



TFOS Estilo de vida: Impacto de los desafíos del estilo de vida en la superficie ocular

Anat Galor^{a,b,*}, Alexis Ceecee Britten-Jones^c, Yun Feng^d, Giulio Ferrari^e, David Goldblum^{f,g}, Preeya K. Gupta^{h,i}, Jesus Merayo-Llodes^j, Kyung-Sun Na^k, Shehzad A. Naroo^l, Kelly K. Nichols^m, Eduardo M. Rochaⁿ, Louis Tong^o, Michael T.M. Wang^p, Jennifer P. Craig^p

^a Instituto Oftalmológico Bascom Palmer, Universidad de Miami, Miami, FL, EE.UU.

^b Servicios Quirúrgicos, Administración de Veteranos de Miami, Miami, FL, EE.UU.

^c Departamento de Optometría y Ciencias de la Visión, Facultad de Medicina, Odontología y Ciencias de la Salud, Universidad de Melbourne, Victoria, Australia

^d Departamento de Oftalmología, Centro Oftalmológico de la Universidad de Pekín, Tercer Hospital Universitario de Pekín, Pekín, China

^e Unidad de Córnea y Superficie Ocular, Laboratorio de Reparación Ocular, Instituto Científico San Raffaele, Milán, Italia

^f Pallas-Kliniken, Olten, Berna, Zúrich, Suiza

^g Universidad de Basilea, Basilea, Suiza

^h Triangle Eye Consultants, Raleigh, NC, EE.UU.

ⁱ Departamento de Oftalmología, Universidad de Tulane, Nueva Orleans, LA, EE.UU.

^j Instituto Universitario Fernandez-Vega, Universidad de Oviedo, Principado de Asturias, España

^k Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Corea, Seúl, República de Corea

^l Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida, Universidad de Aston, Birmingham, Reino Unido

^m Escuela de Optometría, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL, EE.UU.

ⁿ Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad de Medicina de Ribeirao Preto, Universidad de Sao Paulo, Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brasil

^o Servicio de Córnea y Enfermedades Oculares Externas, Centro Oftalmológico Nacional de Singapur, Grupo de Investigación de la Superficie Ocular, Instituto de Investigación Oftalmológica de Singapur, Programa Clínico Académico Oftalmológico, Duke-Universidad Nacional de Singapur, Singapur

^p Departamento de Oftalmología, Centro Oftalmológico Nacional de Nueva Zelanda, Universidad de Auckland, Auckland, Nueva Zelanda

INFO. DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Enfermedad de la superficie ocular
Enfermedad del ojo seco
Salud mental
Depresión
Ansiedad
Trastornos del sueño
Factores sociales
Factores físicos
Dolor crónico
Revisión sistemática

RESUMEN

Muchos factores de los ámbitos de la salud mental, física y social se han asociado a diversas enfermedades de la superficie ocular, centrándose la mayor parte de la atención en aspectos de la enfermedad del ojo seco (DED, por sus siglas en inglés). En cuanto a los factores de salud mental, varios estudios transversales han observado asociaciones entre la depresión y la ansiedad, y los medicamentos utilizados para tratar estos trastornos, y los síntomas de la DED. Los trastornos del sueño (tanto los relacionados con la calidad como con la cantidad de sueño) también se han asociado a los síntomas de la DED. En el ámbito de la salud física, se han relacionado varios factores con las anomalías de las glándulas de Meibomio, como la obesidad y el uso de cubrebocas. Los estudios transversales también han relacionado las afecciones de dolor crónico, concretamente la migraña, el síndrome de dolor crónico y la fibromialgia, con la DED, centrándose principalmente en los síntomas de la DED. Una revisión sistemática y un metaanálisis examinaron los datos disponibles y concluyeron que diversas afecciones de dolor crónico aumentaban el riesgo de DED (definido de forma variable), con cocientes de probabilidades que oscilaban entre 1,60 y 2,16. Sin embargo, se observó heterogeneidad, lo que subraya la necesidad de realizar estudios adicionales que examinen el impacto del dolor crónico en los signos y el subtipo de DED (deficiencia evaporativa frente a deficiencia acuosa). En cuanto a los factores sociales, el consumo de tabaco se ha relacionado más estrechamente con la inestabilidad lagrimal, la cocaína con la disminución de la sensibilidad corneal y el alcohol con las alteraciones de la película lagrimal y los síntomas de DED.

1. Introducción a los desafíos del estilo de vida

1.1. ¿Qué es el estilo de vida? ¿Cuáles son los desafíos?

El estilo de vida se define como la forma en que vive una persona. Desafío puede entenderse como exigencia, provocación o amenaza. Muchos cambios

en el estilo de vida en las últimas décadas han mejorado la calidad de vida y han permitido mejorar la salud general y la esperanza de vida de la población en todo el mundo. Sin embargo, se ha postulado que algunos cambios en el estilo de vida suponen un reto para la superficie ocular y contribuyen al aumento de la frecuencia y la gravedad de la enfermedad del ojo seco (EOS) y otras enfermedades de la superficie ocular. El examen de este postulado es el propósito

* Autor correspondiente. Instituto Oftalmológico Bascom Palmer, Universidad de Miami, 900 NW 17th St, Miami, FL, EE.UU.

Dirección de correo electrónico: agalor@med.miami.edu (A. Galor).

<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.04.008>

Recibido el 6 de abril de 2023; Aceptado el 7 de abril de 2023

Disponible en línea el 11 de abril de 2023

1542-0124/Publicado por Elsevier Inc.

del presente trabajo (Fig. 1), como parte del taller de la Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS), *A Lifestyle Epidemic: Enfermedades de la superficie ocular*, que se propuso establecer las repercusiones directas e indirectas que las elecciones y los desafíos cotidianos del estilo de vida tienen sobre la salud de la superficie ocular. Los temas considerados bajo la categoría de "desafíos del estilo de vida" incluyen variables conductuales y ambientales que suelen acompañar al "estilo de vida moderno". Entre ellas se incluyen variables en los ámbitos de la salud mental, física y social, como se analiza con más detalle a continuación. El uso del término "estilo de vida" en este informe pretende reflejar la forma en que vivimos en la sociedad contemporánea y no implica que los individuos decidan poner en peligro su salud ocular mediante elecciones deliberadas de estilo de vida.

1.2. Una introducción a la enfermedad de la superficie ocular y la DED

A efectos de este taller, la "superficie ocular" se define como la córnea, el limbo, la conjuntiva, los párpados y las pestañas, el apéndice lagrimal y la película lagrimal, junto con sus glándulas asociadas y su 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 perturbaciones relacionadas etiológicamente y las respuestas asociadas a estas enfermedades.

Las enfermedades de la superficie ocular, incluida la DED, están presentes con frecuencia en la práctica clínica diaria y varios estudios han indicado que la prevalencia de la DED está aumentando en la población [1,2]. Para interpretar las relaciones entre los desafíos del estilo de vida y el amplio término "enfermedad del ojo seco", es importante tener en cuenta la naturaleza polifacética de la afección.

La DED es "una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad y la hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y el daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos [3]". Dada la complejidad de la definición, resulta evidente que la DED no es, de hecho, una entidad única, sino un término que describe una variedad de manifestaciones (síntomas y signos) que pueden deberse a múltiples factores contribuyentes. Los síntomas incluidos en el ámbito de la DED incluyen molestias/dolor en la superficie ocular (a menudo caracterizados por síntomas como sequedad, ardor y dolor) y molestias visuales. Los signos pueden incluir deficiencia de lágrima acuosa, inestabilidad de la película lagrimal, alteración epitelial, inflamación de la superficie ocular y anomalías de las glándulas de Meibomio. Estos síntomas y signos pueden presentarse de forma aislada o asociados a una enfermedad sistémica, como afecciones inmunológicas (por ejemplo, síndrome de Sjögren, enfermedad de injerto contra huésped), trastornos de la piel periorcular (por ejemplo, rosácea, dermatitis seborreica), dolor crónico

(por ejemplo, fibromialgia, migraña) y diabetes mellitus. Es importante destacar que las manifestaciones varían en función de las afecciones comórbidas, siendo la deficiencia de lágrima acuosa más común en individuos con trastornos inmunológicos sistémicos y los síntomas desproporcionados con respecto a los signos clínicos más comunes en individuos con migraña [4]. Además, otros trastornos relevantes para la DED son las anomalías anatómicas del párpado y la conjuntiva, que pueden inducir o potenciar las anomalías de la película lagrimal. Es necesario tener en cuenta esta complejidad a la hora de examinar cómo los diferentes desafíos del estilo de vida repercuten en los distintos aspectos de la DED (incluidos los síntomas y las anomalías de los párpados, las glándulas de Meibomio, la película lagrimal y la superficie ocular). En este informe, cuando es posible, desglosamos la DED en sus diversos componentes y examinamos cómo se relacionan las facetas de la DED con los distintos desafíos del estilo de vida examinados.

Es importante señalar que otras enfermedades de la superficie ocular, fuera del ámbito de la DED, incluidas la conjuntivitis alérgica y el pterigión, también se han estudiado con respecto al estilo de vida moderno. Como tal, este informe incluye datos sobre las relaciones entre todas las enfermedades de la superficie ocular y los desafíos del estilo de vida, pero el predominio de los datos se centra en la DED.

1.3. Medidas utilizadas para caracterizar la DED

1.3.1. Síntomas de la DED

Dada la naturaleza heterogénea de la DED, se han desarrollado cuestionarios para evaluar diversos aspectos de los síntomas relacionados con los pacientes, como el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI, rango 0-100, una puntuación más alta indica síntomas oculares más graves), que examina el dolor, la visión, los factores desencadenantes y la calidad de vida [5] y el Cuestionario de Ojo Seco de 5 reactivos (DEQ-5, rango 0-22, una puntuación más alta indica síntomas oculares más graves), que examina la sequedad, las molestias y el lagrimeo [6]. Otros cuestionarios se han centrado específicamente en el dolor ocular, como la Escala de valoración numérica (sólo dolor, valorado en una escala de Likert de 0 a 10) [7], el Inventario de síntomas de dolor neuropático modificado para el ojo (intervalo de 0 a 100, una puntuación más alta indica síntomas más graves), que examina cinco dimensiones de las quejas de dolor neuropático [8], y la Encuesta de evaluación del dolor ocular (intervalo de 0 a 200), diseñada para medir la intensidad del dolor ocular en pacientes con dolor ocular de cualquier origen [9]. En este informe, incluimos estudios que examinaron una amplia gama de síntomas de DED en relación con los desafíos del estilo de vida. Sin embargo, excluimos los estudios que se centran específicamente en el dolor ocular neuropático, dado que esta entidad queda fuera del ámbito de las enfermedades de la superficie ocular.

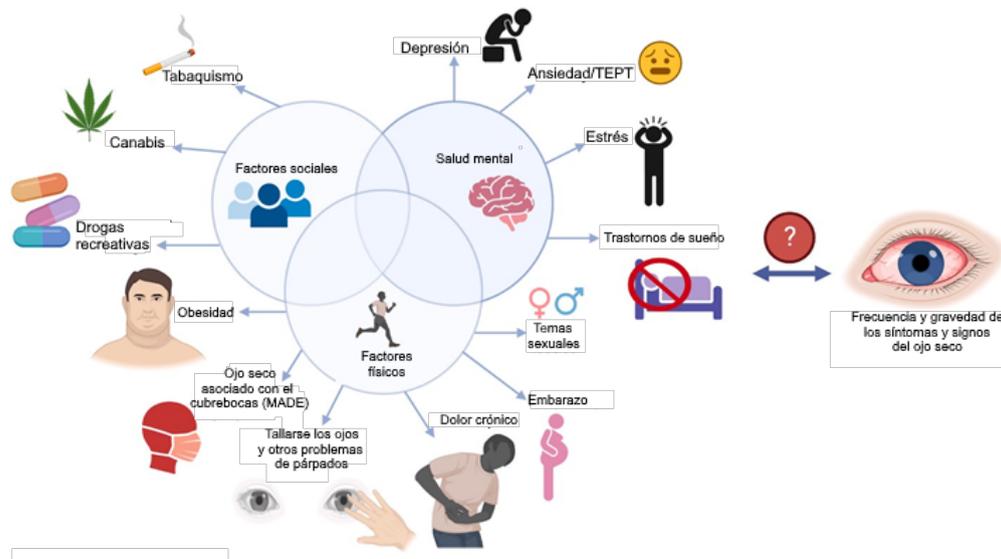


Fig. 1. Múltiples decisiones de la vida cotidiana relacionadas con el estilo de vida pueden inducir o modular la gravedad de los síntomas y signos de la enfermedad del ojo seco y otras enfermedades de la superficie ocular.

1.3.2. Signos de DED

Se utilizan varias pruebas para examinar diversos aspectos de la salud de la superficie ocular; las pruebas utilizadas para diagnosticar, supervisar y clasificar la DED se describen en el informe sobre metodología diagnóstica de la TFOS DEWS II [10]. Las pruebas en el punto de atención pueden medir la osmolaridad de la lágrima (por ejemplo, TearLab, San Diego, CA) y evaluar la inflamación de la superficie ocular (InflammaDry, una prueba que puede indicar niveles elevados de metaloproteinasa-9 de la matriz lagrimal, Quidel, San Diego, CA). Mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura, puede evaluarse la estabilidad de la película lagrimal cuantificando el tiempo de ruptura de la lágrima y la disrupción epitelial corneal y conjuntival con el uso de colorantes vitales. El volumen lagrimal puede evaluarse observando la altura del menisco lagrimal y la producción de lágrimas evaluando los resultados de la prueba de Schirmer. También pueden observarse anomalías anatómicas de los párpados y las pestañas (como blefaritis anterior, atrofia de las glándulas de Meibomio, calidad del meibomio), la conjuntiva (como conjunctivochalasis, pterigión, cambios papilares) y la córnea (como distrofia de la membrana basal epitelial). Dos pruebas que pueden utilizarse para evaluar la función somatosensorial son la prueba de sensibilidad corneal (por ejemplo, evaluada cualitativamente con un aplicador de punta de algodón o dental hilo dental y calificados como 0 = ninguno; 1 = reducido; 2 = normal; 3 = aumentado o mediante un estesiómetro corneal Cochet-Bonnet o sin contacto) y la provocación anestésica (evaluación del dolor ocular tras la instilación de anestésico tópico; la no resolución del dolor sugiere una causa central o no ocular del dolor) [11].

1.3.3. Relaciones entre los signos de la DED, los nervios corneales y los síntomas de la DED

Una realidad en la DED es que sus síntomas (por ejemplo, dolor en la superficie ocular descrito como "sequedad", "quemazón", "dolor" y/o "sensibilidad" a menudo no se alinean con los signos de la enfermedad (por ejemplo, producción de lágrimas, estabilidad) [12, 13]. Los síntomas de DED pueden no guardar proporción con los signos de DED, como suele ocurrir en individuos con migraña y fibromialgia comórbidas, o los signos de DED pueden no guardar proporción con los síntomas de DED, como suele ocurrir en individuos con diabetes mellitus comórbida. Una explicación de la discordancia es que los nervios corneales transmiten información sobre el estado de la superficie ocular (con síntomas de dolor concomitantes con su activación) y el estado de los nervios corneales no es igual en todos los individuos [14]. Los pacientes con sensibilidad corneal reducida suelen presentar queratitis neurotrófica, con tinción corneal observada en la exploración. Los pacientes con aumento de la sensibilidad corneal suelen presentar rasgos de dolor neuropático, y a menudo se quejan de dolor ardiente y dolor evocado al viento y la luz [7, 15]. El estado nervioso anormal puede existir de forma aislada o coexistir con todos los subtipos de DED (por ejemplo, la deficiencia de lágrima acuosa y la DED evaporativa). En esta revisión, nos centramos en los síntomas y signos de la DED en su relación con los desafíos del estilo de vida, pero no hablamos del dolor ocular neuropático, ya que es fuera del ámbito de este trabajo.

1.4. Resumen de la revisión

En este informe, revisamos la literatura que examina las asociaciones entre diversos desafíos del estilo de vida y varios aspectos de la DED y otras enfermedades de la superficie ocular. Dividimos el informe en 3 secciones principales: salud mental (depresión, ansiedad, afrontamiento, estrés, sueño), factores físicos (inactividad, obesidad, frotamiento ocular, cuestiones sexuales, embarazo, dolor crónico e intervenciones físicas) y factores sociales (tabaco, cannabis, otras drogas recreativas). Dentro de cada sección, nos centramos en estudios epidemiológicos, pero también incluimos estudios mecanísticos, si están disponibles. En la sección de factores físicos, profundizamos en la conexión entre la DED y el dolor fuera del ojo con una revisión sistemática y un metaanálisis que examinan las asociaciones entre los trastornos de dolor primario crónico y la DED (sección 4.6.6) [16].

2. Métodos

El objetivo de esta revisión es resumir los conocimientos sobre las asociaciones y los mecanismos que relacionan diversos desafíos del estilo de vida con varios aspectos de la DED y otras enfermedades de la superficie ocular. Los artículos para esta revisión se recopilaron de la base de datos MEDLINE de la Biblioteca Nacional de Medicina y

Google Scholar utilizando una estrategia de búsqueda bibliográfica no sistemática. Los autores examinaron los artículos recuperados y seleccionaron la literatura más relevante para la revisión. Como nuestro objetivo no era abarcar exhaustivamente todos los artículos, en los casos en los que se disponía de varios estudios sobre el mismo tema, el objetivo era centrarse en aquellos con una metodología más sólida. Se tuvieron en cuenta todos los artículos científicos publicados, incluidas las investigaciones originales, los metaanálisis y las revisiones sistemáticas. Todas las búsquedas se limitaron al idioma inglés.

Las palabras clave utilizadas para buscar artículos incluían una mezcla de las siguientes: "ojo seco", "enfermedad del ojo seco", "superficie ocular", "enfermedad de la superficie ocular", "disfunción de las glándulas de Meibomio", "deficiencia de lágrima acuosa", "querato-conjuntivitis sicca", "enfermedad de Sjögren", "enfermedad de injerto contra huésped", "lágrimas", "córnea", "conjuntiva", "pterigión", "queratocono", "alergia ocular" y "síndrome del párpado caído", combinados con términos como "depresión", "ansiedad", "trastorno de estrés postraumático", "estrés", "afrontamiento", "sueño", "insomnio", "obesidad", "inactividad", "frotamiento de ojos", "uso de máscaras", "dolor", "síndrome de fatiga crónica", "fibromialgia", "problemas sexuales", "embarazo", "fumar", "humo", "tabaco", "cafeína", "cannabis", "cannabinoides", "marihuana", "cocaína", "opiáceos", "alucinógenos" y "alcohol".

Al igual que para los otros informes del *Taller sobre el Estilo de Vida TFOS*, el Subcomité de Calidad de las Pruebas proporcionó una base de datos exhaustiva de las pruebas de revisiones sistemáticas valoradas (Nivel 1) que se habían considerado de relevancia potencial para el informe; esta base de datos se tuvo en cuenta al redactar la revisión narrativa. Siempre que fue posible, los autores del informe trataron de hacer referencia a resultados de revisiones sistemáticas de alta calidad, y la fiabilidad de las revisiones sistemáticas citadas se tuvo en cuenta en su descripción en la revisión narrativa.

Además, se realizó una revisión sistemática como parte de este informe, para evaluar la asociación entre las afecciones de dolor crónico y la DED siguiendo un protocolo preespecificado (CRD42021296994). La metodología de la revisión sistemática se ajustó en líneas generales a la aplicada en las otras revisiones sistemáticas realizadas como parte del *taller de trabajo sobre el estilo de vida del TFOS* [16] y los resultados se recogen en la sección 4.6.6.

3. Salud mental

3.1. Depresión

3.1.1. ¿Qué es la depresión?

La depresión es un trastorno crónico del estado de ánimo que provoca una sensación constante de tristeza y pérdida de interés. Los pacientes depresivos suelen presentar síntomas físicos, como pérdida de energía, insomnio y dolores inexplicables, síntomas gastrointestinales y dolor de cabeza [17,18]. Los pacientes con problemas somáticos suelen buscar la ayuda de médicos y no de psiquiatras [19], por lo que a menudo se pasa por alto el diagnóstico de depresión, con el consiguiente tratamiento inadecuado.

3.1.2. Herramientas de evaluación clínica

Existen muchas herramientas de evaluación clínica para cuantificar los síntomas depresivos. Algunos de los instrumentos utilizados para examinar las asociaciones entre depresión y DED incluyen el Inventario de Depresión de Beck [20], el Cuestionario de Salud del Paciente-9 [21,22] y la Lista de Comprobación de Síntomas -90 (SCL-90). El Cuestionario de Salud del Paciente-9 es un cuestionario autoadministrado que consta de nueve preguntas basadas en los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición, para los trastornos depresivos. Se utiliza para diagnosticar la depresión y también para cuantificar y controlar su gravedad. Se ha validado en muchos entornos, incluidas las clínicas de atención primaria [23]. El Symptom Checklist-90 es una escala psicopatológica que se aplica en entornos psiquiátricos y médicos ambulatorios. En su totalidad, consta de 90 reactivos que representan diversos síntomas, y cada ítem tiene cinco opciones de respuesta relacionadas con la gravedad (escala 1-5). Entre las enfermedades que se evalúan se encuentran la somatización, la enfermedad obsesivo-compulsiva, la sensibilidad interpersonal, la depresión, la ansiedad, la hostilidad, la ansiedad fóbica, los pensamientos paranoides, los síntomas psicóticos y otros síntomas adicionales [24-26].

3.1.3. Depresión y DED

3.1.3.1. Depresión y síntomas de la superficie ocular. La depresión es un hallazgo común en individuos con enfermedades oculares. En un estudio de 2017 que examinó la prevalencia de la depresión o los síntomas depresivos en 28 estudios (10 en Estados Unidos, 8 en Asia y 7 en Europa), la prevalencia global agrupada de la depresión en personas con enfermedades oculares fue del 25% (1502/6589 individuos, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,20-0,30). Entre las distintas enfermedades oculares, se observó que la prevalencia de la depresión era mayor en la DED (29%, IC del 95%: 0,17-0,40; diagnosticada de forma variable en los cinco estudios), seguida del glaucoma (25%, IC del 95%: 0,18-0,32), la degeneración macular relacionada con la edad (24%, IC 95%: 0,18-0,30), y cataratas (23%, IC 95%: 0,07-0,40) [27]. Un metaanálisis publicado en 2021 halló una prevalencia de depresión del 40% (IC del 95%: 0,29-0,52) en pacientes con DED, lo que suponía una probabilidad 1,81 veces superior a la de los controles (IC del 95%: cociente de probabilidad [OR] 1,61-2,02; la DED se definió de forma variable en los 31 estudios). Las puntuaciones de depresión también fueron más altas en los pacientes con DED que en los controles, y las puntuaciones de los síntomas de DED se asociaron con la gravedad de la depresión en varios estudios [28].

Varios estudios han examinado las asociaciones entre depresión y DED utilizando grandes bases de datos. En un estudio de casos y controles de veteranos de EE.UU. (2.454.458 historias clínicas examinadas), el diagnóstico de DED (basado en el código de la edición 9 de la Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE]) estaba presente en 462.641 individuos y ausente en 1.991.817 individuos. Tras ajustar por edad y sexo, tanto la depresión (OR 1,92; IC 95%: 1,91-1,94) como el trastorno postraumático (OR 1,92; IC 95%: 1,91-1,94) siguieron asociados a un diagnóstico de DED. En general, el 22% de la población tenía un diagnóstico de depresión, con una frecuencia mayor en aquellos con diagnóstico de DED que en los que no lo tenían (24% frente a 18%) [29]. Otro estudio poblacional realizado en Carolina del Norte, que no se incluyó en los metaanálisis anteriores, también halló una asociación significativa entre depresión y DED (OR 2,9; IC del 95%: 2,7-3,1) [30]. En este estudio, de 460.611 registros examinados, 7207 tenían DED y 30.100 tenían depresión según los códigos CIE-9.

Corroborando los hallazgos de los estudios realizados en EE.UU., un gran estudio poblacional realizado en los Países Bajos con 79.866 participantes, que tampoco se incluyó en los metaanálisis anteriores, también halló una asociación entre la depresión autoinformada y la DED (OR 1,52; IC del 95%: 1,42-1,62), tras corregir 48 comorbilidades, incluidos otros trastornos psiquiátricos y factores demográficos. Los autores también evaluaron la asociación entre la DED y la depresión evaluada mediante la entrevista MINI validada y hallaron OR similares a las de los diagnósticos de depresión autoinformados (OR 1,5; IC 95%: 1,4-1,6). Además, hubo una asociación significativa entre DED y depresión incluso en personas que no tomaban ningún medicamento antidepressivo (OR 1,6; IC 95%: 1,4-1,8), lo que sugiere que esta asociación era independiente del uso de medicación antidepressiva [31].

Los estudios también han evaluado esta cuestión examinando la frecuencia de DED en individuos con enfermedad psiquiátrica. En un estudio de una base de datos taiwanesa (n = 75.650), el 4,84% de los individuos con enfermedad psiquiátrica tenían un diagnóstico de DED (n = 3665) [32]. En esta población, la prevalencia de la depresión fue mayor en los individuos con diagnóstico de DED que en los que no lo tenían (32,3% frente a 23,6%; OR 1,54, IC 95% 1,43-1,65, p < 0,001) [32]. Se obtuvieron estimaciones más altas de la presencia de DED en individuos con enfermedades psiquiátricas cuando los síntomas se evaluaron prospectivamente. En 472 personas que acudieron a recibir tratamiento por trastornos depresivos y/o de ansiedad en Shanghái, el 81% de las personas interrogadas informaron de al menos un síntoma de DED y el 60% presentaban tanto un síntoma como un signo de DED [33]. Tras ajustar por edad y sexo, se hallaron asociaciones significativas entre la DED y la mayor duración de los trastornos psiquiátricos (DED frente a no DED: 54 ± 59 frente a 39 ± 39 meses), mayor duración del uso de medicación ansiolítica o antidepressiva (17 ± 25 frente a 10 ± 18 meses) y uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [33].

Otros estudios examinaron las relaciones entre la depresión y la DED

síntomas en poblaciones no hospitalizadas. Los datos de la quinta Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Corea (16.408 participantes) revelaron que los individuos que informaron de un diagnóstico de DED tenían una mayor prevalencia de depresión (evaluada mediante entrevista, OR 1,32; IC del 95%: 1,11-1,57), en comparación con los no diagnosticados de DED. De forma similar, la presencia de síntomas de DED se asoció con la depresión (OR 1,5; IC del 95%: 1,30-1,73) [34].

Otros estudios han examinado las relaciones entre la depresión y la gravedad de los síntomas de DED. En una población húngara, se evaluaron los síntomas depresivos (con el Inventario de Depresión de Beck abreviado) en individuos con a) síntomas de DED solos, b) síntomas y signos de DED, y c) sin síntomas de DED (con o sin signos). Las puntuaciones del Inventario abreviado de depresión de Beck fueron más altas (más anormales) en los individuos sintomáticos frente a los asintomáticos, con un coeficiente de correlación (r) de 0,31 (p < 0,01) entre el índice de enfermedad de la superficie ocular y las puntuaciones más bajas en el Inventario de Depresión de Beck [35]. En concreto, algunos estudios han descubierto que síntomas específicos de DED se asocian a síntomas depresivos. En un estudio realizado en Singapur con 96 adultos que acudieron a una clínica oftalmológica, las puntuaciones de depresión (Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos) se asociaron significativamente con el desenfoque visual, pero no con la irritación, en individuos con un tiempo de ruptura lagrimal bajo [36]. Sin embargo, los hallazgos no han sido uniformes en todos los estudios. En una población de Shanghai, el ardor fue el síntoma más frecuentemente reportado por los individuos con trastorno de ansiedad generalizada en comparación con otros trastornos psiquiátricos [33]. Es posible que los síntomas de DED varíen según el tipo de trastorno psiquiátrico.

3.1.3.2. Depresión y signos de la superficie ocular. Algunos estudios han examinado las asociaciones entre la depresión y los signos de la superficie ocular en poblaciones no hospitalizadas. En un estudio, 657 ancianos coreanos (≥65 años) fueron seleccionados aleatoriamente de una base de datos oficial de registro de hogares en Yongin, Corea, y se les realizó un perfil de síntomas depresivos y DED síntomas y signos. En general, los síntomas de DED, pero no los signos, se asociaron con la depresión (evaluada mediante el Geriatric Depression Scale-Short Form). De hecho, la correlación entre la depresión y los síntomas de DED fue mayor en los individuos con una producción lagrimal normal que en los que presentaban una producción lagrimal anormal (Schirmer > 5 mm: OR 3,08; IC 95%: 1,93-4,93; p < 0,001; Schirmer < 5 mm: OR 1,52; IC 95%: 0,70-3,30; p = 0,29) [37]. Estos resultados refuerzan la idea de que la conexión entre los síntomas de DED y la depresión no parece estar impulsada por los signos de DED. Otro estudio poblacional realizado en Pekín (n = 1957) llegó a la misma conclusión, al observar que la puntuación de depresión (mediante la escala china de depresión adaptada de la escala de depresión autoevaluada de Zung) estaba débilmente correlacionada, aunque de forma significativa, con los síntomas de DED (r = 0,07; p = 0,01), pero no con los signos de DED, incluidos el tiempo de ruptura de la lágrima (p = 0,18), la puntuación de la prueba de Schirmer (p = 0,37), la tinción corneal (p = 0,30) y la disfunción de las glándulas de Meibomio (p = 0,93) [38]. Un estudio de los Países Bajos corroboró estos hallazgos, ya que, en un estudio de 648 individuos con DED, la presencia de depresión fue un factor de riesgo para que se produjera una desconexión entre los síntomas y los signos de la DED, y los síntomas superaron a los signos [13]. Sin embargo, algunos estudios no encontraron relaciones entre la gravedad de la depresión y los síntomas o signos de DED. Un estudio alemán informó de que, aunque la puntuación media del Inventario de Depresión de Beck (11,95 ± 8,46) era significativamente mayor en los individuos con DED (definida de forma variable) frente a los controles (p < 0,0001), la gravedad de la depresión (a través del Inventario de Depresión de Beck) no se correlacionó con la gravedad de los síntomas (a través del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular) ni con los signos (tiempo de ruptura de la lágrima, Schirmer, tinción epitelial) [39]. En general, los síntomas depresivos se han asociado a los síntomas de DED en varios estudios que abarcan diversas poblaciones.

Sin embargo, unos pocos estudios sí informaron de diferencias en los parámetros lagrimales que se relacionaban con el estado de depresión. En un estudio turco de individuos con depresión recién diagnosticada (n = 40) o ansiedad (n = 35), en comparación con 37 controles, tanto los grupos de estudio con depresión como con ansiedad presentaban menores Puntuaciones de la prueba de Schirmer (7,24 ± 6,02, 6,58 ± 4,9 y 18,79 ± 4,9 mm

humectación respectivamente, $p < 0,05$), menor tiempo de ruptura de la lágrima ($5,6 \pm 3,5$, $5,62 \pm 3,1$, $13,37 \pm 1,7$ s, respectivamente, $p < 0,05$) y puntuaciones más altas de tinción corneal (escala de Oxford: $1,9 \pm 0,7$, $2,1 \pm 0,6$ y $0,7 \pm 0,4$, respectivamente, $p < 0,001$) en comparación con los controles [40]. También se tomaron imágenes de la superficie ocular con tomografía de coherencia óptica del segmento anterior (AS-OCT). De forma similar a las observaciones en la lámpara de hendidura, los parámetros lagrimales en la AS-OCT (altura del menisco lagrimal, profundidad del menisco lagrimal y área del menisco lagrimal) fueron más anormales en los individuos con depresión y ansiedad en comparación con los controles ($p < 0,05$) [40]. Se observaron hallazgos similares en otro estudio turco de 36 individuos con depresión recién diagnosticada en comparación con 32 controles, en el que las puntuaciones de la prueba de Schirmer, el tiempo de ruptura lagrimal y la tinción de Oxford fueron más anormales en los individuos con depresión [41]. Por último, un estudio basado en la población de 312 participantes residentes en Nueva Zelanda reportó que la mejora del estado de salud autopercebida se asociaba significativamente con una disminución de las probabilidades de deficiencia de lágrima acuosa y disfunción de la glándula meibomiana [42].

