK, Goldberg RA. Lateral canthal surgery. *Facial Plast Surg* 2010;26:193-200.
- [301] Lelli Jr GJ, Lisman RD. Blepharoplasty complications. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1007-17.
- [302] Ahn YJ, Jung SK, Paik JS, Yang SW. Lacrimal gland fistula after cosmetic lateral canthoplasty. *J Craniofac Surg* 2013;24:1317-8.
- [303] McCord CD, Miotto GC. Dynamic diagnosis of "fishmouthing" syndrome, an overlooked complication of blepharoplasty. *Aesthetic Surg J* 2013;33:497-504.
- [304] Kiang L, Deptula P, Mazhar M, Murariu D, Parsa FD. Muscle-sparing blepharoplasty: a prospective left-right comparative study. *Arch Plast Surg* 2014;41:576-83.
- [305] Zhang S, Yan Y, Lu Y, Zhou Y, Fu Y. Effect of transcutaneous upper eyelid blepharoplasty on blink parameters and lipid layer thickness. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:732041.

- [306] Bacharach J, Lee WW, Harrison AR, Freddo TF. A review of acquired blepharoptosis: prevalence, diagnosis, and current treatment options. *Eye (Lond)* 2021;35:2468-81.
- [307] Prischmann J, Sufyan A, Ting JY, Ruffin C, Perkins SW. Dry eye symptoms and chemosis following blepharoplasty: a 10-year retrospective review of 892 cases in a single-surgeon series. *JAMA Facial Plast Surg* 2013;15:39-46.
- [308] Chang S, Lehrman C, Itani K, Rohrich RJ. A systematic review of comparison of upper eyelid involutional ptosis repair techniques: efficacy and complication rates. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:149-57.
- [309] Yoon JS, Lew H, Lee SY. Bell's phenomenon protects the tear film and ocular surface after frontalis suspension surgery for congenital ptosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45:350-5.
- [310] Wang Y, Zhang Y, Tian N. Cause and management of suture-related ocular complications after buried-suture double-eyelid blepharoplasty. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2021;74:3431-6.
- [311] Lee WW, Portaliou D, Sayed MS, Kankariya S. Diplopia and symblepharon following Mueller's muscle conjunctival resection in patients on long-term multiple antiglaucoma medications. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017;33: S79-82.
- [312] Nassif PS. Evolution in techniques for endoscopic brow lift with deep temporal fixation only and lower blepharoplasty-transconjunctival fat repositioning. *Facial Plast Surg* 2007;23:27-42.
- [313] Hollander MHJ, Pott JWR, Delli K, Vissink A, Schepers RH, Jansma J. Impact of upper blepharoplasty, with or without orbicularis oculi muscle removal, on tear film dynamics and dry eye symptoms: a randomized controlled trial. *Acta Ophthalmol* 2022;100:564-71.
- [314] Mohammed MF. Impact of orbicularis oculi muscle strip excision during upper lid blepharoplasty on tear film break up time and postoperative dry eye symptoms. *Al-Azhar Assiut Med J*. 2018;47:539-50.
- [315] Yan Y, Zhou Y, Zhang S, Cui C, Song X, Zhu X, et al. Impact of full-incision double-eyelid blepharoplasty on tear film dynamics and dry eye symptoms in young asian females. *Aesthetic Plast Surg* 2020;44:2109-16.
- [316] Huynh PP, Ishii M, Juarez M, Fung N, Batek K, Darrach H, et al. Exploring patient motivations and impact of asian blepharoplasty. *Facial Plast Surg* 2020;36:242-8.
- [317] LaFerriere KA, Kilpatrick JK. Transblepharoplasty: subperiosteal approach to rejuvenation of the aging midface. *Facial Plast Surg* 2003;19:157-70.
- [318] Shao C, Fu Y, Lu L, Chen J, Shen Q, Zhu H, et al. Dynamic changes of tear fluid after cosmetic transcutaneous lower blepharoplasty measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2014;158: 55-63 e1.
- [319] Hass AN, Penne RB, Stefanyusz MA, Flanagan JC. Incidence of postblepharoplasty orbital hemorrhage and associated visual loss. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2004;20:426-32.
- [320] Bautista SA, Wladis EJ, Schultze RL. Quantitative assessment of dry eye parameters after Muller's muscle-conjunctival resection. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018;34:562-4.
- [321] Khooshabeh B, Baldwin HC. Isolated Muller's muscle resection for the correction of blepharoptosis. *Eye (Lond)*. 2008;22:267-72.
- [322] Ugurbas SH, Alpay A, Bahadır B, Ugurbas SC. Tear function and ocular surface after Muller muscle-conjunctival resection. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:654-5.
- [323] Bodian M. Does conjunctival resection in ptosis surgery lead to dry-eye syndrome? *Ann Ophthalmol* 1989;21:213-6.
- [324] Wee SW, Lee JK. Clinical outcomes of conjunctiva-Muller muscle resection: association with phenylephrine test-negative blepharoptosis and dry eye syndrome. *J Craniofac Surg* 2018;34:898-901.
- [325] Dailey RA, Saulny SM, Sullivan SA. Muller muscle-conjunctival resection: effect on tear production. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2002;18:421-5.
- [326] Mokhtarzadeh A, Bradley EA. Safety and long-term outcomes of congenital ptosis surgery: a population-based study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2016;53: 212-7.
- [327] Chen L, Pi L, Ke N, Chen X, Liu Q. The protective efficacy and safety of bandage contact lenses in children aged 5 to 11 after frontalis muscle flap suspension for congenital blepharoptosis: a single-center randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8003.
- [328] Lee JH, Arysait O, Kim YD, Woo KI, Lee L, Johnson 3rd ON. Maximal levator resection in unilateral congenital ptosis with poor levator function. *Br J Ophthalmol* 2017;101:740-6.
- [329] Li Y, Wang H, Bai P. Changes of ocular surface before and after treatment of blepharoptosis with combined fascial sheath suspension and frontal muscle flap suspension. *J Craniofac Surg* 2021;32:e698.
- [330] Golan S, Vingopoulos F, Olson LC, Patel HH, Pinchover S, Magro CM, et al. Lacrimal tissue resection in Fasanella Servat operation and the correlation to dry eye. *Orbit* 2020;39:171-4.
- [331] Ungerechts R, Grenzebach U, Harder B, Emmerich KH. Causes, diagnostics and therapy for paediatric ptosis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229:21-7.
- [332] Rosenberg JB, Andersen J, Barmettler A. Types of materials for frontalis sling surgery for congenital ptosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4.
- [333] Zloti O, Matani A, Prat D, Leshno A, Ben Simon G. The effect of a ptosis procedure compared to an upper blepharoplasty on dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2020;212:1-6.
- [334] Rymer BL, Marinho DR, Cagliari C, Marafon SB, Procianny F. Effects of Muller's muscle-conjunctival resection for ptosis on ocular surface scores and dry eye symptoms. *Orbit* 2017;36:1-5.
- [335] Glat PM, Jelks GW, Jelks EB, Wood M, Gadangi P, Longaker MT. Evolution of the lateral canthoplasty: techniques and indications. *Plast Reconstr Surg* 1997;100: 1396-405. discussion 406-8.
- [336] Conger JR, Grob SR, Limongi RM, Tao JP. Lateral tarsoconjunctival flap suspension treatment of post blepharoplasty lower eyelid retraction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2020;36:613-6.
- [337] Byun S, Mukovozov I, Farrokhyar F, Thoma A. Complications of browlift techniques: a systematic review. *Aesthetic Surg J* 2013;33:189-200.
- [338] Lee H, Quatela VC. Endoscopic browplasty. *Facial Plast Surg* 2018;34:139-44.
- [339] Wormer BA, Rankin TM, Kaoutzanis C, Al Kassir S, Gupta V, Grotting JC, et al. Does brow lift add risk to blepharoplasty? Answers from a multicenter analysis of 6126 patients undergoing aesthetic eye surgery. *Ann Plast Surg* 2023;90:288-93.
- [340] Ogilvie MP, Few JW, Semersky AJ, Kulick NT, Vorisek MK. What neurotoxins have taught us about the brow: the reintroduction and review of the transpalpebral browpey. *Aesthetic Plast Surg* 2018;42:126-36.
- [341] Jehangir N, Bever G, Mahmood SM, Moshirfar M. Comprehensive review of the literature on existing punctal plugs for the management of dry eye disease. *J Ophthalmol* 2016;9312340. 2016.
- [342] Best A-L, Labetoulle M, Legrand M, M'garrech M, Barreau E, Rousseau A. Punctal and canalicular plugs: indications, efficacy and safety. *J Fr Ophthalmol* 2019;42: e95-104.
- [343] Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye syndrome: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Ophthalmol* 2019;103:301-6.
- [344] Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K. Comparison of retention rates and complications of 2 different types of silicon lacrimal punctal plugs in the treatment of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2013;155:648-53. 53 e1.
- [345] Chi SL, Acquah KF, Richard MJ, Lee PP, Sloan FA. Longitudinal evidence on punctal plug use in an elderly population. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2012; 28:289-93.
- [346] Tong L, Beuerman R, Simonyi S, Hollander DA, Stern ME. Effects of punctal occlusion on clinical signs and symptoms and on tear cytokine levels in patients with dry eye. *Ocul Surf* 2016;14:233-41.
- [347] Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6.
- [348] Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:981-90.
- [349] Erickson BP, Lee WW, Cohen J, Grunebaum LD. The role of neurotoxins in the periorbital and midfacial areas. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2015;23:243-55.
- [350] Choi MG, Yeo JH, Kang JW, Chun YS, Lee JK, Kim JC. Effects of botulinum toxin type A on the treatment of dry eye disease and tear cytokines. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:331-8.
- [351] Serna-Ojeda JC, Nava-Castaneda A. Paralysis of the orbicularis muscle of the eye using botulinum toxin type A in the treatment for dry eye. *Acta Ophthalmol* 2017; 95:e132-7.
- [352] Singh S, Ali MJ, Paulsen F. A review on use of botulinum toxin for intractable lacrimal drainage disorders. *Int Ophthalmol* 2018;38:2233-8.
- [353] Cavallini M, Cirillo P, Fundaro SP, Quaracci S, Sciuto C, Sito G, et al. Safety of botulinum toxin A in aesthetic treatments: a systematic review of clinical studies. *Dermatol Surg* 2014;40:525-36.
- [354] Gadhia K, Walmsley AD. Facial aesthetics: is botulinum toxin treatment effective and safe? A systematic review of randomised controlled trials. *Br Dent J* 2009; 207. E9; discussion 216-7.
- [355] Cosolimo C, Tiple D, Bernardelli A. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review. *Neurotox Res* 2012;22:265-73.
- [356] Duarte GS, Rodrigues FB, Marques RE, Castela M, Ferreira J, Sampaio C, et al. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11.
- [357] Anandan C, Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders: an update. *Toxins (Basel)*. 2021;13.
- [358] Sanguandikul I, Apinyawasituk S, Jariyakosol S, Hirunwitwatkul P, Chongpison Y. Complications of preseptal versus tarsal botulinum toxin injection in benign essential blepharospasm: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2021; 232:9-16.
- [359] Ho RW, Fang PC, Chang CH, Liu YP, Kuo MT. A review of periocular botulinum neurotoxin on the tear film homeostasis and the ocular surface change. *Toxins (Basel)*. 2019;11.
- [360] Nestor MS, Han H, Gade A, Fischer D, Saban Y, Polselli R. Botulinum toxin-induced blepharoptosis: anatomy, etiology, prevention, and therapeutic options. *J Cosmet Dermatol* 2021;20:3133-46.
- [361] Ho RW, Fang PC, Chao TL, Chien CC, Kuo MT. Increase lipid tear thickness after botulinum neurotoxin A injection in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Sci Rep* 2018;8:8367.
- [362] Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin type A for the treatment of glabellar rhytides. *Dermatol Clin* 2004;22:137-44.
- [363] Wijemanne S, Vijayakumar D, Jankovic J. Apraclonidine in the treatment of ptosis. *J Neurol Sci* 2017;376:129-32.
- [364] Del Sorbo F, Albanese A. Botulinum neurotoxins for the treatment of focal dystonias: review of rating tools used in clinical trials. *Toxicol* 2015;107:89-97.
- [365] Glaser DA, Patel U. Enhancing the eyes: use of minimally invasive techniques for periorbital rejuvenation. *J Drugs Dermatol JDD* 2010;9:118-28.
- [366] Glaser DA, Kurta A. Periorbital rejuvenation: overview of nonsurgical treatment options. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2016;24:145-52.
- [367] Fitzpatrick RE, Goldman MP, Satur NM, Tope WD. Pulsed carbon dioxide laser resurfacing of photo-aged facial skin. *Arch Dermatol* 1996;132:395-402.
- [368] Alster TS. Comparison of two high-energy, pulsed carbon dioxide lasers in the treatment of periorbital rhytides. *Dermatol Surg* 1996;22:541-5.

- [369] Carter SR, Seiff SR, Choo PH, Vallabhanath P. Lower eyelid CO₂ laser rejuvenation: a randomized, prospective clinical study. *Ophthalmology* 2001;108:437-41.
- [370] Waldorf HA, Kauvar AN, Geronemus RG. Skin resurfacing of fine to deep rhytides using a char-free carbon dioxide laser in 47 patients. *Dermatol Surg* 1995;21:940-6.
- [371] Teikemeier G, Goldberg DJ. Skin resurfacing with the erbium:YAG laser. *Dermatol Surg* 1997;23:685-7.
- [372] Alster TS. Clinical and histologic evaluation of six erbium:YAG lasers for cutaneous resurfacing. *Laser Surg Med* 1999;24:87-92.
- [373] Shum JW, Lu LP, Cheung DN, Wong IY. A case of accidental ocular injury from cosmetic laser burn. *Retin Cases Brief Rep* 2016;10:115-20.