En general, aunque varios estudios han informado de una relación significativa entre la depresión y los síntomas de DED, algunos estudios hospitalarios y poblacionales también han descubierto que los individuos con depresión muestran más signos anormales de DED que los que no la padecen, aunque los valores medios solían estar dentro del rango normal en ambos grupos.

3.1.3.3. Depresión y biomarcadores lagrimales. Se ha descubierto que varias citoquinas proinflamatorias están elevadas en el líquido lagrimal de los individuos con depresión. Por ejemplo, se observaron niveles elevados de citocinas proinflamatorias lagrimales (interleucina-6, interleucina-17 y factor de necrosis tumoral- α) (todos $p < 0,001$) en 32 individuos con depresión (tratados con antidepresivos) en comparación con 34 controles [43]. Sin embargo, este hallazgo no se reprodujo en un estudio multicéntrico más amplio ($n = 535$) en el que los niveles de una serie de marcadores inflamatorios no diferían según el estado de depresión [44]. En otro estudio, los niveles de lágrima de la metaloproteinasas de matriz 9 (MMP-9), una proteasa implicada en la degradación de la matriz extracelular y la migración de leucocitos, aumentaron significativamente en los pacientes con depresión ($n = 10$) en comparación con los controles ($n = 21$) [45].

Otros investigadores se han centrado en examinar los biomarcadores lagrimales recogidos longitudinalmente durante el tratamiento del estrés. En concreto, 23 participantes estresados (de 21 a 53 años) se sometieron a un entrenamiento de respuesta a la relajación y se cuantificaron a lo largo del tiempo los niveles de cortisol, factor de crecimiento nervioso y factor neurotrófico derivado del cerebro en la saliva y las lágrimas. Se observó que los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro eran significativamente elevados y los del factor de crecimiento nervioso disminuían de forma no significativa en las lágrimas después de la última sesión de entrenamiento en relación con antes del entrenamiento [46].

3.1.4. Mecanismos

Existen muchos modelos animales de depresión, pero la relación entre depresión y DED no se ha investigado de forma sólida en modelos animales y puede ser una dirección importante para futuras investigaciones. Los modelos bien establecidos de depresión en animales incluyen la depresión inducida por reserpina (que agota las catecolaminas en sangre) [47], el modelo de indefensión aprendida, el modelo de estrés crónico leve y el modelo de estrés por derrota social [48]. El factor neurotrófico derivado del cerebro se ha examinado con respecto a la secreción lagrimal, ya que los ratones knockdown del factor neurotrófico derivado del cerebro muestran una secreción lagrimal disminuida en comparación con los controles, lo que proporciona otra pista de que el factor neurotrófico derivado del cerebro puede ser un vínculo mecanístico entre la depresión y los síntomas asociados a la DED [49].

3.1.5. Depresión y medicación antidepresiva

Se desconoce si la depresión, los antidepresivos o ambos contribuyen a la relación entre la depresión y los aspectos de la DED [50]. Varios estudios, recopilados en el informe del Taller sobre Ojo Seco de la TFOS (DEWS) publicado en 2007, informaron de una asociación entre los antidepresivos y la DED [51]. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son una medicación comúnmente prescrita para la depresión. Su mecanismo de acción consiste en inhibir el transporte de serotonina y aumentar los niveles extracelulares de 5-HT.

Al comparar los cambios de la superficie ocular en individuos que tomaban inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, un estudio examinó a 36 individuos con depresión o ansiedad tratados cuyos síntomas estaban en remisión y a 36 controles. El tiempo de ruptura de la lágrima ($7,05 \pm 4,86$ frente a $12,53 \pm 4,75$ s, $p < 0,001$) y la puntuación de tinción de Oxford ($0,78 \pm 0,76$ frente a $0,11 \pm 0,32$, $p < 0,001$) eran más anormales en los individuos que tomaban un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en comparación con los controles. Sin embargo, el significado clínico de estos hallazgos no está claro, ya que los valores estaban dentro del rango normal en ambos grupos. Curiosamente, los síntomas de DED (evaluados mediante el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular) difirieron significativamente entre los grupos, con puntuaciones de síntomas más altas en los individuos con depresión tratada y ansiedad ($32,07 \pm 19,08$ frente a $16,31 \pm 14,28$, $p < 0,001$) en comparación con los controles [52].

También se ha examinado la producción de lágrimas en individuos que toman inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en comparación con los controles. En 54 pacientes que tomaban por primera vez un antidepresivo y 57 controles, los individuos que tomaban un antidepresivo tenían puntuaciones medias de la prueba de Schirmer más bajas en comparación con los controles ($10,4 \pm 5,8$ frente a $12,3 \pm 0,7$ mm de humectación), de nuevo con una normalidad general de medias en ambos grupos. Sin embargo, el mayor número de individuos en el inhibidor de la recaptación de serotonina tenían una puntuación de Schirmer < 5 mm de humectación en comparación con los individuos que tomaban un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (35% frente a 18,8%), lo que sugiere que los inhibidores de la serotonina pueden tener un mayor efecto sobre la producción de lágrimas que los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [50].

También se ha examinado el efecto del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina sobre los niveles de serotonina en las lágrimas. En un estudio, 20 individuos que tomaban un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina presentaban mayores niveles de serotonina detectados en las lágrimas y una inflamación y apoptosis celular más graves detectadas en la superficie ocular en comparación con 20 controles (que tomaban placebo) [53]. Esta cuestión se examinó concomitantemente en un modelo de depresión en ratas. Tras el tratamiento con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (paroxetina) durante 6 semanas, los niveles de serotonina en las lágrimas aumentaron, al igual que la expresión en la superficie ocular de citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral- α , interleucina-1b e interleucina-10) y de genes de apoptosis celular [53]. A pesar de estas posibles explicaciones mecanísticas, no se identificó ninguna relación entre la DED y el uso de antidepresivos en un estudio en humanos en el que se evaluaron los síntomas y signos en un ojo de cada individuo [44].

Contrariamente a estos hallazgos, un gran estudio basado en la población de los Países Bajos ($n = 79.606$) no halló ninguna asociación entre los síntomas de DED y ninguna de las principales clases de medicación antidepresiva tras ajustar más de 50 comorbilidades y factores demográficos [54]. Este estudio, utilizando un enfoque libre de hipótesis, investigó la asociación entre la DED y las clases de medicación más prescritas. En los pacientes con diagnóstico de depresión, el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se asoció a un menor riesgo de DED (OR 0,87; IC del 95%: 0,77-0,98). Basándose en estos resultados, los autores concluyeron que los efectos positivos de los antidepresivos sobre la propia depresión superan potencialmente el riesgo sobre la DED de los posibles efectos secundarios anticolinérgicos, y subrayaron la importancia de corregir los trastornos subyacentes en futuros estudios que investiguen esta relación.

3.1.6. Implicaciones del tratamiento

No existen directrices estándar sobre la mejor forma de tratar la depresión en individuos con síntomas y signos de DED, ni sobre la mejor forma de tratar la DED en individuos con depresión. Sin embargo, se realizó una ex-aminación longitudinal tanto de los síntomas/signos de DED como de los síntomas depresivos (evaluados mediante el Resumen de Componentes Mentales de la Encuesta de Salud Breve de 36 Elementos) en el análisis de datos secundarios de un ensayo controlado aleatorizado. En este estudio, mientras que los síntomas y signos de DED mejoraron con el tiempo en los grupos de tratamiento con omega 3 y placebo, los síntomas depresivos permanecieron sin cambios, lo que sugiere que, al menos en un estudio con sus propias limitaciones, la mejora de los síntomas y signos de DED no se tradujo directamente en una mejora de las puntuaciones de depresión [44]. Un estudio cualitativo que utilizó entrevistas semiestructuradas cara a cara exploró las principales causas de ansiedad y depresión en 47 individuos con DED

reclutados en un hospital universitario de China. Se identificaron tres causas principales: factores hospitalarios, de la vida diaria y sociales. Los investigadores concluyeron que se necesitan intervenciones psicológicas que aborden estas causas cuando se trata a pacientes con DED con ansiedad y depresión [55].

3.1.7. Orientaciones futuras y brechas

En resumen, varios estudios han relacionado la depresión con la DED en diferentes poblaciones y utilizando diversos métodos de estudio. La mayoría de los informes hallaron una mayor asociación con los síntomas de DED que con los signos. Los mecanismos subyacentes a las asociaciones observadas no están claros y faltan directrices sobre la mejor manera de abordar el tratamiento combinado de la DED y la depresión. Se necesitan más estudios para comprender los vínculos mecánicos entre la depresión y la DED, la contribución de los medicamentos antidepressivos (con un curso temporal claro), los fenotipos de DED que más se relacionan con la depresión, los factores de confusión (como el dolor o el sueño) que pueden contribuir a la asociación, así como los enfoques de tratamiento óptimos.

3.2. Ansiedad y trastorno de estrés postraumático

3.2.1. ¿Qué es la ansiedad y el trastorno de estrés postraumático?

La ansiedad es un estado emocional caracterizado por sentimientos de tensión, pensamientos intrusivos o de preocupación y, en algunos casos, cambios físicos (taquicardia, hipertensión). Aunque la ansiedad se experimenta de forma bastante ubicua a cierto nivel, también puede existir de forma más debilitante y crónica como trastorno del espectro de la ansiedad (que incluye el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de pánico, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de ansiedad social y las fobias específicas) [56]. Hasta un 33,7% de la población puede verse afectada por un trastorno espectral de ansiedad a lo largo de su vida, lo que convierte a estas afecciones en una fuente significativa de morbilidad en la población [56,57]. El trastorno de estrés postraumático, que se produce tras experimentar una situación traumática (como una catástrofe natural, un accidente grave, violencia, entre otros) que conduce a pensamientos intrusivos intensos relacionados con esa experiencia que pueden durar mucho tiempo después de su resolución, es una de estas afecciones que se ha relacionado con la frecuencia y gravedad de los TED [58]. La ansiedad incontrolada se ha implicado en el empeoramiento y la refractariedad de los síntomas en trastornos de dolor crónico sistémico y ocular [29,30,59-61]. Evaluar la existencia de un trastorno de ansiedad subyacente y la capacidad del individuo para hacer frente a la ansiedad es importante cuando se examina a pacientes con DED [62,63].

3.2.2. Herramientas de evaluación clínica

La ansiedad y los trastornos de su espectro se evalúan de forma rutinaria en el ámbito clínico mediante evaluaciones de síntomas y cuestionarios. El Symptom Checklist-90 puede utilizarse para evaluar el malestar psicológico en función de nueve dimensiones de síntomas psicológicos específicos [somatización, obsesivo-compulsivo, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, tendencia paranoide y psicoticismo; rango 1-5, una puntuación más alta indica síntomas más graves] [64]. Los síntomas relacionados con el trastorno por estrés postraumático también pueden evaluarse mediante una serie de cuestionarios. En concreto, el Post-Traumatic Stress Disorder Checklist: Versión militar (17 reactivos, rango 17-85, una puntuación más alta indica síntomas más graves) se ha utilizado para evaluar los síntomas del trastorno por estrés postraumático en veteranos [65]. El uso de estas y otras herramientas de evaluación clínica permite a los proveedores diagnosticar trastornos de ansiedad y controlar el cambio en la gravedad de los síntomas con la intervención terapéutica [66].

3.2.3. Ansiedad, trastorno de estrés postraumático y DED

La ansiedad y los trastornos relacionados con ella se han relacionado con diversos aspectos de la DED (síntomas más que signos) [30,67,68].

3.2.3.1. Trastorno de ansiedad y estrés postraumático y un diagnóstico de DED.

Varios estudios han examinado la relación entre la ansiedad y un

diagnóstico de DED utilizando grandes bases de datos. Un estudio examinó esta relación en 16.862 veteranos del sur de Florida; de ellos, el 12% tenía un diagnóstico de DED ($n = 2.056$). Una mayor proporción de individuos con DED también tenían un diagnóstico de trastorno de estrés postraumático (19% frente a 11%), con un diagnóstico de trastorno por estrés postraumático aumentaba aproximadamente 2 veces las probabilidades de un diagnóstico de DED (OR 1,97; IC 95%: 1,75-2,23). Se observó un patrón similar con el trastorno depresivo mayor (17% frente a 10%), con un diagnóstico de este tipo que aumentaba las probabilidades de un diagnóstico de DED ~2 veces (OR 1,91; IC 95%: 1,73-2,10). Cuando se examinaron el trastorno por estrés postraumático y el trastorno depresivo mayor junto con otras variables, incluidas las demográficas y la medicación concomitante, tanto el trastorno por estrés postraumático como el trastorno depresivo mayor siguieron estando significativamente asociados con el diagnóstico de DED (trastorno por estrés postraumático OR 1,40, 95% IC del 95%: 1,22-1,60; $p < 0,0001$; trastorno depresivo mayor OR: 1,31; IC del 95%: 1,14-1,50; $p < 0,0001$) [60]. Esta cuestión se volvió a examinar en una población de veteranos más amplia ($n = 2.454.458$), que abarcaba a los individuos atendidos en cualquier clínica oftalmológica de EE UU. En este análisis, el 18% de los veteranos tenían un diagnóstico de DED ($n = 462.641$) y varias afecciones aumentaban las probabilidades de un diagnóstico de DED, incluido el trastorno de estrés postraumático (OR 1,92; IC 95%: 1,91-1,94), depresión (OR 1,92; IC 95%: 1,91-1,94), uso de antidepressivos (OR 1,97; IC 95%: 1,79-2,17), y uso de ansiolíticos (OR 1,74; IC 95%: 1,58-1,91). En el modelado de regresión multivariable, todas estas variables siguieron siendo predictores significativos de un diagnóstico de DED, siendo el uso de ansiolíticos el factor predictivo más fuerte, en general [29]. Además, en un estudio basado en la población de los Países Bajos ($n = 79.866$) la agorafobia autoinformada (OR 1,9; IC 95%: 1,5-2,4), el trastorno de estrés postraumático (OR 1,4; IC 95%: 1,3-1,6) y el trastorno de ansiedad generalizada evaluado mediante la entrevista MINI validada (OR 1,6; IC 95%: 1,4-1,8) se asociaron con la DED (evaluado mediante el cuestionario del Estudio de Salud de la Mujer), lo que indica que potencialmente todos los tipos de trastornos de ansiedad están asociados con la DED [31]. El trastorno de estrés postraumático es frecuentemente comórbido con la lesión cerebral traumática, y esta relación se examinó en las tres condiciones (trastorno de estrés postraumático, lesión cerebral traumática y DED) entre 3.265.894 veteranos. En general, los individuos con un diagnóstico de lesión cerebral traumática ($n = 124.820$) tenían más probabilidades de tener un diagnóstico de DED (37,2% frente a 29,1%, $p < 0,0005$), un diagnóstico de trastorno de estrés postraumático (54,3% frente a 22,5%, $p < 0,0005$) y un diagnóstico de depresión (69,0% frente a 42,0%, $p < 0,0005$) en comparación con los individuos sin diagnóstico de lesión cerebral traumática [59]. En resumen, los estudios a gran escala han descubierto que un diagnóstico de trastorno de estrés postraumático aumenta las probabilidades de tener un diagnóstico de DED, lo que plantea la posibilidad de un posible vínculo fisiopatológico entre ambos trastornos. Sin embargo, estas relaciones se han observado en veteranos y se necesitan más estudios en otras poblaciones para examinar la generalizabilidad de los hallazgos.

3.2.3.2. Trastorno de ansiedad y estrés postraumático y síntomas de la superficie ocular.

Se han examinado las relaciones entre la ansiedad y el trastorno de estrés postraumático y los síntomas de la superficie ocular en estudios basados en hospitalización. En un estudio de 136 veteranos del sur de Florida (puntuación media del Cuestionario de Ojo Seco de 5 reactivos de $11 \pm 5,2$, 87% con una puntuación ≥ 6 consistente con síntomas de DED leves o mayores), se observaron relaciones positivas entre los síntomas de DED (Cuestionario de Ojo Seco de 5 reactivos e Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular) y los síntomas de ansiedad (Lista de comprobación del trastorno de estrés postraumático: Versión militar: $r = 0,45$ y $0,58$ respectivamente, $p < 0,05$) y depresión (Cuestionario de Salud del Paciente-9: $r = 0,42$ y $0,55$ respectivamente, $p < 0,05$). En el modelado multivariable, junto con la intensidad del dolor no ocular (evaluado con una escala de calificación numérica), se observó que los síntomas por trastorno de estrés postraumático asociados a la gravedad de los síntomas de DED (Cuestionario de 5 reactivos sobre el ojo seco: $B = 0,07$, SE 0,02, $p < 0,0005$; Índice de enfermedad de la superficie ocular: $B = 0,60$ SE 0,10, $p < 0,0005$). Cabe destacar que los signos de DED no permanecieron en el modelo que examinó su asociación con síntomas de DED [58]. Se observaron resultados similares en 248 veteranos del sur de Florida, ya que los individuos con un trastorno de estrés postraumático ($n = 22$) y/o depresión ($n = 40$) tenían un diagnóstico de Ojo Seco de 5 reactivos más alto

($13,4 \pm 1,1$ y $12,0 \pm 0,8$, respectivamente) en comparación con los individuos sin estas afecciones ($n = 186$; $9,8 \pm 0,4$; $p < 0,01$ y $p = 0,02$, respectivamente). En el modelado multivariable, un diagnóstico de trastorno de estrés postraumático (OR 4,08; $p = 0,04$) y el uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (OR 2,66; $p = 0,05$) significativamente asociados con la gravedad de los síntomas de la DED (mediante el Cuestionario de Ojo Seco de 5 reactivos). No se encontraron diferencias significativas en los signos de DED entre los tres grupos [69].

Para comprender mejor la relación entre el trastorno de estrés postraumático y los síntomas de DED frente a los signos, un estudio de veteranos del sur de Florida examinó los factores asociados a la discordancia de DED. En 326 individuos, se calculó una puntuación de discordancia de la DED asignando un cociente normalizado que incorporaba los síntomas (índice de enfermedad de la superficie ocular) y seis signos (osmolaridad, tiempo de ruptura de la lágrima, tinción corneal, puntuación de Schirmer, vascularidad del párpado, calidad del meibomio). La puntuación de discordancia de la DED osciló entre -1 (que representa a los individuos con signos graves y síntomas mínimos) y 1 (que representa a los individuos con síntomas graves y signos mínimos). La ansiedad (Symptom Checklist-90, $r = 0,41$, $p < 0,005$), el trastorno de estrés postraumático (Post-Traumatic Stress Disorder Checklist: Versión militar, $r = 0,46$, $p < 0,0005$) y la depresión (Cuestionario de salud del paciente-9, $r = 0,41$, $p < 0,0005$) se relacionaron positivamente con la puntuación de discordancia del DED, lo que sugiere una relación entre la mayor gravedad del ansiedad y depresión y un fenotipo DED en el que los síntomas superan a los signos. En el modelado multivariable, las puntuaciones del trastorno de estrés postraumático (Post-Traumatic Stress Disorder Checklist: Versión militar; coeficiente de correlación (B) = 0,21, error estándar (SE) 0,02, $p = 0,05$) y depresión (Cuestionario de salud del paciente-9; B = 0,01, SE = 0,005, $p = 0,03$) siguieron siendo significativamente predictivas de la discordancia, y las puntuaciones del trastorno de estrés postraumático siguieron siendo significativamente predictivas de los síntomas de DE (Cuestionario de 5 reactivos sobre el ojo seco: B = 0,28, SE = 0,19, $p < 0,001$; índice de enfermedad de la superficie ocular: B = 0,24, SE 1,35, $p = 0,02$) [70]. En un estudio anterior realizado en una clínica terciaria de ojo seco de los Países Bajos, en el que participaron 648 pacientes con ojo seco y se utilizó una metodología similar, la depresión también se asoció a mayores síntomas en comparación con los signos [13].

Se han comunicado hallazgos similares en poblaciones no veteranas. Un estudio examinó a 233 individuos a los que se les realizó un perfil de síntomas de DED (Cuestionario de ojo seco de 5 reactivos) y síntomas sugestivos de dolor ocular neuropático (dolor ocular que se produce debido a anomalías somatosensoriales en los nervios que conectan la superficie ocular/las regiones perioculares con el cerebro), incluido el dolor urente y el dolor evocado al viento y la luz [7,8]. En primer lugar, los síntomas de DED (Cuestionario de ojo seco de 5 reactivos) correlacionaron con las medidas de dolor ocular neuropático ($r = 0,37$ para el ardor, $r = 0,37$ para la sensibilidad al viento; $r = 0,34$ para la sensibilidad a la luz, $p < 0,001$). En segundo lugar, la intensidad de los síntomas de DED (Cuestionario de Ojo Seco de 5 reactivos) se correlacionó con las puntuaciones de ansiedad (Symptom Checklist-90; $r = 0,21$, $p = 0,001$) y depresión (Cuestionario de Salud del Paciente-9: $r = 0,34$, $p < 0,001$) [71]. Estos hallazgos se replicaron en un estudio de veteranos del sur de Florida en el que se examinó a individuos con síntomas de DED (Cuestionario de Ojo Seco ≥ 6 de 5 reactivos) con o sin rasgos de dolor ocular neuropático (ardor, sensibilidad al viento y a la luz). En general, los individuos con dolor neuropático ($n = 51$) obtuvieron puntuaciones más altas en el trastorno de estrés postraumático (Lista de comprobación del trastorno de estrés postraumático: Versión militar: 53 ± 21 frente a 36 ± 17 , $p < 0,0005$) y depresión (Cuestionario de salud del paciente-9: $13,5 \pm 8,1$ frente a $7,6 \pm 7,2$, $p < 0,0005$) que los individuos con síntomas de DED, pero sin un perfil sintomático consistente con el dolor neuropático [72]. Esto sugiere que los síntomas específicos asociados a la DED, concretamente el ardor y la sensibilidad al viento y a la luz, están estrechamente relacionados con el trastorno de estrés postraumático.

Se dispone de menos información sobre las relaciones entre la ansiedad y la calidad visual como síntoma de DED. Un estudio chino de 87 individuos con diagnóstico de DED evaluó a los pacientes con el Cuestionario de Función Visual del Instituto Nacional del Ojo (rango de 0 a 100, una puntuación más alta indica una mejor función; 12 dominios que incluyen la calidad visual a corta y larga distancia), así como para los síntomas de ansiedad y depresión (Escala de Autoevaluación de la Ansiedad y la Depresión de Zung, rango de 20 a 80, una puntuación más alta indica una ansiedad más grave). En general, la función visual (Cuestionario de función visual del Instituto Nacional del Ojo)

se correlacionó negativamente con las puntuaciones autocalicadas de ansiedad y depresión, lo que indica que las puntuaciones más altas de ansiedad/depresión se asociaron con una función visual reducida. Tanto la visión de cerca ($r = -0,31$ y $r = -0,33$, $p < 0,05$ para ambas) como la de lejos ($r = -0,24$ y $r = -0,27$, $p < 0,05$ para ambos) la agudeza visual se correlacionó negativamente con la puntuación de ansiedad autoevaluada y la puntuación de depresión autoevaluada, respectivamente [73].

Las secuelas a largo plazo de los trastornos de ansiedad, como la tendencia suicida, también se han examinado con respecto al DED. En concreto, un estudio coreano a gran escala de 15.864 participantes descubrió que en los hombres diagnosticados de DED, los que experimentaban síntomas de DED declaraban niveles significativamente más altos de estrés (28,7% frente a 24,0%, $p = 0,03$), depresión (9,3% frente a 6,1%, $p = 0,003$), y tendencia suicida (12,0% frente a 9,0%, $p = 0,04$) en comparación con los hombres sin síntomas. Se observaron patrones casi idénticos en las mujeres (estrés: 35,7% frente a 28,1%, $p < 0,001$; depresión: 23,2% frente a 17,5%, $p < 0,001$; ideas suicidas: 22,0% frente a 16,6%, $p < 0,001$). En el modelado de regresión, el diagnóstico de DED (OR 1,24; IC 95%: 1,05-1,48) y/o los síntomas de DED (OR 1,47; IC 95%: 1,27-1,70) seguían estando asociados a la tendencia suicida [34].

En general, los estudios son uniformes a la hora de informar de una relación entre los síntomas de DED y la ansiedad, con síntomas más graves asociados a una ansiedad más severa. Se necesitan más estudios para consolidar las asociaciones comunicadas, especialmente en lo que respecta a la función visual. Es importante señalar que muchas de estas asociaciones se han examinado en una población específica de pacientes, a saber, los veteranos, y se necesitan más estudios para evaluar las relaciones en otras poblaciones.

3.2.3.3. Ansiedad y trastorno de estrés postraumático y signos de la superficie ocular. Los resultados han sido menos uniformes al examinar las relaciones entre la ansiedad y los signos de DED, como la estabilidad de la película lagrimal, la producción de lágrimas y la alteración de las células epiteliales [74,75]. En el estudio chino de 87 individuos con diagnóstico de DED, las puntuaciones de ansiedad autoinformadas no se correlacionaron con los signos de la superficie ocular, incluido el tiempo de ruptura de la lágrima (ojo izquierdo y derecho: $r = 0,09$, $p = 0,38$ y $r = 0,01$, $p = 0,92$), la puntuación de la prueba de Schirmer ($r = 0,04$, $p = 0,72$ y $r = -0,08$, $p = 0,45$), o la puntuación de la tinción ($r = -0,03$, $p = 0,77$ y $r = 0,04$, $p = 0,70$) [73]. En cambio, en un estudio turco hallaron diferencias significativas en los signos oculares de los pacientes con ansiedad en relación con los que no padecían ansiedad. En concreto, al comparar 35 individuos con ansiedad recién diagnosticada (Inventario de Ansiedad de Beck, rango 0-64) y 37 controles sin ansiedad, los resultados de la prueba de Schirmer ($7,24 \pm 6,02$ frente a $18,79 \pm 4,9$ mm de humectación, $p < 0,001$) y el tiempo de ruptura de la lágrima ($5,62 \pm 3,1$ frente a $13,37 \pm 1,7$ s, $p < 0,001$) fueron significativamente inferiores en las personas con ansiedad que en las que no la padecían, mientras que la tinción fue significativamente superior (escala Oxford: $1,9 \pm 0,7$ frente a $0,7 \pm 0,4$, $p < 0,001$) [40].

3.2.4. Mecanismos

Varios estudios han examinado las conexiones entre los trastornos de ansiedad y la DED a nivel molecular. Una fisiopatología que vincula la ansiedad y la DED es la asociación común con la inflamación [69]. En particular, se ha observado que los pacientes con trastorno de estrés postraumático y depresión tienen marcadores inflamatorios séricos más elevados, como proporciones CD4:CD8 elevadas, proteína C reactiva, molécula de adhesión intercelular-1, factor de necrosis tumoral- α y citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 y la interleucina-6 [69]. De forma similar, se ha demostrado que los individuos con DED presentan un aumento de los marcadores inflamatorios en las lágrimas y la conjuntiva, incluido un aumento de los linfocitos CD4 [76], y varias citocinas proinflamatorias [77,78], similares a los observados en el suero en el trastorno de estrés postraumático y la depresión. En un estudio coreano de 133 individuos con DED (definida por una combinación de síntomas, puntuación de la prueba de Schirmer, tiempo de ruptura lagrimal y tinción), las concentraciones de interleucina-1 β lagrimal, interleucina-16, factor de crecimiento transformante- α , fractalkina, proteína inflamatoria de macrófagos-1 δ y péptido activador de neutrófilos epitelial-78 aumentaron con el incremento del grado de DED, lo que sugiere una correlación positiva entre los marcadores inflamatorios lagrimales y la gravedad clínica de la enfermedad [78]. Otros estudios han informado de

resultados casi idénticos en participantes con DED recién diagnosticada [79] y en pacientes con DED secundaria al síndrome de Sjögren [80]. Dados estos hallazgos, un área de posible estudio futuro incluye examinar si los perfiles inflamatorios lagrimales varían según la presencia de ansiedad/trastorno de estrés postraumático.

3.2.5. Implicaciones del tratamiento

Ningún estudio ha examinado prospectivamente cómo afecta el tratamiento de la ansiedad no controlada a la DED. Sin embargo, un estudio ha examinado la relación inversa, es decir, que los síntomas de ansiedad concomitantes mejoran tras el tratamiento de la DED. En concreto, este estudio examinó a 45 pacientes que acudieron a una clínica ocular por síntomas de DED (evaluados con la Escala de Manejo del Ojo Seco de la Universidad de Carolina del Norte; escala 1-10). La ansiedad se cuantificó con la escala de 7 reactivos del Trastorno de Ansiedad Generalizada (cada ítem puntuado de 0 a 3; puntuación total de 0 a 21). Los pacientes con síntomas de DED de moderados a graves fueron tratados con un protocolo individualizado (que incluía uno o más de los siguientes: lubricantes, aceite de pescado, exfoliantes de párpados, compresas calientes, derivados de la tetraciclina, corticosteroides tópicos, ciclosporina tópica, tapones lagrimales) durante un período de 3-6 meses. Al inicio del estudio, la puntuación media de la Escala de Manejo del Ojo Seco era de $5,8 \pm 1,8$ (con una puntuación del 78% ≥ 5 , lo que indica síntomas moderados o mayores) y la media de la escala de 7 reactivos del Trastorno de Ansiedad Generalizada fue de $5,6 \pm 5,5$. En el seguimiento (media de $13,8 \pm 4,9$ semanas), se observaron mejoras significativas tanto en la sequedad ocular (a $4,6 \pm 2,2$, $p = 0,01$) como en la ansiedad (a $3,3 \pm 4,6$, $p = 0,05$), lo que sugiere una relación positiva entre la mejoría de los síntomas de DED y la mejoría de los síntomas de ansiedad tras el tratamiento de la DED [81]. Curiosamente, en un estudio de individuos con artritis reumatoide (una afección a menudo comórbida con DED), los individuos con síntomas de depresión/ansiedad en la línea de base tuvieron una menor mejoría de los síntomas articulares con el tratamiento en comparación con los individuos sin síntomas de depresión/ansiedad en la línea de base [82]. Esto sugiere que los síntomas de ansiedad basales pueden influir en la respuesta al tratamiento en diversas situaciones, incluido el tratamiento de la DED. Se necesitan más estudios para investigar estas relaciones.

3.3. Afrontamiento y resiliencia

3.3.1. ¿Qué son el afrontamiento y la resiliencia?

El afrontamiento se ha definido como "los esfuerzos cognitivos y conductuales utilizados para gestionar las demandas externas o internas valoradas como exigentes o superiores a los recursos de un individuo [83]". Aunque las definiciones de resiliencia psicológica varían considerablemente, la resiliencia puede entenderse en general como la capacidad de una persona para "resistir las perturbaciones causadas por cambios repentinos" y volver a un estado normal de funcionamiento mental [84]. Aunque están estrechamente relacionadas, las deficiencias en el afrontamiento y la resiliencia son distintas de la ansiedad o de los trastornos relacionados con la ansiedad, sin embargo, se ha demostrado que el hecho de que una persona no demuestre una fuerte resiliencia mental o no utilice mecanismos de afrontamiento positivos ante una perturbación psicológica repercute negativamente en el DED [85].

3.3.2. Herramientas de evaluación clínica

Al igual que con la ansiedad, se han desarrollado varias escalas para medir el afrontamiento y la resiliencia. El afrontamiento puede clasificarse como sano/activo (confianza en uno mismo para funcionar a pesar del dolor, por ejemplo, persistencia en la tarea o autoafirmaciones positivas cuando se siente dolor) o disfuncional/pasivo/maladaptativo (permitir que la vida cotidiana se vea alterada por el dolor y, por tanto, provocar una sensación de impotencia, por ejemplo, confiar en ayuda externa durante las tareas dolorosas, evitar el dolor y catastrofizar). El afrontamiento suele examinarse evaluando la dependencia de estrategias de afrontamiento desadaptativas, como la catastrofización (que incluye la rumiación (por ejemplo, "no puedo dejar de pensar en lo mucho que me duele"), la magnificación (por ejemplo, "temo que pueda ocurrir algo grave") y la impotencia (por ejemplo, "no puedo hacer nada para reducir la gravedad de mi dolor") [62]. Entre los ejemplos de cuestionarios de afrontamiento se incluye el Cuestionario de estrategias de afrontamiento (califica la gravedad de 8 estrategias desadaptativas -desviar la atención, reinterpretar las sensaciones de dolor, hacer frente a las autoafirmaciones, ignorar las sensaciones de dolor, rezar o

esperanza, catastrofización, aumento de las actividades conductuales y aumento de la conducta de dolor; cada una se puntúa en una escala de 0 a 7, las puntuaciones más altas indican más afrontamiento inadecuado [86]) y la Escala de Catastrofización del Dolor (rumiación, magnificación e impotencia evaluadas mediante 13 reactivos, escala de 0 a 52, las puntuaciones más altas indican más catastrofización [87]). En relación con esto, la evaluación de la interferencia diaria (pérdida de calidad de vida) puede evaluarse con la Subescala de Interferencia del Inventario Multidimensional del Dolor de West Haven-Yale (9 reactivos, escala 0-6 cada uno, las puntuaciones más altas indican más interferencia en la actividad relacionada con el dolor [88]). La resiliencia puede evaluarse con la Escala de Resiliencia de Connor-Davidson (25 reactivos, escala 0-4 para cada uno, las puntuaciones más altas reflejan mayor resiliencia [89]), entre otras.

3.3.2.1. Afrontamiento, resiliencia y DED. El afrontamiento se ha examinado en relación con la DED. En un estudio de 194 veteranos del sur de Florida con diagnóstico de DED o síntomas relacionados con la DED, se examinó la conexión entre la catastrofización y los síntomas oculares. La catastrofización (Escala de Catastrofización del Dolor) se correlacionó positivamente con los síntomas de DED (Cuestionario de 5 reactivos sobre el ojo seco: $r = 0,41$, $p < 0,0005$; Ocular Surface Disease Index, $r = 0,49$, $p < 0,0005$) y síntomas oculares específicos del dolor (escala de valoración numérica: $r = 0,48$, $p < 0,0005$; Neuropathic Pain Symptom Inventory-Eye: $r = 0,48$, $p < 0,0005$). De forma similar a la ansiedad, los parámetros no se asociaron con la intensidad de la catastrofización; los signos que sí se asociaron con la catastrofización incluyeron la sensibilidad corneal (etesimetría de Bel- monte: $r = -0,17$, $p = 0,02$; lo que indica que un mayor nivel de catastrofización se relacionó con un umbral mecánico más bajo o con una mayor sensibilidad) y la inflamación de la superficie ocular (InflammaDry: $r = -0,16$, $p = 0,02$; lo que indica que los niveles más altos de catastrofización se relacionan con una menor inflamación de la superficie ocular). En la modelización multivariante, la puntuación de la Escala de catastrofización predijo la gravedad de los síntomas de DE y del dolor ocular, relacionando la catastrofización con síntomas oculares más graves [62], pero no con los signos. Fuera del ojo, estudios sobre el dolor lumbar [90], el dolor tras la reparación quirúrgica del ligamento cruzado anterior [91] y el dolor cardiotorácico postoperatorio [92] han informado de correlaciones de magnitud similar entre la puntuación de la Escala de catastrofización del dolor y la gravedad del dolor.

También se examinó la resiliencia en relación con la DED, concretamente en individuos con síndrome de Sjögren primario. La resiliencia se evaluó mediante la escala de resiliencia de 14 reactivos en 74 mujeres con síndrome de Sjögren primario y 74 controles. Los individuos con síndrome de Sjögren primario tenían niveles similares de resiliencia (mediana de 78,5) en comparación con los controles. Aunque se halló una relación inversa entre la resiliencia y los trastornos del estado de ánimo como la ansiedad ($p = 0,038$) y la depresión ($p < 0,001$), no se observaron relaciones significativas con respecto a la actividad de la enfermedad. Sin embargo, en el estudio no se examinaron específicamente las métricas de DED [93].

3.3.3. Mecanismos

La mayoría de los datos sobre la plausibilidad biológica de una conexión entre el afrontamiento inadecuado y la resiliencia y la gravedad de los síntomas de DED proceden de datos sobre afecciones dolorosas fuera del ojo. Los posibles mecanismos compartidos pueden incluir alteraciones en los niveles diurnos de cortisol, niveles elevados de citoquinas proinflamatorias [94,95], incapacidad del sistema nervioso central para modular las señales de dolor entrantes que conducen a una mayor percepción del dolor [96] y actividad aberrante en las cortezas cerebrales implicadas en la anticipación del dolor [97]. De hecho, los estudios de resonancia magnética funcional (RM) han sugerido que la disfunción en ciertas áreas cerebrales puede subyacer tanto a la DED como a los síntomas psiquiátricos [98]. Sin embargo, faltan estudios que examinen marcadores potenciales, como la interleucina-6, en diversos compartimentos, en individuos con estrategias de afrontamiento y resiliencia inadecuadas frente a sanos, para examinar estas cuestiones con mayor profundidad.

3.3.4. Implicaciones del tratamiento

Dada la posible relación entre la DED y la salud mental, los tratamientos auxiliares dirigidos a la disfunción relacionada con el estado de ánimo pueden ser útiles en individuos con diversos fenotipos de DED. Aunque ningún estudio ha examinado esta cuestión en pacientes con DED específicamente, los estudios han demostrado el valor de las terapias de salud mental como tratamientos adyuvantes en otras

condiciones de dolor crónico. Por ejemplo, un estudio británico aleatorizado y controlado separó a 598 adultos con dolor lumbar en grupos de terapia cognitivo-conductual ($n = 399$) y de control ($n = 199$) y descubrió que los individuos que recibieron terapia cognitivo-conductual tuvieron una mayor mejoría en los niveles de dolor en comparación con los controles a los 12 meses (escala de dolor de Von Korff, escala 0-100%; disminución media del 13,8% frente al 5,4%, $p < 0,0001$) [99]. Otras terapias que también se han examinado de forma similar para diversas afecciones de dolor crónico son la acupuntura, el ejercicio y el masaje [15,100]. Un área importante para futuras investigaciones es examinar cómo las estrategias dirigidas a los mecanismos de afrontamiento y la resiliencia repercutirán en diversos aspectos de la DED.

3.4. Estrés

3.4.1. ¿Qué es el estrés?

El estrés psicológico se define como "una relación particular entre la persona y el entorno que es valorada por la persona como que grava o excede sus recursos y pone en peligro su bienestar" [101-103]. Se produce cuando un individuo percibe que las exigencias de su entorno gravan o exceden su capacidad de adaptación. Los rápidos cambios sociales y culturales, así como la globalización, han provocado una profunda transformación de nuestras organizaciones sociales y, en algunos casos, los nuevos desafíos han causado estrés psicológico a algunos individuos. El estrés psicológico puede darse en múltiples ámbitos, entre los que se incluyen el estrés laboral, el estrés socioeconómico y el estrés asociado a la depresión y la ansiedad [101-104].

3.4.2. Herramientas de evaluación clínica

El impacto fisiológico del estrés es diferente para cada individuo. Por ello, los sistemas de monitorización del estrés deben tener en cuenta tanto el impacto fisiológico como el psicológico del estrés y traducir estas evaluaciones en una métrica cuantitativa precisa. Se han desarrollado varias metodologías a este respecto, que incluyen el informe subjetivo y la cuantificación de medidas fisiológicas y bioquímicas objetivas. Los cuestionarios autoinformados se han utilizado predominantemente a la hora de examinar el estrés en su relación con los trastornos oculares [42,101-106]. En estudios anteriores, a menudo se pedía a los participantes que autoevaluaran la carga de estrés psicológico utilizando una escala de 3 puntos (1, carga de estrés mínima, 2, carga de estrés moderada, 3, carga de estrés elevada), una escala Likert de 4 puntos (1, baja, 2, moderada, 3, grave y 4, muy grave) o la Escala de Estrés Percibido 4 [37,42,101-104, 106-108].

3.4.3. Estrés y DED

3.4.3.1. Estrés y síntomas de la superficie ocular. Existen estudios poblacionales de nivel 3 que informan de asociaciones positivas entre la DED y el estrés psicológico. En un estudio, se pidió a 1125 visitantes que asistían a una exposición en Londres, Inglaterra (707 mujeres, edad, 33 ± 21) que respondieran cuestionarios sobre datos demográficos y los desafíos del estilo de vida. Concomitantemente, se recogió información sobre los síntomas (Cuestionario de 5 preguntas sobre el ojo seco) y los signos (utilizando el queratógrafo OCULUS, que cuantifica la hiperemia conjuntival, el tiempo de ruptura lagrimal no invasivo y facilita la evaluación de la atrofia de las glándulas de Meibomio, la altura del menisco lagrimal y el grado de la capa lipídica) de la DED. El modelado multivariante demostró que un peor estado de salud autopercebido y un mayor estrés psicológico se asociaban a un aumento de las probabilidades de DED tanto por deficiencia acuosa como por evaporación, definidas mediante las métricas del Keratograph [109].

Se comunicaron resultados similares en un estudio transversal de 312 residentes de una comunidad de Nueva Zelanda (178 mujeres, 134 hombres) en el que se perfilaron los síntomas y signos de DED. El modelado multivariante, ajustado a la edad, el sexo, la etnia y el uso de lentes de contacto, demostró que un mejor estado de salud autopercebido se asociaba a una menor probabilidad de DED (OR 0,61; IC del 95%: 0,43-0,86), deficiencia de lágrima acuosa (OR 0,54; IC del 95%: 0,34-0,85) y disfunción de las glándulas de Meibomio (OR 0,63; IC del 95%: 0,34-0,85),

CI DEL 95%: 0,45-0,88). Por otro lado, una mayor carga de estrés psicológico autoinformada se asoció positivamente con DED (OR 1,98; IC 95%: 1,29-3,04), deficiencia de lágrima acuosa (OR 2,28; IC 95%: 1,14-4,49) y MGD (OR 1,87, 95% CI 1,20-2,89) [42].

Otros estudios han evaluado poblaciones de pacientes con alto riesgo de estrés. Un estudio examinó la asociación entre DED y estrés psicológico en 232 trabajadores paramédicos de Corea. Los síntomas de DED se evaluaron mediante un cuestionario de 9 reactivos, y el DED se definió sintomáticamente como la declaración de uno o más síntomas, a menudo o todo el tiempo. El estrés psicológico se midió utilizando una escala analógica visual para el estrés y utilizando la Escala de Estrés Percibido 4. La frecuencia de DED en la población fue del 42,7% (99/232). El sexo femenino, el uso prolongado del ordenador y las puntuaciones más altas de estrés en la escala analógica visual y en la Escala 4 de Estrés Percibido se asociaron significativamente con la DED. En el modelado multivariante, el sexo femenino y la puntuación de estrés en la escala analógica visual siguieron asociados a DED [107]. El mismo grupo también examinó esta cuestión en 208 estudiantes de medicina. En el modelado multivariante, la Escala 4 de estrés percibido (que representan niveles de estrés más elevados) permaneció asociada a la DED (OR 1,17; IC del 95%: 1,03-1,33; $p = 0,014$) [110].

Otros autores se han centrado en examinar esta cuestión en poblaciones sanas. Por ejemplo, se examinó la asociación entre la DED y los síntomas psicosomáticos en adultos jóvenes sanos (16-35 años). En el estudio, 211 individuos rellenaron los cuestionarios del índice de enfermedad de la superficie ocular, la versión corta de la escala de depresión, ansiedad y estrés, y la puntuación de la calidad de vida del ojo seco, y se sometieron a un examen de la superficie ocular para cuantificar la expresividad de las glándulas de Meibomio, el tiempo de ruptura de la lágrima, la tinción corneal y la puntuación de la prueba de Schirmer. La gravedad de los síntomas de DED (índice de enfermedad de la superficie ocular) se correlacionó con la calidad de vida del ojo seco ($r = 0,67$, $p < 0,001$), ansiedad ($r = 0,45$, $p < 0,001$), depresión ($r = 0,54$, $p < 0,001$) y estrés ($r = 0,44$, $p < 0,001$), correlacionándose los síntomas de DED más elevados con una peor función y estrés [111].

Se observaron hallazgos similares en un estudio basado en la población que utilizó datos de la quinta Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Corea (2010-2011, 6655 mujeres de 19 años o más). Las participantes con diagnóstico de DED tenían una mayor probabilidad de declarar estrés psicológico grave (OR 2,5; IC 95%: 1,6-4,0), estado de ánimo depresivo (OR 1,5, IC del 95%: 1,1-2,0), ansiedad/depresión (OR: 1,5; IC del 95%: 1,1-2,0) y antecedentes de asesoramiento psicológico (OR: 1,8; IC del 95%: 1,0-3,1) en comparación con los que no tenían diagnóstico. Se observaron patrones similares cuando se repitió el análisis teniendo en cuenta la presencia o ausencia de síntomas de DED [108].

Dada la naturaleza transversal de estos estudios, no es posible examinar la dirección de la asociación ni implicar causalidad. Sin embargo, se ha postulado que los síntomas de DED podrían afectar a la función visual, la calidad de vida y la productividad laboral, lo que podría influir negativamente en el estado de salud autopercebido y el estrés psicológico. Por otra parte, el estrés psicológico también puede exacerbar las alteraciones homeostáticas preexistentes de la superficie ocular a través de la modulación de los sistemas inmunológico, hormonal y neurosensorial [109]. En la actualidad se carece de estudios longitudinales que examinen el estrés psicológico como consecuencia del cambio en los síntomas de DED (y viceversa).

3.4.3.2. Estrés y signos de la superficie ocular. La mayoría de los estudios no han informado de asociaciones entre el estrés y los signos de la superficie ocular. Sin embargo, en el estudio clínico de adultos jóvenes sanos, la expresividad de las glándulas de Meibomio se asoció con la puntuación de la subescala de ansiedad de la versión corta de la escala de depresión, ansiedad y estrés ($r = 0,15$, $p = 0,026$). No se observaron asociaciones significativas adicionales entre otros signos de DED y las puntuaciones de las subescalas de ansiedad, depresión y estrés en esta escala [111]. En general, estos resultados sugieren que los síntomas de DED están más estrechamente relacionados con el estrés que con los signos clínicos.

3.4.3.3. Estrés y biomarcadores lagrimales. No existen estudios en humanos que describan una asociación entre el estrés y los biomarcadores lagrimales, lo que lo destaca como una vía potencial para futuros estudios.

3.4.4. Mecanismos

3.4.4.1. Modelos de estrés y síntomas de la superficie ocular Existen pruebas de que el estrés psicológico provoca comportamientos similares a la depresión a través de mecanismos inflamatorios, oxidativos, apoptóticos y antineurogénicos [112]. Dos modelos animales de estrés externo son el modelo de estrés leve crónico y el modelo de indefensión aprendida [113,114]. El paradigma del modelo de estrés leve crónico implica la exposición a una serie de factores estresantes leves e imprevisibles, como el aislamiento, el hacinamiento, las alteraciones del ciclo oscuridad-luz y la restricción de alimentos [115]. El modelo de indefensión aprendida se induce mediante la aplicación de estímulos aversivos incontrolables e impredecibles, como una descarga eléctrica en la pata o la cola o sonidos acústicos fuertes [101]. Se ha descubierto que el estrés psicológico aumenta los factores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral- α [112], que tienen relevancia en la DED. Sin embargo, la fisiopatología subyacente a la asociación observada entre estrés psicológico y DED no está clara y las relaciones causales no son concluyentes. No obstante, se han sugerido varios mecanismos, como que el estrés psicológico puede afectar a la percepción del dolor y a la somatización [116], lo que puede hacer que los individuos sean más susceptibles a los síntomas de DED. El estrés psicológico puede aumentar la actividad inflamatoria sistémica al promover la producción de citocinas inflamatorias [117], lo que puede desencadenar la inflamación de la superficie ocular. La depresión derivada del estrés puede ser un factor de confusión, ya que la depresión también se ha relacionado con la DED, como se ha señalado anteriormente.

3.4.4.2. Modelos de estrés y signos de la superficie ocular. Se ha informado de que los entornos enriquecidos alivian los síntomas y la progresión de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y el cáncer [118]. Se ha reportado que los cambios en la actividad del factor neurotrófico derivado del cerebro son el principal mecanismo por el que un entorno enriquecido proporciona efectos beneficiosos para la salud. Además, se ha informado de que el factor neurotrófico derivado del cerebro está implicado en los síntomas relacionados con el estrés, y se ha asociado un polimorfismo del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro con la DED en humanos [119]. En un modelo, el estrés psicológico provocó una disminución de la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro, mientras que un entorno enriquecido provocó un aumento de la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro. Estos hallazgos se examinaron más a fondo utilizando ratones knockdown. Los ratones knockdown del factor neurotrófico derivado del cerebro mostraron una disminución de la secreción lagrimal basal y una pérdida de tolerancia al estrés [49]. Estos resultados sugieren que el factor neurotrófico derivado del cerebro puede ser un vínculo entre el estrés y la producción de lágrimas como aspecto clave de la DED [49,107].

3.4.5. Implicaciones del tratamiento

Los estresores psicológicos, en particular los persistentes, están bien reconocidos por los clínicos como factores desencadenantes aparentes del inicio de la fibromialgia, que se define como "una sensación de malestar" debido a los efectos crónicos del dolor, la fatiga y la angustia psicológica sobre el funcionamiento [120]. Es plausible que el estrés pueda desencadenar de forma similar aspectos de DED, y éste es un tema que requiere más estudios. Sin embargo, faltan estudios de tratamiento que examinen el impacto del tratamiento del estrés en los resultados de la DED y viceversa, el impacto del tratamiento de la DED en los niveles de estrés.

3.4.6. Orientaciones futuras y lagunas

Aún quedan muchos interrogantes sobre la relación observada entre el estrés y la DED. Los estudios transversales han demostrado asociaciones entre ambos, pero faltan estudios longitudinales, que incluyan estudios de tratamiento. Dichos estudios deben tener en cuenta los posibles factores de confusión, como otros trastornos mentales y el uso de medicación. Además, los modelos animales de estrés psicológico pueden ser útiles para examinar con mayor solidez los mecanismos que no pueden deducirse fácilmente de los estudios en humanos.

3.5. Trastornos del sueño

3.5.1. ¿Qué es un trastorno del sueño?

El sueño es un proceso fisiológico esencial que afecta a las funciones corporales de forma profunda, incluyendo el impacto sobre las métricas inmunológicas, metabólicas, de envejecimiento, psiquiátricas y cardiovasculares [121].

El insomnio es un trastorno heterogéneo con muchos fenotipos o subtipos diferentes, caracterizado por la dificultad para conciliar el sueño o para permanecer dormido. Los trastornos del sueño pueden manifestarse como insomnio, trastornos de una fase del sueño (parasomnia) o somnolencia diurna excesiva (hipersomnolencia). Otra clase dentro de los trastornos del sueño son los trastornos del ritmo circadiano de sueño-vigilia, en los que el momento del episodio principal de sueño es anterior o posterior al deseado. Este tipo de trastorno es relevante en los trabajadores por turnos y en las personas que sufren jet lag [122]. Incluso en manos expertas, estos trastornos son difíciles de diferenciar de los trastornos del sueño relacionados con afecciones médicas (apnea del sueño, por ejemplo) y trastornos psicológicos [123].

En general, los trastornos del sueño son frecuentes. Se ha observado que la somnolencia diurna excesiva afecta a más de una décima parte de los adultos australianos y coreanos [124]. Además, los trastornos del sueño están relacionados con resultados negativos que incluyen mala salud, accidentes, demencia y mortalidad [124]. Se observó que la frecuencia de los trastornos del sueño y de la salud mental aumentó tras la pandemia de COVID-19 [125].

3.5.2. Evaluaciones clínicas

Las evaluaciones clínicas de los trastornos del sueño pueden dividirse en registros objetivos del sueño y resultados comunicados por los pacientes (con instrumentos como el Índice de calidad del sueño de Pittsburgh, el Índice de gravedad del insomnio y la Escala de somnolencia de Epworth). Aunque las evaluaciones subjetivas son más rápidas y menos costosas de administrar, las medidas objetivas del sueño (por ejemplo, la actigrafía, la polisomnografía en laboratorio y a domicilio y la Prueba de Latencia Múltiple del Sueño) son necesarias para llegar a un diagnóstico formal. Sin embargo, los cuestionarios no carecen de utilidad y son más factibles de administrar como parte de los cribados clínicos y poblacionales. Por ejemplo, el cuestionario de Berlín ha demostrado su utilidad en el cribado de individuos para la apnea del sueño, mientras que el Índice de Gravedad del Insomnio y el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh han demostrado su utilidad para cuantificar los síntomas del insomnio y monitorizar la respuesta a la intervención. Dado que se han desarrollado cuestionarios para diferentes propósitos, no existe consenso sobre cuál es el mejor cuestionario para uso universal [126].

3.5.3. Trastornos del sueño y DED

3.5.3.1. Trastornos del sueño y síntomas y signos de la superficie ocular. Una revisión sistemática y metaanálisis que incluía 19 artículos descubrió que, en comparación con los controles, los pacientes con DED tienen una peor calidad del sueño, pasan menos tiempo dormidos, experimentan más alteraciones del sueño y pueden tener una mayor prevalencia, incidencia y gravedad de los trastornos del sueño [127]. Otra revisión sistemática halló que los individuos con síndrome de Sjögren primario presentaban mayores alteraciones del sueño y demostraban más despertares nocturnos y apnea obstructiva del sueño preexistente que los controles [128]. Sin embargo, es importante tener en cuenta que en el síndrome de Sjögren, otro problema de salud orgánico asociado (como la incontinencia urinaria) puede influir en el sueño (por ejemplo, la interrupción del sueño debido a la necesidad de orinar con frecuencia), mientras que es menos probable que esto ocurra en individuos con DED sin síndrome de Sjögren. Por lo tanto, es mejor considerar estas dos poblaciones por separado.

3.5.3.1.1. Síndrome de Sjögren. Los estudios han relacionado el síndrome de Sjögren primario con los trastornos del sueño, utilizando tanto bases de datos [129] como metodologías clínicas. Los trastornos del sueño se cuantificaron de diversas formas, entre ellas: evaluando la somnolencia diurna y la latencia de inicio del sueño [130], cuantificando la eficiencia del sueño calculando el porcentaje de tiempo dormido cuando se está en la cama y examinando la fatiga diurna [131]. Algunos estudios han utilizado cuestionarios validados, como la Escala de somnolencia de Epworth

[132], el Cuestionario de Evaluación de la Salud Mejorada [133], el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh [134] y el Mini Cuestionario del Sueño de 10 puntos [135]. Otros estudios han utilizado pruebas objetivas, como la polisomnografía para evaluar la tensión muscular y las piernas inquietas [136]. Un estudio evaluó el sueño de forma longitudinal, utilizando el cuestionario holandés de 15 preguntas para valorar la calidad del sueño [137]. Aunque una limitación de estos estudios es que no examinaron los síntomas o signos de DED en la población con síndrome de Sjögren, los estudios confirmaron en general que los individuos con síndrome de Sjögren presentan una mayor frecuencia y gravedad de trastornos del sueño en comparación con los controles.

3.5.3.1.2. DED sin síndrome de Sjögren

3.5.3.1.2.1. *Trastornos del sueño y DED en grandes estudios poblacionales* Varios grandes estudios poblacionales de Asia y los Países Bajos han examinado la relación entre los trastornos del sueño y la DED. La mayoría de los estudios tuvieron en cuenta los síntomas de DED en lugar de los signos.

Los trastornos del sueño se evaluaron utilizando diversas métricas, la más frecuente el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (Tabla 1).

Un estudio de Singapur incluyó a 3303 participantes de 40 años o más de dos grandes cohortes basadas en la población, la Singapore Malay Eye Study-2 (n = 1.191, 2011-2013) y el Singapore Indian Eye Study-2 (n = 2.112, 2013-2015). Los síntomas de DED se definieron como la experimentación de uno de los seis síntomas con frecuencia o todo el tiempo (utilizando la escala Salisbury Eye Evaluation Survey). De los 3303 participantes, el 6,4% informó de somnolencia excesiva (Escala de somnolencia de Epworth), el 20,5% se consideró de alto riesgo de apnea del sueño (cuestionarios de Berlín y STOP-Bang), el 2,7% padecía insomnio (Índice de gravedad del insomnio) y el 7,8% tenía <5 h de sueño. Estos factores del sueño se asociaron con síntomas de DED. Tras ajustar para factores demográficos, médicos y sociales relevantes, somnolencia excesiva (OR 1,77; IC 95%: 1,15-2,71), alto riesgo de apnea del sueño (cuestionario de Berlín: OR 1,55; IC 95%: 1,17-2,07; Cuestionario STOP-Bang: OR 2,66; IC 95%: 1,53-4,61), insomnio (OR 3,68; IC 95%: 2,17-6,26) y <5 h de sueño (OR 1,73, 95% 1,17-2,57, duración del sueño de referencia 5-9 h) se asociaron con síntomas de DED. Este estudio es único en el sentido de que se presentaron datos de dos grupos étnicos diferentes, y de que se utilizaron cuatro cuestionarios independientes sobre el sueño [138].

En el Estudio Hangzhou de China, se utilizó el Índice de Enfermedades de la Superficie Ocular para evaluar los síntomas de DED, y se dividió a los individuos en grupos sin síntomas de DED, leves, moderados o graves. El Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh, personalizado y validado en chino, se utilizó para evaluar la calidad del sueño. Varios aspectos del sueño (mala calidad subjetiva del sueño, larga latencia del sueño, corta duración del sueño, escasa eficiencia habitual del sueño, trastornos del sueño y disfunción diurna) se asociaron con un aumento de la

gravedad de los síntomas de DED. Estas asociaciones siguieron siendo significativas tras tener en cuenta posibles factores de confusión [139].

En el estudio japonés, la DED se definió como la presencia de DED diagnosticada clínicamente o de síntomas graves. La dificultad para conciliar o mantener el sueño y despertarse cansado se relacionaron significativamente con la DED tanto en hombres como en mujeres (p < 0,001). En comparación con la obtención de 8 h/día de sueño, la menor duración del sueño también se relacionó con la DED en ambos sexos, aunque la frecuencia de DED aumentó entre los hombres que dormían ≥ 10 h/día. Al comparar a los participantes con mayor frente a menor dificultad para conciliar el sueño, las OR ajustadas multivariantes fueron de 2,23 (IC 95%: 1,99-2,49) para los hombres y de 1,91 (IC 95%: 1,76-2,07) para las mujeres. Cuando se analizaron por separado, la magnitud de cada relación fue mayor entre los que informaron de síntomas graves de DED que entre los diagnosticados clínicamente [140].

En el estudio coreano de 4185 participantes de edad ≥ 65 años, la duración del sueño ≥ 9 h/día se asoció con una menor probabilidad de síntomas de DED (OR ajustado 0,52; IC 95%: 0,33-0,83; ajustado por sexo, cataratas, tendencia suicida e hipercolesterolemia). Cabe destacar que los síntomas de DED se determinaron en función de la respuesta a "Hasta ahora, ¿ha tenido alguna vez algún síntoma de ojo seco, por ejemplo, sensación de irritación o sequedad ocular?". Si los participantes respondían que habían experimentado síntomas de ojo seco "de forma persistente", se les clasificaba como personas con síntomas de DED. Sin embargo, si los participantes informaban de síntomas 'a veces', 'ocasionalmente' o 'nunca', se les categorizaba como no teniendo síntomas de DED [141].

Un amplio estudio basado en la población de los Países Bajos (71.761 participantes), también evaluó la asociación entre la DED y la calidad del sueño evaluada mediante el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh [142]. Del 8,9% de la cohorte del estudio con DED (definida como diagnosticada clínicamente o con síntomas graves), las probabilidades de tener una mala calidad del sueño seguían siendo mayores en la DED tras corregir por >50 comorbilidades (OR 1,20; IC 95%: 1,11-1,28). Se observó una relación en todas las categorías de edad (de 20 a 30 años a más de 70) y sexos, y para todos los subcomponentes del Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (por ejemplo, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño y disfunción diurna). De las personas con DED muy sintomática (síntomas "constantes" o "a menudo" tanto de irritación ocular como de sequedad), el 44,9% presentaba una mala calidad del sueño, similar a la de trastornos como la apnea obstructiva del sueño y la osteoartritis.

En conclusión, los grandes estudios basados en la población han revelado de forma consistente una asociación entre los síntomas de DED y las anomalías del sueño. Se observó una relación similar tras ajustar por posibles confusiones, lo que indica la importancia de corregir por comorbilidades asociadas al evaluar esta cuestión.

Cuadro 1

Estudios poblacionales sobre el sueño y la enfermedad del ojo seco (DED).

Autor, año	Diseño del estudio	Participantes	Comparador(es)	Resultados	Principales conclusiones
Hanyud, 2021 [140]	Estudio transversal	Adultos de entre 40 y 74 años del Estudio prospectivo basado en centros de salud pública de Japón. Estudio para la próxima generación (n total = 106.282; n = 25.864 con DED)	Participantes sin DED diagnosticada y participantes sin DED grave.	Frecuencia de la dificultad de quedarse/permanecer dormido, Despertarse cansado, horas del sueño	Mala calidad y cantidad del sueño asociada a la DED
Magno, 2021 [142]	Estudio transversal	Adultos de 19 a 94 años de cohortes Lifeline, Países Bajos (n = 71.761)	Ausencia de DED (evaluada mediante el cuestionario sobre la salud de la mujer DED, diagnóstico clínico y DED muy sintomática)	Evaluación de la calidad del sueño utilizando el PSQI	La calidad del sueño fue significativamente reducida en personas con DED
Kim, 2019 [141]	Estudio transversal	Adultos de >65 años (Quinta Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Corea 2010-2012). (n = 4185; n = 806 tenían síntomas de DED)	Ausencia de síntomas de DED	Horas de sueño	Duración del sueño >9 h reducida probabilidades de tener síntomas de DED
Lim, 2019 [138]	Estudio transversal	Adultos de >40 años del Singapore Malay Eye Study-2 2011-2013 (n = 1191) y del Estudio oftalmológico indio de Singapur-2 2013-2015 (n = 2112; total n = 3303)	Participantes sin síntomas de DED	ESS, Berlín, Stop-Bang, Índice de gravedad del insomnio, Horas de sueño	Mala cantidad y calidad de sueño asociada a síntomas significativos de DED
Yu, 2019 [139]	Estudio transversal	Adultos de 18-80 años de Hangzhou, China en 2016-2017 (n = 3070)	OSDI normal	Evaluación de la calidad del sueño utilizando el PSQI chino	PSQI asociado con leve, DED moderada y grave (cocientes de probabilidades: 1.07, 1.13, 1.14, todos p < 0,001)

DED: enfermedad del ojo seco, OSDI: índice de enfermedad de la superficie ocular, PSQI: índice de calidad del sueño de Pittsburgh, ESS: escala de somnolencia de Epworth.