- [374] Sliney DH, Mellerio J, Gabel V-P, Schulmeister K. What is the meaning of threshold in laser injury experiments? Implications for human exposure limits. *Health Phys* 2002;82:335-47.
- [375] Thach AB. Laser injuries of the eye. *Int Ophthalmol Clin* 1999;39:13-27.
- [376] Widder RA, Severin M, Kirchhof B, Krieglstein GK. Corneal injury after carbon dioxide laser skin resurfacing. *Am J Ophthalmol* 1998;125:392-4.
- [377] Weinstein C. Erbium laser resurfacing: current concepts. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:602-16. discussion 17-8.
- [378] Biesman BS, Pope K. Monopolar radiofrequency treatment of the eyelids: a safety evaluation. *Dermatol Surg* 2007;33:794-801.
- [379] Kim SH, Kim IT, Choi CY. Evaluation of subconjunctival remnant particles after high-frequency radio-wave electro-surgery for conjunctivochalasis. *Kor J Ophthalmol* 2019;33:8-15.
- [380] Choi YJ, Lee JY, Ahn JY, Kim MN, Park MY. The safety and efficacy of a combined diode laser and bipolar radiofrequency compared with combined infrared light and bipolar radiofrequency for skin rejuvenation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:146-52.
- [381] Shin JW, Park JT, Chae JB, Choi JY, Na JI, Park KC, et al. The efficacy of micro-insulated needle radiofrequency system for the treatment of lower eyelid fat bulging. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17:149-56.
- [382] Carruthers J, Carruthers A. Shrinking upper and lower eyelid skin with a novel radiofrequency tip. *Dermatol Surg* 2007;33:802-9.
- [383] Javate RM, Cruz Jr RT, Khan J, Traikos N, Gordon RE. Nonablative 4-MHz dual radiofrequency wand rejuvenation treatment for periorbital rhytides and midface laxity. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2011;27:180-5.
- [384] Hurwitz JJ, Johnson D, Howarth D, Molgat YM. Experimental treatment of eyelashes with high-frequency radio wave electro-surgery. *Can J Ophthalmol* 1993;28:62-4.
- [385] Kakar R, Ibrahim O, Disphanurat W, Pace N, West DP, Kwasny M, et al. Pain in naive and non-naive subjects undergoing nonablative skin tightening dermatologic procedures: a nested randomized control trial. *Dermatol Surg* 2014;40:398-404.
- [386] de Felipe I, Del Cueto SR, Perez E, Redondo P. Adverse reactions after nonablative radiofrequency: follow-up of 290 patients. *J Cosmet Dermatol* 2007;6:163-6.
- [387] Safran T, Gorsky K, Vezel-Mathieu A, Kanevsky J, Gilardino MS. The role of ultrasound technology in plastic surgery. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2018;71:416-24.
- [388] Fathi R, Pfeiffer MI, Tsoukas M. Minimally invasive eyelid care in dermatology: medical, laser, and cosmetic therapies. *Clin Dermatol* 2015;33:207-16.
- [389] Rymerson JM, Perry HD. DEBS - a unification theory for dry eye and blepharitis. *Clin Ophthalmol* 2016;10:2455-67.
- [390] 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;115:911-5.
- [391] Siddireddy JS, Tan J, Vijay AK, Willcox MDP. The effect of microblepharon exfoliation on clinical correlates of contact lens discomfort. *Optom Vis Sci* 2019;96:187-99.
- [392] Moon SY, Han SA, Kwon HJ, Park SY, Lee JH, Chung HS, et al. Effects of lid debris debridement combined with meibomian gland expression on the ocular surface MMP-9 levels and clinical outcomes in moderate and severe meibomian gland dysfunction. *BMC Ophthalmol* 2021;21:175.
- [393] Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012;31:396-404.
- [394] Schanzlin D, Owen JP, Klein S, Yeh TN, Merchea MM, Bullimore MA. Efficacy of the systane iLux thermal pulsation system for the treatment of meibomian gland dysfunction after 1 week and 1 month: a prospective study. *Eye Contact Lens* 2022;48:155-61.
- [395] Blackie CA, Coleman CA, Holland EJ. The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1385-96.
- [396] Blackie CA, Coleman CA, Nichols KK, Jones L, Chen PQ, Melton R, et al. A single vectored thermal pulsation treatment for meibomian gland dysfunction increases mean comfortable contact lens wearing time by approximately 4 hours per day. *Clin Ophthalmol* 2018;12:169-83.
- [397] Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29:1145-52.
- [398] Maskin SL, Alluri S. Intraductal meibomian gland probing: background, patient selection, procedure, and perspectives. *Clin Ophthalmol* 2019;13:1203-23.
- [399] Kheirkhah A, Kobashi H, Girsig J, Jamali A, Ciolino JB, Hamrah P. A randomized, sham-controlled trial of intraductal meibomian gland probing with or without topical antibiotic/steroid for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2020;18:852-6.
- [400] Maskin SL, Alluri S. Meibography guided intraductal meibomian gland probing using real-time infrared video feed. *Br J Ophthalmol* 2020;104:1676-82.
- [401] Nakayama N, Kawashima M, Kaido M, Arita R, Tsubota K. Analysis of meibum before and after intraductal meibomian gland probing in eyes with obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2015;34:1206-8.
- [402] Craig JP, Chen YH, Turnbull PR. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1965-70.
- [403] Xue AL, Wang MTM, Ormonde SE, Craig JP. Randomised double-masked placebo-controlled trial of the cumulative treatment efficacy profile of intense pulsed light therapy for meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2020;18:286-97.
- [404] Gupta PK, Vora GK, Matossian C, Kim M, Stinnett S. Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Can J Ophthalmol* 2016;51:249-53.
- [405] Fishman HA, Periman LM, Shah AA. Real-time video microscopy of in vitro Demodex death by intense pulsed light. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2020;38:472-6.
- [406] Kim MJ, Stinnett SS, Gupta PK. Effect of thermal pulsation treatment on tear film parameters in dry eye disease patients. *Clin Ophthalmol* 2017;11:883-6.
- [407] Liu Y, Chen D, Chen X, Kam WR, Hatton MP, Sullivan DA. Hypoxia: a breath of fresh air for the meibomian gland. *Ocul Surf* 2019;17:310-7.
- [408] Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, Chopra S, Rustin M. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol* 2008;159:628-32.
- [409] Prieto VG, Sadick NS, Lloreta J, Nicholson J, Shea CR. Effects of intense pulsed light on sun-damaged human skin, routine, and ultrastructural analysis. *Laser Surg Med* 2002;30:82-5.
- [410] Surwal A, Hao JL, Zhou DD, Liu XF, Surwal R, Lu CW. Use of intense pulsed light to mitigate meibomian gland dysfunction for dry eye disease. *Int J Med Sci* 2020;17:1385-92.
- [411] Stonecipher K, Abell TG, Chotiner B, Chotiner E, Porvin R. Combined low level light therapy and intense pulsed light therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2019;13:993-9.
- [412] Albietsz JM, Schmid KL. Intense pulsed light treatment and meibomian gland expression for moderate to advanced meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 2018;101:23-33.
- [413] Jiang X, Lv H, Song H, Zhang M, Liu Y, Hu X, et al. Evaluation of the safety and effectiveness of intense pulsed light in the treatment of meibomian gland dysfunction. *J Ophthalmol* 2016;1910694. 2016.
- [414] Sambhi RS, Sambhi GDS, Mather R, Malvankar-Mehta MS. Intense pulsed light therapy with meibomian gland expression for dry eye disease. *Can J Ophthalmol* 2020;55:189-98.
- [415] Seo KY, Kang SM, Ha DY, Chin HS, Jung JW. Long-term effects of intense pulsed light treatment on the ocular surface in patients with rosacea-associated meibomian gland dysfunction. *Contact Lens Anterior Eye* 2018;41:430-5.
- [416] Thaysen-Petersen D, Eriendsson AM, Nash JF, Beerwerth F, Philipsen PA, Wulf HC, et al. Side effects from intense pulsed light: importance of skin pigmentation, fluence level and ultraviolet radiation-A randomized controlled trial. *Laser Surg Med* 2017;49:88-96.
- [417] Verges C, Salgado-Borges J, Ribot FM. Prospective evaluation of a new intense pulsed light, thermaeye plus, in the treatment of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. *J Opt* 2021;14:103-13.
- [418] Qiao C, Li L, Wang H, Zhao C, Ke L, Sen D, et al. Adverse events of intense pulsed light combined with meibomian gland expression versus meibomian gland expression in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Laser Surg Med* 2021;53:664-70.
- [419] Cote S, Zhang AC, Ahmadzai V, Maleken A, Li C, Oppedisano J, et al. Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3. CD013559.
- [420] Wladis EJ, Aakalu VK, Foster JA, Freitag SK, Sobel RK, Tao JP, et al. Intense pulsed light for meibomian gland disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2020;127:1227-33.
- [421] Zhang-Nunes S, Guo S, Lee D, Chang J, Nguyen A. Safety and efficacy of an augmented intense pulse light protocol for dry eye syndrome and blepharitis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2021;39:178-84.
- [422] Toyos R, Jordan J. Re: "ocular damage secondary to intense pulse light therapy to the face". *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2012;28:155. author reply -6.
- [423] Javey G, Schwartz SG, Albini TA. Ocular complication of intense pulsed light therapy: iris photoablation. *Dermatol Surg* 2010;36:1466-8.
- [424] Lee WW, Mardock J, Albini TA, O'Brien TP, Levine ML. Ocular damage secondary to intense pulse light therapy to the face. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2011;27:263-5.
- [425] Pang AI, Wells K. Bilateral anterior uveitis after intense pulsed light therapy for pigmented eyelid lesions. *Dermatol Surg* 2008;34:1276-9.
- [426] Town G, Ash C. Are home-use intense pulsed light (IPL) devices safe? *Laser Med Sci* 2010;25:773-80.
- [427] Anders JJ. Photobiomodulation. *American Society for Laser Medicine & Surgery, Inc.*; 2016. <https://www.aslms.org/for-the-public/treatments-using-lasers-and-energy-based-devices/photobiomodulation>. [Accessed 6 February 2023].
- [428] Stonecipher K, Komm C, Potvin R. Low level light therapy as an adjunct treatment for meibomian gland dysfunction. *Acta Ophthalmol* 2020;3:13-8.
- [429] Markoelli M, Chandramohan N, Pappas EB. Photobiomodulation (low-level light therapy) and dry eye disease. *Clin Exp Optom* 2021;104:561-6.
- [430] Park Y, Kim H, Kim S, Cho KJ. Effect of low-level light therapy in patients with dry eye: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Sci Rep* 2022;12:3575.

- [431] El Shami M, Maroun A, Hoyek S, Antoun J. Optimized combined low level light therapy and intense pulsed light therapy for the treatment of dry eye syndrome caused by Meibomian glands dysfunction. *J Fr Ophthalmol* 2022;45:1126-36.
- [432] Ballesteros-Sanchez A, Gargallo-Martinez B, Sanchez-Gonzalez MC, Sanchez-Gonzalez JM. Intense pulse light combined with low-level light therapy in dry eye disease: a systematic review. *Eye Contact Lens* 2023;49:8-13.
- [433] Marques JH, Marta A, Baptista PM, Almeida D, Jose D, Sousa PJM, et al. Low-level light therapy in association with intense pulsed light for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2022;16:4003-10.
- [434] Zemanová M, Macejová I, Svobodová I, Vlková E. Treatment of mild forms of blepharitis using direct plasma discharge. *Adv Ophthalmol Vis Syst* 2020;10:127-30.
- [435] Lapuente CR. Jett Plasma in the treatment of dry eye disease secondary to DGM-Blepharitis. *Arc Clinic*; 2020. <https://www.arclinic.info/wp-content/uploads/2020/09/WEBINAR.pdf>. [Accessed 3 January 2023].
- [436] Fracalvieri M, Salomone M, Di Santo C, Ruka E, Morozzo U, Bruschi S. Quantum molecular resonance technology in hard-to-heal extremity wounds: histological and clinical results. *Int Wound J* 2017;14:1313-22.
- [437] Hasegawa Y, Sugahara K, Sano S, Sakuramoto A, Kishimoto H, Oku Y. Enhanced salivary secretion by interferential current stimulation in patients with dry mouth: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;121:481-9.
- [438] Brinton M, Kossler AL, Patel ZM, Loudin J, Franke M, Ta CN, et al. Enhanced tearing by electrical stimulation of the anterior ethmoid nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:2341-8.
- [439] Pedrotti E, Bosello F, Fasolo A, Frigo AC, Marchesoni I, Ruggeri A, et al. Transcutaneous periorbital electrical stimulation in the treatment of dry eye. *Br J Ophthalmol* 2017;101:814-9.
- [440] Ferrari G, Colucci A, Barbariga M, Ruggeri A, Rama P. High frequency electrotherapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2019;38:1424-9.
- [441] World Health Organization. Standard acupuncture nomenclature : a brief explanation of 361 classical acupuncture point names and their multilingual comparative list. second ed. Manila: World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific; 1993.
- [442] Wen J, Chen X, Yang Y, Liu J, Li E, Liu J, et al. Acupuncture medical therapy and its underlying mechanisms: a systematic review. *Am J Chin Med* 2021;49:1-23.
- [443] Sierpina VS, Frenkel MA. Acupuncture: a clinical review. *South Med J* 2005;98:330-7.
- [444] Van Hal M, Dydyk AM, Green MS. Acupuncture. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2022.
- [445] Hu W-L, Hung Y-C, Hung IL. Explore laser acupuncture's role. In: Chen LL, Cheng TO, editors. *Acupuncture in modern medicine*. London: InTechOpen; 2013.
- [446] Li F, He T, Xu Q, Lin LT, Li H, Liu Y, et al. What is the Acupoint? A preliminary review of Acupoints. *Pain Med* 2015;16:1905-15.