3.5.3.1.2.2. Trastornos del sueño y DED en encuestas clínicas y estudios transversales

Las encuestas clínicas y los estudios transversales han informado de resultados similares a los de los grandes estudios poblacionales mencionados anteriormente. Estos estudios utilizaron métricas subjetivas, en lugar de objetivas, para examinar la calidad del sueño.

Un estudio japonés identificó a 301 individuos con DED diagnosticada clínicamente. La puntuación media del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh fue de $6,4 \pm 3,2$ en los individuos considerados con DED grave ($n = 146$) y $5,5 \pm 3,3$ en los individuos con DED leve ($n = 155$). Aunque la diferencia fue significativa entre estos dos grupos, el estudio no evaluó controles sanos [143].

En China, un estudio transversal multihospitalario ($n = 94$) halló que la DED ($n = 17.937$, 57,6%) diagnosticada con el Cuestionario McMonnies se asociaba con el uso de somníferos (OR multivariante 1,21, IC del 95%: 1,09-1,34) y con el uso de tranquilizantes (OR: 1,60; IC del 95%: 1,40-1,82). Este estudio, sin embargo, no incluyó otros resultados relacionados con el sueño [144].

Un estudio estadounidense que utilizó datos de reclamaciones de seguros nacionales (de personal militar y sus familias) descubrió que la frecuencia del insomnio y la apnea del sueño era significativamente mayor en el grupo con DED que en el que no la padecía [145]. De forma similar, un estudio coreano, que utilizó datos de reclamaciones, descubrió que los trastornos del sueño se asociaban positivamente con el diagnóstico de DED [146].

En una encuesta realizada en una página web a 2.000 japoneses se pidió a los participantes que respondieran a un cuestionario sobre DED, calidad del sueño y felicidad. Los resultados mostraron que los individuos que declaraban padecer DED también informaban de una mayor latencia del sueño, una menor duración del sueño y una peor eficacia del sueño, en comparación con los participantes que no padecían DED [147].

La apnea obstructiva del sueño también se ha asociado a la DED y a la hiperemia conjuntival [148]. Curiosamente, la apnea obstructiva del sueño también se ha asociado con la caída de las glándulas de meibomio y otros cambios [149]. La interferencia con las actividades de la vida diaria (incluido el sueño) se ha asociado a peores síntomas de DED [150].

Se han estudiado los trastornos del sueño en relación con aspectos específicos de la DED, incluido el dolor ocular. En un estudio de veteranos estadounidenses, se realizó un agrupamiento en dos etapas para separar a los individuos en grupos de dolor ocular alto y bajo. Una mayor proporción de individuos en el grupo de dolor ocular alto (61%) experimentaron al menos insomnio moderado (puntuación ≥ 15 del Índice de gravedad del insomnio) en relación con los grupos de dolor ocular bajo (41%) y control (18%) ($p < 0,0005$ para todos). Además, la gravedad de los síntomas de DED (Cuestionario de Ojo Seco de 5 reactivos, OR 1,1; IC 95%: 1,01-1,2) se asoció con el insomnio (puntuación del Índice de Gravedad del Insomnio ≥ 15) tras controlar por factores potenciales de confusión [151], lo que sugiere que los niveles más altos de dolor ocular se asocian a peores síntomas de insomnio.

En conclusión, los estudios de base hospitalaria respaldan las asociaciones observadas en los estudios de base poblacional, en relación con las anomalías del sueño y la DED, definida en la mayoría de los casos por los síntomas. Se necesitan estudios longitudinales para comprender mejor si un cambio en un dominio tiene el potencial de influir en un cambio en el otro.

3.5.3.2. Trastornos del sueño y queratocono.

Otros estudios se han centrado en las relaciones entre el sueño y otras enfermedades del segmento anterior, más allá de la DED. En un metaanálisis publicado recientemente, se agruparon los datos de cuatro estudios hospitalarios de casos y controles y de un gran estudio de cohortes basado en la población. La mayoría de los estudios evaluaron la apnea obstructiva del sueño mediante el Cuestionario de Berlín. La apnea obstructiva del sueño se asoció significativamente con el queratocono (OR agrupada 1,84; IC 95%, 1,16-2,91) [152].

3.5.4. Mecanismos

Se ha investigado la relación entre la DED y el sueño en un modelo de ratón: el modelo de ojo seco inducido por privación del sueño "palo sobre agua". En el modelo de privación del sueño "stick over water", se observó que tras 10 días de sueño se producían alteraciones epiteliales, acumulación de lípidos, cambios morfológicos de las microvellosidades y disminución de la producción de lágrimas

privación [153]. El reposo durante 14 días tras la privación de sueño invirtió los cambios observados [154]. Como intervención, la adición de palmitoiletanolamida tópica durante la privación de sueño preservó la función de barrera corneal y mejoró los signos clínicos de la DED [155].

Este estudio demostró que la deficiencia de sueño en ratones provocaba alteraciones inducidas de la superficie ocular y una reducción objetiva de la secreción lagrimal que refleja los signos de DED en humanos. Esto es importante porque los estudios en humanos no han logrado demostrar una relación sólida entre los signos de DED y los trastornos del sueño. Además, la reversibilidad de estos signos y los conocimientos adquiridos en relación con las alteraciones moleculares pueden ser útiles en futuras investigaciones de intervención basadas en el sueño.

3.5.4.1. Vías fisiológicas compartidas.

Se han propuesto varios mecanismos potenciales que relacionan los trastornos del sueño con la DED. En primer lugar, el efecto puede deberse a alteraciones hormonales (Fig. 2). La privación de sueño puede reducir los niveles de andrógenos [156,157], alterar los ritmos circadianos [158] y aumentar los niveles de hormonas del estrés (norepinefrina y cortisol) que podrían afectar a la secreción lagrimal [159]. Los andrógenos influyen en la función de las glándulas lagrimales y de meibomio, y los niveles bajos de andrógenos se han relacionado con la DED [160]. Se ha demostrado que la secreción lagrimal sigue un ritmo circadiano [161], por lo que las alteraciones del sueño también pueden alterar su regulación. La mala calidad del sueño, los trastornos del estado de ánimo y la DED están inextricablemente relacionados y los tres pueden verse afectados por cambios hormonales (desequilibrios de serotonina, norepinefrina y dopamina) y la alteración del eje hipotálamico-hipofisario [162].

Otro vínculo potencial entre los trastornos del sueño y la DED es a través de la disfunción del sistema nervioso autónomo. Se ha demostrado que la privación del sueño disminuye la actividad parasimpática, y una menor inervación puede provocar una rápida reducción del flujo lagrimal [163]. La privación de sueño se ha relacionado con la reducción del factor neurotrófico derivado del cerebro, que podría ser otro vínculo con la DED [49,164]. Curiosamente, el polimorfismo de nucleótido único dentro del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro se ha relacionado con la DED en un estudio clínico de 64 casos de DED y 51 controles. La DED se diagnosticó basándose en: (1) síntomas: sensación de quemazón, irritación, arenilla o sensación de cuerpo extraño, sensibilidad a la luz, dolor, sequedad, dolor o molestia en el ojo; (2) un valor de la prueba de Schirmer de < 10 mm/5 min; o (3) tinción corneal positiva y/o tinción corneal y conjuntival con Rosa de Bengala de ≥ 1 . Se demostró que el 18% de los casos y el 9% de los controles presentaban el alelo menor A del polimorfismo de nucleótido único Val66Met (rs6265) en el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro ($p = 0,05$), con una OR de 2,22 [119].

Además, la privación de sueño puede reducir la secreción lagrimal e incrementar la inestabilidad de la película lagrimal, y el porcentaje de tiempo de ojo abierto frente al cerrado por la noche influye en este hallazgo. En un estudio prospectivo de intervención en el que participaron 20 varones sanos, se privó de sueño a 10 participantes en un entorno experimental y se comparó con el grupo de control, al que no se privó de sueño. Los signos de DED se evaluaron a las 2 de la tarde, a las 10 de la noche y a las 6 de la mañana y a las 2 p.m. del día siguiente. A las 6 de la mañana (después de la privación), se observó un mayor nivel de osmolaridad lagrimal, un menor tiempo de ruptura lagrimal y una menor tasa de secreción lagrimal en comparación con el grupo de control no privado de sueño [165].

Por último, un sueño insuficiente también puede provocar una reducción de los procesos de reparación de la superficie ocular. Se ha descubierto que las lágrimas de los ojos cerrados tienen propiedades inmunosupresoras y se ha planteado la hipótesis de que las antiproteasas pueden liberarse en las lágrimas durante el sueño [166]. Se han recuperado neutrófilos CD66b positivos de las lágrimas de individuos con DED y, por lo tanto, un mecanismo homeostático que se produce durante el sueño puede desempeñar un papel en la prevención de la degranulación de estos neutrófilos [167]. Además, la recogida de lágrimas de un ojo cerrado seguida de la secuenciación del ácido ribonucleico (ARN) 16s reveló diferencias en el microbioma de los individuos con DED en comparación con los controles. Los individuos con DED presentaban una mayor abundancia de géneros como *Streptococcus* y *Pseudomonas*, y a nivel de filo de Proteobacteria [168]. Aunque en la actualidad se carece de pruebas que lo respalden, es posible que los trastornos del sueño alteren el microbioma, contribuyendo a un microambiente lagrimal anormal y a la posterior

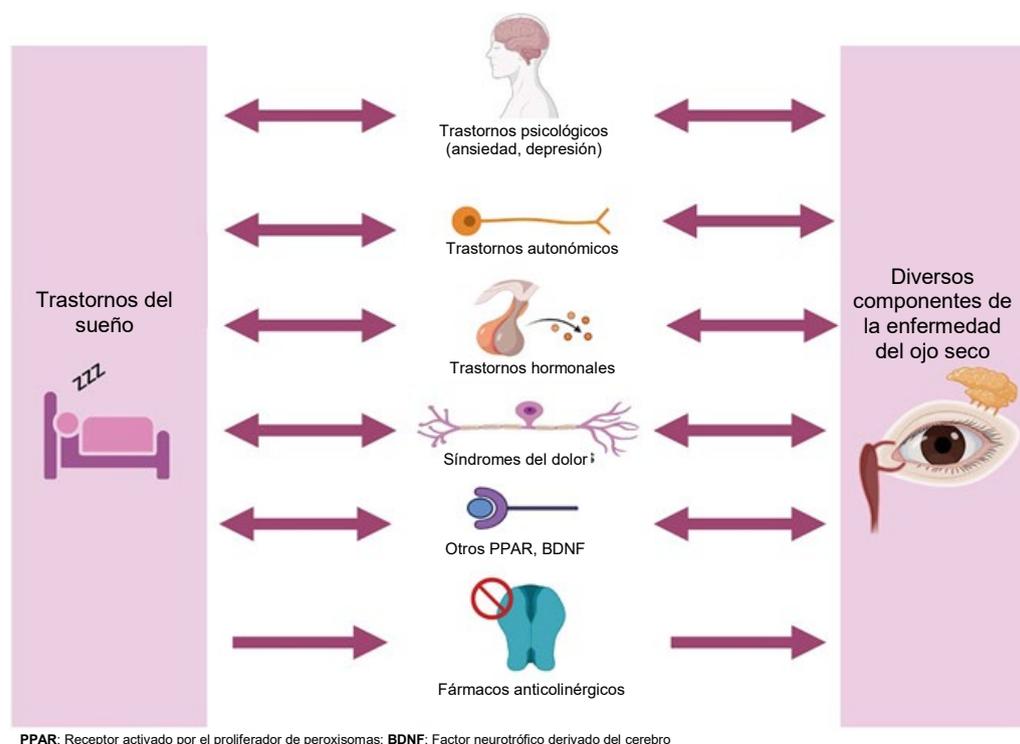


Fig. 2. Mecanismos potenciales que pueden subyacer a la asociación entre los trastornos del sueño y los síntomas y signos de la enfermedad del ojo seco.

DED. Se necesitan más estudios para examinar esta cuestión.

3.5.4.2. Vías moleculares. Más allá del factor neurotrófico derivado del cerebro, los signos clínicos y los hallazgos microscópicos en estudios con animales sugieren que los receptores activados por el proliferador de peroxisomas pueden subyacer a la relación entre los trastornos del sueño y la DED [153].

3.5.5. Implicaciones del tratamiento

No se ha informado de ningún ensayo controlado aleatorizado en este campo. Se realizó un interesante estudio piloto sobre la cronobiología del sueño tras el tratamiento de la DED con colirios. Setenta y un pacientes con diagnóstico clínico de DED se sometieron a una evaluación mediante el Índice de calidad del sueño de Pittsburgh y la Escala hospitalaria de ansiedad y depresión. También se evaluaron la fofobia y el cronotipo (la inclinación natural de una persona con respecto a las horas del día en las que prefiere dormir o en las que está más alerta o enérgico: mañanero/veneciano) con preguntas representativas (del Cuestionario de Función Visual-25 del Instituto Nacional del Ojo y del Cuestionario de Mañanero/Veneciano). La evaluación de seguimiento se realizó mediante entrevista o por correo entre 3 y 10 meses después de la evaluación inicial. La evaluación del sueño incluyó un diario del sueño, actigramas y entrevistas médicas. Se observó que los pacientes con DED recién diagnosticada presentaban una mayor mejoría del sueño tras el tratamiento de la DED en comparación con los pacientes con DED establecida. Resulta interesante, la mejora en la puntuación del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh ($p < 0,05$) se correlacionó fuertemente con la mejora en la puntuación de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión ($p < 0,05$) en los pacientes nuevos, pero no en los pacientes con DED establecida. Este estudio sugiere que las intervenciones realizadas al inicio de la enfermedad pueden ser más beneficiosas que las iniciadas más tarde en el proceso de la enfermedad, es decir, que puede haber "una ventana de oportunidad" en la modulación del sueño en individuos con DED.

En un estudio abierto de 15 pacientes con DED y síntomas de dolor neuropático, se examinó el impacto de un agonista tóxico del canal de cationes de potencial receptor transitorio de la subfamilia M (melastatina) miembro 8 (TRPM8) en relación con el sueño. La calidad del sueño (medida por el informe subjetivo) mejoró a la semana, pero esto no se ajustó a la mejora de otros parámetros, ya que tanto el dolor ocular como la producción lagrimal también mejoraron al mes del tratamiento [169].

En un estudio cruzado en el que se utilizaron geles oculares, se evaluó la calidad del sueño con una escala analógica visual y se observó que mejoraba con las formulaciones a base de ácido hialurónico/trehalosa. Sin embargo, este estudio no contó con un grupo de control paralelo no tratado [170].

No se han realizado estudios de intervención sobre el sueño que hayan explorado la mejora correspondiente en las métricas de DED. Sin embargo, existen pruebas indirectas de que las intervenciones que repercuten en el sueño podrían alterar la DED. La prevalencia y la incidencia de DED aumentaron más que en la población general hasta 3 años después de iniciar la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) y los cubrebocas [171]; sin embargo, sin un brazo de control, es difícil interpretar estos hallazgos de forma concluyente.

Se ha demostrado que la melatonina mejora el inicio, la calidad y la cantidad del sueño, y ayuda a sincronizar los ritmos circadianos [172]; sin embargo, no se ha estudiado específicamente en relación con la DED.

En general, el efecto de la DED sobre los trastornos del sueño puede no ser fácilmente distinguible de su asociación con los trastornos psicológicos. De hecho, los trastornos del sueño pueden deberse en gran medida a trastornos psicológicos. En un entorno práctico como el de una clínica de DED, es preferible tratar tanto los trastornos del sueño como los trastornos psicológicos en lugar de centrarse sólo en una de estas afecciones. Algunas sugerencias que no se han probado en ensayos son las gafas de protección contra la luz azul, las lámparas de terapia de luz azul, la relajación, la rehabilitación cognitiva y las terapias de atención plena [173]. Estos enfoques deben someterse a pruebas más sólidas [174].

3.5.6. Dirección futura y lagunas

Aunque tanto la DED como los trastornos del sueño son afecciones heterogéneas, se han relacionado diversos aspectos de la DED (síntomas, incluido el dolor ocular) con diversos aspectos de los trastornos del sueño (insomnio y trastornos del ciclo sueño-vigilia). Las contribuciones de posibles factores de confusión, como la ansiedad y la depresión, sobre estas relaciones deben tenerse en cuenta en estudios posteriores. Otras comorbilidades que merecen consideración son las afecciones dolorosas fuera del ojo, como las migrañas, que se han asociado tanto a los trastornos del sueño [175] como a la DED [176]. También deben tenerse en cuenta la menopausia y la andropausia, el estado de salud mental y los cambios asociados al envejecimiento [177]. Además de los estudios epidemiológicos, se han realizado pocos estudios de intervención sobre el sueño y la DED. Se necesitan estudios controlados aleatorizados para evaluar la intervención sobre el sueño en la DED, y la intervención sobre la DED en las características del sueño. Estos estudios deberían controlar el dolor y los síntomas psicológicos como covariables. También se necesitan estudios básicos para determinar los procesos moleculares que sustentan la DED en la privación del sueño. Dichos estudios podrían conducir a nuevas intervenciones, como en los receptores activados por el proliferador de peroxisomas o en las vías del factor neurotrófico derivado del cerebro.

4. Factores físicos

4.1. Inactividad física y obesidad

4.1.1. ¿Qué es la inactividad física y la obesidad?

La inactividad física es un término utilizado para identificar a las personas que no realizan el nivel recomendado de actividad física regular. La Asociación Americana del Corazón recomienda entre 30 y 60 minutos de ejercicio aeróbico de tres a cuatro veces por semana. La inactividad física es una epidemia en la sociedad moderna. El índice de masa corporal medio ha aumentado en las últimas décadas en muchos países, y esto ha provocado un aumento de la prevalencia de condiciones médicas, como la obesidad, la hipertensión, la diabetes y la apnea obstructiva del sueño, entre otras [178]. La obesidad se define comúnmente utilizando la métrica del índice de masa corporal. Para hombres y mujeres adultos, un índice de masa corporal entre 18,5 y 24,9 kg/m² se considera saludable. Un índice de masa corporal de entre 25,0 y 29,9 kg/m² se considera sobrepeso, y de 30 kg/m² o superior se considera obesidad [178,179].

4.1.2. Asociaciones entre obesidad, DED y enfermedades de la superficie ocular

Ha habido informes contradictorios sobre la relación entre obesidad y DED [180]. Varios estudios basados en la población hallaron que un índice de masa corporal elevado se asocia a una menor frecuencia de DED. En un estudio de cohortes holandés basado en la población (n = 79.866, de los cuales el 59% eran mujeres y el 9,1% tenían DED), tanto un índice de masa corporal elevado (OR ajustado 0,985, IC del 95%: 0,979-0,991) y un mayor perímetro de cintura (OR ajustado: 0,995, IC del 95%: 0,992-0,997) se asociaron negativamente con la prevalencia de DED [31]. Otro estudio transversal basado en un cuestionario realizado a 85.264 hombres y mujeres japoneses de entre 40 y 74 años que participaron en el Estudio prospectivo basado en centros de salud pública de Japón también halló una relación inversa entre el índice de masa corporal y la prevalencia de DED. En este estudio, la DED se definió por la presencia de síntomas graves o un diagnóstico clínico. En general, la prevalencia de DED fue de 23,4% (n = 19.985; 6.289 hombres, 13.696 mujeres). Un mayor índice de masa corporal se correlacionó con una menor prevalencia de DED en una relación dosis-respuesta, con una OR ajustada de 0,98 (IC del 95%: 0,97-0,99) de DED por cada kg/m² de incremento del índice de masa corporal en los hombres y de 0,97 (IC del 95%: 0,97-0,98) en las mujeres [181]. Sin embargo, en 305 adultos que acudieron a clínicas de optometría en Australia, se observó una correlación moderada entre el porcentaje de grasa corporal y los síntomas de DED (evaluados mediante el cuestionario abreviado de ojo seco $r = 0,34$, $p = 0,003$ y el índice de confort ocular $r = 0,32$, $p = 0,004$) [182]. Este estudio también halló una interacción entre el porcentaje de grasa corporal y el sexo en los síntomas de DED (en un modelo multivariante con la edad y el uso de lentes de contacto); el porcentaje de grasa corporal sólo se correlacionó significativamente con una mayor puntuación de los síntomas de DED en las mujeres, pero no en los hombres. También se han evaluado los parámetros de la película lagrimal en individuos con un índice de masa corporal elevado. En un estudio realizado en un solo centro con 40 varones, la mitad con un índice de masa corporal elevado (mediana de 31,8 kg/m²) y la otra mitad con un índice de masa corporal normal (mediana de 20,5 kg/m²), los individuos con un índice de masa corporal elevado presentaron un tiempo de ruptura lagrimal no invasivo inferior en comparación con aquellos con un índice de masa corporal normal (media de 8,5 frente a 14,7 s, $p < 0,05$). Del mismo modo, se observó que las puntuaciones de lagrimeo en los pacientes obesos eran anormales en comparación con el grupo de índice de masa corporal normal ($2,0 \pm 1,1$ frente a $0,7 \pm 0,6$ kg/m², $p < 0,05$). No hubo diferencias significativas en el desgarro de menisco y en las puntuaciones de la prueba del hilo rojo de fenol entre los grupos [183], lo que indica que los efectos de la obesidad sobre la estabilidad de la película lagrimal no están relacionados con los cambios en la producción de lágrimas.

La obesidad también se ha asociado a la alteración de la arquitectura de las glándulas de Meibomio. Un estudio realizado en 175 niños estadounidenses, de edades comprendidas entre los 4 y los 17 años, informó de una puntuación media de meiboscore de $0,82 \pm 0,94$ (rango de 0 a 4) y una puntuación media de tortuosidad de la glándula de $0,53 \pm 0,70$ (rango de 0 a 2) en la población estudiada [184]. La mayoría de los individuos (56%) mostraban indicios de atrofia de la glándula (meiboscore > 0) y el 29% tenían una puntuación de tortuosidad de la glándula de 1. El índice de masa corporal medio era de $20,5 \pm 4,86$ kg/m², con un 39,4% de los pacientes (n = 69) por encima del percentil 85. Aunque el percentil del índice de masa corporal no resultó ser un predictor significativo de la puntuación meiboscore, se encontró que es un

predictor significativo de la puntuación de tortuosidad glandular (OR 1,01; IC 95%: 1,00-1,02). Los pacientes con percentiles de índice de masa corporal entre 41 y 60 tenían 3,79 veces más probabilidades de tener una puntuación de tortuosidad de la glándula mayor > 0 en comparación con los individuos con percentiles entre 0 y 20 (OR 3, 80, 95% CI 1,17-12,24) [184].

La DED, la disfunción de las glándulas de Meibomio y los párpados caídos también se han asociado a la apnea obstructiva del sueño, una enfermedad comórbida con la obesidad. En un estudio de 80 pacientes hospitalizados con apnea obstructiva del sueño de moderada a grave que vivían en Egipto, la hiperemia conjuntival y la DED, definida mediante examen clínico, era más probable en individuos con apnea obstructiva del sueño en comparación con los controles (OR 3,7 y OR 4,4, respectivamente) [148]. Además, el tiempo de ruptura lagrimal se redujo en el 45% de los individuos con apnea del sueño, lo que de nuevo relaciona indirectamente la obesidad con las anomalías de las glándulas de Meibomio. Esta relación también se ha examinado en relación con la gravedad de la apnea obstructiva del sueño. En un estudio de 36 individuos con apnea obstructiva del sueño grave y 24 con apnea del sueño leve que vivían en Turquía, la película lagrimal espumosa, el taponamiento de las glándulas de Meibomio y la distorsión de los conductos de las glándulas de Meibomio eran significativamente más prevalentes en los individuos diagnosticados de apnea obstructiva del sueño grave en comparación con los de apnea obstructiva del sueño leve. La puntuación meiboscore total también era mucho mayor en los pacientes con enfermedad grave. Un mecanismo postulado en el estudio fue que las citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1, la interleucina-6, la interleucina-8 y el factor de necrosis tumoral- α , subyacen a la asociación, ya que se ha informado de que están elevadas en la apnea obstructiva del sueño y la DED, aunque esta hipótesis no se comprobó directamente en el estudio [149]. En conjunto, estos estudios prestan más apoyo a una relación entre la obesidad y las anomalías de las glándulas de Meibomio.

El síndrome del párpado caído también se ha relacionado con la obesidad, probablemente debido a un tarso debilitado. Se ha informado de que la prevalencia del síndrome del párpado caído en pacientes con apnea obstructiva del sueño alcanza el 32% [185]. La debilidad del tarso puede provocar un traumatismo de la conjuntiva tarsal por la exposición innecesaria del párpado a fuerzas de rotación que permiten la apertura fácil de los párpados y un traumatismo nocturno por la almohada o la ropa de cama. El tratamiento de la apnea obstructiva del sueño, con un dispositivo de presión positiva continua en las vías respiratorias, también puede confundir esta relación. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño y síndrome del párpado caído, que llevan un dispositivo de presión positiva continua en las vías respiratorias para tratar la apnea obstructiva del sueño, pueden ver sus párpados debilitados forzados a abrirse por el flujo de aire del dispositivo, lo que aumenta aún más la tensión sobre la superficie ocular. En un estudio en el que se utilizaron datos de reclamaciones de Medicare para identificar a adultos con apnea obstructiva del sueño conocida y uso de dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias, la prevalencia de DED (según la codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades, edición 9 ó 10) fue mayor en los usuarios de dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias que en la población general; la prevalencia de DED fue del 6,2%, el 10,0% y el 13,0% a los 12, 24 y 36 meses, respectivamente, en los usuarios de dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias o de terapia con cubrebocas. Sin embargo, las personas con apnea obstructiva del sueño suelen tener afecciones comórbidas que en sí mismas pueden aumentar el riesgo de DED y, por tanto, los hallazgos pueden deberse a factores distintos de la apnea obstructiva del sueño por sí sola [171].

4.2. Intervenciones físicas

4.2.1. ¿Qué son las intervenciones físicas?

En el contexto de este informe, las intervenciones físicas se definen como dispositivos utilizados con el fin de influir, modificar o prevenir enfermedades. Aquí nos centramos en la presión positiva continua en las vías respiratorias como medio para modificar la apnea del sueño y en el uso de cubrebocas como medida de protección contra la transmisión de enfermedades por el aire.

4.2.2. Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)

El papel de las intervenciones para tratar las complicaciones relacionadas con la obesidad debe tenerse en cuenta al hablar de la conexión entre obesidad y DED. Como en el caso anterior, se ha descubierto que los dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias utilizados para tratar a pacientes con afecciones como la apnea obstructiva del sueño y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica causan o empeoran la DED

[186,187]. Los cubrebocas para dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias pueden someter el ojo al aire generado mecánicamente, con lo cual se seca la superficie ocular. Las manifestaciones oculares de los usuarios de dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias se han descrito hasta en un 50-70% de los individuos [185,187] e incluyen el síndrome del párpado caído, la disminución del tiempo de ruptura de la lágrima y el aumento de las puntuaciones de Schirmer [188].

Múltiples estudios han demostrado que el uso de dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias está asociado a la DED. Un estudio de 350.420 individuos (edad $53,1 \pm 11,8$ años, 63,3% varones) informó de una prevalencia de DED (más de 36 meses) del 13,0% en usuarios de dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias en comparación con el 6,7% de la población general estadounidense [2,171]. Además, las mujeres usuarias de dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias tenían una mayor prevalencia de DED que los hombres (14,9%, IC del 95%: 14,7-15,2 frente a 7,7%, IC del 95%: 7,6-7,9). Otro estudio de 72 individuos con apnea obstructiva del sueño y uso de dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias informó de una frecuencia de DED del 67%, basada en una puntuación del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular ≥ 13 y la presencia de uno o más signos clínicos. El síndrome del párpado caído fue el signo clínico de DED más frecuente, hallado en 26 pacientes (54%) diagnosticados de DED [187]. También se examinó el impacto sobre la iniciación del dispositivo de presión positiva continua en las vías respiratorias en 40 individuos (edad $52,48 \pm 9,5$ años, 80% varones) diagnosticados de sueño obstructivo apnea y sin uso previo de dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias. Se observó que la incidencia de irritación ocular aumentaba tras el tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (42,5% antes y 57,5% después del uso del dispositivo de presión positiva continua en las vías respiratorias, $p = 0,031$) [188], que relacionan los síntomas con el uso de este dispositivo.

El flujo de aire constante alrededor de los ojos es uno de los posibles factores que contribuyen a la irritación de la superficie ocular en los usuarios de dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias. Los dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias están disponibles en múltiples formas, que van desde las mascarillas faciales completas hasta las que sólo cubren la nariz. Garantizar el mejor tipo y ajuste de mascarilla es específico del paciente y puede ayudar a prevenir las fugas de aire hacia los ojos. Los proveedores deben prestar especial atención a educar a los pacientes sobre el ajuste adecuado de la mascarilla y el uso nocturno de lágrimas artificiales o emolientes tópicos para mitigar los efectos potencialmente negativos del dispositivo.

4.2.3. Enfermedad del ojo seco asociada al cubrebocas

Otra intervención que se ha relacionado con la exacerbación de la DED es el uso de mascarillas. Las mascarillas se han convertido en una parte cada vez más importante de la vida cotidiana desde la época de la pandemia. A menudo se exige a los pacientes que lleven mascarillas durante largos periodos de tiempo mientras están en el trabajo o fuera de casa. Tanto los pacientes con diagnóstico previo de DED como los que no lo tienen han informado de síntomas nuevos o que empeoran con el uso de mascarillas [189,190]. El término "MADE" (Mask-Associated Dry Eye, ojo seco asociado a la mascarilla) se acuñó por primera vez durante la pandemia de COVID-19, ya que muchos médicos describieron anecdóticamente un aumento de la DED notificada por los pacientes. En una encuesta realizada a 3605 personas, se detectaron síntomas de DED asociada a la mascarilla en el 68% de los encuestados, el 27% de los cuales declaró que sus síntomas se exacerbaban cuando llevaban mascarilla [190]. Los individuos con DED preexistente pueden tener una mayor probabilidad de exacerbación de los síntomas con el uso de mascarilla que los individuos sin síntomas iniciales.

También se ha examinado la duración del uso de mascarillas en relación con la DED. Los individuos que llevaban mascarillas durante ≥ 6 h al día, 5 días a la semana informaron de un mayor aumento de los síntomas de DED (en el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular) con respecto a las puntuaciones previas a la pandemia en comparación con los individuos que llevaban cubrebocas con menos frecuencia [191]. Esto sugiere que los síntomas de DED son más probables con el uso prolongado de mascarillas. Se cree que la desestabilización de la película lagrimal es la causa de estos síntomas, aunque se desconoce el mecanismo exacto. Algunos postulan que el flujo de aire se dirige hacia los ojos en el uso de mascarillas no ajustadas y que, además, se produce una alteración de la temperatura y la humedad locales a nivel de la superficie ocular cuando se lleva mascarilla. También se han estudiado las implicaciones clínicas del uso de cubrebocas.

Se observó que el uso constante de una mascarilla durante 3 meses empeoraba los signos de DED, incluyendo la reducción del tiempo de ruptura de la lágrima y el aumento de la tinción de la superficie ocular (en 66 pacientes con DED y 62 controles). Además, se han observado los marcadores subclínicos de inflamación, en forma de la densidad de células dendríticas corneales

y la expresión del antígeno asociado a leucocitos humanos DR [192]. Estos cambios fueron especialmente notables en los pacientes que utilizaban mascarilla facial más de 6 h al día. Es interesante señalar que se observó un empeoramiento de los signos de DED tanto en los individuos con DED como en los controles; sin embargo, los cambios fueron más pronunciados en los individuos con DED, lo que sugiere que estos individuos corren un mayor riesgo de sufrir los efectos adversos del uso de mascarillas. Ciertas poblaciones también pueden tener un mayor riesgo de DED con el uso de mascarillas, incluidas las mujeres y los individuos que usan mascarillas durante periodos prolongados [193], lo que sugiere que algunas poblaciones pueden ser susceptibles de DED tras periodos más cortos de uso de mascarillas. Además, se ha observado que otras enfermedades de la superficie ocular aumentan con el uso de mascarillas, sobre todo la frecuencia de chalazión [194].

4.3. Frotarse los ojos

4.3.1. ¿Qué es frotarse los ojos?

El frotamiento ocular puede describirse como el acto de aplicar una presión firme sobre los párpados mediante un movimiento repetido de vaivén. La presión suele aplicarse con las yemas de los dedos o los nudillos, en un intento de aliviar las sensaciones de picor y/o incomodidad que se originan en la superficie ocular o en las estructuras orbitarias circundantes [195]. Aunque no existe una definición estandarizada del frotamiento ocular, éste suele caracterizarse como normal o patológico. El frotamiento ocular normal es una actividad relativamente benigna que se produce esporádicamente al despertarse, antes de dormir, así como a lo largo del día en respuesta a la fatiga o a alguna forma ocasional de picor o irritación ocular; en comparación, el frotamiento se vuelve anormal cuando se realiza con demasiada frecuencia, demasiado vigorosamente y/o cuando los hábitos de frotamiento se han establecido durante un largo periodo de tiempo [196].

Frotarse los ojos es una respuesta fisiológica destinada a aliviar las sensaciones incómodas en la superficie ocular [197]. El prurito (por ejemplo, el picor) es una experiencia sensorial compleja y desagradable que constituye un estímulo frecuente para el frotamiento ocular y el rascado [198]. El brazo aferente del frotamiento ocular se origina como consecuencia de la estimulación de los nociceptores sensoriales de la superficie ocular (por ejemplo, la innervación nociceptiva-pruriceptiva), por lo que se solapa con los mecanismos del dolor ocular nociceptivo y neuropático (incluidas las anomalías periféricas y centrales) [199,200]. El propio frotamiento es la respuesta eferente a esta sensación, desencadenada por la detección de un agente ofensivo en la superficie afectada [201,202]. El prurito, como muchas otras experiencias somato-sensoriales relacionadas con el dolor, tiene un proceso complejo que implica componentes conductuales, emocionales y motivacionales; como tal, en la experiencia sensorial intervienen múltiples regiones cerebrales, entre ellas la amígdala y las neuronas GABAérgicas y dopaminérgicas del área tegmental ventral [203].

4.3.2. Frotamiento ocular, DED y queratocono

La bibliografía actual sugiere que el frotamiento ocular energético o prolongado puede modificar la superficie ocular y sus estructuras relacionadas y, por tanto, predisponer al desarrollo o la exacerbación de afecciones oculares patológicas como la DED y el queratocono [195]. Se han relacionado múltiples afecciones oculares con el frotamiento ocular patológico, como la ectasia corneal, la conjuntivitis, el glaucoma, el prolapso del iris, la iridosquisis, la rotura de la cápsula posterior y la luxación de la lente intraocular, el desprendimiento de retina y la extrusión del aceite de silicona implantado, entre otras [197]. Las alergias oculares también se han relacionado con el frotamiento ocular, pero esto puede deberse a una asociación entre dichas afecciones y el queratocono (que se sabe que está asociado al frotamiento ocular), aunque los hallazgos han sido contradictorios. Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la asociación entre el queratocono y las enfermedades oculares alérgicas, pero este artículo se retractó en 2022 [204]. Sin embargo, otros estudios transversales han informado de una asociación positiva entre el queratocono y las enfermedades oculares alérgicas. Un estudio de 61 pacientes con alergia ocular diagnosticada (queratoconjuntivitis vernal) y ectasia corneal observaron una alta frecuencia de queratocono ($n = 53$ de 61) dentro de la población, y también destacó la alta frecuencia de frotamiento ocular patológico en este grupo [205]. Curiosamente, otras afecciones oculares se han relacionado con afecciones alérgicas, como la DED con conjuntivitis alérgica

[206] y el asma en niños [207], lo que puede respaldar una posible relación entre la alergia ocular y el queratocono.

Además de la enfermedad subyacente, la irritación directa de la superficie ocular, como ocurre con el uso de lentes de contacto o la exposición a irritantes químicos, también son causas conocidas de frotamiento ocular, ya que estos insultos estimulan directamente los nociceptores de la superficie ocular [[208,285]]. El uso de lentes de contacto se asocia al frotamiento ocular por extracción [209], y puede explicar en parte por qué la DED es más frecuente en los usuarios de lentes de contacto de larga duración [210,211]. Curiosamente, el frotamiento ocular también se ha relacionado con condiciones sistémicas no oculares, en particular con afecciones psiquiátricas asociadas a la fatiga crónica o el estrés [209]. Aunque existe poca literatura sobre el tema, en un estudio de 212 pacientes institucionalizados (trisomía 21, n = 30, asfixia neonatal, n = 15, e infección relacionada con el embarazo, n = 9), al 7,5% (n = 16) de los individuos se les diagnosticó queratocono y tenían más probabilidades de que se frotaran los ojos [212] en comparación con los individuos sin queratocono ($p = 0,008$), lo que representa una frecuencia sustancialmente mayor que en la población general [196].

Una revisión sistemática de 2021 que agrupó los resultados de seis estudios de casos y controles reforzó los hallazgos de informes aislados, ya que se observó una fuerte asociación entre el frotamiento ocular y el queratocono (OR 6,46; IC del 95%: 4,12-10,1); sin embargo, se consideró que los estudios incluidos eran heterogéneos y de calidad metodológica limitada. Esta revisión destacó la necesidad de una mayor estandarización de la metodología entre los estudios a la hora de medir la frecuencia, la fuerza y la técnica del frotamiento ocular [213].

4.3.3. Mecanismos

Como ya se ha comentado, el queratocono y la DED son dos afecciones oculares comunes que se han relacionado con el frotamiento ocular, existiendo mucha más bibliografía sobre la asociación con el queratocono que con la DED. El frotamiento ocular se ha descrito hasta en un 40-70% de los pacientes con queratocono [214] y también es un síntoma asociado a la alergia ocular. Desde el punto de vista fisiopatológico, cuando se aplican fuerzas de frotamiento energéticas sobre la córnea periférica, el vértice del cono, más fino o debilitado, puede quedar expuesto a fuerzas de distensión de alta presión intraocular, que pueden promover la ectasia corneal y acabar provocando un queratocono [215]. Además, los cambios en los mediadores inflamatorios de las lágrimas debidos al frotamiento también pueden contribuir al desarrollo del queratocono: según se informa, el frotamiento provoca aumentos observables de la metaloproteína-13 de la matriz, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- α en las lágrimas humanas, y este aumento de la proteasa, la actividad de la proteasa y los mediadores inflamatorios tras el frotamiento ocular puede promover la progresión hacia el queratocono, un hallazgo que ha sido respaldado por otros estudios similares [216-218]].

Los estudios sobre el queratocono y el frotamiento ocular han informado casi universalmente de que el frotamiento ocular es un factor de riesgo y un síntoma conductual del queratocono. En un estudio de 244 individuos con queratocono atendidos en consulta, el 65,5% tenía antecedentes de frotamiento ocular patológico [219]. Otro estudio prospectivo de 200 pacientes con queratocono y 100 controles descubrió que el 48% de los sujetos referían frotarse los ojos de forma significativa como un síntoma de su enfermedad ($p = 0,02$ en comparación con los controles en la escala analógica visual [220]). Un tercer estudio de 1027 voluntarios sanos halló una prevalencia de queratocono del 2,5% (n = 26; IC 95%: 1,6-3,5) y en el modelado multivariante, los antecedentes familiares (OR 1,4; IC 95%: 2,5-51,3) y el frotamiento ocular (OR 6,3; IC 95%: 1,6-24,3) fueron los únicos factores significativamente asociados con el queratocono [221]. En apoyo de la relación entre el frotamiento ocular patológico y el queratocono, los estudios han descubierto que los pacientes con queratocono aplican más fuerza en el frotamiento ocular que los individuos sanos. En particular, la dependencia del frotamiento con los nudillos (que crea una fuerza compresiva de indentación del globo (>4,5 kg/2,54 cm)) se ha observado con frecuencia en individuos con queratocono [198]. Un estudio de 57 individuos con queratocono estudió los patrones de frotamiento y descubrió que, aunque la mayoría de los pacientes se apoyaban en las yemas de los dedos (n = 51%, $4,3 \pm 3,1$ N de fuerza [medidos como un movimiento mímico sobre la superficie de una balanza de alta precisión justo después de realizar un frotamiento ocular]), casi el mismo número de individuos utilizó en su lugar el nudillo, mucho más fuerte (n = 44%, $9,6 \pm 6,3$ N), seguido en último lugar por las uñas (n = 6%, $2,6 \pm 3,3$ N) [222]. Curiosamente, además del frotamiento ocular, otros factores de estímulos mecánicos

como la posición al dormir también se han implicado en el queratocono [223,224].

En el caso de la DED, el roce patológico puede alterar la mecanobiología de la superficie ocular y el epitelio circundante y predisponer al desarrollo de la enfermedad [225,226]. Descrito anteriormente como el "concepto de desgaste en la DED" [226], las fuerzas mecánicas de cizallamiento como resultado del frotamiento desafían a la superficie ocular con fricción, estiramiento y compresión; los desafíos constantes o repetidos de este modo pueden activar los mecanorreceptores de la superficie ocular y evocar dolor, reclutando simultáneamente mediadores neuroinflamatorios. Con el tiempo, la inflamación crónica debida a la aplicación incontrolada de fuerza puede progresar a DED [226]. En apoyo de esta hipótesis, un estudio preclínico con ratas (un ojo frotado, el ojo de control sin frotar) descubrió que el número de mastocitos, mastocitos degranulados y células proinflamatorias (neutrófilos, macrófagos) de muestras conjuntivales de los párpados superiores aumentaba tras el frotamiento, lo que demuestra una relación entre el frotamiento ocular y la inflamación de la superficie ocular, un conocido factor de riesgo de DED [227]. Lamentablemente, ningún estudio examinó cómo cambian los signos o síntomas mensurables de la DED en función de los patrones de frotamiento ocular en humanos. Cabe destacar que un estudio británico de 49 individuos sanos, se descubrió que, en ojos sanos, el tiempo de ruptura lagrimal disminuía significativamente tras sólo 2 min de frotamiento (15,3-13,9 s, $p = 0,0001$). Por otro lado, el tiempo de ruptura lagrimal se mantuvo mayoritariamente estable en el ojo contralateral no frotado (15,3-14,8 s, $p = 0,096$) [228].

4.3.4. Implicaciones del tratamiento

Por lo general, el frotamiento ocular por sí solo no justifica la intervención terapéutica, a menos que existan signos de un trastorno subyacente no tratado. El conocimiento de las consecuencias del frotamiento ocular (como los aumentos a corto plazo de la presión intraocular, la deformación de la córnea con la consiguiente ectasia en pacientes susceptibles, la creación de anomalías en la película lagrimal) y la evitación de los desencadenantes comunes deben ser de la máxima consideración. Debe prestarse especial atención a los pacientes con riesgo de desarrollar comportamientos de frotamiento crónico, como los que padecen alergias oculares o síndromes inflamatorios oculares, los individuos sanos que llevan lentes de contacto e incluso los niños con miopía (curiosamente, tanto el frotamiento ocular como la DED se han asociado a la miopía en niños [229]). La educación sobre prácticas regulares de higiene de los párpados, el cuidado de la superficie ocular y la evitación de alérgenos comunes e irritantes químicos son estrategias beneficiosas para las personas en riesgo [196]. En los casos refractarios, en los que se mantiene el comportamiento de frotamiento y existe riesgo de posibles daños oculares a largo plazo, el médico debe considerar la posibilidad de recomendar otras estrategias de gestión, como la terapia cognitivo-conductual.

La alergia y la atopia son trastornos subyacentes comunes asociados al frotamiento ocular [196], y el impacto de los medicamentos antialérgicos en la superficie ocular se revisa en el informe *TFOS Lifestyle: Impact of elective medications and procedures on the ocular surface* [230]. Debe considerarse la detección y el tratamiento de otras patologías oculares no apreciadas en el examen macroscópico en busca de factores de provocación adicionales, como sequedad ocular, deformación corneal, blefaritis anterior, disfunción de las glándulas de Meibomio. El masaje ocular combinado con la elevación de la temperatura corneal (por ejemplo, compresas calientes para tratar la disfunción de las glándulas de meibomio) también podría inducir una deformación relacionada con el frotamiento [198]. De forma similar, para algunos pacientes, frotarse y rascarse puede producir una experiencia hedónica y, por tanto, facilitar los comportamientos patológicos de rascado y conducir a un ciclo de picor-rascado [203]. En pacientes con evidencias de frotamiento psicógeno y daño tisular sin una causa subyacente real, el asesoramiento puede no ser suficiente, y puede ser necesaria la detección de trastornos psiquiátricos no diagnosticados [209].

En resumen, el frotamiento ocular es una práctica normalmente benigna que puede volverse patológica por diversos motivos. Deben estudiarse los nuevos casos de frotamiento patológico, ya que a menudo existe debido a un trastorno ocular subyacente y puede tener consecuencias perjudiciales a largo plazo como la DED y el queratocono si no se controla. Aunque la educación y la concienciación sobre los factores desencadenantes son las principales vías de intervención, es necesario realizar más estudios que arrojen más luz sobre la fisiopatología neuroinflamatoria del frotamiento ocular y su relación con trastornos como la DED y el queratocono [199,217,218].

puede proporcionar una mejor orientación diagnóstica y terapéutica en el futuro.

4.4. Problemas sexuales

Tanto la disfunción sexual como la DED son hallazgos frecuentes en la población general [231,232].

4.4.1. ¿Qué son los problemas sexuales?

Los problemas sexuales se definen como disfunciones en uno o más aspectos de la vida sexual activa y reproductiva e implican ámbitos de desarrollo, funcionales, endocrinos, obstétricos, socioculturales y psicológicos. [233] (Tabla 2).

4.4.2. Asociación entre los problemas sexuales y la enfermedad del ojo seco

Se han encuestado problemas sexuales con cuestionarios en las poblaciones norteamericana, británica y asiática, y se detectó una frecuencia similar de problemas, con un 37-43% de las poblaciones adultas femeninas y un 31-33% de las masculinas que informaban de uno o más problemas sexuales [242-245].

Tabla 2

Cuestiones sexuales comúnmente investigadas en la literatura médica y posibles relaciones con el ojo seco y las enfermedades de la superficie ocular.

Tipo	Descripción	Relación con las enfermedades del ojo seco y superficie ocular	referencia
Ginecológico	Sequedad vaginal, dispareunia e infecciones genitales crónicas o recurrentes	Estudios observacionales y descripción en enfermedades asociadas con la enfermedad del ojo seco (síndrome de Sjögren e injerto contra huésped contra el huésped)	[234]
Andrológico	Disfunción eréctil, eyaculación precoz	Descripciones concomitantes en enfermedades como el síndrome de Sjögren amiloidosis y linfotrópica T humana virus 1	[235-237]
Disfunción sexual femenina	Deseo sexual hipoactivo, excitación, dolor/malestar, orgasmo inhibido	Relaciones no investigadas. Hipótesis: desequilibrio hormonal sexual, neuropatías periféricas.	[232]
Disfunción sexual masculina	Deseo sexual hipoactivo y falta de satisfacción sexual.	Relaciones no investigadas. Hipótesis: desequilibrio hormonal sexual, neuropatías periféricas.	[232]
Fertilidad	Infertilidad	Relaciones no investigadas. Hipótesis: desequilibrio hormonal sexual.	[238]
Disforia de género	Sensación psicológica de que el género individual no coincide con el género asignado por la observación genital al nacer.	Relaciones no investigadas. Hipótesis: Afirmación de la identidad de género con la terapia hormonal sexual. Efectos secundarios de la terapia hormonal sexual.	[239]
Hormonal	Hormonas sexuales desequilibrio, menopausia, andropausia	Clinica médica literatura que describe la asociación entre el desequilibrio hormonal y la enfermedad del ojo seco	[160]
Influencia del medio	Anabolizantes sintéticos abuso de hormonas y disruptores endocrinos exposición	Pruebas anecdóticas de hormona anabólica y estudio de casos y controles para alteradores endocrinos exposición que induce enfermedad.	[240,241]

Aunque las posibles relaciones entre los problemas sexuales y la DED se han estudiado a nivel celular y molecular durante décadas (especialmente en lo que respecta al papel de las hormonas sexuales y la DED), el informe TFOS DEWS II, publicado en 2017, destacó la relevancia del tema, la falta de datos de alto nivel y la necesidad de comprender mejor cómo se asocian los problemas sexuales con la DED [160].

Hay varias razones para entender las relaciones entre los problemas sexuales y la DED. Ambas afecciones son frecuentes en la población; muchas enfermedades de la superficie ocular tienen sesgos basados en el sexo (suelen ser más prevalentes en las mujeres), y la frecuencia de la DED y los problemas sexuales aumenta con la edad. Ambas están asociadas a un deterioro de la salud y a enfermedades crónicas. En las mujeres, el problema sexual más común es la sequedad vaginal, según se reportó en una encuesta por cuestionario postal dirigida a una muestra de la población general de Inglaterra [243]. Las hormonas sexuales pueden subyacer a aspectos tanto de la DED como de los problemas sexuales [160]. Es importante tener en cuenta que, mientras que las personas con síntomas de DED suelen consultar a profesionales médicos en busca de ayuda, sólo una pequeña proporción de las personas con disfunción sexual busca atención profesional [2,242,243,246].

4.4.2.1. Síndrome de ovario poliquístico. El síndrome de ovario poliquístico es una enfermedad común en las mujeres, frecuentemente asociada a la infertilidad, el hiperandrogenismo e influida por el estilo de vida, incluida la dieta [247, 248]. Anteriores series de casos observacionales y estudios de casos y controles realizados en Turquía e Italia investigaron la DED en pequeños grupos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y detectaron una mayor frecuencia de síntomas de DED, un menor tiempo de ruptura lagrimal, disfunción de las glándulas de Meibomio y epitelopatía de la superficie ocular, incluida la metaplasia. [249-253], en relación con los controles. Un estudio italiano identificó a 62 mujeres con diagnóstico ecográfico de ovario poliquístico, de las cuales 16 presentaban signos clínicos y bioquímicos de hiperandrogenismo (síndrome de ovario poliquístico). La mayoría (15/16) de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presentaban síntomas y signos de DED. De hecho, los síntomas de DED eran más frecuentes en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, en comparación con las que sólo tenían ovario poliquístico y los controles, con más informes de sequedad y picor. Los signos de DED también eran más anormales, observándose un menor tiempo de ruptura de la lágrima y un mayor porcentaje de células calcificadas [246,251].

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico también suelen tener niveles elevados de hormona luteinizante (que puede disminuir los niveles del receptor androgénico y de la 5 alfa-reductasa [254]), una sensibilidad a la insulina disminuida (corren el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 [255]) y una respuesta aumentada a la hormona liberadora de hormona luteinizante (que puede inducir un aumento de la secreción de aldosterona [256]). Todos estos factores pueden influir en la superficie ocular y en el desarrollo de la DED [160]. Se necesitan más estudios para examinar la relación entre el síndrome de ovario poliquístico y la DED, teniendo en cuenta las manifestaciones variables y los hallazgos hormonales en los individuos con síndrome de ovario poliquístico.

4.4.2.2. Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos. El síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos induce un fenotipo femenino en individuos 46, XY debido a mutaciones en el gen receptor de andrógenos. El síndrome de insensibilidad androgénica completa se ha relacionado con la DED en varios estudios [257, 258]. Un estudio que comparó a 9 individuos con síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos con 10 mujeres de la misma edad descubrió que el 78% de los individuos con síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos se quejaban de síntomas de DED en comparación con el 14% de los controles. Además, los individuos con síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos tenían una mayor frecuencia de anomalías del menisco lagrimal y disfunción de las glándulas de meibomio con base las observaciones con lámpara de hendidura de la queratinización del párpado, metaplasia de las glándulas de meibomio y viscosidad de la secreción [258]. Es probable que estos hallazgos se deban a la alteración del receptor de andrógenos, dado que el tratamiento de individuos con antiandrogénos da lugar a secuelas análogas [259]. La DED también puede verse exacerbada por la suplementación con estrógenos que se prescribe para garantizar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el desarrollo de la masa ósea [257,258], dado que la administración de estrógenos es un factor de riesgo de DED [231].

4.4.2.3. Enfermedad de injerto contra huésped y síndrome de Stevens-Johnson. Los problemas sexuales también se abordan en la literatura en afecciones específicas asociadas a la DED, como el síndrome de Sjögren, la enfermedad de injerto contra huésped y el síndrome de Stevens-Johnson, pero no en la DED en general [260-263]. El síndrome de Stevens-Johnson es una afección derivada de un efecto adverso de un fármaco o una infección, en la que se produce un desprendimiento inflamatorio de la epidermis y la mucosa seguido de una cicatriz fibrótica. El síndrome de Stevens-Johnson causa DED, daños en la superficie ocular y cicatrices genitales [263]. Aunque nunca se ha investigado la asociación de DED y problemas sexuales en el síndrome de Stevens-Johnson, es probable que la concomitancia de esos problemas en el síndrome de Stevens-Johnson sea común y esté causada por las secuelas anatómicas de la fibrosis mucocutánea.

4.4.2.4. Síndrome de Sjögren. El síndrome de Sjögren es un trastorno inmunológico estrechamente relacionado con la DEA. Se ha observado que el síndrome de Sjögren afecta negativamente a la actividad sexual. Un estudio italiano de 24 mujeres con síndrome de Sjögren y 24 controles sanas descubrió que la satisfacción sexual (mediante cuestionario) era menor en las mujeres pre y postmenopáusicas con síndrome de Sjögren, con diferencias significativas en la frecuencia de dispareunia, lubricación, deseo y excitación entre los grupos. La edad avanzada y la ansiedad, pero no los cambios ginecológicos (anatomía, alteraciones celulares en frotis y citología vaginal) también fueron factores contribuyentes [261]. Un estudio realizado en Turquía, con 68 mujeres con síndrome de Sjögren primario y 135 controles, confirmó estas observaciones, incluido un impacto adverso del envejecimiento, la menopausia y la ansiedad en la satisfacción sexual, pero también observó una mayor frecuencia de atrofia genital en el síndrome de Sjögren primario en comparación con los controles. De hecho, la sequedad vaginal y la atrofia genital confirmadas clínicamente estaban inversamente correlacionadas con las puntuaciones del Índice de Función Sexual Femenina, lo que indica que este factor anatómico estaba relacionado con la disfunción sexual en el síndrome de Sjögren primario [264]. La relación de la sequedad vaginal y ocular también se ha examinado en un estudio de 199 mujeres con síndrome de Sjögren residentes en los Países Bajos. Se observó que la sequedad vaginal estaba correlacionada con la sequedad oral y ocular, según una escala de puntuación numérica de 0 a 10 para los tres parámetros. Las puntuaciones de sequedad vaginal también se correlacionaron inversamente con el flujo salival total no estimulado (ml/min) y positivamente con la neuropatía periférica identificada por el índice de daño de la enfermedad del síndrome de Sjögren, lo que sugiere que la sequedad y la neuropatía pueden subyacer a las asociaciones observadas [234]. Los niveles bajos de andrógenos pueden subyacer a las asociaciones observadas entre el síndrome de Sjögren, la actividad sexual y aspectos de la DED [265]. Los niveles bajos de andrógenos en las mujeres también pueden estar asociados a un menor deseo sexual [266].

4.4.2.5. Trasplante de células madre hematopoyéticas. El trasplante de células madre hematopoyéticas también se ha asociado a problemas ginecológicos, como episodios hemorrágicos e insuficiencia ovárica prematura. La enfermedad injerto contra huésped, una complicación común del trasplante de células madre hematopoyéticas, es una causa conocida de sequedad de la piel y las mucosas (incluida la sequedad de la superficie ocular) y estenosis introital [105,264,267]. Las causas son múltiples e incluyen la irradiación corporal total, la quimioterapia y la enfermedad de injerto contra huésped en los órganos genitales. Un estudio realizado en Seattle, con 161 individuos sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas en comparación con los controles, reveló que la actividad sexual disminuía de forma diferente entre mujeres y hombres y se recuperaba de forma diferente tras el trasplante de células madre hematopoyéticas. Al cabo de 5 años, el 80% de las mujeres y el 46% de los hombres que habían recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas declararon haber sufrido disfunción sexual, y el 21% de los controles [268]. Una revisión bibliográfica que incluía artículos de 1982 a 2014 reportó que la enfermedad del injerto contra huésped genital puede causar cambios escleróticos en los órganos genitales de la mujer que pueden afectar gravemente a la función sexual. La revisión recomendó la consulta ginecológica rutinaria incluso en mujeres asintomáticas que se hayan sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas, para permitir un diagnóstico precoz y una terapia preventiva en caso necesario [105]. A pesar de que tanto la enfermedad del injerto contra huésped ocular como la DED son muy frecuentes tras el trasplante de células madre hematopoyéticas,

Es necesario realizar más estudios clínicos para examinar mejor la naturaleza de esta asociación.

4.4.3. Relevancia de los problemas sexuales en la enfermedad del ojo seco

Los problemas sexuales mencionados anteriormente, en enfermedades comúnmente asociadas a DED, son frecuentes y relevantes para la calidad de vida de los pacientes. Por ello, se han publicado recientemente orientaciones en las que se señala que debe prestarse atención a los enfoques preventivos y terapéuticos de los problemas ginecológicos, obstétricos y sexuales en el síndrome de Sjögren, el síndrome de Stevens-Johnson y la enfermedad de injerto contra huésped [263,269,270].

La sequedad del tejido mucoso afecta a la propia actividad sexual, a la fertilidad y a los resultados obstétricos. Sin embargo, es probable que los problemas sexuales asociados a la DED no se limiten a problemas ginecológicos atribuidos a desequilibrios hormonales sexuales, como se deduce de los complejos mecanismos asociados al síndrome del ovario poliquístico, la endometriosis, la menopausia y las infecciones genitales refractarias, incluido el virus del herpes simple y otros, que podrían afectar a los órganos genitales y también a la superficie ocular a través de vías sistémicas e inflamatorias [160,271,272]. Los mecanismos de las disfunciones sexuales femeninas y masculinas y sus posibles asociaciones con los mecanismos de la DED merecen una investigación más profunda (Tabla 3).

4.4.4. Orientaciones futuras y lagunas

Se necesitan estudios futuros para avanzar en la comprensión de las relaciones entre los problemas sexuales, los aspectos de la DED y otras enfermedades de la superficie ocular a nivel epidemiológico, funcional, neural, inmunológico y psicosocial. Este esfuerzo ayudará a esclarecer los mecanismos comunes, desarrollar mejores herramientas de diagnóstico e identificar posibles estrategias preventivas y terapéuticas novedosas para estas afecciones frecuentes y a menudo poco reconocidas.

4.5. Embarazo

4.5.1. ¿Qué es el embarazo?

El embarazo es la condición entre la concepción (fecundación de un óvulo por un espermatozoide) y el nacimiento, durante la cual un óvulo fecundado se desarrolla en el útero. En los seres humanos, el embarazo dura unos 288 días y se divide en 3 trimestres (primero, segundo y tercero).

4.5.2. El embarazo y la superficie ocular

Un tema controvertido en la literatura médica es la asociación entre el embarazo y los trastornos de la superficie ocular, incluida la DED. Un estudio longitudinal realizado en Nigeria con 134 mujeres embarazadas informó de que los síntomas y signos de DED empeoraban en el tercer trimestre del embarazo y se recuperaba 6 semanas después del parto [278]. Utilizando umbrales de >10 mm en la prueba de Schirmer, >10 s para el tiempo de ruptura de la lágrima y >13 en el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular, la frecuencia de DED en mujeres embarazadas alcanzó el 78% [278]. Utilizando unos criterios diagnósticos similares (puntuación del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular ≥ 13 y tiempo de ruptura lagrimal <10 s o tinción de Oxford ≥ 3), un estudio transversal realizado en Ghana también descubrió que la frecuencia de DED estaba asociada al aumento de la edad gestacional [273]. En este estudio, la prevalencia global de DED entre las mujeres embarazadas fue del 41% (de n = 201 mujeres embarazadas).

Aplicando un umbral de prueba de Schirmer de 5 mm, no se observó que los niveles de prolactina y testosterona ni el número de paridad influyeran en la producción lagrimal [278]. Este vínculo se ha examinado en mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional. Un estudio comparó a 46 mujeres con diabetes mellitus con 36 controles y halló niveles medios similares de flujo lagrimal, tiempo de ruptura de la lágrima, osmolaridad de la película lagrimal y puntuaciones del índice de enfermedad de la superficie ocular, concluyendo así que la diabetes mellitus no afectaba negativamente a la película lagrimal ni a la superficie ocular durante el embarazo [279].

La asociación entre paridad y gravidez (el número de veces que una mujer ha estado embarazada y ha dado a luz a un bebé, respectivamente) se investigó en relación con la DED en unos pocos estudios [264,270]. La hipótesis que sustenta el análisis de este vínculo es que los frecuentes

Tabla 3

Afecciones médicas asociadas a problemas sexuales y enfermedades del ojo seco o de la superficie ocular, en las que ambas afecciones pueden interferir con el estilo de vida, y no se conocen bien las relaciones entre los problemas sexuales y los de la superficie ocular.

Condición médica	Cuestiones sexuales	DED y enfermedad de la superficie ocular	Referencias
Condiciones genéticas			
Síndrome completo de insensibilidad a los andrógenos	Infertilidad y hormonoterapia	Disfunción de las glándulas de Meibomio	[258]
Síndrome del espejo	Hipovirilización, problemas genitales	Hipoplasia de la glándula lagrimal y anestesia de la córnea	[271]
Afecciones ginecológicas y obstétricas			
Síndrome de ovario poliquístico	Infertilidad e hiperandrogenismo	Signos y síntomas de la DED	[253]
Embarazo	Cambios metabólicos y hormonales	Signos y síntomas de la DED	[273]
Infecciones genitales crónicas y refractarias	Enfermedades genitales por el virus del herpes simple	Cicatriz de la superficie ocular y anestesia corneal	[272,274]
Condiciones psicológicas			
Depresión	Disfunción sexual y efectos secundarios de los antidepresivos	DED (véase la sección 3 de este capítulo para más detalles).	[29,275,275]
Trastorno de estrés posttraumático	Disfunción sexual	DED	[29,276]
Afecciones sistémicas y terapias			
Trasplante de células madre hematopoyéticas	Infertilidad y sequedad de la mucosa	Cicatriz de la superficie ocular, neovascularización y DED	[277]
Síndrome de Sjögren	Dispareunia, sequedad mucosa y atrofia genital	DED	[234]
Síndrome de Stevens-Johnson	Inflamación mucocutánea y fibrosis	Cicatriz de la superficie ocular, neovascularización y DED	No se han notificado asociaciones

DED = Enfermedad del ojo seco

cambios y el tráfico de células entre el feto y la madre (micro-quimerismo), induciendo potencialmente a la autoinmunidad (como el síndrome de Sjögren) puede conducir a la DED [280]. Sin embargo, no se encontró que el número de embarazos y el microquimerismo estuvieran asociados con la DED o con el síndrome de Sjögren [264,273,280].