- [447] Yu Z-C, Wang H-F, Xu L-F. Effect of moxibustion on immunologic function in patients with cervical carcinoma in radiotherapy. *Modern Journal of Integrated Chinese Traditional and Western Medicine* 2003;12:2629-30.
- [448] Deng H, Shen X. The mechanism of moxibustion: ancient theory and modern research. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;379291. 2013.
- [449] Zhang C-h, Zhang L-l, Ma X-P, Yang L, Hong J, Liu J, et al. Research on acupuncture-moxibustion for dry eye syndrome. *Journal of Acupuncture and Tuina Science* 2013;11:72-8.
- [450] Xue H, Zhang J, Chen R. [Origin and evolution of the thunder-fire moxibustion therapy]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2018;38:440-4.
- [451] Wu S, Chen Y-G. Observation on therapeutic efficacy of thunder-fire moxibustion for 10 cases of testicular hydrocele in infants. *World J Acupuncture-Moxibustion* 2014;24:58-60.
- [452] American Academy of Medical Acupuncture. Health conditions treated by acupuncture. Roseville, MN: American Academy of Medical Acupuncture (AAMA); 2022. <https://medicalacupuncture.org/for-patients/health-conditions/>. [Accessed 28 December 2023].
- [453] Law SK, Wang L, Li T. Acupuncture for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2. CD006030.
- [454] Wei ML, Liu JP, Li N, Liu M. Acupuncture for slowing the progression of myopia in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9.
- [455] Cheng K, Law A, Guo M, Wieland LS, Shen X, Lao L. Acupuncture for acute hordeolum. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2. CD011075.
- [456] Wei QB, Ding N, Wang JJ, Wang W, Gao WP. Acupoint selection for the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2020;19:2851-60.
- [457] Hu WL, Yu HJ, Pan LY, Wu PC, Pan CC, Kuo CE, et al. Laser acupuncture improves tear film stability in patients with dry eye disease: a two-center randomized-controlled trial. *J Alternative Compl Med* 2021;27:579-87.
- [458] Shin MS, Kim JI, Lee MS, Kim KH, Choi JY, Kang KW, et al. Acupuncture for treating dry eye: a randomized placebo-controlled trial. *Acta Ophthalmol* 2010;88:e328-33.
- [459] Ba J, Wu Y, Li Y, Xu D, Zhu W, Yu J. Updated meta-analysis of acupuncture for treating dry eye. *Med Acupunct* 2013;25:317-27.
- [460] Hackett KL, Deane KH, Strassheim V, Deary V, Rapley T, Newton JL, et al. A systematic review of non-pharmacological interventions for primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:2025-32.
- [461] Lee H-C, Lee Y-L, Ko H-J, Choi J-H, Jeong M-Y, Park S-Y. Systematic review of moxibustion treatment for dry eye syndrome. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol* 2019;32:42-58.
- [462] Lei Z, Tao Z, Fang-Yuan W, Kai-Yao C. Systematic evaluation and meta-analysis of Thunder-Fire Moxibustion at periocular points for dry eye. *International eye science* 2019;19:1338-43.
- [463] Witt CM, Pach D, Brinkhaus B, Wruck K, Tag B, Mank S, et al. Safety of acupuncture: results of a prospective observational study with 229,230 patients and introduction of a medical information and consent form. *Forsch Komplementmed* 2009;16:91-7.
- [464] Melchart D, Weidenhammer W, Streng A, Reitmayr S, Hoppe A, Ernst E, et al. Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97 733 patients. *Arch Intern Med* 2004;164:104-5.
- [465] MacPherson H, White A, Cummings M, Jobst K, Rose K, Niemtzow R. Standards for reporting interventions in trials of acupuncture: the STRICTA recommendations. *Compl Ther Med* 2001;9:246-9.
- [466] White A, Hayhoe S, Hart A, Ernst E. Adverse events following acupuncture: prospective survey of 32 000 consultations with doctors and physiotherapists. *BMJ* 2001;323:485-6.
- [467] Xu S, Wang L, Cooper E, Zhang M, Manheimer E, Berman B, et al. Adverse events of acupuncture: a systematic review of case reports. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;581203. 2013.
- [468] Cherkin DC, Sherman KJ, Deyo RA, Shekelle PG. A review of the evidence for the effectiveness, safety, and cost of acupuncture, massage therapy, and spinal manipulation for back pain. *Ann Intern Med* 2003;138:898-906.
- [469] Zhao L, Zhang FW, Li Y, Wu X, Zheng H, Cheng LH, et al. Adverse events associated with acupuncture: three multicentre randomized controlled trials of 1968 cases in China. *Trials* 2011;12:87.
- [470] Lao L, Hamilton GR, Fu J, Berman BM. Is acupuncture safe? A systematic review of case reports. *Alternative Ther Health Med* 2003;9:72-83.
- [471] Peuker ET, White A, Ernst E, Pera F, Filler TJ. Traumatic complications of acupuncture. Therapists need to know human anatomy. *Arch Fam Med* 1999;8:553-8.
- [472] Ernst E, White AR. Prospective studies of the safety of acupuncture: a systematic review. *Am J Med* 2001;110:481-5.
- [473] Ernst E, White A. Life-threatening adverse reactions after acupuncture? A systematic review. *Pain* 1997;71:123-6.
- [474] Kim TH, Kang JW, Kim KH, Kang KW, Shin MS, Jung SY, et al. Acupuncture for the treatment of dry eye: a multicenter randomized controlled trial with active comparison intervention (artificial teardrops). *PLoS One* 2012;7:e36638.
- [475] Ernst E, Sherman KJ. Is acupuncture a risk factor for hepatitis? Systematic review of epidemiological studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1231-6.
- [476] Denstedt J, Schulz DC, Diaconita V, Sheidow TG. Acupuncture resulting in eye penetration and proliferative vitreoretinopathy - surgical and medical management with intraocular methotrexate. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;18:100605.
- [477] Park JE, Lee MS, Choi JY, Kim BY, Choi SM. Adverse events associated with acupuncture: a prospective survey. *J Alternative Compl Med* 2010;16:959-63.
- [478] Witt CM, Pach D, Reinhold T, Wruck K, Brinkhaus B, Mank S, et al. Treatment of the adverse effects from acupuncture and their economic impact: a prospective study in 73,406 patients with low back or neck pain. *Eur J Pain* 2011;15:193-7.
- [479] Winer LH, Sternberg TH, Lehman R, Ashley FL. Tissue reactions to injected silicone liquids. A report of three cases. *Arch Dermatol* 1964;90:588-93.
- [480] Hu HC, Fang HW, Chiu YH. Delayed-onset edematous foreign body granulomas 40 years after augmentation rhinoplasty by silicone implant combined with liquid silicone injection. *Aesthetic Plast Surg* 2017;41:637-40.
- [481] Piralitkul N, Tran AQ, Garcia AL, Dubovy SR, Lee WW. Periorbital silicone granulomatosis 30 years after acupuncture. *Case Rep Ophthalmol Med* 2020: 6323646. 2020.
- [482] Xu J, Deng H, Shen X. Safety of moxibustion: a systematic review of case reports. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;783704. 2014.
- [483] Chen L. One case report of lower eyelid loose and ectropion following moxibustion on the Yangbai (GB14). *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion* 1998;14:50.
- [484] Knop N, Knop E. Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1270-9.
- [485] Jaros PA, DeLuise VP. Pingueculae and pterygia. *Surv Ophthalmol* 1988;33:41-9.
- [486] Liu L, Wu J, Geng J, Yuan Z, Huang D. Geographical prevalence and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e003787.
- [487] Fernandes AG, Salomao SR, Ferraz NN, Mizutshiro MH, Furtado JM, Munoz S, et al. Pterygium in adults from the Brazilian Amazon Region: prevalence, visual status and refractive errors. *Br J Ophthalmol* 2020;104:757-63.
- [488] Somnath A, Tripathy K. Pinguecula. StatPearls. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing LLC; 2022.
- [489] Roka N, Shrestha SP, Joshi ND. Assessment of tear secretion and tear film instability in cases with pterygium and normal subjects. *Nepal J Ophthalmol* 2013;5:16-23.
- [490] Graue-Hernandez BO, Cordoba A, Jimenez-Corona A, Ramirez-Miranda A, Navas A, Serna-Ojeda JC, et al. Practice patterns in the management of primary pterygium: a survey study. *Cornea* 2019;38:1339-44.
- [491] Kadayifcilar SC, Orhan M, Irkec M. Tear functions in patients with pterygium. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:176-9.
- [492] Mithal S, Sood AK. Pterygium and dry eye-a clinical correlation. *Indian J Ophthalmol* 1991;39:15.
- [493] Taylor HR. Studies on the tear film in climatic droplet keratopathy and pterygium. *Arch Ophthalmol* 1980;98:86-8.

- [494] Li N, Wang T, Wang R, Duan X. Tear film instability and meibomian gland dysfunction correlate with the pterygium size and thickness pre- and postexcision in patients with pterygium. *J Ophthalmol* 2019;59:35239. 2019.
- [495] Zhao Z, Zhang J, Liang H, Zhang S, Shao C, Fan X, et al. Corneal reinnervation and sensitivity recovery after pterygium excision. *J Ophthalmol* 2020;1349072. 2020.
- [496] Patkar P, Sune PP. Evaluation of tear film functions preoperatively and postoperatively in cases with pterygium: a case control study. *J Clin Diagn Res* 2020;14.
- [497] Mittal K, Gupta S, Khokhar S, Vanathi M, Sharma N, Agarwal T, et al. Evaluation of autograft characteristics after pterygium excision surgery: autologous blood coagulum versus fibrin glue. *Eye Contact Lens* 2017;43:68-72.
- [498] Julio G, Campos P, Pujol P, Munguia A, Mas-Aixala E. Determining factors for fast corneal sensitivity recovery after pterygium excision. *Cornea* 2016;35:1594-9.
- [499] Yu XY, Jian ZY, Wu W, Lu XH. Simultaneous treatment of pterygium complicated with conjunctivochalasis: analysis of pterygium excision and conjunctival autotransplantation combined with sclera fixation. *BMC Ophthalmol* 2015;15:100.
- [500] Wang S, Jiang B, Gu Y. Changes of tear film function after pterygium operation. *Ophthalmic Res* 2011;45:210-5.
- [501] Kamptak K, Tansrichareemkul W, Leelawongtawun W. A comparison of precorneal tear film pre and post pterygium surgery. *J Med Assoc Thai* 2015;98 (Suppl 2):S53-5.
- [502] Turkyilmaz K, Oner V, Sevim MS, Kurt A, Sekeryapan B, Durmus M. Effect of pterygium surgery on tear osmolality. *J Ophthalmol* 2013;86:3498. 2013.
- [503] Yang Y, Pi M, Xu F. Observation of long-term efficacy of corneal limbal conjunctival autografts in microscopy treatments of pterygium. *Eye Sci* 2013;28:73-8.
- [504] Li M, Zhang M, Lin Y, Xiao Q, Zhu X, Song S, et al. Tear function and goblet cell density after pterygium excision. *Eye (Lond)*. 2007;21:224-8.
- [505] Kilić A, Gurler B. Effect of pterygium excision by limbal conjunctival autografting on tear function tests. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2006;38:235-8.
- [506] Wang X, Zhang Y, Zhou L, Wei R, Dong L. Comparison of fibrin glue and Vicryl sutures in conjunctival autografting for pterygium surgery. *Mol Vis* 2017;23:275-85.
- [507] Yokoi N, Komuro A, Nishii M, Inagaki K, Tanioka H, Kawasaki S, et al. Clinical impact of conjunctivochalasis on the ocular surface. *Cornea* 2005;24:524-31.
- [508] Jeong J, Rand GM, Kwon T, Kwon JW. The improvement of dry eye symptoms after pinguecula excision and conjunctival autograft with fibrin glue. *J Ophthalmol* 2019;64:38157. 2019.
- [509] Ahn SJ, Shin KH, Kim MK, Wee WR, Kwon JW. One-year outcome of argon laser photocoagulation of pinguecula. *Cornea* 2013;32:971-5.
- [510] Nejat F, Jaddidi K, Nejat MA, Nabavi N-S, Adnani S-Y, Eghtedari S. A novel approach to treatment of pinguecula using atmospheric low-temperature plasma: a clinical case series. *Am J Clin Exp Med* 2021;9:142-6.
- [511] Kenyon KR, Wagoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 1985;92:1461-70.
- [512] Lewallen S. A randomized trial of conjunctival autografting for pterygium in the tropics. *Ophthalmology* 1989;96:1612-4.
- [513] Sebban A, Hirst LW. Pterygium recurrence rate at the princess alexandra hospital. *Aust N Z J Ophthalmol* 1991;19:203-6.
- [514] Sebban A, Hirst LW. Treatment of pterygia in queensland. *Aust N Z J Ophthalmol* 1991;19:123-7.
- [515] Cano-Parra J, Diaz-Llopis M, Maldonado MJ, Vila E, Menezo JL. Prospective trial of intraoperative mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Br J Ophthalmol* 1995;79:439-41.
- [516] Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V, LaBree LD, McDonnell PJ. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1995;120:151-60.
- [517] Hirst LW. Recurrent pterygium surgery using pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplant: recurrence rate and cosmesis. *Ophthalmology* 2009;116:1278-86.
- [518] Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, Setogawa T. Postoperative instillation of low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Am J Ophthalmol* 1988;106:715-8.
- [519] Mahar PS, Nwokora GE. Role of mitomycin C in pterygium surgery. *Br J Ophthalmol* 1993;77:433-5.
- [520] Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmol Times* 1988;9:5:813-21.
- [521] Dunn JP, Seamone CD, Ostler HB, Nickel BL, Beallo A. Development of scleral ulceration and calcification after pterygium excision and mitomycin therapy. *Am J Ophthalmol* 1991;112:343-4.
- [522] MacKenzie FD, Hirst LW, Kynaston B, Bain C. Recurrence rate and complications after beta irradiation for pterygia. *Ophthalmology* 1991;98:1776-80. discussion 81.
- [523] Rubinfield RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S, et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992;99:1647-54.
- [524] Al Fayer MF. Limbal-conjunctival vs conjunctival autograft transplant for recurrent pterygia: a prospective randomized controlled trial. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:11-6.
- [525] Prabhawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SC. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology* 1997;104:974-85.
- [526] Clearfield E, Hawkins BS, Kuo IC. Conjunctival autograft versus amniotic membrane transplantation for treatment of pterygium: findings from a Cochrane systematic review. *Am J Ophthalmol* 2017;182:8-17.
- [527] Romano V, Cruciani M, Conti L, Fontana L. Fibrin glue versus sutures for conjunctival autografting in primary pterygium surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12. CD011308.
- [528] Zeng W, Liu Z, Dai H, Yan M, Luo H, Ke M, et al. Anti-fibrotic, anti-VEGF or radiotherapy treatments as adjuvants for pterygium excision: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2017;17:1-9.
- [529] Chhadva P, Alexander A, McClellan AL, McManus KT, Seiden B, Galor A. The impact of conjunctivochalasis on dry eye symptoms and signs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:2867-71.
- [530] Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998;43:225-32.
- [531] Marmalidou A, Palloura S, Dana R, Kheirkhah A. Medical and surgical management of conjunctivochalasis. *Ocul Surf* 2019;17:393-9.
- [532] Caglayan M, Kosekahya P, Gurdal C, Sarnic O. Comparison of electrocoagulation and conventional medical drops for treatment of conjunctivochalasis: short-term results. *Turk J Ophthalmol* 2018;48:61-5.
- [533] Chan TC, Ye C, Ng PK, Li EY, Yuen HK, Jhanji V. Change in tear film lipid layer thickness, corneal thickness, volume and topography after superficial cauterization for conjunctivochalasis. *Sci Rep* 2015;5:12239.
- [534] Zhang XR, Zhang ZY, Hoffman MR. Electrocoagulative surgical procedure for treatment of conjunctivochalasis. *Int Surg* 2012;97:90-3.
- [535] Santiago E, Yang Y, Conlon R, Compan J, Baig K, Ziai S. Surgical techniques for the treatment of conjunctivochalasis: paste-pinch-cut conjunctivoplasty versus thermal cautery conjunctivoplasty. *Can J Ophthalmol* 2017;52:308-12.
- [536] Yang HS, Choi S. New approach for conjunctivochalasis using an argon green laser. *Cornea* 2013;32:574-8.
- [537] Shin KH, Hwang JH, Kwon JW. New approach for conjunctivochalasis with argon laser photocoagulation. *Can J Ophthalmol* 2012;47:380-2.
- [538] Qiu W, Zhang M, Xu T, Liu Z, Lv H, Wang W, et al. Evaluation of the effects of conjunctivochalasis excision on tear stability and contrast sensitivity. *Sci Rep* 2016;6:37570.
- [539] Wang S, Ke M, Cai X, Chen X, Yu A, Dai H, et al. An improved surgical method to correct conjunctivochalasis: conjunctival semiperitomy based on corneal limbus with subconjunctival cauterization. *Can J Ophthalmol* 2012;47:418-22.
- [540] Ji YW, Seong H, Lee S, Alotaibi MH, Kim TT, Lee HK, et al. The correction of conjunctivochalasis using high-frequency radiofrequency electrosurgery improves dry eye disease. *Sci Rep* 2021;11:2551.
- [541] Nguyen L, Jaccoma E. Treatment for conjunctivochalasis: a combined approach utilizing radiofrequency cauterization and Thermalid™ procedure. *J Dry Eye Dis* 2021;4:e1-10.
- [542] Yokoi N, Komuro A, Sugita J, Nakamura Y, Kinoshita S. Surgical reconstruction of the tear meniscus at the lower lid margin for treatment of conjunctivochalasis. In: Sullivan DA, editor. *Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes 3*. New York, NY: Springer; 2002. p. 1263-8.
- [543] Hara S, Kojima T, Ishida R, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. Evaluation of tear stability after surgery for conjunctivochalasis. *Optom Vis Sci* 2011;88:1112-8.
- [544] Yokoi N, Komuro A, Maruyama K, Tsuzuki M, Miyajima S, Kinoshita S. New surgical treatment for superior limbic keratoconjunctivitis and its association with conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol* 2003;135:303-8.
- [545] Petris CK, Holds JB. Medial conjunctival resection for tearing associated with conjunctivochalasis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2013;29:304-7.
- [546] Cheng AM, Yin HY, Chen R, Tighe S, Sheha H, Zhao D, et al. Restoration of fornix tear reservoir in conjunctivochalasis with fornix reconstruction. *Cornea* 2016;35:736-40.
- [547] Wang H, Gao F, Pan YZ. The treatment outcomes of crescent-shaped conjunctiva resection combined with conjunctiva sclera fixation for severe conjunctivochalasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:3519-22.
- [548] Acera A, Vecino E, Duran JA. Tear MMP-9 levels as a marker of ocular surface inflammation in conjunctivochalasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8285-91.
- [549] Pult H, Purslow C, Murphy PJ. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye (Lond)*. 2011;25:502-10.
- [550] Siddireddy JS, Tan J, Vijay AK, Wilcox M. Predictive potential of eyelids and tear film in determining symptoms in contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 2018;95:1035-45.
- [551] Dimacali VG, Liu YC, Ong HS, Ting DSJ, Mehta JS. Femtosecond laser-assisted excision of conjunctival melanocytic lesions: cosmetic and long-term outcomes. *Clin Exp Ophthalmol* 2021;49:312-5.
- [552] Lee S, Go J, Rhu S, Stalting RD, Lee M, Jang S, et al. Cosmetic regional conjunctivectomy with postoperative mitomycin C application with or without bevacizumab injection. *Am J Ophthalmol* 2013;156:616-22. e3.
- [553] Tran AQ, Hoepfner C, Venkateswaran N, Choi DS, Lee WW. Complications of cosmetic eye whitening. *Cutis* 2017;100:E24-6.
- [554] Moshirfar M, McCaughey MV, Fenzl CR, Santiago-Caban I, Kramer GD, Mamalis N. Delayed manifestation of bilateral scleral thinning after I-BRITE((R)) procedure and review of literature for cosmetic eye-whitening procedures. *Clin Ophthalmol* 2015;9:445-51.
- [555] Moshirfar M, McCaughey MV, Fenzl CR, Santiago-Caban I, Kramer GD, Mamalis N. Delayed manifestation of bilateral scleral thinning after I-BRITE((R)) procedure and review of literature for cosmetic eye-whitening procedures [Corrigendum]. *Clin Ophthalmol* 2016;10:187-8.
- [556] Ji YW, Park SY, Jung JW, Choi S, Alotaibi MH, Stalting RD, et al. Necrotizing scleritis after cosmetic conjunctivectomy with mitomycin c. *Am J Ophthalmol* 2018;194:72-81.

- [557] Vo RC, Stafeeva K, Aldave AJ, Stulting RD, Moore Q, Pflugfelder SC, et al. Complications related to a cosmetic eye-whitening procedure. *Am J Ophthalmol* 2014;158:967-73.
- [558] Shin HY, Kim MS, Chung SK. The development of scleromalacia after regional conjunctivectomy with the postoperative application of mitomycin C as an adjuvant therapy. *Kor J Ophthalmol* 2013;27:208-10.
- [559] Levinson BA, Rapuano CJ, Cohen EJ, Hammersmith KM, Ayres BD, Laibson PR. Referrals to the Wills Eye Institute Cornea Service after laser in situ keratomileusis: reasons for patient dissatisfaction. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:32-9.
- [560] Miller AE, McCulley JP, Bowman RW, Cavanagh HD, Wang XH. Patient satisfaction after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:577-84.
- [561] De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, Hamill MB, Manuel FK, Hassan SS, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol* 2006;141:438-45.
- [562] Hovanestian JA, Shah SS, Maloney RK. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:577-84.
- [563] Ozdamar A, Aras C, Karakas N, Sener B, Karacorlu M. Changes in tear flow and tear film stability after photorefractive keratectomy. *Cornea* 1999;18:437-9.
- [564] Moshirfar M, Bhavsar UM, Durnford KM, McCabe SE, Ronquillo YC, Lewis AL, et al. Neuropathic corneal pain following LASIK surgery: a retrospective case series. *Ophthalmol Ther* 2021;10:677-89.
- [565] Kim S, Ahn Y, Lee Y, Kim H. Toxicity of povidone-iodine to the ocular surface of rabbits. *BMC Ophthalmol* 2020;20:359.
- [566] Grant RL, Acosta D. Comparative toxicity of tetracaine, proparacaine and cocaine evaluated with primary cultures of rabbit corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 1994;58:469-78.
- [567] Liu JC, Steinemann TL, McDonald MB, Thompson HW, Beuerman RW. Topical bupivacaine and proparacaine: a comparison of toxicity, onset of action, and duration of action. *Cornea* 1993;12:228-32.
- [568] Sarkar J, Chaudhary S, Namavari A, Ozturk O, Chang JH, Yeo I, et al. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1792-802.
- [569] Jee D, Park M, Lee HJ, Kim MS, Kim EC. Comparison of treatment with preservative-free versus preserved sodium hyaluronate 0.1% and fluorometholone 0.1% eyedrops after cataract surgery in patients with preexisting dry-eye syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:756-63.
- [570] Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol* 2015;60:509-23.
- [571] Vandeppe M, Forel D, Jacobsen J, Ampofo A, Ma N, Vreugdenburg T. Corneal collagen crosslinking for the treatment of progressive keratoconus. *Health Technology Assessment (HTA)*; 2021.
- [572] Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amisshah-Arthur KN, Patwary S, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3.
- [573] Nielsen E, Ivarsen A, Hjortdal J. Signs of long-term corneal nerve deterioration after uneventful cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2022;48:372-3.
- [574] Igarashi T, Takahashi H, Kobayashi M, Kunishige T, Arima T, Fujimoto C, et al. Changes in tear osmolarity after cataract surgery. *J Nippon Med Sch* 2021;88:204-8.
- [575] Kohlhaas M. Corneal sensation after cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1399-409.
- [576] Kim JH, Chung JI, Kang SY, Kim SW, Seo KY. Change in corneal sensitivity and corneal nerve after cataract surgery. *Cornea* 2009;28:S20-5.
- [577] Matsui H, Kumano Y, Zushi I, Yamada T, Matsui T, Nishida T. Corneal sensation after correction of myopia by photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:370-3.
- [578] Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1059-64.
- [579] Calvillo MP, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Corneal reinnervation after LASIK: prospective 3-year longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3991-6.
- [580] Liu YC, Jung ASJ, Chin JY, Yang LWY, Mehta JS. Cross-sectional study on corneal denervation in contralateral eyes following SMILE versus LASIK. *J Refract Surg* 2020;36:653-60.
- [581] Szczesna DH, Kulas Z, Kasprzak HT, Stenevi U. Examination of tear film smoothness on cornea after refractive surgeries using a noninvasive interferometric method. *J Biomed Opt* 2009;14:064029.
- [582] Rodriguez-Prats JL, Hamdi IM, Rodriguez AE, Galal A, Alio JL. Effect of suction ring application during LASIK on goblet cell density. *J Refract Surg* 2007;23:559-62.
- [583] Rodriguez AE, Rodriguez-Prats JL, Hamdi IM, Galal A, Awadalla M, Alio JL. Comparison of goblet cell density after femtosecond laser and mechanical microkeratome in LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2570-5.
- [584] Ryan DS, Bower KS, Sia RK, Shatos MA, Howard RS, Mines MJ, et al. Goblet cell response after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2016;42:1181-9.
- [585] Song P, Sun Z, Ren S, Yang K, Deng Q, Zeng Q, et al. Preoperative management of MGD alleviates the aggravation of MGD and dry eye induced by cataract surgery: a prospective, randomized clinical trial. *BioMed Res Int* 2019;2737968. 2019.
- [586] Park Y, Hwang HB, Kim HS. Observation of influence of cataract surgery on the ocular surface. *PLoS One* 2016;11:e0152460.
- [587] Holden BA, Pricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmol Times* 2016;123:1036-42.
- [588] Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1082-7.
- [589] Toda I. Dry eye after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:DES109-D115.
- [590] Sun CC, Chang CK, Ma DH, Lin YF, Chen KJ, Sun MH, et al. Dry eye after LASIK with a femtosecond laser or a mechanical microkeratome. *Optom Vis Sci* 2013;90:1048-56.
- [591] Xia L-K, Yu J, Chai G-R, Wang D, Li Y. Comparison of the femtosecond laser and mechanical microkeratome for flap cutting in LASIK. *Int J Ophthalmol* 2015;8:784-90.
- [592] Abdel-Radi M, Abdelmotaal H, Anwar M. Thin-flap laser in situ keratomileusis-associated dry eye: a comparative study between femtosecond laser and mechanical microkeratome-assisted laser in situ keratomileusis. *Eye Contact Lens* 2022;48:20-6.
- [593] Salomao MQ, Ambrosio Jr R, Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1756-60.
- [594] Golas L, Manche EE. Dry eye after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser and mechanical keratome. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1476-80.
- [595] Donnenfeld ED, Solomon K, Perry HD, Doshi SJ, Ehrenhaus M, Solomon R, et al. The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after LASIK. *Ophthalmology* 2003;110:1023-9. discussion 9-30.
- [596] Feng YF, Yu JG, Wang DD, Li JH, Huang JH, Shi JL, et al. The effect of hinge location on corneal sensation and dry eye after LASIK: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:357-66.