La tecnología de reproducción asistida para parejas infértiles utiliza la modulación hormonal para intentar un embarazo. Un estudio reveló que de 117 mujeres que se sometieron a reproducción asistida (32 dieron a luz), el número con una prueba de Schirmer de <10 mm en al menos un ojo aumentó significativamente en el tercer trimestre ($p = 0,02$) y tres meses después del parto ($p = 0,04$), mientras que en el resto de las fases, los niveles de producción de lágrimas fueron comparables a los basales ($p > 0,05$) [281]. Se necesitan estudios comparativos y más detallados para determinar si el embarazo a través de tecnología de reproducción asistida influye en los parámetros lagrimales de forma diferente a los embarazos naturales.

Muchos factores, incluidos los parámetros del estilo de vida, el cambio de peso, las enfermedades comórbidas y la exposición ambiental, pueden influir en los síntomas y signos de DED durante el embarazo [279,282-284]. Se ha investigado la exposición a contaminantes ambientales en el trabajo en relación con el embarazo [285]. Un estudio de 200 mujeres embarazadas en China descubrió que las mujeres con diabetes mellitus gestacional tenían niveles sanguíneos más altos de fátalo en comparación con las mujeres sin diabetes [286], se necesitan estudios similares para examinar los factores ambientales que pueden aumentar el riesgo de DED durante el embarazo.

Se ha informado de que la terapia convencional con lágrimas artificiales es segura en el embarazo, como se observó en un estudio de 4808 individuos, en el que 936 recibieron hialuronato sódico al 0,1% y las tasas de anomalías congénitas fueron del 14,9% frente al 12,3% en las mujeres no expuestas. Se observaron resultados similares en los grupos de diquafosol y de hialuronato sódico al 0,3% [282]. Otros enfoques terapéuticos, incluidos los medicamentos sistémicos para la DED y las enfermedades inflamatorias adyuvantes, pueden resultar preocupantes durante el embarazo.

En conclusión, los estudios que examinan las relaciones entre el embarazo, el número de partos y las terapias de apoyo para la DED muestran una falta de uniformidad en su definición y clasificación de la DED. En general, se ha observado que los parámetros clínicos de la DED empeoran con el embarazo avanzado [273], pero no hay informes de daños permanentes y se ha demostrado que la terapia con lágrimas artificiales es segura para la madre y el bebé [282,287].

4.6. Dolor crónico

4.6.1. ¿Qué es el dolor crónico?

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial o descrita en términos de dicho daño".

Cuando el dolor persiste o reaparece durante más de tres meses, a pesar del tratamiento satisfactorio de la afección que lo causó inicialmente, o porque la afección médica subyacente no puede tratarse con éxito, se define como crónico. En estos casos, el dolor puede convertirse en el problema clínico prevalente o único [288-290]. Los trastornos de dolor crónico son frecuentes en la población general, y se calcula que afectan al 20% de los adultos [291-295]. Existen pruebas sólidas que sugieren que los trastornos de dolor crónico están asociados a aspectos del DED. Desde un punto de vista fisiopatológico, el dolor crónico y los síntomas de DED comparten una serie de similitudes [296].

Aquí se discuten las pruebas de estudios observacionales sobre la relación entre el dolor crónico y la DED, y en la sección 4.6.6 se presentan los resultados de una revisión sistemática y un metaanálisis que examinan las asociaciones entre los trastornos de dolor crónico primario y la DED [16].

Una encuesta realizada en una amplia población de veteranos estadounidenses ($n = 3.265.894$) demostraron que la DED (definida mediante los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Edición 9) es comórbida con una serie de afecciones de dolor crónico, como cefalea, migraña, disfunción de la articulación temporomandibular, síndrome de dolor central, fibromialgia, osteoartritis y neuralgia postherpética [297]. También se ha observado que los pacientes con lesiones cerebrales traumáticas presentan una mayor frecuencia de DED, tanto si se tiene en cuenta la insuficiencia de la película lagrimal como las categorías de dolor (de nuevo evaluadas mediante los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades-9) [59].

Se detectaron hallazgos similares en un estudio transversal realizado en los Países Bajos en 425 pacientes con DED (diagnosticados según el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular y diversos signos), en el que el 17% de los pacientes con DED presentaban al menos un síndrome de dolor crónico (por ejemplo, fibromialgia, dolor pélvico crónico, síndrome del intestino irritable), evaluado mediante cuestionario. La presencia de síndromes de dolor crónico se asoció a una mayor gravedad de los síntomas de DED (en todos los dominios del Índice de Enfermedades de la Superficie Ocular, con 10 reactivos estadísticamente superiores en el grupo de dolor) pero no a la gravedad de los signos de DED. En concreto, los pacientes con síntomas de dolor crónico presentaban una tinción corneal significativamente menor y puntuaciones de Schirmer más altas que sus homólogos sin dolor [298].

4.6.2. Fibromialgia y DED

Un gran estudio transversal holandés, con 79.866 participantes, identificó la fibromialgia como asociada a la DED [31]. En este estudio, la DED se diagnosticó sintomáticamente mediante cuestionario y se observó que estaba presente en el 9,1% de la cohorte. Esta asociación también se encontró en un estudio de gemelos femeninos basado en la población del Reino Unido con más de 3000 participantes, en el que la fibromialgia se encontraba entre uno de los factores de riesgo más fuertes de DED [299].

Un estudio de una base de datos taiwanesa también identificó la fibromialgia como relacionada con la DED (a través de los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades-9). En este estudio, 25.777 individuos tenían fibromialgia y 103.108 eran

controles. La incidencia global de DED fue de 7,37/10.000 y 4,81/10.000 en los dos grupos, respectivamente. Tanto los pacientes varones como las mujeres con fibromialgia tenían una mayor incidencia de DED en comparación con los controles, con una probabilidad 1,39 veces mayor para los varones y 1,45 veces mayor para las mujeres de padecer DED, tras el ajuste por factores de confusión. La edad inferior a 50 años y las comorbilidades psiquiátricas también influyeron en esta relación [300]. Otros estudios más pequeños midieron los signos de DED en individuos con y sin fibromialgia. En concreto, un estudio de casos y controles, en el que participaron 34 individuos con fibromialgia y 42 controles, informó de puntuaciones más altas en el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular y tiempos de ruptura lagrimal más bajos en individuos con, en comparación con, sin fibromialgia [301].

En general, estos estudios sugieren que la fibromialgia se asocia más con los síntomas de DED que con los signos. Se necesitan futuros estudios de casos y controles más amplios para comprobar si las medidas clínicas relevantes de DED, como la prueba de Schirmer, se reducen en los pacientes con fibromialgia.

Se están estudiando los mecanismos que relacionan los síntomas y signos de DED con la fibromialgia. Un posible vínculo es a través de la sensibilidad corneal, ya que se ha observado que los individuos con fibromialgia tienen una mayor sensibilidad corneal, en comparación con los controles, incluso en ausencia de signos de DED. En un estudio de casos y controles, en el que participaron 36 individuos con fibromialgia, se midió la sensibilidad corneal con el estétimetro Cochet Bonnet. Los autores detectaron un aumento de la sensibilidad corneal en múltiples localizaciones, y descubrieron que la sensibilidad corneal estaba correlacionada con la puntuación del índice de enfermedad de la superficie ocular ($r = 0,44$, $p = 0,007$, para la sensibilidad corneal central) [302].

4.6.3. Migraña y DED

Varios estudios basados en la población han mostrado fuertes asociaciones significativas entre la DED y la migraña [31,176,299,303]. La migraña se ha asociado con los síntomas de DED más que con los signos. Sin embargo, las limitaciones de los estudios previos incluyen la dependencia de la autoinformación y de la codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades para diagnosticar la migraña. La mayoría de los estudios clínicos evaluaron una combinación de síntomas y signos de DED [304-306]. Como ejemplo, en un estudio turco se comparó a 50 individuos con migraña con 50 controles. Los individuos con migraña tenían más síntomas de DED mediante el índice de enfermedad de la superficie ocular que los que no la tenían (45,21 frente a 26,59 respectivamente, $p = 0,001$). Aunque los signos de DED eran diferentes entre los grupos, las medias de ambos grupos estaban cerca de los límites normales (puntuación de la prueba de Schirmer 14,39 frente a 21,63 mm de humectación, $p = 0,001$; tiempo de ruptura de la lágrima 9,54 frente a 14,96 s, $p = 0,001$) [286].

El tratamiento de la migraña también puede influir en la presentación de la DED. Por ejemplo, la toxina botulínica es un tratamiento aprobado para la migraña crónica. Los individuos que recibieron toxina botulínica para las migrañas crónicas observaron mejoras en la fotosensibilidad y los síntomas de DED (en aquellos con síntomas basales), que fueron independientes del volumen lagrimal basal (las puntuaciones del Cuestionario de Ojo Seco de 5 reactivos disminuyeron de 15,4 a 13,8 (IC del 95%: 3,02 a -0,19) en los individuos con una puntuación basal del Cuestionario de Ojo Seco de 5 reactivos ≥ 12). Aunque el mecanismo exacto de este efecto sigue sin estar claro, los autores postularon que la modulación de las neuronas del trigémino vías pueden estar implicadas [307].

En general, la bibliografía existente sugiere que la migraña puede estar asociada a aspectos de la DED. Sin embargo, la heterogeneidad entre los estudios, consecuencia de los múltiples enfoques utilizados para diagnosticar la DED y la migraña, exige la realización de estudios adicionales y más amplios para consolidar este hallazgo.

4.6.4. Síndrome de dolor crónico (SDC) y DED

La DED y el síndrome de dolor generalizado crónico están estrechamente relacionados. En concreto, un estudio basado en la población de 1.635 mujeres gemelas del Reino Unido descubrió que la elevada sensibilidad general al dolor y la reducida tolerancia al dolor, estaban asociadas a la DED. Se consideró que las pacientes estaban afectadas de DED si tenían un diagnóstico previo de DED realizado por un médico, si se les habían prescrito lágrimas artificiales o si presentaban síntomas de DED. A un subconjunto de pacientes también se les administró el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular. Por último, se midió la sensibilidad al calor a nivel del antebrazo [308].

Un estudio transversal sobre 181 pacientes con síntomas de DED y dolor ocular y no ocular (cuantificado mediante cuestionarios) descubrió que los individuos con puntuaciones más altas de dolor ocular neuropático presentaban trastornos de dolor crónico más graves. Por ejemplo, el 20% de los individuos con puntuaciones elevadas de dolor ocular, pero sólo el 7% de los que tenían síntomas oculares limitados, presentaban un síndrome de dolor central [72].

Un estudio de gemelos realizado en 8.564 gemelos, predominantemente femeninos, sugiere que los factores genéticos pueden subyacer al vínculo entre el SPC y el DED [309]. Basándose en las diferencias en las correlaciones fenotípicas por pares entre los síndromes de dolor crónico en parejas de gemelos monocigóticos frente a los dicigóticos, este estudio encontró pruebas de que los factores genéticos compartidos subyacen a la agrupación de dolor crónico generalizado, dolor pélvico, síndrome del intestino irritable y DED en los individuos.

El dolor crónico también es una característica común del síndrome de Sjögren, en concreto el dolor ocular con rasgos neuropáticos [310]. En un estudio de casos y controles que incluyó a 108 individuos con síndrome de Sjögren primario, se identificó dolor crónico tanto en pacientes con síndrome de Sjögren seropositivo como seronegativo (65% y 75% de los casos, respectivamente).

4.6.5. Mecanismos

El desarrollo de dolor neuropático en el sistema somatosensorial del trigémino puede subyacer a la relación entre los cuadros de dolor crónico y la DED (Fig. 3).

4.6.5.1. Sensibilización periférica. Los terminales nerviosos corneales están constantemente expuestos al entorno exterior y, por lo tanto, son propensos a sufrir daños. Las lesiones extensas y/o repetidas de los nociceptores corneales pueden dar lugar a una profunda reorganización de la fisiología de los nociceptores, lo que se asocia a una neuroplasticidad inadaptada, hipersensibilidad, que en última instancia conduce al dolor neuropático [311].

Un proceso tan complejo está subtendido por una serie de modificaciones biológicas, como la alteración de la expresión/funcionamiento de los canales iónicos, la hiperexcitabilidad y la participación de nociceptores cercanos más allá de los lesionados. Los mediadores proinflamatorios, liberados en abundancia tras el daño tisular, contribuyen significativamente a la sensibilización periférica y a la generación de dolor [311-314].

Los termorreceptores del frío, que están distribuidos abundantemente en la superficie ocular, vigilan constantemente la humedad de la córnea. Se cree que desarrollan respuestas desadaptativas como las descritas anteriormente en caso de sobreestimulación crónica en la DED, lo que parece ser responsable, al menos en parte, de los síntomas de la DED [315].

4.6.5.2. Sensibilización central. La sensibilización central se produce generalmente tras un daño prolongado en las terminales nerviosas periféricas, que se asocia a una inflamación persistente. A continuación, se produce un profundo reordenamiento de las vías neuronales en el sistema nervioso central. Los principales mecanismos biológicos son paralelos a los que actúan en la sensibilización periférica (descritos anteriormente), pero su activación prolongada da lugar a la generación de dolor incluso sin estimulación periférica y/o después de que la lesión periférica se haya resuelto. Esta desconexión entre la sensación de dolor y los estímulos periféricos podría proporcionar una justificación común para la comorbilidad del dolor crónico ocular y sistémico [311,316-321]. Curiosamente, pruebas recientes sugieren que la lesión selectiva de los nervios corneales provoca la expresión de citocinas proinflamatorias en el ganglio del trigémino, donde se originan los nervios corneales [322]. Esta hipótesis se ve corroborada por la observación de que el daño directo al sistema nervioso central puede iniciar el dolor crónico (por ejemplo, en la lesión cerebral traumática) [318,323]. La sensibilización central de las neuronas del trigémino se ha demostrado en modelos animales de DED [324]. Además, se ha demostrado que la sustancia P, un mediador del dolor tanto agudo como crónico, controla el dolor y la inflamación de la superficie ocular en modelos preclínicos [314,325]. Desde el punto de vista clínico, la proteína C reactiva, un biomarcador específico de la inflamación sistémica, se ha asociado a un aumento de la sensibilidad evocada al dolor por frío [326]. La carencia de vitamina D también puede desempeñar un papel en los síntomas de la DED, concretamente en el dolor ocular, ya que su deficiencia se ha asociado a una alteración del nervio corneal

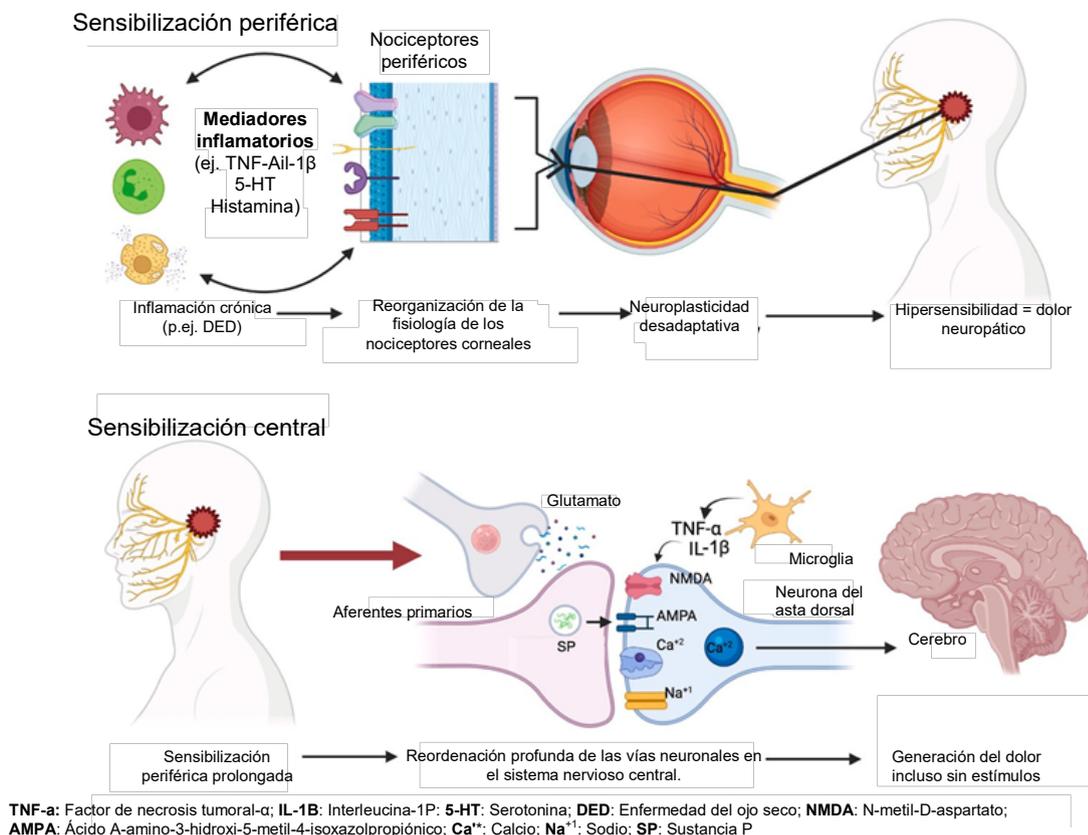


Fig. 3. Mecanismos que subyacen a la sensibilización periférica y central y que pueden contribuir al desarrollo de molestias en la superficie ocular.

morfología, el reclutamiento de células dendríticas y el dolor en la DED crónica, lo que sugiere un papel del desequilibrio vitamínico en la generación del dolor [327]. En general, la bibliografía existente respalda la existencia de un vínculo entre los estados de dolor crónico y los aspectos de la DED, con una mayor conexión entre el dolor y los síntomas de la DED. Sin embargo, la heterogeneidad sustancial en el diseño de los estudios, la metodología y las poblaciones sugiere que se necesitan estudios adicionales. Se recomienda que en futuros estudios se examine la DED mediante la cuantificación de múltiples síntomas y signos, de modo que puedan examinarse los diagnósticos de DED por deficiencia acuosa frente a DED por evaporación. Además, la estandarización de los sistemas de medición del dolor, siguiendo las sugerencias de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, permitiría aumentar significativamente la calidad de los estudios prospectivos.

4.6.6. Asociación entre los trastornos de dolor crónico primario y la enfermedad de ojo seco: una revisión sistemática y metaanálisis

4.6.6.1. Introducción. La relevancia del dolor y las anomalías neurosensoriales se ha reconocido en la definición actualizada de DED publicada en el TFOS DEWS II [3]. Aunque se ha informado ampliamente sobre el dolor ocular y las anomalías nerviosas, la naturaleza de la asociación entre el dolor sistémico y la DED no está clara.

Tal y como se ha revisado anteriormente, varios estudios han informado de que la DED está asociada a trastornos de dolor crónico sistémico, como la migraña [328], la fibromialgia [329,330] y el síndrome del intestino irritable [331,332], lo que sugiere que estas afecciones podrían compartir mecanismos neuropáticos similares con la DED. El aumento de la sensibilidad al dolor puede influir en la frecuencia de notificación de los síntomas de DED. Sin embargo, no se ha evaluado en profundidad hasta qué punto las afecciones de dolor sistémico están asociadas a la DED. Por lo tanto, se consideró valioso investigar la evidencia clínica, utilizando una metodología de revisión sistemática y metaanálisis, para abordar la pregunta: *¿Están asociados los trastornos de dolor crónico primario con la enfermedad del ojo seco?* con el fin de arrojar luz sobre la relación entre la DED y los trastornos de dolor fuera del ojo.

El objetivo de esta revisión sistemática era identificar, valorar y sintetizar de forma exhaustiva los estudios que evalúan la DED en individuos con trastornos de dolor primario crónico.

4.6.6.2. Métodos. Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con las directrices PRISMA 2 [333]. El protocolo se registró prospectivamente en PROSPERO (CRD42021296994).

4.6.6.2.1. Criterios de elegibilidad del estudio 4.6.6.2.1.1. Diseño del estudio

Se consideraron aptos para su inclusión las revisiones sistemáticas publicadas y los estudios observacionales, incluidos los estudios de casos y controles, de cohortes, transversales y epidemiológicos. Se incluyeron tanto estudios retrospectivos como prospectivos. Sólo se incluyeron estudios en inglés. Se excluyeron los resúmenes de conferencias, los informes de casos, las series de casos, los estudios preclínicos y las revisiones no sistemáticas.

4.6.6.2.1.2. Participantes

Se consideraron aptos para su inclusión los estudios que evaluaban la DED en adultos (mayores de 18 años) con trastornos de dolor primario, en comparación con una población de control del mismo estudio.

Los trastornos de dolor primario se definieron como dolor en una o más regiones anatómicas que persiste o reaparece durante más de 3 meses y los síntomas no se explican mejor por otro diagnóstico [334]. Se aceptaron los estudios que evaluaron los trastornos de dolor mediante un criterio diagnóstico objetivo, por un clínico, mediante códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades de los historiales clínicos o autoinformados por el participante. Se tuvieron en cuenta los trastornos de dolor individuales según la clasificación del dolor crónico de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor para la Clasificación Internacional de Enfermedades-11 [334], incluidos el dolor crónico generalizado, el síndrome de dolor regional complejo, la cefalea primaria crónica o el dolor orofacial, el dolor visceral primario crónico y el dolor musculoesquelético primario crónico. Se excluyeron las poblaciones con dolor secundario debido a otra causa (por ejemplo, neuropatía diabética, dolor posquirúrgico o dolor postraumático).

4.6.6.2.1.3. Diagnóstico de DED

Se incluyeron los estudios que diagnosticaron la DED a partir de los síntomas y/o signos clínicos, el diagnóstico autoinformado por los participantes o utilizando los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades de los historiales clínicos.

4.6.6.2.1.4. Medidas de resultado

El resultado de esta revisión fue la probabilidad de DED, expresada como OR con IC del 95%.

4.6.6.2.2. *Métodos de búsqueda para la identificación de estudios.* Se realizaron búsquedas en Ovid Medline y Ovid Embase desde el inicio hasta el 9 de diciembre de 2021, sin restricciones de fecha ni de idioma (estrategia de búsqueda proporcionada en el Apéndice A). Se realizaron búsquedas adicionales en las listas de referencias de los artículos incluidos para identificar estudios potencialmente relevantes.

4.6.6.2.3. *Cribado de los estudios.* Cada estudio fue cribado de forma independiente por dos de los tres revisores (ACBJ, MW, GF), mediante un proceso de dos pasos, en Covidence. Ambos revisores examinaron los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados a partir de las búsquedas e identificaron los artículos elegibles o potencialmente elegibles para su inclusión. A continuación, se recuperaron los textos completos y se clasificaron como "incluidos" o "excluidos". Para todos los artículos excluidos en la fase de cribado del texto completo, se registraron la(s) razón(es) de la exclusión. Cualquier desacuerdo entre los revisores respecto a la elegibilidad potencial de los estudios se resolvió mediante discusión y consenso.

4.6.6.2.4. *Extracción de datos.* La extracción de datos fue realizada de forma independiente por dos revisores (ACBJ y MTMW). Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso. Se extrajeron los siguientes datos: detalles del artículo; fecha y lugar del estudio; métodos del estudio (diseño y reclutamiento); número y características de los participantes dentro de cada grupo de estudio (edad, sexo, comorbilidades); afección(es) del dolor y método(s) de evaluación; evaluación(es) de la DED y criterios diagnósticos; fuentes de financiación; y conflictos de intereses.

También se extrajeron los datos de resultados como el número de casos de DED en cada grupo de estudio y la OR para DED. Los datos de los resultados se extrajeron de los artículos incluidos. Cuando fue posible, se extrajeron las OR ajustadas para minimizar el impacto potencial de los factores de confusión [335]. No se contactó con los autores de los estudios para obtener más información.

4.6.6.2.5. *Evaluación del riesgo de sesgo.* Las evaluaciones del riesgo de sesgo fueron realizadas de forma independiente por dos revisores (ACBJ y MTMW), que estaban cegados a las decisiones del otro. Las evaluaciones se realizaron utilizando la herramienta AMSTAR-2 para las revisiones sistemáticas y la escala Newcastle-Ottawa (estudios de casos e informes) para los estudios observacionales. AMSTAR-2 comprende 16 dominios [336], incluidos siete que se considera que afectan de forma crítica a la validez de una revisión y sus conclusiones. Esta escala Newcastle-Ottawa considera la calidad de los estudios en tres dominios: selección, comparabilidad y resultados [337]. La puntuación máxima es de nueve estrellas. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso.

4.6.6.2.6. *Síntesis de datos.* El análisis estadístico se realizó utilizando el software R para la computación estadística (Fundación R, Viena, Austria) [338].

4.6.6.2.6.1. *Meta-análisis*

Quando había al menos tres estudios con datos de resultados para el mismo trastorno de dolor primario, se combinaron los resultados de los estudios en un metaanálisis y se calcularon las OR y los IC del 95%, para la asociación entre DED y el trastorno de dolor. La unidad de análisis fue el participante. Dado que no todos los estudios proporcionaron datos sobre el número de casos de DED en cada grupo de estudio, se agruparon los tamaños de los efectos binarios precalculados mediante log trans- formando las OR y sus IC del 95%. Se utilizó un modelo de varianza inversa de efectos aleatorios. Cuando no se disponía de OR precalculadas, los datos dicotómicos sobre el número de casos de DED en cada grupo de estudio se convirtieron en OR y se incluyeron en la síntesis.

4.6.6.2.6.2. *Evaluación de la heterogeneidad*

La heterogeneidad clínica y metodológica se evaluó examinando las diferencias en las características de los participantes y los criterios utilizados en los distintos estudios para definir la DED. Sólo se agruparon los datos de las mismas condiciones de dolor. La heterogeneidad estadística entre los estudios se examinó inspeccionando los diagramas de bosque y utilizando los estadísticos I^2 y τ^2 . Para evaluar la heterogeneidad se tuvieron en cuenta tanto la magnitud y la dirección de los efectos de los estudios individuales como la solidez de las pruebas de heterogeneidad. Un estadístico I^2 del 60% o más se consideró coherente con un nivel moderado de heterogeneidad estadística [335].

Si había una heterogeneidad considerable pero las estimaciones del efecto de los estudios individuales iban en la misma dirección, se agruparon los datos. Se presenta un intervalo de predicción cuando había más de diez estudios incluidos en el metaanálisis [335]. De lo contrario, se proporciona un resumen descriptivo de los resultados.

4.6.6.2.6.3. *Análisis de sensibilidad*

Si existía una heterogeneidad significativa (>60%), se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar el efecto del tratamiento limitando los criterios de elegibilidad en función del método de diagnóstico de la DED mediante la exclusión de los estudios que no diagnosticaron la DED mediante signos o síntomas clínicos (es decir, se excluyeron los estudios en los que la DED se diagnosticó mediante autoinforme o registros retrospectivos/codificación de enfermedades). Se realizó un análisis de sensibilidad si había al menos tres estudios incluidos en la síntesis.

4.6.6.2.6.4. *Análisis de subgrupos*

Se había previsto realizar análisis de subgrupos por subtipo de DED (deficiencia acuosa o evaporativa) si se disponía de datos suficientes; sin embargo, un número insuficiente de estudios comunicó datos sobre los subtipos de DED.

4.6.6.2.6.5. *Sesgo de información*

Si se incluían al menos 10 estudios en un metaanálisis, se utilizaba un gráfico de embudo para evaluar cualquier posible sesgo de publicación. Se evaluó la asimetría de los gráficos en embudo mediante inspección visual.

4.6.6.2.6.7. *Certeza de las pruebas.*

La certeza del conjunto de pruebas de cada síntesis se evaluó mediante el enfoque de Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [339]. La(s) razón(es) de las estimaciones de certeza se reportan en la **Tabla Suplementaria S1**.

4.6.6.3. *Resultados*

4.6.6.3.1. *Descripción de los estudios.* Las búsquedas electrónicas arrojaron 1570 registros (Fig. 4). Tras eliminar los duplicados, los revisores examinaron independientemente 1417 estudios, de los cuales 23 fueron elegibles para su inclusión.

Se incluyeron una revisión sistemática y 22 estudios observacionales, que comprendían 16 estudios transversales prospectivos, dos estudios retrospectivos de casos y controles y tres revisiones retrospectivas de gráficos. Las características de los estudios se describen en la **tabla 4**. Los estudios excluidos y su principal motivo de exclusión se muestran en la **Tabla suplementaria S2**. Las fuentes de financiación de los estudios incluidos se resumen en la **Tabla S3**.

4.6.6.3.1.1. *Poblaciones*

El tamaño de las muestras de los estudios osciló entre 38 y 3.265.894 personas. La mayoría de los estudios

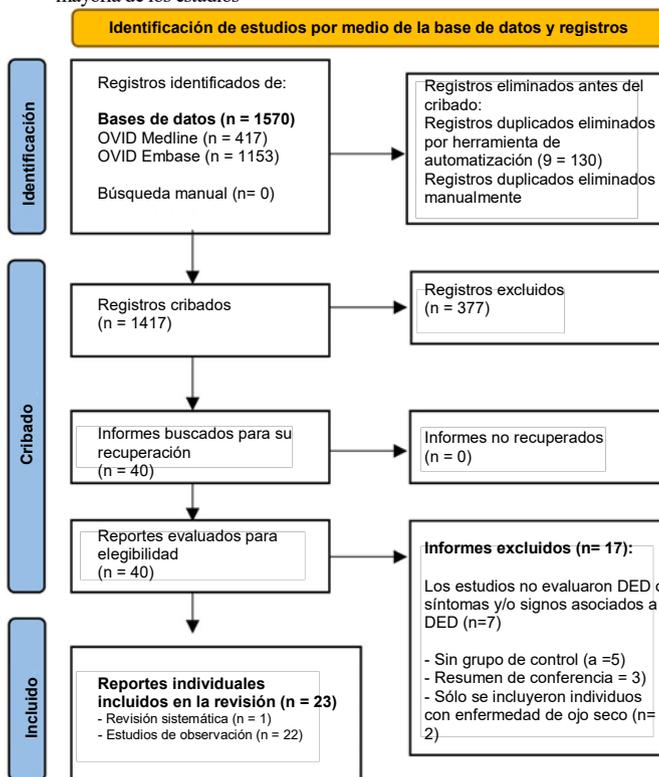


Fig. 4. Diagrama de flujo del estudio PRISMA. Abreviaturas: DED, enfermedad del ojo seco.

Tabla 4

Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática que explora la relación entre la DED y las afecciones dolorosas fuera del ojo.