- [597] Ghoreishi M, Aidenloo NS, Peyman A, Peyman M, Haghdoustkooy M. Does hinge position affect dry eye after laser in situ keratomileusis? *Ophthalmologica* 2005;219:276-80.
- [598] Mian SI, Li AY, Dutta S, Musch DC, Shtein RM. Dry eyes and corneal sensation after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser flap creation Effect of hinge position, hinge angle, and flap thickness. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:2092-8.
- [599] Mian SI, Shtein RM, Nelson A, Musch DC. Effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis using a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1190-4.
- [600] Donnenfeld ED, Ehrenhaus M, Solomon R, Mazurek J, Rozell JC, Perry HD. Effect of hinge width on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:790-7.
- [601] Bareaquet IS, Hirsh A, Levinger S. Effect of thin femtosecond LASIK flaps on corneal sensitivity and tear function. *J Refract Surg* 2008;24:897-902.
- [602] Tai Y-C, Sun C-C. Effects of flap diameter on dry eye parameters and corneal sensation after femtosecond laser-assisted LASIK. *Taiwan J Ophthalmol* 2019;9:166-72.
- [603] Lee JB, Ryu CH, Kim J, Kim EK, Kim HB. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1326-31.
- [604] Zarei-Ghanavati S, Shandiz JH, Abrishami M, Karimpour M. Comparison of mechanical debridement and trans-epithelial myopic photorefractive keratectomy: a contralateral eye study. *J Curr Ophthalmol* 2019;31:135-41.
- [605] Rodriguez AH, Galvis V, Tello A, Parra MM, Rojas MA, Arba MS, et al. Fellow eye comparison between alcohol-assisted and single-step transepithelial photorefractive keratectomy: late mid-term outcomes. *Rom J Ophthalmol* 2020;64:176-83.
- [606] Kalyvianaki MI, Katsanevalki VJ, Kavroulaki DS, Kounis GA, Detorakis ET, Pallikaris IG. Comparison of corneal sensitivity and tear function following Epi-LASIK or laser in situ keratomileusis for myopia. *Am J Ophthalmol* 2006;142:669-71.
- [607] Skevas C, Katz T, Wagenfeld I, Richard G, Linke S. Subjective pain, visual recovery and visual quality after LASIK, EpiLASIK (flap off) and APRK - a consecutive, non-randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1175-83.
- [608] Sharma B, Soni D, Saxena H, Stevenson LJ, Karkhur S, Takkar B, et al. Impact of corneal refractive surgery on the precorneal tear film. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:2804-12.
- [609] Li M, Zhao J, Shen Y, Li T, He L, Xu H, et al. Comparison of dry eye and corneal sensitivity between small incision lenticule extraction and femtosecond LASIK for myopia. *PLoS One* 2013;8:e77797.
- [610] Demirok A, Ozgurhan EB, Agca A, Kara N, Bozkurt E, Cankaya KI, et al. Corneal sensation after corneal refractive surgery with small incision lenticule extraction. *Optom Vis Sci* 2013;90:1040-7.
- [611] Liu T, Yu T, Liu L, Chen K, Bai J. Corneal cap thickness and its effect on visual acuity and corneal biomechanics in eyes undergoing small incision lenticule extraction. *J Ophthalmol* 2018;6040873. 2018.
- [612] Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Bartoli E. Corneal sensitivity after small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:1580-7.
- [613] Vestergaard AH, Gronbech KT, Grauslund J, Ivarsen AR, Hjortdal JO. Subbasal nerve morphology, corneal sensation, and tear film evaluation after refractive femtosecond laser lenticule extraction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:2591-600.
- [614] Wei S, Wang Y. Comparison of corneal sensitivity between FS-LASIK and femtosecond lenticule extraction (ReLEx flex) or small-incision lenticule extraction (ReLEx smile) for myopic eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1645-54.
- [615] Wei SS, Wang Y, Geng WL, Jin Y, Zuo T, Wang L, et al. [Early outcomes of corneal sensitivity changes after small incision lenticule extraction and femtosecond lenticule extraction]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2013;49:299-304.

- [616] Xu Y, Yang Y. Dry eye after small incision lenticule extraction and LASIK for myopia. *J Refract Surg* 2014;30:186-90.
- [617] He M, Huang W, Zhong X. Central corneal sensitivity after small incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted LASIK for myopia: a meta-analysis of comparative studies. *BMC Ophthalmol* 2015;15:141.
- [618] Shen Z, Shi K, Yu Y, Yu X, Lin Y, Yao K. Small incision lenticule extraction (SMILE) versus femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis (FS-LASIK) for myopia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0158176.
- [619] Wang B, Naidu RK, Chu R, Dai J, Qu X, Zhou H. Dry eye disease following refractive surgery: a 12-month follow-up of SMILE versus FS-LASIK in high myopia. *J Ophthalmol* 2015;132417. 2015.
- [620] Elmohamady MN, Abdelghaffar W, Daifalla A, Salem T. Evaluation of femtosecond laser in flap and cap creation in corneal refractive surgery for myopia: a 3-year follow-up. *Clin Ophthalmol* 2018;12:935-42.
- [621] Ganesh S, Gupta R. Comparison of visual and refractive outcomes following femtosecond laser-assisted lasik with smile in patients with myopia or myopic astigmatism. *J Refract Surg* 2014;30:590-6.
- [622] Shen Z, Zhu Y, Song X, Yan J, Yao K. Dry eye after small incision lenticule extraction (SMILE) versus femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis (FS-LASIK) for myopia: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0168081.
- [623] Sambhi RS, Sambhi GDS, Mather R, Malvankar-Mehta MS. Dry eye after refractive surgery: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2020;55:99-106.
- [624] Kobashi H, Kamiya K, Shimizu K. Dry eye after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: meta-analysis. *Cornea* 2017;36:85-91.
- [625] Zhang Y, Shen Q, Jia Y, Zhou D, Zhou J. Clinical outcomes of SMILE and FS-LASIK used to treat myopia: a meta-analysis. *J Refract Surg* 2016;32:256-65.
- [626] Shivitz IA, Arrowsmith PN. Corneal sensitivity after radial keratotomy. *Ophthalmology* 1988;95:827-32.
- [627] Nelson JD, Williams P, Lindstrom RL, Doughman DJ. Map-fingerprint-dot changes in the corneal epithelial basement membrane following radial keratotomy. *Ophthalmology* 1985;92:199-205.
- [628] Burris TE. Intrastromal corneal ring technology: results and indications. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:9-14.
- [629] Colin J, Cocheiner B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1117-22.
- [630] Alio JL, Pineró DP, Daxer A. Clinical outcomes after complete ring implantation in corneal ectasia using the femtosecond technology: a pilot study. *Ophthalmology* 2011;118:1282-90.
- [631] Haddad W, Fadlallah A, Dirani A, El Rami H, Fahd D, Khanafer D, et al. Comparison of 2 types of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1214-21.
- [632] Fernandez-Vega Cueto L, Lisa C, Poo-Lopez A, Madrid-Costa D, Merayo-Llodes J, Alfonso JF. Intrastromal corneal ring segment implantation in 409 paracentral keratoconic eyes. *Cornea* 2016;35:1421-6.
- [633] d'Ázy CB, Pereira B, Chiambarella F, Duthell F. Efficacy of different procedures of intra-corneal ring segment implantation in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Transl Vis Sci Technol* 2019;8:38.
- [634] Struckmeier A-K, Hamon I, Hockerzi E, Munteanu C, Seitz B, Daas I. Femtosecond laser and mechanical dissection for ICRS and MyoRing implantation: a meta-analysis. *Cornea* 2022;41:518-37.
- [635] Binder PS. Intracorneal inlays for the correction of presbyopia. *Eye Contact Lens* 2017;43:267-75.
- [636] Fenner BJ, Moriyma AS, Mehta JS. Inlays and the cornea. *Exp Eye Res* 2021;205:108474.
- [637] Sanchez-Gonzalez JM, Borroni D, Rachwani-Anil R, Rocha-de-Lossada C. Refractive corneal inlay implantation outcomes: a preliminary systematic review. *Int Ophthalmol* 2022;42:713-22.
- [638] Fenner BJ, Liu YC, Koh SK, Gao Y, Deng L, Beuerman RW, et al. Mediators of corneal haze following implantation of presbyopic corneal inlays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:868-76.
- [639] Brookes NH, Loh IP, Clover GM, Poole CA, Sherwin T. Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus. *Exp Eye Res* 2003;77:515-24.
- [640] Patel DV, McGhee CN. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1348-51.
- [641] Mannion LS, Tromans C, O'Donnell C. An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye* 2005;28:185-92.
- [642] Mandathara PS, Stapleton FJ, Kokkinakis J, Willcox MDP. Pilot study of corneal sensitivity and its association in keratoconus. *Cornea* 2016;36:163-8.
- [643] Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-7.
- [644] Corbó A, Kranitz K, Dorman P, Popper-Sachetti A, Kiss H, Szalai I, et al. Factors influencing haze formation and corneal flattening, and the impact of haze on visual acuity after conventional collagen cross-linking: a 12-month retrospective study. *BMC Ophthalmol* 2021;21:306.
- [645] Agarwal R, Jain P, Arora R. Complications of corneal collagen cross-linking. *Indian J Ophthalmol* 2022;70:1466-74.
- [646] Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007;26:385-9.
- [647] Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008;146:527-33.
- [648] Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1157-63.
- [649] Kontadakis GA, Kymionis GD, Kankariya VP, Pallikaris AL. Effect of corneal collagen cross-linking on corneal innervation, corneal sensitivity, and tear function of patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2013;120:917-22.
- [650] Mazzotta C, Bagaglia SA, Sgheri A, Di Maggio A, Fruschelli M, Romani A, et al. Iontophoresis corneal cross-linking with enhanced fluence and pulsed UV-a light: 3-year clinical results. *J Refract Surg* 2020;36:286-92.
- [651] Stojanovic A, Zhou W, Urheim TP. Corneal collagen cross-linking with and without epithelial removal: a contralateral study with 0.5% hypotonic riboflavin solution. *BioMed Res Int* 2014;2014:619398.
- [652] Ng SM, Hawkins BS, Kuo IC. Transepithelial versus epithelium-off corneal crosslinking for progressive keratoconus: findings from a cochrane systematic review. *Am J Ophthalmol* 2021;229:274-87.
- [653] Cifariello F, Minicucci M, Di Renzo F, Di Taranto D, Coclite G, Zaccaria S, et al. Epi-off versus epi-on corneal collagen cross-linking in keratoconus patients: a comparative study through 2-year follow-up. *J Ophthalmol* 2018;2018:4947983.
- [654] da Candelaria Renesto A, de Nadai Barros J, Campos M. Impression cytologic analysis after corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A light in the treatment of keratoconus. *Cornea* 2010;29:1139-44.
- [655] Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:812-8.
- [656] Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Limnopoulos AN, Panagopoulou SI. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology* 2012;119:1777-84.
- [657] Ganesh S, Brar S. Clinical outcomes of small incision lenticule extraction with accelerated cross-linking (Rel.Ex SMILE Xtra) in patients with thin corneas and borderline topography. *J Ophthalmol* 2015;263412. 2015.
- [658] Wang JY, Xie LX, Song XS, Zhao J. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in Shandong, 2005-2010. *Int J Ophthalmol* 2011;4:492-7.
- [659] Altay Y, Tamer S, Kaya AS, Balta O, Burcu A, Ornek F. The outcome of penetrating keratoplasty for corneal scarring due to herpes simplex keratitis. *Arq Bras Oftalmol* 2017;80:41-5.
- [660] Lyall DA, Tarafdar S, Gilhooly MJ, Roberts F, Ramaesh K. Long term visual outcomes, graft survival and complications of deep anterior lamellar keratoplasty in patients with herpes simplex related corneal scarring. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1200-3.
- [661] Dogan C, Arslan OS. Outcomes of therapeutic and tectonic penetrating keratoplasty in eyes with perforated infectious corneal ulcer. *Turk J Ophthalmol* 2019;49:55-60.
- [662] Mayer C, Baur ID, Storr J, Khoramnia R. Complete anterior segment reconstruction: corneal transplantation and implantation of an iris prosthesis and IOL in a single surgery. *Eur J Ophthalmol* 2021;31:3300-8.
- [663] Wu SQ, Zhou P, Zhang B, Qiu WY, Yao YF. Long-term comparison of full-bed deep lamellar keratoplasty with penetrating keratoplasty in treating corneal leucoma caused by herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 2012;153. 291-299 e2.
- [664] Keane M, Coster D, Ziaei M, Williams K. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7.
- [665] Yang YL, Jian Q, Liu B, Wang K, Chen YJ, Tan L, et al. Fourier-domain optical coherence tomography-guided phototherapeutic keratectomy for the treatment of anterior corneal scarring. *Int J Ophthalmol* 2020;13:1720-6.
- [666] Mannis MJ, Eghbali K, Schwab IR. Keratopigmentation: a review of corneal tattooing. *Cornea* 1999;18:633-7.
- [667] Hasani H, Es'haghi A, Rafatnia S, Alilou S, Abolmaali M. Keratopigmentation: a comprehensive review. *Eye (Lond)*. 2020;34:1039-46.
- [668] Islam N, Franks WA. Therapeutic corneal tattoo following peripheral iridotomy complication. *Eye (Lond)*. 2006;20:389-90.
- [669] Beekhuis WH, Drost BH, van der Velden/Samderubun EM. A new treatment for photophobia in posttraumatic aniridia: a case report. *Cornea* 1998;17:338-41.
- [670] Reed JW. Corneal tattooing to reduce glare in cases of traumatic iris loss. *Cornea* 1994;13:401-5.
- [671] Burris TE, Holmes-Higgin DK, Silvestrini TA. Lamellar intrastromal corneal tattoo for treating iris defects (artificial iris). *Cornea* 1998;17:169-73.
- [672] Alio JL, Rodriguez AE, Toffaha BT, El Arwad A. Femtosecond-assisted keratopigmentation double tunnel technique in the management of a case of Urrrets-Zavaglia syndrome. *Cornea* 2012;31:1071-4.
- [673] Alio JL, Rodriguez AE, Toffaha BT. Keratopigmentation (corneal tattooing) for the management of visual disabilities of the eye related to iris defects. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1397-401.
- [674] Alio JL, Rodriguez AE, Toffaha BT, Pineró DP, Moreno LJ. Femtosecond-assisted keratopigmentation for functional and cosmetic restoration in essential iris atrophy. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1744-7.
- [675] Al-Shymali O, Rodriguez AE, Amesty MA, Alio JL. Superficial keratopigmentation: an alternative solution for patients with cosmetically or functionally impaired eyes. *Cornea* 2019;38:54-61.
- [676] Pitz S, Jahn R, Frisch L, Duis A, Pfeiffer N. Corneal tattooing: an alternative treatment for disfiguring corneal scars. *Br J Ophthalmol* 2002;86:397-9.
- [677] Bandivadekar P, Agarwal T, Temkar S. Shave excision with keratopigmentation for limbal dermoid. *Eye Contact Lens* 2018;44:e7-9.
- [678] Rodriguez AE, Amesty MA, El Bahrawy M, Rey S, Alio Del Barrio J, Alio JL. Superficial automated keratopigmentation for iris and pupil simulation using

- micronized mineral pigments and a new puncturing device: experimental study. *Cornea* 2017;36:1069-75.
- [679] Sirerol B, Walewska-Szafran A, Alio JL, Klonowski P, Rodriguez AE. Tolerance and biocompatibility of micronized black pigment for keratopigmentation simulated pupil reconstruction. *Cornea* 2011;30:344-50.
- [680] Berger A, Perez MF, Pazos HSB, De Biase SG, Gomes JAP. Transplante lamelar de córnea associado à tatuagem estromal para tratamento de leucoma: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72:247-50.
- [681] Liu X, Shen JH, Zhou Q, Liu ZX, Tang SF, Chen RR, et al. Personalised lamellar keratoplasty and keratopigmentation in Asian corneal leucoma patients. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:9446-53.
- [682] Su Z, Wang Y, Yi Q, Lin L, Lai K, Ye P, et al. Clinical characteristics and visual outcomes in patients with intralenticular foreign bodies with self-sealing corneal penetrating wounds. *J Ophthalmol* 2021;66:13205. 2021.
- [683] Alio JL, Amesty MA, Rodriguez A, Bahrawy ME. Text and atlas on corneal pigmentation. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited; 2015.
- [684] Bafna RK, Kalra N, Sinha R. Modified head inversion technique for pterygium and pseudopterygium surgery combined with keratopigmentation. *Eur J Ophthalmol* 2021;31:1426-30.
- [685] Alio JL, Al-Shymali O, Amesty MA, Rodriguez AE. Keratopigmentation with micronised mineral pigments: complications and outcomes in a series of 234 eyes. *Br J Ophthalmol* 2018;102:742-7.
- [686] Bromero AJ, Lim Bon Siong R. Corneal melt following corneal tattooing with carbon-based ink. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;19:100779.
- [687] Doganay D, Doganay S, Cankaya C. Corneal tattooing for esthetic purposes in patients with corneal opacities. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:1033-6.
- [688] Alio JL, Sirerol B, Walewska-Szafran A, Miranda M. Corneal tattooing (keratopigmentation) with new mineral micronised pigments to restore cosmetic appearance in severely impaired eyes. *Br J Ophthalmol* 2010;94:245-9.
- [689] Jiang D, Xiao X, Fu T, Mashaghi A, Liu Q, Hong J. Transient tear film dysfunction after cataract surgery in diabetic patients. *PLoS One* 2016;11:e0146752.
- [690] Kasetsuwan N, Sattipitakul V, Changul T, Jariyakosol S. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery. *PLoS One* 2013;8:e78657.
- [691] Hamed MA, Aldghaimy AH, Mohamed NS, Amer AA. The incidence of post phacoemulsification surgery induced dry eye disease in upper Egypt. *Clin Ophthalmol* 2022;16:705-13.
- [692] Ishrat S, Nema N, Chandravanshi SCL. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery. *Saudi J Ophthalmol* 2019;33:34-40.
- [693] Cetinkaya S, Mestan E, Acir NO, Cetinkaya YF, Dadaci Z, Yener HI. The course of dry eye after phacoemulsification surgery. *BMC Ophthalmol* 2015;15:68.
- [694] Ju RH, Chen Y, Chen HS, Zhou WJ, Yang W, Lin ZD, et al. Changes in ocular surface status and dry eye symptoms following femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Int J Ophthalmol* 2019;12:1122-6.
- [695] Xue W, Zhu MM, Zhu BJ, Huang JN, Sun Q, Miao YY, et al. Long-term impact of dry eye symptoms on vision-related quality of life after phacoemulsification surgery. *Int Ophthalmol* 2019;39:419-29.
- [696] Choi YJ, Park SY, Jun I, Choi M, Seo KY, Kim EK, et al. Perioperative ocular parameters associated with persistent dry eye symptoms after cataract surgery. *Cornea* 2018;37:734-9.
- [697] Han KE, Yoon SC, Ahn JM, Nam SM, Stulting RD, Kim EK, et al. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1144-1145. e1.
- [698] Iglesias E, Sajjani R, Levitt RC, Sarantopoulos CD, Galor A. Epidemiology of persistent dry eye-like symptoms after cataract surgery. *Cornea* 2018;37:893-8.
- [699] Cho YK, Kim MS. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Kor J Ophthalmol* 2009;23:65-73.
- [700] Kohli P, Arya SK, Raj A, Handa U. Changes in ocular surface status after phacoemulsification in patients with senile cataract. *Int Ophthalmol* 2019;39:1345-53.
- [701] Liu X, Gu Y-s, Xu Y-s. Changes of tear film and tear secretion after phacoemulsification in diabetic patients. *J Zhejiang Univ - Sci B* 2008;9:324-8.
- [702] Lu Q, Lu Y, Zhu X. Dry eye and phacoemulsification cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:649030.
- [703] Oh T, Jung Y, Chang D, Kim J, Kim H. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:113-8.
- [704] Hwang HB, Kim HS. Phototoxic effects of an operating microscope on the ocular surface and tear film. *Cornea* 2014;33:82-90.
- [705] Ipek T, Hanga MP, Hartwig A, Wolffsohn J, O'Donnell C. Dry eye following cataract surgery: the effect of light exposure using an in-vitro model. *Contact Lens Anterior Eye* 2018;41:128-31.
- [706] Moon H, Yoon JH, Hyun SH, Kim KH. Short-term influence of aspirating speculum use on dry eye after cataract surgery: a prospective study. *Cornea* 2014;33:373-5.
- [707] He Y, Li J, Zhu J, Jie Y, Wang N, Wang J. The improvement of dry eye after cataract surgery by intraoperative using ophthalmic viscosurgical devices on the surface of cornea: the results of a consort-compliant randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8940.
- [708] Kim JH, Jeon HS, Jeon HE, Han SB, Hyon JY. Evaluation of the protective effect of an ophthalmic viscosurgical device on the ocular surface in dry eye patients during cataract surgery. *Kor J Ophthalmol* 2019;33:467-74.
- [709] Li XM, Hu L, Hu J, Wang W. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery. *Cornea* 2007;26: S16-20.
- [710] Zabel RW, Mintsoulis G, MacDonald IM, Valberg J, Tuft SJ. Corneal toxic changes after cataract extraction. *Can J Ophthalmol* 1989;24:311-6.
- [711] Lin Z, Liu X, Zhou T, Wang Y, Bai L, He H, et al. A mouse dry eye model induced by topical administration of benzalkonium chloride. *Mol Vis* 2011;17:257-64.
- [712] El Ameen A, Majzoub S, Vandermeer G, Pisella P-J. Influence of cataract surgery on Meibomian gland dysfunction. *J Fr Ophthalmol* 2018;41:e173-80.
- [713] Agarwal K, Hatch K. Femtosecond laser assisted cataract surgery: a review. *Semin Ophthalmol* 2021;36:618-27.
- [714] Yu Y, Hua H, Wu M, Yu Y, Yu W, Lai K, et al. Evaluation of dry eye after femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2015;41: 2614-23.
- [715] Shao D, Zhu X, Sun W, Cheng P, Chen W, Wang H. Effects of femtosecond laser-assisted cataract surgery on dry eye. *Exp Ther Med* 2018;16:5073-8.
- [716] Schargus M, Ivanova S, Stute G, Dick HB, Joachim SC. Comparable effects on tear film parameters after femtosecond laser-assisted and conventional cataract surgery. *Int Ophthalmol* 2020;40:3097-104.
- [717] Shin SY, Lee YJ. Conjunctival changes induced by LASIK suction ring in a rabbit model. *Ophthalmic Res* 2006;38:343-9.
- [718] Epitropoulos AT, Matossian C, Berdy GJ, Malhotra RP, Potvin R. Effect of tear osmolality on repeatability of keratometry for cataract surgery planning. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:1672-7.
- [719] Hirakita T, Asano H, Ogami T, Nakano S, Okamoto Y, Yamada Y, et al. Influence of dry eye disease on the measurement repeatability of corneal curvature radius and axial length in patients with cataract. *J Clin Med* 2022;11:710.
- [720] Kim J, Kim MK, Ha Y, Paik HJ, Kim DH. Improved accuracy of intraocular lens power calculation by preoperative management of dry eye disease. *BMC Ophthalmol* 2021;21:364.
- [721] Alio JL, Plaza-Puche AB, Fernandez-Buenaga R, Pikkel J, Maldonado M. Multifocal intraocular lenses: an overview. *Surv Ophthalmol* 2017;62:611-34.
- [722] Denoyer A, Rabut G, Baudouin C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2012;119: 1811-8.
- [723] Koh S, Maeda N, Ikeda C, Asonuma S, Ogawa M, Hirakita T, et al. The effect of ocular surface regularity on contrast sensitivity and straylight in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:2647-51.
- [724] Kaido M. Functional visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:DES29-35.
- [725] Woodward MA, Randleman JB, Stulting RD. Dissatisfaction after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:992-7.
- [726] Schallhorn SC, Hettinger KA, Teenan D, Venter JA, Hannan SJ, Schallhorn JM. Predictors of patient satisfaction after refractive lens exchange with an extended depth of focus IOL. *J Refract Surg* 2020;36:175-84.
- [727] Llovet-Rausell A, Llovet-Osuna F, Bilbao-Calabuig R, Martinez Del Pozo M, Ortega-Usobiaga J, Baviera-Sabater J. Visual outcomes, spectacle independence and satisfaction after diffractive trifocal intraocular lens implantation. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2018;93:481-90.
- [728] Moshirfar M, Webster CR, Ronquillo YC. Phakic intraocular lenses: an update and review for the treatment of myopia and myopic astigmatism in the United States. *Curr Opin Ophthalmol* 2022;33:453-63.
- [729] Gjerdrup B, Gundersen KG, Lundmark PO, Potvin R, Aakre BM. Prevalence of signs and symptoms of dry eye disease 5 to 15 after refractive surgery. *Clin Ophthalmol* 2020;14:269-79.
- [730] Chen H, Feng X, Niu G, Fan Y. Evaluation of dry eye after implantable collamer lens surgery. *Ophthalmic Res* 2021;64:356-62.
- [731] Moshirfar M, Bundogji N, Tukan AN, Ellis JH, McCabe SE, Patil A, et al. Toric implantable collamer lens for the treatment of myopic astigmatism. *Clin Ophthalmol* 2021;15:2893-906.
- [732] Dougherty PJ, Priver T. Refractive outcomes and safety of the implantable collamer lens in young low-to-moderate myopes. *Clin Ophthalmol* 2017;11: 273-7.
- [733] Boxer Wachler BS, Scruggs RT, Yuen LH, Jalali S. Comparison of the Visian ICL and Verisyse phakic intraocular lenses for myopia from 6.00 to 20.00 diopters. *J Refract Surg* 2009;25:765-70.
- [734] Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review: international stereotactic radiosurgery society practice guidelines. *J Neurosurg* 2018;130: 733-57.
- [735] Matsuda S, Serizawa T, Sato M, Ono J. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: the dry-eye complication. *J Neurosurg* 2002;97:525-8.
- [736] Kimball BY, Sorenson JM, Cunningham D. Repeat Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: long-term results. *J Neurosurg* 2010;113:178-83.
- [737] Tamura M, Murata N, Hayashi M, Roche P-H, Régis J. Facial nerve function insufficiency after radiosurgery versus microsurgery. In: Régis J, Roche P-H, editors. Modern management of acoustic neuroma. Marseille: Karger Publishers; 2008. p. 108-18.
- [738] Wu X, Xie SH, Tang B, Yang L, Xiao LM, Ding H, et al. Single-stage endoscopic endonasal approach for the complete removal of trigeminal schwannomas occupying both the middle and posterior fossae. *Neurosurg Rev* 2021;44:607-16.
- [739] Choi JE, Noh YS, Lee KE, Jung YG, Chung SK, Kim HY, et al. Morbidities associated with the endoscopic transnasal transpterygoid approach: focusing on postoperative sequelae. *World Neurosurg* 2020;137:e43-51.
- [740] Plzak J, Kratochvil V, Kesner A, Surda P, Vlasak A, Zverina E. Endoscopic endonasal approach for mass resection of the pterygopalatine fossa. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72:554-61.
- [741] Karimzad S, Bilikhu PS, Wolffsohn JS, Bellary S, Shokr H, Singhal R, et al. Impact of bariatric surgery-induced weight loss on anterior eye health in patients with obesity. *Nutrients* 2022;14:2462.