Estudio, Año del autor	Diseño del estudio	País	Población	Estado de dolor criterios de diagnóstico	Criterios de diagnóstico de la DED	Resultados del DED evaluados
Múltiples dolencias						
Chang 2018 [71]	Estudio prospectivo transversal	EE.UU.	n = 233 reclutados (edad media 46,3 + 13; 68% mujeres), incluidas las afecciones dolorosas: Migraña (n = 37); Fibromialgia (n = 2); Dolor de espalda (n = 56); Dolor muscular (n = 35); Cefaleas (n = 55); Tendinitis (n = 12); Neuralgia del trigémino (n = 1); Dolor de la ATM (n = 6).	Autoinformado y clasificado utilizando la clasificación propuesta por Yunus [340]	DEQ-5≥6	DEQ-5
Lee 2017 [297]	Revisión retrospectiva de historiales	EE.UU.	Diag. de n = 3.265.894 (edad media 69,4 + 12,9; 59% mujeres), incluidas las afecciones dolorosas: Migraña (n = 232.946); Fibromialgia/ dolor muscular (n = 299.627); SII (n = 101.341); Dolor de espalda (n = 1.675.818); Dolor o síndrome crónico (n = 317.497); Síndrome de dolor central (n = 1.701); Cefalea tensional (n = 53.989); disfunción de la ATM (n = 77.478); dolor abdominal (n = 806.859); dolor pélvico (n = 48.287).	Codificación CIE-9 en base de datos	Código CIE-9 para el síndrome de la sicca, queratoconjuntivitis sicca, insuficiencia de la película lagrimal, molestias visuales o dolor en el ojo o a su alrededor	Ninguno
Vehof 2014 [299]	Estudio prospectivo transversal	UK	n = 3824 mujeres (edad no especificada), incluidas las afecciones dolorosas: Migraña (n = 883); SII (n = 765); Síndrome de dolor generalizado crónico (n = 294); Dolor pélvico (n = 547). Se comunicaron datos de diagnóstico de DED en n = 3538.	Historial médico autoinformado	Diagnóstico autodeclarado de DED	Diagnóstico autodeclarado de DED, y los síntomas de DED se evaluaron con una pregunta independiente sobre los síntomas.
Vehof 2021 [31]	Prospectiva Encuesta transversal como parte de un estudio de cohortes	Países Bajos	n = 79.866 personas (edad media 50,4, rango 20-94; 59% mujeres), con afecciones de dolor declaradas: Migraña (n = 15.865); SII (n = 9042); Fibromialgia (n = 3402); Dolor de espalda (n = 1650).	SII diagnosticado mediante ROMA III; la fibromialgia, el dolor de espalda y la migraña fueron autodeclarados	Cuestionario de ojo seco del Women's Health Study, de sequedad e irritación autodeclaradas	Cuestionario de ojo seco del Women's Health Study
Migraña Celikbilek 2015 [341]	Estudio prospectivo transversal	Turquía	n = 99 personas reclutadas, incluyendo n = 58 con migraña (edad media 29,4 + 6,1 años; 95% mujeres) y 41 controles (edad media 28,3 + 7 años; 93% mujeres)	El diagnóstico se realizó según los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea II	Al menos 2 de 3 de: Valor de la prueba de Schirmer < 10 mm/5 min, TBUT inferior a 10s, y OSDI valor superior al 33	OSDI; prueba de Schirmer, TBUT; altura, profundidad y área del menisco lagrimal; Meibografía
Ismail 2019 [176]	Estudio retrospectivo de casos y controles	EE.UU.	Población total: n = 72.969 registros de pacientes (no se informa de la edad), de los cuales 5.352 tenían migraña (79% mujeres) y n = 67.617 sin (56% mujeres). Subgrupo de estudio excluidos los factores de confusión (uso de medicamentos específicos, antecedentes de artritis reumatoide, enfermedad de Sjögren o lupus, y antecedentes de cirugía de cataratas o refractiva): n = 39.306 (n = 1013 con migraña)	CIE-9 y CIE-10 codificación de la migraña en la base de datos	Codificación CIE-9 y CIE-10 de la enfermedad del ojo seco	Ninguno
Koktekir 2012 [306]	Estudio prospectivo transversal	Turquía	n = 66 personas reclutadas, incluyendo n = 33 con migraña (edad media 31,15 + 10,62; 79% mujeres) y n = 33 sin (edad media 36,63 + 9,94; 67% mujeres)	Clinico diagnosticado	NA (comparación intergrupos)	OSDI; Schirmer (con anestesia); TBUT (NaFl); tinción conjuntival de LG
Kostev 2020 [342]	Estudio retrospectivo de casos y controles (carta al director)	Alemania	n = 87.354 en la base de datos IQVIA (edad media 42,3 + 15,9), incluyendo n = 43.677 con migraña y n = 43.677	Personas con un código CIE-10 de migraña en la base de datos	Codificación CIE-10 de la enfermedad del ojo seco	Ninguno

(continúa en la página siguiente)

Tabla 4

Estudio, Autor año	Diseño del estudio	País	Población	Criterios de diagnóstico de la afeción dolorosa	Criterios de diagnóstico de la DED	Resultados del DED evaluados
Paulsen 2014 [343]	Estudio prospectivo transversal de la descendencia de Beaver Dam (cohorte)	EE.UU.	sin (25% de mujeres en cada grupo; edad no especificada) n = 3275 participantes (edad media de 49 años, rango: 21-84), incluida la migraña (número en cada grupo no comunicado)	Cuestionario de historial médico	Síntomas mediante un cuestionario de 4 reactivos	Síntomas mediante un cuestionario de 4 reactivos
Sarac 2017 [304]	Estudio transversal prospectivo	Turquía	n = 96 personas, incluidas n = 46 migraña (edad media 34,43 + 8,39; 80% mujeres) y n = 50 controles (edad media 32,6 + 7,1; 80% mujeres)	No comunicado	NA (comparación entre grupos)	OSDI; Schirmer (sin anestesia); TBUT (NaFl); graduación del NaFl corneal
Shetty 2017 [344]	Estudio transversal prospectivo	India	n = 60 personas, incluyendo n = 30 migraña (edad media 24,93 + 4,54; 63% mujeres) y n = 30 sin (edad media 26,8 + 6,16 hombres; 73% mujeres)	Clínico diagnosticado según los criterios de la Clasificación Internacional de los Trastornos de Cefalea	NA (comparación entre grupos)	Schirmer (sin anestesia); TBUT (NaFl); interferómetro de lípidos (Lipiview)
Wang 2012 [67]	Revisión retrospectiva de la base de datos de asistencia sanitaria	Taiwán	n = 48.028 historiales revisados (edad media global 52,4 + 17,5; 73% mujeres), incluyendo n = 1301 con migraña y n = 46.727 sin	Comorbilidad registrada en la historia clínica, clasificados según el índice de comorbilidad de Elixhauser Autoinforme médico	Codificación CIE-9 de la insuficiencia de película lagrimal	Ninguno
Wang 2020 [345]	Estudio transversal prospectivo	Nueva Zelanda	n = 372 residentes comunitarios reclutados (edad media 39 + 22; 60% mujeres), incluyendo n = 33 con migraña y n = 339 sin (no se informa del sexo ni de la edad)	Historial médico	Examen clínico y utilizando los criterios TFOS DEWS II para la enfermedad del ojo seco	OSDI; DEQ-5; NIBUT; osmolaridad de lágrima; grado de la capa lipídica; altura del menisco lagrimal; tinción corneal; tinción conjuntival; tinción del margen del párpado; meibografía
Yang 2017 [303]	Encuesta transversal	Corea	n = 14329 reclutados, incluyendo n = 3473 migraña (edad media 43,4 ± 41,68; 28% mujeres) y n = 10.856 sin migraña (edad media 45 ± 31,26; 20% mujeres)	Cuestionario autoinformado	Diagnóstico autoinformado por un oftalmólogo	Diagnóstico autoinformado. Los síntomas de DED también se evalúan con una pregunta independiente sobre los síntomas
Fibromialgia Chen 2016 [300]	Revisión retrospectiva de los historiales médicos	Taiwán	n = 128.885 registros, incluidos n = 25.777 con fibromialgia (edad media 47,6 + 15,3; 52% mujeres) y 103.108 controles (edad media 47,1 + 15,5; 52% mujeres)	Codificación CIE en la base de datos	Codificación CIE	Ninguno
Erkan Turan 2018 [301]	Estudio transversal prospectivo	Turquía	n = 76 mujeres reclutadas, incluyendo n = 34 con fibromialgia (edad media 45,1 + 6,8) y n = 42 controles (edad media 42 + 8,5)	Criterios ACR 1990 y 2013	NA	OSDI; TBUT con fluoresceína; tinción LG; Schirmer I; Sensibilidad mecánica de la córnea; IVCM
Gallar 2009 [329]	Estudio transversal prospectivo	España	n = 38 reclutados, incluyendo n = 20 fibromiálgicos (edad media 51,9 + 2,3; 90% mujeres) y n = 18 controles (edad media 51,7 + 2,4; 84% mujeres)	No está claro	Síntomas de malestar o sequedad (no se indican criterios específicos)	Cuestionario de sequedad ocular y malestar de 4 reactivos; Tinción verde de Lissamina; Prueba de Schirmer
Klitsch 2019 [346]	Estudio transversal prospectivo	Alemania	n = 194 mujeres reclutadas, incluyendo n = 134 fibromiálgicas (edad media 51; rango 21-74) y n = 60 controles (edad media 50; rango 22-64)	Criterios ACR 1990	Prueba de Schirmer positiva >5 mm y OSDI >12 puntos	OSDI; Schirmer
Türkyilmaz 2013 [347]	Estudio transversal prospectivo	Turquía	n = 106 personas reclutadas, incluyendo n = 53 fibromialgia (edad media 43,6 + 7; 74% mujeres) y n = 53 controles (edad media 41,3 + 8,2; 64% femenino)	Criterios ACR 1990	NA	OSDI; TBUT (NaFl), osmolaridad de lágrima, Schirmer (con anestesia)
Síndrome del intestino irritable (SII) Barton 1999 [348]	Estudio transversal prospectivo	REINO UNIDO	n = 92 personas reclutadas, incluyendo n = 42 con SII (edad media 44; rango 20-79; 83% mujeres) y 46 controles (edad y sexo no comunicados)	Criterios de Roma y ACR criterios de clasificación	Schirmer anormal (criterios no especificados)	Síntomas autoinformados de ojos secos y boca seca; prueba de Schirmer; tinción de rosa de Bengala
Asproudis 2016 [331]	Estudio transversal prospectivo	Grecia	n = 371 reclutados, incluidos n = 95 SII (71% edad femenina 49,8 + 15,36 años y 29%	Criterios de Roma III	3 de 6 respuestas positivas en cuestionario de 6 preguntas sobre el ojo seco.	Cuestionario de 6 reactivos para ojo seco; TBUT (NaFl); Prueba de Schirmer

(continúa en la página siguiente)

Tabla 4

Estudio, Autor año	Diseño del estudio	País	Población	Criterios de diagnóstico de la afección dolorosa	Criterios de diagnóstico de la DED	Resultados del DED evaluados
Uçar 2021 [349]	Prospectiva cruzada estudio seccional	Turquía	edad media masculina 58,28 + 15,47 años) y n = 276 de control (67% edad femenina 51,9 + 16,64 años y 33% de edad media masculina 55,8 + 19,25 años) n = 66 reclutados, incluidos 29 con SII (edad media 45,28 ± 10,15, 69% mujeres) y 37 controles (edad media 44,95 ± 9,76, 66% mujeres).	Criterios de Roma IV	NA	OSDI; TBUT (NaFl); Prueba Schirmer I con anestésico

Abreviaturas: ACR: Colegio Americano de Reumatología; IQVIA: IQVIA Holdings, Inc; DED: enfermedad del ojo seco; DEQ-5: Cuestionario de 5 preguntas sobre el ojo seco; CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades; LG: verde de lisamina; NA: no aplicable; NaFl: fluoresceína sódica; OSDI: Índice de enfermedad de la superficie ocular; TBUT: tiempo de ruptura lagrimal; ATM: articulación temporomandibular.

incluyeron tanto a hombres como a mujeres; la proporción de mujeres osciló entre el 24% y el 94% en estos estudios (Tabla 4). Un estudio basado en la población [299] y dos estudios sobre la fibromialgia [301,346] incluyeron sólo a mujeres en su cohorte de estudio.

Cuatro estudios incluyeron cohortes de estudio de una serie de dolencias, como migraña [31,71,297,299], fibromialgia [31,71,297,299], síndrome del intestino irritable [31,297,299], dolor de espalda [31,71,297,299], así como dolor de la articulación temporomandibular [71,297], dolor pélvico [297,299], otros tipos de cefaleas [71,297], síndrome de dolor central [297], dolor abdominal [297], dolor muscular [71] tendinitis [71] y neuralgia del trigémino [71], y dolor o síndrome crónico general [297]. Diecinueve estudios comunicaron datos sobre poblaciones de participantes en las que sólo se evaluó una afección de dolor primario, incluidos 11 estudios sobre migraña [67,176,303-306,328,341-343,345], cinco sobre fibromialgia [300,301,329,346,347] y tres sobre síndrome del intestino irritable [331,348,349].

Once de los 23 estudios incluidos incluían información sobre otras comorbilidades en la población de estudio [31,67,71,176,297,299,303,342,343,345,347], y seis estudios incluían datos sobre medicaciones concomitantes [176,297,301,343,346,347].

4.6.6.3.1.2. Evaluaciones DED

Once de los 22 estudios observacionales evaluaron la DED mediante síntomas y signos [301,304,306,329,331,341,345-349]; cinco evaluaron sólo los síntomas de la DED [31,71,299,303,343], uno evaluó sólo los signos de la DED [344] y cinco utilizaron la codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades a partir de historias clínicas o bases de datos (Tabla 4) [67,176,297,300,342]. De los estudios que evaluaron los síntomas de la DED, ocho utilizaron el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular y dos el Cuestionario de Ojo Seco de 5 reactivos. Solo un estudio evaluó la DED mediante los criterios TFOS DEWS II de 2017 [345], utilizando tanto los síntomas como los signos.

4.6.6.3.2. Riesgo de sesgo. La Fig. 5 resume la evaluación de riesgo de sesgo

A		¿Pregunta de investigación y criterios de inclusión?	Métodos establecidos a priori	Selección del diseño del estudio	Búsqueda exhaustiva de literatura	Selección del estudio	Extracción de datos	Lista de estudios excluidos	Estudios incluidos	Evaluaciones ROB	Fuentes de financiamiento	Métodos de metaanálisis	ROB considerado en el metaanálisis	ROB en interpretación de resultados	Evaluación de la heterogeneidad	Sesgo de publicación	Conflicto de intereses
Chen 2021		+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

B		SELECCIÓN			COMPARABILIDAD		RESULTADO		Puntaje total (sobre 9)
Estudio	¿Es adecuada la definición del caso?	Representación de los casos	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad de los controles	Determinación del resultado	Mismo método de determinación para casos y controles	Índice sin respuesta	
Múltiples afecciones con DED	Chang 2018	★	★	★	★	★	★	★	7
	Lee 2017	★				★★	★	★	5
	Vehof 2014			★	★	★		★	5
	Vehof 2021			★	★	★	★	★	6
Migraña	Celikbilek 2015	★			★	★	★	★	5
	Ismail 2019		★			★★	★	★	5
	Koktekir 2012				★	★	★	★	4
	Kostev 2020		★			★★	★	★	5
	Paulsen 2014		★	★		★★		★	6
	Sarac 2017		★		★	★	★	★	6
	Shetty 2017				★	★	★	★	5
	Wang 2012		★		★	★★	★	★	6
	Wang 2020			★	★	★★	★	★	7
	Yang 2017		★	★	★	★★	★	★	7
Fibromialgia	Chen 2016		★	★	★	★★	★	★	7
	Erkan Turan 2018				★	★	★	★	5
	Gallar 2009					★	★	★	4
	Klitsch 2019	★			★	★	★	★	6
	Turkylmaz 2013	★		★	★	★	★	★	7
IBS	Asproudis 2016	★	★	★	★	★	★	★	7
	Barton 1999	★	★	★	★	★	★	★	7
	Uçar 2021	★		★		★	★	★	6

Fig. 5. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta AMSTAR 2 (A) y la escala Newcastle-Ottawa (B).

Se identificó que la revisión sistemática de Chen et al. [328] tenía un alto riesgo de sesgo en ocho de los 16 dominios AMSTAR - y se consideró de calidad críticamente baja, lo que indica que el estudio puede no proporcionar un resumen exacto de las pruebas disponibles.

De los 22 estudios observacionales, siete fueron calificados con un total de siete de nueve estrellas [71,300,303,331,345,347,348], utilizando la herramienta Newcastle-Ottawa. La puntuación más baja fue de cuatro de nueve estrellas [306, 329]. El ámbito con mayor riesgo de sesgo fue el de la selección de los participantes, en el que 16 estudios obtuvieron menos de dos estrellas sobre cuatro (Fig. 5). Dieciséis estudios no contaban con una validación independiente de los casos de dolor y 11 estudios no proporcionaron información sobre la estrategia de reclutamiento de participantes.

4.6.6.3.3. Resumen de efectos

4.6.6.3.3.1. Migraña

Quince artículos, entre ellos una revisión sistemática y 14 estudios observacionales, evaluaron la DED en individuos con migraña (Tabla 4). El diagnóstico de migraña fue autoinformado (n = 6), de clasificación de la codificación de enfermedades (n = 4), diagnosticada por un clínico (n = 2), o no clara (n = 2). El análisis de datos agrupados de 11 estudios halló que las probabilidades de DED fueron 1,61 (IC 95%: 1,39-1,87) veces superiores en las personas con migraña en comparación con las personas sin migraña (Fig. 6) [31,67,71,176,297,299, 303,341-343,345]. La heterogeneidad estadística fue sustancial, con un valor I² del 88%. El intervalo de predicción, que proporciona un resumen de la dispersión de los efectos subyacentes en los estudios incluidos en el metaanálisis, osciló entre 0,98 y 2,65, lo que indica que es posible que en futuros estudios no se encuentre ninguna asociación. La certeza GRADE de las pruebas de la asociación entre DED y migraña se consideró muy baja (Tabla S1).

Tres estudios que no informaron de una evaluación dicotómica de la DED no se incluyeron en el metaanálisis. De ellos, tanto Sarac et al. como Koktekir et al. informaron de forma independiente de que las puntuaciones del índice de enfermedad de la superficie ocular, los valores de la prueba de Schirmer, los tiempos de ruptura lagrimal con fluoresceína y la fluoresceína corneal [304] o la tinción verde de lisamina conjuntival [306] eran peores en el grupo de migraña (total n = 79) que en los controles (total n = 88). Por el contrario, Shetty et al. descubrieron que la medida interferométrica Lipiview del grosor de los lípidos era mayor en la migraña, pero no había diferencias en el tiempo de ruptura de la lágrima entre los grupos de migraña (n = 30) y de control (n = 30) [344].

La revisión sistemática de Chen et al. [328] halló, a partir de la agrupación de siete estudios (todos ellos incluidos en el presente informe), que las personas con migraña presentaban una morbilidad significativamente mayor de DED en comparación con los controles (OR 1,55; IC del 95%: 1,32-1,82; p < 0,001). Sin embargo, se identificó que este estudio tenía problemas metodológicos que afectaban potencialmente a la validez de sus hallazgos (Fig. 5).

4.6.6.3.3.2. Fibromialgia

Se incluyeron nueve estudios que evaluaron la DED en personas con fibromialgia en comparación con personas sin fibromialgia (Tabla 4). Fibromialgia

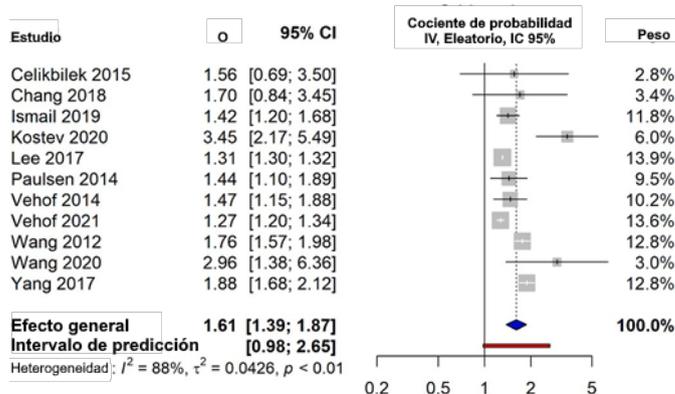


Fig. 6. Diagrama de bosque de comparación de las probabilidades de padecer la enfermedad del ojo seco en la migraña en comparación con las personas sin migraña. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; IV, varianza inversa.

El diagnóstico fue autoinformado (n = 3), diagnosticado según los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1990 (n = 3), según la codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades en la base de datos (n = 2), o no estaba claro (n = 1).

El metaanálisis de seis estudios halló que las probabilidades de padecer DED eran 1,91 (IC 95%: 1,63-2,24) veces superiores en las personas con fibromialgia en comparación con las personas sin la afección (Fig. 7). La heterogeneidad estadística fue sustancial (I² = 84%). La certeza GRADE de la evidencia para la asociación entre DED y fibromialgia se juzgó como muy baja (Tabla S1).

El estudio de Gallar et al. no se incluyó en el metaanálisis porque ninguno de los 18 controles declaró tener síntomas de DED y no se pudo estimar una OR [329]. En este estudio, 18 de las 20 personas del grupo de fibromialgia declararon tener síntomas de DED. Dos estudios no informaron de una evaluación dicotómica de DED. Erkan Turan et al. hallaron que las puntuaciones del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular, el tiempo de ruptura de la lágrima y la graduación del verde de lissamina fueron peores en las personas con fibromialgia (n = 34) en comparación con los controles (n = 42), pero no se notificaron diferencias intergrupales en las puntuaciones de la prueba de Schirmer [301]. Türkyilmaz et al. descubrieron que el grupo con fibromialgia (n = 53) tenía peores puntuaciones en el índice de enfermedad de la superficie ocular y en el tiempo de ruptura lagrimal, así como en las puntuaciones de Schirmer y en la osmolaridad lagrimal en comparación con los controles (n = 53) [347].

4.6.6.3.3.3. Síndrome del intestino irritable

Se incluyeron seis estudios que evaluaron la DED en personas con síndrome del intestino irritable, en comparación con personas sin él (Tabla 4). El diagnóstico del síndrome del intestino irritable fue autoinformado (n = 1), utilizando la Codificación para la Clasificación Internacional de Enfermedades en la base de datos (n = 1), o diagnóstico basado en los criterios ROME III o IV (n = 4).

El metaanálisis de cinco estudios halló que las probabilidades de padecer DED eran 2,16 (IC 95%: 1,65-2,82) veces superiores en las personas con síndrome del intestino irritable en comparación con las que no lo padecían (Fig. 8). La heterogeneidad estadística fue sustancial (I² = 85%); sin embargo, las estimaciones del efecto de los estudios individuales fueron todas en la misma dirección. La certeza GRADE de la evidencia de la asociación entre la DED y el síndrome del intestino irritable se consideró baja (Tabla S1).

Uçar et al. no informaron de la evaluación dicotómica de la DED y no se incluyó en el metaanálisis [349]. Este estudio informó de que las puntuaciones del índice de enfermedad de la superficie ocular eran significativamente más altas (p = 0,008), y el tiempo de ruptura de la lágrima fue significativamente menor, en individuos con síndrome del intestino irritable (n = 29) en comparación con los controles (n = 37).

4.6.6.3.3.4. Dolor de espalda

Tres estudios aportaron datos sobre la DED en personas con dolor de espalda, que se diagnosticó mediante la codificación de la base de datos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (n = 1) o fue autoinformada (n = 2). Análisis de datos agrupados de los tres estudios encontró que las probabilidades de DED eran de 1,60 (IC 95% 1,39-1,83) veces mayor en las personas con dolor de espalda en comparación con las personas sin dolor de espalda (Fig. 9). La heterogeneidad estadística fue sustancial (I² = 63%), pero los efectos de los estudios individuales estaban en la misma dirección. La certeza GRADE de las pruebas de la asociación entre la DED y el dolor de espalda se consideraron muy bajas (Tabla S1).

4.6.6.3.3.5. Otras dolencias

Tres estudios informaron además de una asociación entre la DED y otras afecciones de dolor primario.

Chang et al. [71] descubrieron que las probabilidades de tener síntomas de DED leves o mayores (puntuación >5 del Cuestionario de Ojo Seco de 5 reactivos) eran de 4,63 (IC del 95%: 2,10-10,22) en el dolor muscular, de 2,14 (1,16-3,95) en los dolores de cabeza y de 1,06 (0,33-3,44) en la tendinitis, en comparación con las personas que no informaban de estas afecciones dolorosas.

Utilizando registros de una población de veteranos de EE.UU. [297], Lee et al. descubrieron que las probabilidades de padecer disfunción de la película lagrimal (mediante la codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades-9) eran de 1,61 (1,58-1,63) en el dolor de cabeza tensional, de 1,82 (1,81-1,83) en la disfunción de la articulación temporomandibular, de 1,75 (1,74-1,76) en dolor abdominal, 1,57 (1,54-1,60) en dolor pélvico, 1,95 (1,77-2,15) en el síndrome de dolor central, y 1,57 (1,56-1,58) en el dolor crónico o síndrome de dolor crónico (según la definición de la historia clínica).

Del estudio Twins UK [299] también se reporta que la

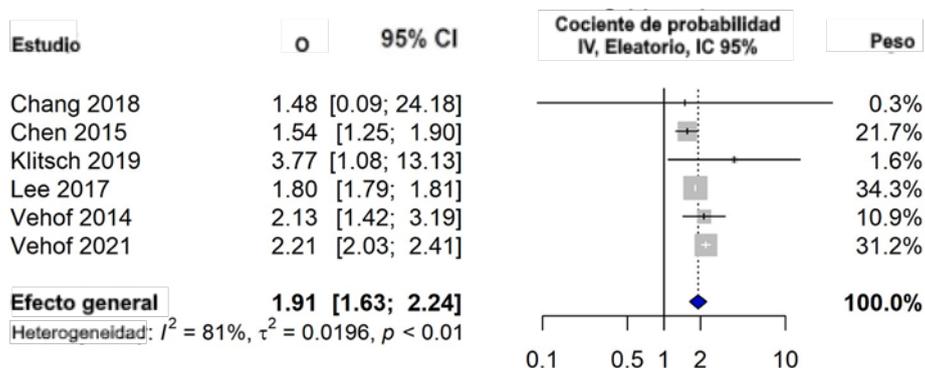


Fig. 7. Diagrama de bosque de comparación de probabilidades de enfermedad ocular seca en fibromialgia en comparación con los que no padecen fibromialgia. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; IV, varianza inversa.

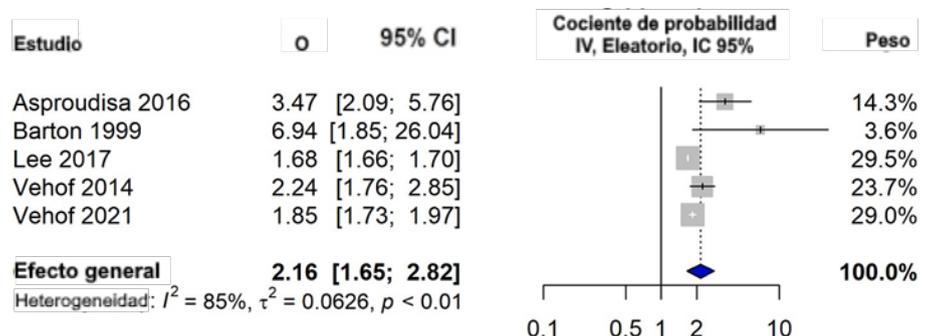


Fig. 8. Diagrama de bosque de comparación de las probabilidades de padecer la enfermedad del ojo seco en el síndrome del intestino irritable en comparación con las personas sin síndrome del intestino irritable. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; IV, varianza inversa.

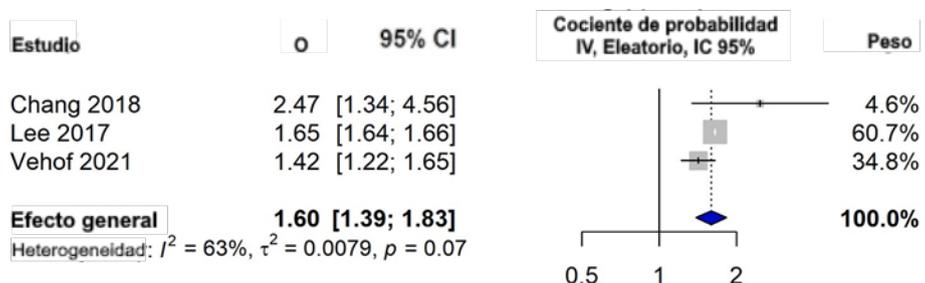


Fig. 9. Diagrama de bosque de comparación de probabilidades de padecer enfermedad del ojo seco en personas con dolor de espalda en comparación con personas sin dolor de espalda. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; IV, varianza inversa.

asociación entre los diagnósticos autoinformados de DED y el dolor pélvico es de 1.86 (1.41-2.46).

4.6.6.3.4. *Sesgo de publicación.* La fig. 10 muestra un gráfico de embudo que evalúa el posible sesgo de publicación de los estudios que evalúan la asociación entre DED y migraña. El gráfico en embudo reveló una relativa escasez de sólo estudios pequeños que informan de asociaciones más débiles entre DED y migraña, lo que indica un potencial sesgo de publicación [350].

4.6.6.3.5. *Análisis de sensibilidad.* La tabla 5 muestra los resultados de un análisis de sensibilidad en el que se excluyeron los estudios que no evaluaron la DED mediante valoraciones clínicas de síntomas o signos (es decir, en los que la DED fue autoinformada o determinada retrospectivamente a partir de la codificación de la enfermedad), tal y como se describe en el estudio.

En el análisis de sensibilidad para la migraña, la heterogeneidad global se redujo del 88% al 36%, y para la fibromialgia, la heterogeneidad global se redujo del 81% al 0%. Estos resultados sugieren que el método utilizado para diagnosticar la DED puede ser un factor que contribuya a la variabilidad entre estudios para estas afecciones. Para el síndrome del intestino irritable, el análisis de sensibilidad no redujo significativamente la heterogeneidad estadística

($I^2 = 79\%$).

Debido al número insuficiente de estudios, no se pudo realizar un análisis de sensibilidad en la síntesis para el dolor de espalda, con el fin de evaluar el efecto de excluir los estudios basados en criterios diagnósticos de DED.

4.6.6.4. *Discusión.* Esta revisión sistemática incluyó 23 estudios que evaluaban la asociación entre la DED y los trastornos de dolor primario crónico. Se realizaron metaanálisis para cuatro afecciones dolorosas y se halló una asociación positiva entre la DED y cada una de las siguientes: migraña, fibromialgia, síndrome del intestino irritable y dolor de espalda.

Los estudios observacionales tenían varios diseños diferentes: 18 eran estudios transversales prospectivos y cinco eran revisiones retrospectivas de historiales médicos existentes. La mayoría de los estudios, excepto tres, comprendían una población mixta; los estudios incluían datos de entre 38 y 3.265.894 personas. Las diferencias en el diseño de los estudios y en las poblaciones probablemente contribuyeron a la heterogeneidad de las estimaciones de los efectos. La certeza GRADE de las pruebas para la asociación entre DED y cada una de las migrañas, fibromialgia y dolor de espalda se juzgó como

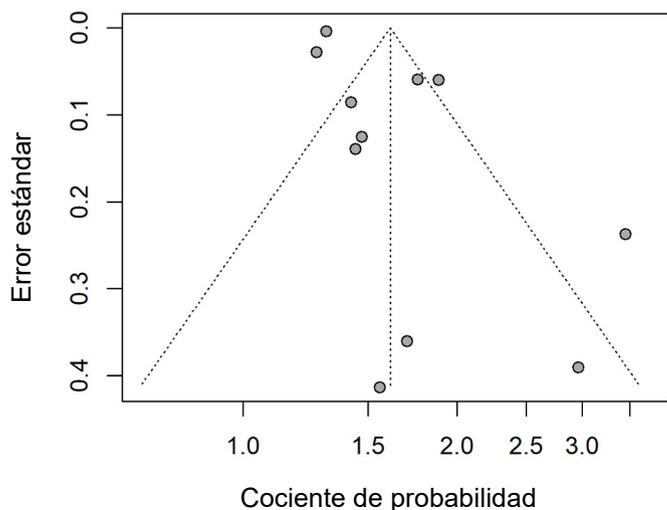


Fig. 10. Gráfico de embudo de los estudios que evalúan la asociación entre la enfermedad del ojo seco y la migraña.

may baja, y entre la DED y el síndrome del intestino irritable se consideró baja (Tabla S1). La certeza baja indica que la confianza en la estimación del efecto es limitada y que el efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Las cuatro estimaciones se degradaron en cuanto al riesgo de sesgo, ya que la mayoría de los estudios obtuvieron una puntuación de cinco o seis estrellas sobre nueve, lo que indica un nivel de sesgo general de moderado a alto en estos estudios.