- [742] Lee WB, Schwab IR. Intestinal surgery a villain? *Br J Ophthalmol* 2006;90:931-2.
- [743] Ramos-Levi AM, Perez-Ferre N, Sanchez-Pernaute A, Torres Garcia AJ, Rubio Herrera MA. Severe vitamin A deficiency after malabsorptive bariatric surgery. *Nutr Hosp* 2013;28:1337-40.

- [744] López-Rodríguez N, Faus F, Sierra J, Ballarín T, Pueyo M, Albalad E. Ceguera nocturna y xeroftalmia tras cirugía de obesidad mórbida. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008;83:133-6.
- [745] Lee WB, Hamilton SM, Harris JP, Schwab IR. Ocular complications of hypovitaminosis a after bariatric surgery. *Ophthalmology* 2005;112:1031-4.
- [746] Giannaccare G, Lucisano A, Pellegrini M, Scoria V. Sterile corneal perforation occurring several years after biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2020;30:2847-50.
- [747] Donaldson KE, Fishler J. Corneal ulceration in a LASIK patient due to vitamin a deficiency after bariatric surgery. *Cornea* 2012;31:1497-9.
- [748] Slater GH, Ren CJ, Siegel N, Williams T, Barr D, Wolfe B, et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2004;8:48-55. discussion 4-5.
- [749] Eckert MJ, Perry JT, Sohn VY, Boden J, Martin MJ, Rush RM, et al. Incidence of low vitamin A levels and ocular symptoms after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:653-7.
- [750] Brandão LPNdA, Vilar L, Cavalcanti BM, Brandão PHA, Arantes TEF, Campos JM. Níveis séricos de vitamina A, função visual e superfície ocular após cirurgia bariátrica. *Arq Gastroenterol* 2017;54:65-9.
- [751] Marques NPN, Felberg S, Barros JN, Malheiros CA. Evaluation of the ocular surface following bariatric surgery. *Arq Bras Oftalmol* 2017;80:247-51.
- [752] Sánchez-Sánchez AS, Rodríguez-Murguía N, Martínez-Cordero C, Chávez-Cerda S. Protein diet in bariatric patients could modify tear film. *Obes Surg* 2020;30:2053-5.
- [753] Parsons JT, Bova FJ, Mendenhall WM, Million RR, Fitzgerald CR. Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 1996;10:837-47. discussion 47-8, 51-2.
- [754] Chen X, Badian RA, Hynne H, Amdal CD, Herlofson BB, Utheim OA, et al. Alterations in meibomian glands in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Sci Rep* 2021;11:22419.
- [755] Al-Aqaba MA, Alomar T, Miri A, Fares U, Otri AM, Dua HS. Ex vivo confocal microscopy of human corneal nerves. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1251-7.
- [756] Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res* 2010;90:478-92.
- [757] Muller LJ, Pels L, Vrensen GF. Ultrastructural organization of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:476-88.
- [758] Seyed-Razavi Y, Chinnery HR, McMenamin PG. A novel association between resident tissue macrophages and nerves in the peripheral stroma of the murine cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1313-20.
- [759] Jamali A, Seyed-Razavi Y, Chao C, Ortiz G, Kenyon B, Blanco T, et al. Intravital multiphoton microscopy of the ocular surface: alterations in conventional dendritic cell morphology and kinetics in dry eye disease. *Front Immunol* 2020;11:742.
- [760] Jamali A, Kenyon B, Ortiz G, Abou-Slaybi A, Sendra VG, Harris DL, et al. Plasmacytoid dendritic cells in the eye. *Prog Retin Eye Res* 2021;80:100877.
- [761] Cruzat A, Pavan-Langston D, Hamrah P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves: analysis and clinical correlation. *Semin Ophthalmol* 2010;25:171-7.
- [762] Patel DV, McGhee CN. Mapping of the normal human corneal sub-Basal nerve plexus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4485-8.
- [763] Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves in health and disease. *Ocul Surf* 2017;15:15-47.
- [764] Moetin HR, Akhlag A, Dieckmann G, Abbouda A, Pondelis N, Salem Z, et al. Visualization of microneuromas by using in vivo confocal microscopy: an objective biomarker for the diagnosis of neuropathic corneal pain? *Ocul Surf* 2020;18:651-6.
- [765] Bayraktar BN, Ozmen MC, Muzaaya N, Dieckmann G, Koseoglu ND, Muller RT, et al. Comparison of clinical characteristics of post-refractive surgery-related and post-herpetic neuropathic corneal pain. *Ocul Surf* 2020;18:641-50.
- [766] Alhatem A, Cavalcanti B, Hamrah P. In vivo confocal microscopy in dry eye disease and related conditions. *Semin Ophthalmol* 2012;27:138-48.
- [767] Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, Pruss H, Zheng L, Shahatit BM, et al. Unilateral herpes zoster ophthalmicus results in bilateral corneal nerve alteration: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2013;120:40-7.
- [768] Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, Zheng L, Shahatit BM, Bayhan HA, et al. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2010;117:1930-6.
- [769] Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Corneal innervation and cellular changes after corneal transplantation: an in vivo confocal microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:621-6.
- [770] Parissi M, Karanis G, Handjelovic S, Germundsson J, Poletti E, Ruggeri A, et al. Standardized baseline human corneal subbasal nerve density for clinical investigations with laser-scanning in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7091-102.
- [771] Belmonte C, Gallar J. Corneal nociceptors. In: Belmonte C, Cervero F, editors. *Neurobiology of nociceptors*. Oxford: Oxford University; 1996. p. 146-83.
- [772] Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513-25.
- [773] Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TPO5 DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 2017;15:404-37.
- [774] ten Tusscher MP, Klooster J, van der Want JJ, Lamers WP, Vrensen GF. The allocation of nerve fibres to the anterior eye segment and peripheral ganglia of rats. I. The sensory innervation. *Brain Res* 1989;494:95-104.
- [775] Luhtala J, Uusitalo H. The distribution and origin of substance P immunoreactive nerve fibres in the rat conjunctiva. *Exp Eye Res* 1991;53:641-6.
- [776] Luhtala J, Palkama A, Uusitalo H. Calcitonin gene-related peptide immunoreactive nerve fibers in the rat conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:640-5.
- [777] Munger BL, Halata Z. The sensorineural apparatus of the human eyelid. *Am J Anat* 1984;170:181-204.
- [778] Elsas T, Edvinsson I, Sundler F, Uddman R. Neuronal pathways to the rat conjunctiva revealed by retrograde tracing and immunocytochemistry. *Exp Eye Res* 1994;58:117-26.
- [779] Dartt DA, McCarthy DM, Mercer IJ, Kessler TL, Chung EH, Zieske JD. Localization of nerves adjacent to goblet cells in rat conjunctiva. *Curr Eye Res* 1995;14:993-1000.
- [780] Chung CW, Tigges M, Stone RA. Peptidergic innervation of the primate meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:238-45.
- [781] Oppenheimer DR, Palmer E, Weddell G. Nerve endings in the conjunctiva. *J Anat* 1958;92:321-52.
- [782] van der Werf F, Baljet B, Prins M, Ruskell GL, Otto JA. Innervation of the palpebral conjunctiva and the superior tarsal muscle in the cynomolgus monkey: a retrograde fluorescent tracing study. *J Anat* 1996;189(Pt 2):285-92.
- [783] Brock J, Acosta MC, Al Abed A, Pianova S, Belmonte C. Barium ions inhibit the dynamic response of Guinea-pig corneal cold receptors to heating but not to cooling. *J Physiol* 2006;575:573-81.
- [784] Stapleton F, Tan ME, Papas EB, Ehrmann K, Golebiowski B, Vega J, et al. Corneal and conjunctival sensitivity to air stimuli. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1547-51.
- [785] Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2063-7.
- [786] Dieckmann G, Goyal S, Hamrah P. Neuropathic corneal pain: approaches for management. *Ophthalmol Times* 2017;124:S34-47.
- [787] Aggarwal S, Colon C, Kheirkhah A, Hamrah P. Efficacy of autologous serum tears for treatment of neuropathic corneal pain. *Ocul Surf* 2019;17:532-9.
- [788] Siedlecki AN, Smith SD, Siedlecki AR, Hayek SM, Sayegh RR. Ocular pain response to treatment in dry eye patients. *Ocul Surf* 2020;18:305-11.
- [789] Theophanos C, Jacobs DS, Hamrah P. Corneal neuralgia after LASIK. *Optom Vis Sci* 2015;92:e233-40.
- [790] Perez Silguero D, Perez Silguero MA, Perez-Silguero Jimenez S, Encinas Pisa P. Long-lasting disabling photophobia after uneventful cataract surgery. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed)*. 2021;96:446-8.
- [791] Sajjani R, Raia S, Gibbons A, Chang V, Karp CL, Sarantopoulos CD, et al. Epidemiology of persistent postsurgical pain manifesting as dry eye-like symptoms after cataract surgery. *Cornea* 2018;37:1535-41.
- [792] Birnbaum FA, Hamrah P, Jacobs DS, Song BJ. Acquired corneal neuropathy and photolodnyia associated with malposition of an ex-PRESS shunt. *J Glaucoma* 2017;26:e19-21.
- [793] Goyal S, Hamrah P. Understanding neuropathic corneal pain - gaps and current therapeutic approaches. *Semin Ophthalmol* 2016;31:59-70.
- [794] Rosenthal P, Borsook D. Ocular neuropathic pain. *Br J Ophthalmol* 2016;100:128-34.
- [795] Rosenthal P, Borsook D. The corneal pain system. Part I: the missing piece of the dry eye puzzle. *Ocul Surf* 2012;10:2-14.
- [796] Rosenthal P, Borsook D, Moulton EA. Oculofacial pain: corneal nerve damage leading to pain beyond the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:5285-7.
- [797] Crane AM, Feuer W, Felix ER, Levitt RC, McClellan AL, Sarantopoulos KD, et al. Evidence of central sensitization in those with dry eye symptoms and neuropathic-like ocular pain complaints: incomplete response to topical anaesthesia and generalised heightened sensitivity to evoked pain. *Br J Ophthalmol* 2017;101:1238-43.
- [798] Levitt AE, Galor A, Chowdhury AR, Felix ER, Sarantopoulos CD, Zhuang GY, et al. Evidence that dry eye represents a chronic overlapping pain condition. *Mol Pain* 2017;13. 1744806917729306.
- [799] Levitt AE, Galor A, Weiss JS, Felix ER, Martin ER, Patin DJ, et al. Chronic dry eye symptoms after LASIK: parallels and lessons to be learned from other persistent post-operative pain disorders. *Mol Pain* 2015;11:21.
- [800] Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet undervalued feature of dry eye. *Eye (Lond)*. 2015;29:301-12.
- [801] Eydelman M, Hilmantel G, Tarver ME, Hofmeister EM, May J, Hammel K, et al. Symptoms and satisfaction of patients in the patient-reported outcomes with laser in situ keratomileusis (PROWL) studies. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:13-22.
- [802] Solomon KD, Fernandez de Castro LE, Sandoval HP, Biber JM, Groat B, Neff KD, et al. LASIK world literature review: quality of life and patient satisfaction. *Ophthalmology* 2009;116:691-701.
- [803] Sakimoto T, Rosenblatt MI, Azar DT. Laser eye surgery for refractive errors. *Lancet (London, England)* 2006;367:1432-47.
- [804] Toda I. LASIK and dry eye. *Compr Ophthalmol Update* 2007;8:79-85. discussion 7-9.
- [805] Nettune GR, Pflugfelder SC. Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia. *Ocul Surf* 2010;8:135-45.
- [806] Raouf D, Pineda R. Dry eye after laser in-situ keratomileusis. *Semin Ophthalmol* 2014;29:358-62.
- [807] Bower KS, Weichel ED, Kim TJ. Overview of refractive surgery. *Am Fam Physician* 2001;64:1183-90.
- [808] Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, Said DG, Dua HS. Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2019;73:100762.
- [809] Lum E, Corbett MC, Murphy PJ. Corneal sensitivity after ocular surgery. *Eye Contact Lens* 2019;45:226-37.

- [810] Golebiowski B, Papas E, Stapleton F. Assessing the sensory function of the ocular surface: implications of use of a non-contact air jet aesthesiometer versus the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Exp Eye Res* 2011;92:408-13.
- [811] Cochet P, Bonnet RL. 'esthésie coréenne. *Clin Ophthalmol* 1960;4:2-27.
- [812] Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 aesthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:513-9.
- [813] Hegarty DM, Hermes SM, Yang K, Aicher SA. Select noxious stimuli induce changes on corneal nerve morphology. *J Comp Neurol* 2017;525:2019-31.
- [814] Seyed-Razavi Y, Dieckmann G, Koseoglu ND, Jamali A, Akhlaq A, Cox S, et al. Sensory corneal nerve function testing and morphological corneal nerve alterations demonstrate neurosensory abnormalities and may allow for identification of patients at risk of symptom development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:4733.
- [815] Dieckmann G, Seyed-Razavi Y, Koseoglu ND, Jamali A, Chao C, Akhlaq A, et al. Structural and functional corneal nerve abnormalities suggest the neurosensory origin of contact lens discomfort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:3889.
- [816] Patel DV, McGhee CN. In vivo confocal microscopy of human corneal nerves in health, in ocular and systemic disease, and following corneal surgery: a review. *Br J Ophthalmol* 2009;93:853-60.
- [817] Villani E, Baudouin C, Efron N, Hamrah P, Kojima T, Patel SV, et al. In vivo confocal microscopy of the ocular surface: from bench to bedside. *Curr Eye Res* 2014;39:213-31.
- [818] Stepp MA, Pal-Ghosh S, Downie LE, Zhang AC, Chinnery HR, Machet J, et al. Corneal epithelial "neuromas": a case of mistaken identity? *Cornea* 2020;39:930-4.
- [819] Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, Cruzat A, Colon C, Brown E, et al. Autologous serum tears for treatment of photophobia in patients with corneal neuropathy: efficacy and evaluation with in vivo confocal microscopy. *Ocul Surf* 2015;13:250-62.
- [820] Dogan AS, Gurdal C, Arslan N. Corneal confocal microscopy and dry eye findings in contact lens discomfort patients. *Contact Lens Anterior Eye* 2018;41:101-4.
- [821] Qazi Y, Kheirkhah A, Blackie C, Cruzat A, Trinidad M, Williams C, et al. In vivo detection of clinically non-apparent ocular surface inflammation in patients with meibomian gland dysfunction-associated refractory dry eye symptoms: a pilot study. *Eye (Lond)*. 2015;29:1099-110.
- [822] Ambrosio Jr R, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg* 2008;24:396-407.
- [823] Kristan J, Kang JJ. Neurotrophic keratopathy and refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2021;32:315-8.
- [824] Moon SW, Yeom DJ, Chung SH. Neurotrophic corneal ulcer development following cataract surgery with a limbal relaxing incision. *Kor J Ophthalmol* 2011;25:210-3.
- [825] Kim J, Sung MS, Park SW. Neurotrophic keratopathy after micropulse transscleral cyclophotocoagulation in a glaucoma patient. *Kor J Ophthalmol* 2021;35:97-8.
- [826] Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-Del-Castillo JM, Hossain PN, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res* 2018;66:107-31.
- [827] Baratz KH, Nau CB, Winter EJ, McLaren JW, Hodge DO, Herman DC, et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. *Cornea* 2006;25:1046-52.
- [828] Wells JR, Michelson MA. Diagnosing and treating neurotrophic keratopathy. *EyeNet Magazine: American Academy of Ophthalmology*; 2008.
- [829] Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol* 2014;8:571-9.
- [830] Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, Merayo-Lloves J, Boboridis KG, Akova YA, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol* 2019;97:137-45.
- [831] Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003;76:521-42.
- [832] Mastropasqua L, Massaro-Giordano G, Nubile M, Sacchetti M. Understanding the pathogenesis of neurotrophic keratitis: the role of corneal nerves. *J Cell Physiol* 2017;232:717-24.
- [833] Kaiser P, Friedman NJ, Roberto P. Massachusetts eye and ear infirmary illustrated manual of ophthalmology. fourth ed. New York, NY: Saunders Elsevier; 2014.
- [834] Fraunfelder FT, Roy FH, Grove J. Current ocular therapy. Philadelphia: Saunders; 1995.
- [835] Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Callieno R, Dua HS. In vivo microscopic and optical coherence tomography classification of neurotrophic keratopathy. *J Cell Physiol* 2019;234:6108-15.
- [836] Kahook MY, Noecker R. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. *Adv Ther* 2008;25:743-51.
- [837] Donaldson K, Parikhurst G, Saenz B, Whitley W, Williamson B, Hovanessian J. Call to action: treating dry eye disease and setting the foundation for successful surgery. *J Cataract Refract Surg* 2022;48:623-9.
- [838] Fagien S. Reducing the incidence of dry eye symptoms after blepharoplasty. *Aesthetic Surg J* 2004;24:464-8.
- [839] Weinfeld AB, Burke R, Codner MA. The comprehensive management of chemosis following cosmetic lower blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:579-86.
- [840] Morax S, Toutou V. Complications of blepharoplasty. *Orbit* 2006;25:303-18.
- [841] Torricelli AA, Bechara SJ, Wilson SE. Screening of refractive surgery candidates for LASIK and PRK. *Cornea* 2014;33:1051-5.
- [842] Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5.
- [843] Mencucci R, Bocalini C, Caputo R, Favuzza E. Effect of a hyaluronic acid and carboxymethylcellulose ophthalmic solution on ocular comfort and tear-film instability after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:1699-704.
- [844] Donnenfeld ED, Solomon R, Roberts CW, Wittppena JR, McDonald MB, Perry HD. Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1095-100.
- [845] Hamada S, Moore TC, Moore JE, Al-Dreihy MG, Anbari A, Shah S. Assessment of the effect of cyclosporine-A 0.05% emulsion on the ocular surface and corneal sensation following cataract surgery. *Contact Lens Anterior Eye* 2016;39:15-9.
- [846] Park DH, Chung JK, Seo DR, Lee SJ. Clinical effects and safety of 3% diquafosol ophthalmic solution for patients with dry eye after cataract surgery: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2016;163:122-131 e2.
- [847] Liang H, Pauly A, Riancho L, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *Br J Ophthalmol* 2011;95:869-75.
- [848] Chen WL, Lin CT, Ko PS, Yeh PT, Kuan YH, Hu FR, et al. In vivo confocal microscopic findings of corneal wound healing after corneal epithelial debridement in diabetic vitrectomy. *Ophthalmology* 2009;116:1038-47.
- [849] Seifart U, Stempel L [The dry eye and diabetes mellitus]. *Ophthalmologie* 1994;91:235-9.
- [850] Kato K, Takashima Y, Matsunaga K, Sugimoto M, Matsubara H, Hirano K, et al. Effect of topical rebamipide on conjunctival goblet cell recovery after vitrectomy. *Sci Rep* 2016;6:19516.
- [851] Saghizadeh M, Epifantseva I, Hemmati DM, Ghiam CA, Brunken WJ, Ljubimov AV. Enhanced wound healing, kinase and stem cell marker expression in diabetic organ-cultured human corneas upon MMP-10 and cathepsin F gene silencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8172-80.
- [852] Takamura Y, Matsumoto T, Tomomatsu T, Matsumura T, Takihara Y, Inatani M. Aldose reductase inhibitor counteracts the enhanced expression of matrix metalloproteinase-10 and improves corneal wound healing in galactose-fed rats. *Mol Vis* 2013;19:2477-86.
- [853] Hoehn ME, Kelly SR, Wilson MW, Walton RC. Cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion for the treatment of radiation-associated dry eye in children. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:E35-7.
- [854] Rocha EM, Cotrim AP, Zheng C, Riveros PP, Baum BJ, Chlorini JA. Recovery of radiation-induced dry eye and corneal damage by pretreatment with adenoviral vector-mediated transfer of erythropoietin to the salivary glands in mice. *Hum Gene Ther* 2013;24:417-23.
- [855] Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:967-74.
- [856] Zhang H, Li M, Cen Z. Excimer laser corneal refractive surgery in the clinic: a systematic review and meta-analysis. *Comput Math Methods Med* 2022;71:30422.
- [857] Ang M, Gatinel D, Reinsteint DZ, Mertens E, Allo Del Barrio JL, Allo JL. Refractive surgery beyond 2020. *Eye (Lond)* 2021;35:362-82.
- [858] Ganes S, Brar S, Pawar A. Matched population comparison of visual outcomes and patient satisfaction between 3 modalities for the correction of low to moderate myopic astigmatism. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1253-63.
- [859] Li M, Niu L, Qin B, Zhou Z, Ni K, Le Q, et al. Confocal comparison of corneal reinnervation after small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser in situ keratomileusis (FS-LASIK). *PLoS One* 2013;8:e81435.
- [860] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- [861] Hogg R, Gomes JAP, Azar D, Bitton E, Takishi AY, Del Castillo Bellon ME. The impact of refractive surgery on quality of life: a systematic review. National Institute for Health Research. PROSPERO; 2022. https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022301818. [Accessed 3 January 2023].
- [862] Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
- [863] Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:14919.
- [864] Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, Ontario: The Ottawa Hospital Research Institute; 2000. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. [Accessed 14 July 2022].
- [865] National Heart and Lung Institute NIH. Study quality assessment tools 2021. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2021. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>. [Accessed 14 July 2022].
- [866] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
- [867] Aruma A, Li M, Choi J, Miao H, Wei R, Yang D, et al. Visual outcomes after small incision lenticule extraction and implantable collamer lens V4c for moderate myopia: 1-year results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259:2431-40.
- [868] Chiche A, Trinh L, Saada O, Faure JF, Auclin F, Baudouin C, et al. Early recovery of quality of vision and optical performance after refractive surgery: small-incision lenticule extraction versus laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2018;44:1073-9.

- [869] Damgaard IB, Ang M, Farook M, Htoon HM, Mehta JS. Intraoperative patient experience and postoperative visual quality after SMILE and LASIK in a randomized, paired-eye, controlled study. *J Refract Surg* 2018;34:92–9.
- [870] Denoyer A, Landman E, Trinh L, Faure JF, Auclin F, Baudouin C. Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK. *Ophthalmology* 2015;122:669–76.
- [871] Ding X, Fu D, Wang L, Zhou X, Yu Z. Functional optical zone and visual quality after small-incision lenticule extraction for high myopic astigmatism. *Ophthalmol Ther* 2021;10:273–88.
- [872] Ganesh S, Brar S, Patel U. Comparison of ReLEx SMILE and PRK in terms of visual and refractive outcomes for the correction of low myopia. *Int Ophthalmol* 2018;38:1147–54.
- [873] Gyldenkerne A, Ivarsen A, Hjortdal J. Optical and visual quality after small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 2019;45:54–61.
- [874] Han T, Xu Y, Han X, Shang J, Zeng L, Zhou X. Quality of life impact of refractive correction (QIRC) results three years after SMILE and FS-LASIK. *Health Qual Life Outcome* 2020;18:107.
- [875] Han T, Zheng K, Chen Y, Gao Y, He L, Zhou X. Four-year observation of predictability and stability of small incision lenticule extraction. *BMC Ophthalmol* 2016;16:149.
- [876] Ivarsen A, Asp S, Hjortdal J. Safety and complications of more than 1500 small-incision lenticule extraction procedures. *Ophthalmology* 2014;121:822–8.
- [877] Klokova OA, Sakhnov SN, Geydenrikh MS, Damashauskas RO. Quality of life after refractive surgery: ReLEx SMILE vs Femto-LASIK. *Clin Ophthalmol* 2019;13:561–70.
- [878] Lang M, Cao KW, Liu T, Zhu Y, Ye J. Five-year results of refractive outcomes and vision-related quality of life after SMILE for the correction of high myopia. *Int J Ophthalmol* 2021;14:1365–70.
- [879] Qiu PJ, Yang YB. Early changes to dry eye and ocular surface after small-incision lenticule extraction for myopia. *Int J Ophthalmol* 2016;9:575–9.
- [880] Schmelter V, Dirisamer M, Siedlecki J, Shajari M, Kreutzer TC, Mayer WJ, et al. Determinants of subjective patient-reported quality of vision after small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 2019;45:1575–83.
- [881] Siedlecki J, Schmelter V, Mayer WJ, Schworm B, Priglinger SG, Dirisamer M, et al. SMILE versus implantable collamer lens implantation for high myopia: a matched comparative study. *J Refract Surg* 2020;36:150–9.
- [882] Siedlecki J, Schmelter V, Schworm B, Mayer WJ, Priglinger SG, Dirisamer M, et al. Corneal wavefront aberrations and subjective quality of vision after small incision lenticule extraction. *Acta Ophthalmol* 2020;98:e907–13.
- [883] Ang M, Ho H, Fenwick E, Lamoureux E, Htoon HM, Koh J, et al. Vision-related quality of life and visual outcomes after small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:2136–44.
- [884] Ang M, Farook M, Htoon HM, Tan D, Mehta JS. Simulated night vision after small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 2016;42:1173–80.
- [885] Wei R, Li M, Zhang H, Aruma A, Miao H, Wang X, et al. Comparison of objective and subjective visual quality early after implantable collamer lens V4c (ICL V4c) and small incision lenticule extraction (SMILE) for high myopia correction. *Acta Ophthalmol* 2020;98:e943–50.
- [886] Sia RK, Ryan DS, Beydoun H, Eaddy JB, Logan LA, Rodgers SB, et al. Small-incision lenticule extraction in the U.S. military: prospective study of visual and military task performance. *J Cataract Refract Surg* 2021;47:1503–10.
- [887] Kobashi H, Kamiya K, Shimizu K. Dry eye after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: meta-Analysis. *Cornea* 2017;36:85–91.
- [888] Fogagnolo P, De Cilla S, Alkabes M, Sabella P, Rossetti L. A review of topical and systemic vitamin supplementation in ocular surface diseases. *Nutrients* 2021;13:1998.
- [889] Valencia-Nieto L, Novo-Diez A, Blanco-Vazquez M, Lopez-Miguel A. Therapeutic instruments targeting meibomian gland dysfunction. *Ophthalmol Ther* 2020;9:797–807.
- [890] Brouwer A, Nguyen HT, Snoek F, van Raalte D, Beekman A, Moll A, et al. Light therapy: is it safe for the eyes? *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:534–48.
- [891] Koalk M, Baig K. Corneal neurotization. *Curr Opin Ophthalmol* 2019;30:292–8.
- [892] Kanclerz P, Alio JL. The benefits and drawbacks of femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2021;31:1021–30.
- [893] Kessler A, Yoo M, Calisoff R. Complex regional pain syndrome: an updated comprehensive review. *NeuroRehabilitation* 2020;47:253–64.
- [894] Dieckmann G, Borsook D, Moulton E. Neuropathic corneal pain and dry eye: a continuum of nociception. *Br J Ophthalmol* 2022;106:1039–43.
- [895] Bohn S, Stahnke T, Sperlich K, Linke SJ, Farrokhi S, Klemm M, et al. In vivo histology of the cornea—from the “rostock cornea module” to the “rostock electronic slit lamp”—a clinical “proof of concept” study. *Klin Monatsblatter fur Augenheilkd* 2020;237:1442–54.
- [896] Kandel H, Pesudovs K, Watson SL. Measurement of quality of life in keratoconus. *Cornea* 2020;39:386–93.