Ningún estudio obtuvo una puntuación superior a siete sobre nueve en la herramienta Newcastle-Ottawa. Los puntos débiles metodológicos clave estuvieron en la selección de los participantes, en particular la información inadecuada proporcionada sobre la definición de caso y los métodos de muestreo de los participantes. El posible sesgo de selección cuestiona la generalización y aplicabilidad de los hallazgos de estos estudios. Para minimizar el riesgo de sesgo en los diseños de estudios futuros, los estudios

Tabla 5
Análisis de sensibilidad que excluye los estudios que no evaluaron la enfermedad del ojo seco (EOS) mediante valoraciones clínicas de síntomas o signos.

Análisis	Efecto del tratamiento (Intervalo de confianza del 95%)	P	Número de estudios incluidos en la síntesis	Estudios excluidos
Migraña				
Análisis principal	1.61 (1.39-1.87)	88%	11	-
Análisis de sensibilidad mediante criterios de diagnóstico de la enfermedad del ojo seco	1.42 (1.17-1.72)	36%	5	Ismail et al., 2019 [176]; Kostev et al., 020 [342]; Lee et al., 2017 [297]; Vehof et al., 2014 [299]; Wang et al., 2012 [67]; Yang et al., 2017 [303].
Fibromialgia				
Análisis principal	1.91 (1.63-2.24)	81%	6	-
Análisis de sensibilidad mediante criterios de diagnóstico de la enfermedad del ojo seco	2.21 (2.03-2.41)	0%	3	Chen et al., 2016 [300]; Lee et al., 2017 [297]; Vehof et al., 2014 [299].
Síndrome del intestino irritable				
Análisis principal	2.16 (1.65-2.82)	85%	5	-
Análisis de sensibilidad mediante criterios de diagnóstico de la enfermedad del ojo seco	2.89	79%	3	Lee et al., 2017 [297]; Vehof et al., 2014 [15, 299].

deben definir claramente los criterios y métodos utilizados para diagnosticar la(s) afección(es) dolorosa(s) y la DED, a fin de lograr una mayor certeza en la comprensión de la asociación entre estas afecciones.

Las diferencias en los criterios utilizados para definir la(s) afección(es) dolorosa(s) y para evaluar la DED también es un factor potencial que contribuye a la heterogeneidad observada entre los estudios. Sólo nueve estudios incluidos diagnosticaron las afecciones dolorosas mediante criterios de diagnóstico clínico, y los restantes lo hicieron a partir de autoinformes, de la codificación de enfermedades en bases de datos o no estaban claros con respecto a cómo se había clasificado el estado de la enfermedad.

Once estudios incluyeron evaluaciones tanto de los signos como de los síntomas de DED. Sin embargo, sólo tres de los 15 estudios que clasificaron la DED dicotómicamente utilizaron criterios que consideraban tanto los síntomas como los signos de la DED [341,345,346]. Uno de los tres estudios [345] utilizó los criterios TFOS DEWS II, que se publicaron en 2017 y proporcionaron una batería recomendada de pruebas para diagnosticar la DED, incluidas las evaluaciones de síntomas y signos [345]. Investigaciones anteriores han demostrado que existe una discordancia considerable entre los signos y los síntomas de la DED, sobre todo entre las personas con síndrome de dolor crónico [13,351]. Dado que un número insuficiente de estudios utilizó criterios diagnósticos de DED compuestos, no fue posible elaborar un efecto resumen que incluyera únicamente estudios que adoptaran esta definición.

4.6.6.4.1. Implicaciones para la práctica clínica y la investigación futura. En los estudios observacionales que evaluaron los DED en las afecciones de dolor primario, se identificaron asociaciones entre los DED y cada una de las afecciones de migraña, fibromialgia, síndrome del intestino irritable y dolor de espalda. Sin embargo, la certeza de la evidencia para la asociación entre DED y cada afección de dolor se juzgó como baja o muy baja, lo que indica que el efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente de la estimación. La heterogeneidad sustancial observada entre los estudios también pone en entredicho la capacidad de determinar con certeza la fuerza de esta asociación con precisión. No obstante, la asociación positiva mostrada entre la DED y la migraña, la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable y el dolor de espalda indica que los pacientes con estas afecciones deberían someterse a un cribado cuidadoso para detectar la DED.

Esta revisión demuestra la necesidad de una mayor coherencia en el diseño de los estudios y las definiciones diagnósticas entre los estudios observacionales que evalúan los DED en los trastornos dolorosos, para mejorar el rigor metodológico y reducir los sesgos. La adopción de un sistema de clasificación básico (como la clasificación del dolor crónico de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor [334]) y la definición clara de los criterios clínicos utilizados para diagnosticar las condiciones de dolor pueden reducir el sesgo de selección y mejorar la generalización de los resultados del estudio.

Entre las áreas clave para la investigación futura se incluye la investigación de los efectos de la medicación utilizada para las afecciones dolorosas como posible factor contribuyente de los síntomas y signos de DED. Sólo seis de los 23 estudios incluidos en la presente revisión aportaron datos sobre la medicación concomitante. Tampoco está claro en la actualidad si la gravedad de los trastornos dolorosos influye en la probabilidad de padecer DED o en su gravedad.

Para mejorar la coherencia, el diagnóstico de la DED debe realizarse utilizando los criterios de diagnóstico de las mejores prácticas, que comprenden tanto la evaluación de los síntomas como de los signos de la DED, como los recomendados en el informe TFOS DEWS II [10]. Las cohortes de estudio también deberían diferenciarse por subtipos de DED (es decir, DED por deficiencia acuosa frente a DED por evaporación). Estas prácticas pueden reducir la posible heterogeneidad clínica entre los estudios y permitir una mayor confianza en la estimación de la asociación entre la DED y las afecciones de dolor crónico.

5. Factores psicosociales

5.1. Consumo de tabaco

Según el informe mundial de la Organización Mundial de la Salud sobre las tendencias en la prevalencia del consumo de tabaco 2000-2025, tercera edición (Fig. 11) [352], el número de personas que consumen tabaco en el mundo está disminuyendo. En 2000, la mitad de los hombres de 15 años o más eran consumidores de tabaco, y se prevé que en 2025 lo sean el 35,1%. En 2000, el 16,7% de las mujeres de 15 años o más eran consumidoras de tabaco, descendiendo a un valor proyectado del 6,7% en 2025.

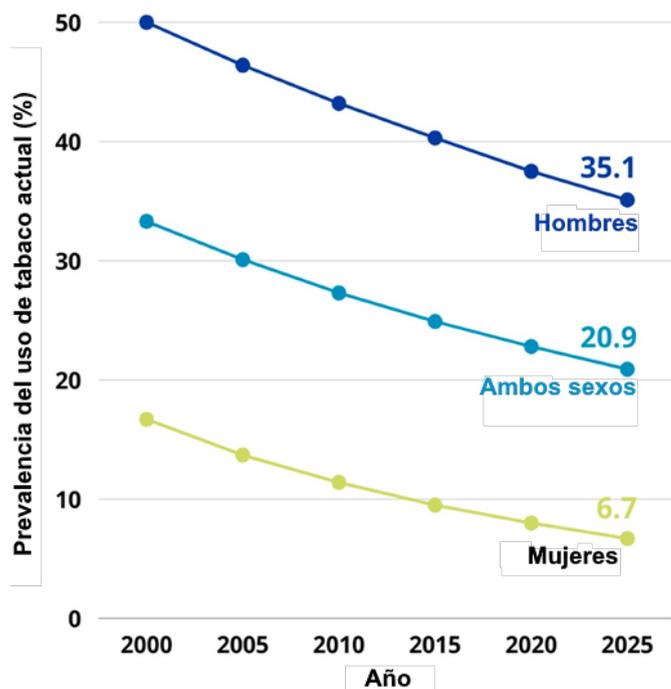


Fig. 11. Tendencias mundiales de la prevalencia del consumo de tabaco por sexo, adaptado del Informe mundial de la Organización Mundial de la Salud sobre las tendencias de la prevalencia del consumo de tabaco 2000-2025, tercera edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

5.1.1. ¿Qué es el consumo de tabaco?

El consumo de tabaco describe el uso exclusivo de productos de tabaco fumado, el uso exclusivo de productos de tabaco sin humo o el uso de ambos. A menudo se hace referencia al consumo de tabaco como una epidemia mundial, y aunque el consumo de tabaco está disminuyendo en los países desarrollados, la prevalencia del consumo de tabaco continúa creciendo en los países de ingresos bajos y medios. En la actualidad, hay más de 1.300 millones de consumidores de tabaco en todo el mundo mayores de 15 años [353].

5.1.1.1. Impacto del consumo de tabaco. Los riesgos para la salud derivados del consumo de tabaco y los costes económicos para las familias y las comunidades siguen aumentando. El gasto familiar en tabaco puede suponer una desviación de las necesidades básicas como la alimentación y la vivienda, y los costes sanitarios individuales y sociales repercuten en la economía general, incluidas las pérdidas de capital humano por morbilidad y mortalidad [354]. Puede que la prevalencia mundial esté disminuyendo, pero se espera que la morbilidad y la mortalidad aumenten, ya que las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco pueden tardar años en detectarse [355]. El consumo de tabaco, una importante amenaza para la salud, provoca más de 8 millones de muertes al año, 7 millones debidas al consumo primario y 1,2 millones a la exposición pasiva al humo [356].

Para combatir el consumo de tabaco en todo el mundo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza un seguimiento de la aplicación de las seis estrategias MPOWER para reducir el consumo de tabaco: 1) Vigilar el consumo de tabaco y la eficacia de las medidas preventivas; 2) Proteger a las personas del humo de tabaco;

3) Ofrecer ayuda para dejar de consumir tabaco; 4) Advertir sobre los peligros del tabaco; 5) Hacer cumplir las prohibiciones sobre publicidad, promoción y patrocinio del tabaco; y 6) Aumentar los impuestos sobre el tabaco [357,358]. Las medidas MPOWER han ayudado a los países a progresar. En la actualidad, 5.300 millones de personas de 115 países están protegidas de los efectos del consumo de tabaco por al menos una estrategia MPOWER, y el número de países con políticas de abandono del tabaco basadas en las mejores prácticas se ha duplicado con creces [359].

5.1.1.2. Ingredientes del tabaco. Según la American Lung Association, hay más de 600 ingredientes en los cigarrillos o en el humo del tabaco, entre ellos nicotina, acetona, benceno, formaldehído, cadmio, acético

ácido, monóxido de carbono, alquitrán y amoníaco. En 2012, la Administración de Alimentos y Medicamentos estableció una lista de 93 constituyentes potencialmente nocivos en los productos del tabaco y el humo del tabaco (la lista HPHC), tal y como exige la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (la Ley FD&C) [360,361]. La lista clasificaba los constituyentes como carcinógenos (CA), tóxicos respiratorios (RT), tóxicos cardiovasculares (CT), tóxicos para la reproducción o el desarrollo (RDT), adictivos (AD) o una combinación. De los 93, sólo 20 disponen de métodos de medición bien documentados y establecidos [360]. Muchos países no disponen de ninguna orientación relativa a la composición de los cigarrillos y, gracias a la estrategia MPOWER de la OMS, esta situación está mejorando [357,358]. Hace tiempo que se sabe que los ingredientes de los cigarrillos son tóxicos y presentan un alto riesgo cancerígeno para los seres humanos, incluso a través de la exposición pasiva al humo [362-364].

5.1.2. Tabaco y enfermedades de la superficie ocular

5.1.2.1. Tabaco y DED. La relación entre el tabaco, la exposición al tabaquismo (pasivo y activo) y la DED ha sido contradictoria, con algunos estudios que muestran una asociación positiva, otros que muestran una asociación negativa y otros que no muestran ninguna asociación. Se han utilizado diferentes diseños de estudio para explorar los impactos del tabaquismo, algunos diseñados específicamente para evaluar el tabaquismo, mientras que otros incluyen el tabaquismo como factor de riesgo modificable en una evaluación más amplia de la prevalencia de la DED. Una posible razón de los diferentes hallazgos podría ser el proceso por el que se recogen y comunican los datos. Los datos sobre el tabaquismo actual o los antecedentes de tabaquismo suelen recogerse mediante encuestas o entrevistas como parte de una batería más amplia de preguntas sobre salud sistémica en asociación con un examen clínico. Dichos estudios no suelen estar diseñados para explorar esta asociación por sí solos y, dado su diseño, algunos estudios pueden tener una potencia insuficiente para encontrar una asociación. En esta sección se analizan los estudios que exploran la asociación, así como el impacto potencial sobre los parámetros de la superficie ocular.

Un metaanálisis de 2016 sobre la prevalencia de la DED y el tabaquismo identificó 10 estudios relevantes (ocho transversales y dos de cohortes; principalmente de Asia), y no halló ninguna asociación significativa entre el tabaquismo y la DED cuando se ajustó por edad y sexo [365]. Sin embargo, este estudio tiene limitaciones metodológicas [16]. Cuando se consideraron los resultados de sólo tres estudios que utilizaron un diseño de estudio de población general, se observó una asociación significativa (OR 1,50; IC del 95%: 1,08-2,09). Los autores citaron varias razones para esta inconsistencia, incluido el mayor tamaño de la muestra en la cohorte y la naturaleza basada en la población de los estudios. Los autores también especularon con que las variaciones en la definición de DED (algunas basadas en los síntomas sin pruebas clínicas de la superficie ocular) podrían haber influido en los resultados. De los 10 estudios incluidos en este metaanálisis, así como de otros que se comentan a continuación, se utilizan el tabaquismo actual, el tabaquismo anterior, cualquier antecedente de tabaquismo (alguna vez) y la gravedad del tabaquismo basada en los cigarrillos diarios para describir el estado de tabaquismo. Los datos de tabaquismo autoinformados pueden conducir además a la imposibilidad de encontrar asociaciones, debido a la inexactitud de los informes, pero también debido al menor número de fumadores en estas cohortes, lo que reduce la potencia para encontrar una asociación, aunque los estudios sean relativamente grandes. Así pues, este metaanálisis proporcionó resultados no concluyentes sobre la relación entre ambas entidades.

Las relaciones entre la gravedad de los síntomas y signos de la DED se han examinado anteriormente en relación con factores sistémicos [366]. En este ensayo clínico controlado, aleatorizado, que investigó el uso de suplementos orales de omega-3 como tratamiento para la DED, el tabaquismo diario actual no se asoció con los síntomas de DED ni con la gravedad de los signos, posiblemente debido a la escasa potencia debido al reducido número de fumadores actuales ($n = 26$) en comparación con el número total de sujetos ($n = 535$). Sin embargo, los antecedentes de haber fumado "alguna vez" se asociaron con signos más graves, discutidos más abajo.

La presente revisión identificó ocho trabajos que mostraban una asociación positiva entre el tabaquismo y la DED [365,367-373], y dos que no informaban de ninguna asociación [365,374], incluidos tres que se incluyeron en el metaanálisis de 2016 [365]. Además de la prevalencia de estudios transversales

de DED mencionados anteriormente, otros seis estudios en diversos países tampoco encontraron asociaciones significativas entre DED y tabaquismo [368,375-378], o posiblemente una asociación leve en los casos crónicos o de fumadores severos [379,380]. Por último, un estudio transversal de cohortes basado en la población de los Países Bajos ($n = 79.866$) descubrió que los individuos definidos como afectados por DED (por la presencia tanto de sequedad como de irritación "constantemente" o "a menudo", y/o un informe de un diagnóstico previo de ojo seco) tenían menos fumadores actuales (12,6%) en comparación con los individuos definidos como no afectados por DED (16,1%), $p < 0,001$ [31]. Resulta interesante, fumar se asoció a un riesgo claramente menor de ojo seco en comparación con no haber fumado nunca (OR ajustado: 0,87; IC del 95%: 0,80-0,94), pero haber fumado alguna vez (pero haberlo dejado) se asoció a un riesgo claramente mayor (OR ajustado: 1,09; IC del 95%: 1,03-1,15). En resumen, los antecedentes de tabaquismo, incluido el tabaquismo actual, pueden tener una asociación débil con la DED, pero los datos de alta calidad existentes en la actualidad no son concluyentes.

5.1.2.1.1. Tabaco y signos de la superficie ocular. Algunos estudios examinaron el tabaquismo en relación con los signos de DED. En algunos de estos estudios se utilizó el hábito de fumar para reclutar y categorizar a los participantes, y se realizaron pruebas de DED en cada grupo, evaluando las diferencias en los hallazgos clínicos entre los grupos para comprender el impacto del tabaquismo en la superficie ocular [373,381-388]. En otros, los participantes con antecedentes de tabaquismo y otros factores asociados se sometieron a pruebas de DED y se realizó un análisis por subcategorías para ver si había diferencias entre los grupos de fumadores [389-394]. En un estudio transversal de 88 trabajadores de oficina en Japón, los fumadores presentaban una menor producción de lágrimas, densidad de células caliciformes y concentración de mucina lagrimal SAC en comparación con los no fumadores. Este estudio fue uno de los primeros en mostrar diferencias en los marcadores de la superficie ocular en los fumadores [389]. En un estudio realizado en 2009 con 250 pacientes de una clínica oftalmológica de Arabia Saudí seleccionados al azar, 44 fumadores tenían todos DED según un diagnóstico de síntomas y signos clínicos. De las pruebas clínicas, una disminución del tiempo de ruptura lagrimal fue la que más se asoció con el tabaquismo [390].

Cuatro estudios examinaron la asociación entre DED y tabaquismo en estudiantes universitarios, dos que reclutaron específicamente a estudiantes fumadores y dos que evaluaron la prevalencia de DED en la muestra. En un estudio conducido en la Universidad Rey Saud, Arabia Saudí [381], se evaluó clínicamente a 30 fumadores varones sanos y a no fumadores emparejados por edad. De nuevo, se observó un menor tiempo de ruptura de la lágrima en los fumadores frente a los no fumadores, junto con patrones más anormales de fermentos lagrimales y puntuaciones más altas de los síntomas mediante el cuestionario de McMonnies.

Numerosos estudios hablan de fumar en pipa de agua, que utiliza tabaco combustible de narguile (también conocido como tabaco de pipa de agua, maassel, shisha, narguile o argileh). El humo de la hookah (pipa de agua) expone al fumador y a los que están cerca a la nicotina y a muchos de los mismos productos químicos tóxicos que hay en el humo de los cigarrillos, que pueden tener un impacto en la superficie ocular [395,396]. En muchos países, como en la región mediterránea oriental, fumar con pipa de agua suele ser el método preferido, ya que muchos creen (erróneamente) que tiene un riesgo reducido porque los compuestos del tabaco pasan a través del agua. También es una actividad social, en la que es habitual compartir entre familiares y amigos. Actualmente se están desarrollando intervenciones para dejar de fumar en pipa de agua [397]. Un estudio realizado en estudiantes universitarios de Jordania evaluó los efectos de fumar pipa de agua de tabaco sobre la DED (fumadores de pipa de agua de tabaco $n = 33$; no fumadores $n = 31$). En este estudio, los fumadores tenían puntuaciones más altas de osmolaridad y tinción corneal con fluoresceína y valores más bajos de tiempo de ruptura lagrimal que los no fumadores. Curiosamente, no se observaron diferencias en los síntomas (índice de enfermedad de la superficie ocular) entre los grupos, lo que sugiere que la DED en los fumadores se asocia más con los signos que con los síntomas [387].

Los otros dos estudios en poblaciones de edad universitaria utilizaron un diseño de estudio prospectivo no intervencionista. Un estudio realizado en Malasia evaluó 59 participantes, de los que 27 eran fumadores y 32 no fumadores [391]. Comparando los grupos, los fumadores tenían un tiempo de ruptura lagrimal más corto, una mayor tinción corneal nasal y temporal con fluoresceína y una menor densidad de células caliciformes. Las puntuaciones de los síntomas también fueron más altas (índice de McMonnies y de enfermedad de la superficie ocular) en el grupo de fumadores frente al de no fumadores [391]. Por último, en un estudio universitario realizado en Brasil,

485 estudiantes universitarios y 491 estudiantes de medicina voluntarios rellenaron cuestionarios en clase, y otros 1182 estudiantes rellenaron cuestionarios en línea, para dar un total de 2158 participantes. Se invitó a los participantes con síntomas de DED a participar en un examen ocular y 54 completaron las pruebas de DED. No se informó de cuántos de los 54 eran fumadores, y sólo el 5,6% de toda la muestra fumaba. Sin embargo, en el análisis multivariante, el aumento de las puntuaciones del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular se asoció al tabaquismo, entre otros factores. Se realizó el tiempo de ruptura lagrimal en los sujetos que solicitaron examen, pero los resultados no se diferenciaron según el hábito de fumar [394]. En resumen, en poblaciones universitarias, se ha observado que los signos generales de la DED son más pronunciados en los fumadores, incluidos los usuarios de pipa de agua, que en los no fumadores. Resulta interesante que los síntomas aumenten o no en los fumadores, quizá debido a la menor edad de los participantes, a un mejor estado de salud general y a unos mecanismos de defensa lagrimal más sólidos, lo que hace que este tema merezca una evaluación más exhaustiva en los fumadores de más edad.

Otros estudios que compararon a fumadores con no fumadores demostraron resultados coherentes con los de los estudios universitarios. En un estudio clínico realizado en la India con 50 fumadores y 50 no fumadores, el tiempo de ruptura de la lágrima y la sensibilidad corneal fueron significativamente inferiores en el grupo de fumadores frente al de no fumadores [373]. Curiosamente, la producción de lágrimas (prueba de Schirmer con anestesia) fue normal en ambos grupos con una humectación de ~20 mm por 5 min. Los autores especulan con la posibilidad de que la peroxidación lipídica secundaria a los componentes químicos tóxicos del humo afecte a la estabilidad de la película lagrimal más que a la producción, y que también pueda producirse como resultado una toxicidad nerviosa con reducción de la densidad de células caliciformes. También se informó de hallazgos similares en 50 fumadores empedemidos comparados con 50 no fumadores en Turquía. Se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (aumento), el tiempo de ruptura lagrimal (reducción) y la densidad de células caliciformes (reducción). No se hallaron diferencias en la tinción corneal con fluoresceína ni en la producción de lágrimas (Schirmer) [382]. De forma similar, de nuevo, en 25 fumadores sanos y 20 no fumadores (20-45 años) en Japón, se mostró un tiempo de ruptura lagrimal, una densidad de células caliciformes y una extensión lagrimal reducidos en los fumadores, pero no todos los fumadores (80%) tenían síntomas [383]. Sin embargo, en algunos estudios se han encontrado puntuaciones más altas de los síntomas en los fumadores. En un estudio turco, las puntuaciones más altas de los síntomas, la disminución del tiempo de ruptura de la lágrima y de la concentración de lisozima lagrimal, la mayor producción de lágrima y la similitud de la densidad celular de los glóbulos y la tinción conjuntival con rosa de bengala se observaron en los grupos de fumadores ($n = 44$) frente a los de no fumadores ($n = 37$) [384].

En los últimos años, ha habido preocupación por la edad de inicio de cualquier consumo de tabaco, incluido el uso de cigarrillos electrónicos (vaping). En general, los chicos empiezan a fumar antes que las chicas, y los blancos no hispanos antes que otros jóvenes [398]. La mayoría de los jóvenes susceptibles de iniciarse lo hacen antes de los 18 años, incluido el uso de cigarrillos electrónicos [399]. En una comparación de 21 vapeadores y 21 no fumadores sanos, los vapeadores experimentaron mayores síntomas de DED (medidos con el Índice de Disfunción de la Superficie Ocular), una reducción del tiempo de ruptura de la lágrima, un aumento de la tinción de la córnea y una disminución de la altura del menisco lagrimal en comparación con los no vapeadores. En consonancia con otros estudios, la producción de lágrimas (puntuación de la prueba de Schirmer) no fue inferior en los fumadores [385]. En comparación con las cohortes de estudiantes universitarios, las puntuaciones de los síntomas fueron más altas en el grupo de fumadores, lo que quizá indique que fumar tiene efectos negativos tanto en los síntomas como en los signos de la DED. También se ha estudiado la exposición pasiva al humo en niños y adultos. Cada vez hay más pruebas que demuestran efectos deletéreos similares en la película lagrimal, incluso con una sola exposición. En una serie de estudios, los no fumadores expuestos al humo en un entorno de cámara mostraron un aumento de las citocinas inflamatorias de la lágrima, de los productos de peroxidación lipídica de la lágrima y una disminución de la función de la mucina [400]. De forma similar, los usuarios de lentes de contacto en la cámara de humo demostraron un aumento de la inestabilidad de la película lagrimal y daños en la capa epitelial de la superficie ocular [401]. En un estudio clínico prospectivo, se examinó a 112 niños que presentaban síntomas de molestias oculares para determinar si padecían DED según una escala de gravedad modificada que incluía síntomas (molestias y visuales), tiempo de ruptura de la lágrima, prueba de Schirmer I y tinción corneal con fluoresceína. De los 112 niños, 80 (71%) resultaron positivos para un diagnóstico de DED basado en la escala de gravedad, y 76 experimentaron tabaquismo pasivo. El número de cigarrillos fumados a los que se expuso a los niños

al día y la duración de la exposición al tabaquismo pasivo fueron significativamente mayores en los niños diagnosticados de DED ($17,70 \pm 14,19$ y $10,00 \pm 3,77$ h, respectivamente) en comparación con los que no padecían DED ($0,65 \pm 2,55$ y $0,70 \pm 2,38$ h, respectivamente), $p < 0,0001$ para ambos. No se presentaron datos clínicos específicos, aunque la discusión sugiere un menor tiempo de ruptura de la lágrima y un aumento de la tinción en las personas expuestas al humo pasivo, lo que concuerda con otros estudios. Los análisis multivariantes mostraron que uno de los determinantes más importantes de un diagnóstico positivo de DED era el número de cigarrillos/día de exposición [392].

5.1.2.2. Tabaco y otras enfermedades de la superficie ocular. Aunque la mayor parte de la bibliografía se ha centrado en los síntomas de sequedad e irritación ocular y el hábito tabáquico relacionados específicamente con la DED, existen otras afecciones de la superficie ocular vinculadas a menudo con el tabaquismo crónico, actual o pasado. Una revisión sistemática de 2007 evaluó la relación entre la enfermedad ocular tiroidea y el tabaquismo [402]. Los autores informaron de una asociación positiva entre el tabaquismo y la enfermedad ocular tiroidea a partir de cuatro estudios de casos y controles, en la enfermedad de Graves con y sin oftalmopatía, y en siete estudios de casos y controles en los que el control no tenía enfermedad tiroidea. La OR osciló entre 1,2 y 20,2. Otros estudios incluidos en la revisión abordaron los resultados de los pacientes en fumadores frente a no fumadores, con resultados más positivos en los grupos de no fumadores. Los autores conjeturaron que, aunque la calidad y el tamaño de los estudios eran variables, la asociación entre el tabaquismo y la enfermedad ocular tiroidea era fuerte [402].

La asociación entre el tabaquismo y el desarrollo de pterigión no está clara. Una revisión sistemática de 2014 que incluyó 24 estudios (20 transversales, dos de casos y controles y dos poblacionales, con más de 95.000 participantes), descubrió que el consumo de cigarrillos se asociaba a un menor riesgo de pterigión, especialmente en los fumadores actuales [403]. De forma similar, en el estudio Epidemiología de las enfermedades oculares de Singapur, que es un estudio de cohortes basado en la población de los 3 principales grupos étnicos de Singapur: malayos, indios y chinos, el hábito tabáquico actual se asoció a un menor riesgo de desarrollar pterigión (OR 0,41; IC del 95%: 0,16-0,87) [404]. En varios estudios poblacionales de gran tamaño se comunicaron resultados similares [405-410].

Otros estudios no hallaron ninguna relación entre el pterigión y el tabaquismo. Los estudios Barbados Eye [411] y Yunnan Minority Eye Study [412] no observaron asociaciones significativas entre los fumadores previos y la incidencia de pterigión. Sin embargo, un estudio halló una relación positiva entre el tabaquismo y el pterigión. En un estudio prospectivo basado en la población que examinó a 5057 personas mayores de 50 años elegidas al azar en el sur de Harbin, provincia de Heilongjiang (China), la prevalencia del pterigión fue significativamente mayor (OR 1,90; IC 95%: 1,51-2,35) entre los fumadores ($p = 0,001$) [413].

El humo en sí mismo puede ser un alérgeno y afectar a la superficie ocular. A continuación, se describen los estudios que examinaron la relación entre la alergia ocular y el tabaquismo.

La rinoconjuntivitis alérgica se define como una reacción inmunitaria mediada por IgE tras la exposición a un alérgeno que provoca estornudos o goteo o congestión nasal sin resfriado ni gripe, acompañada de picor y lagrimeo en los ojos [414]. Entre los alérgenos que suelen desencadenar una respuesta de la superficie ocular se encuentran el polen, la caspa de los animales domésticos y los contaminantes ambientales [415]. El humo en sí se considera más un irritante que un alérgeno, y los individuos con afecciones alérgicas suelen tener una mayor sensibilidad de las vías respiratorias y la superficie ocular [416].

Las pruebas clínicas apoyan un aumento en los últimos años de las tasas de enfermedades alérgicas [417]. Está menos claro si existe un aumento comparable en la conjuntivitis alérgica y la rinoconjuntivitis, y las pruebas que informan de la asociación del tabaquismo con la alergia ocular son mínimas. Un estudio examinó las asociaciones entre el tabaquismo y la rinoconjuntivitis alérgica mediante el análisis del conjunto de datos del Estudio Internacional del Asma y las Alergias en la Infancia. Los autores concluyeron que, aunque las tasas de tabaquismo disminuyeron un 2% entre los puntos temporales de los datos de la fase I y la fase III, no hubo correlación entre el cambio en el tabaquismo

uso y el cambio en la rinoconjuntivitis alérgica en el grupo de 6-7 o 13-14 años ($p = 0,23$ y $0,62$, respectivamente) [418]. El mismo equipo de investigación exploró los marcadores de la enfermedad alérgica en una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con alergia-asma ($n = 1037$) tratados en el Hospital Universitario de Brooklyn (2016-2019). Aunque la rinoconjuntivitis alérgica fue el subgrupo más común ($n = 580$), los autores no encontraron asociaciones entre el hábito de fumar, con niveles de IgE, resultados de pruebas de punción cutánea o recuentos de eosinófilos [419].

También se ha examinado el tabaquismo en relación con el chalazión. En un estudio realizado entre 2010 y 2015 en el que se examinó esta cuestión en una población de veteranos de EE.UU. ($n = 3.453.944$, 20.8720 de los cuales tenían chalazión), tabaquismo, blefaritis, conjuntivitis y antecedentes de alergia fueron asociados con el chalazión tanto en el análisis univariantes como en los multivariantes [420]. Es necesario seguir examinando cómo influyen estos factores en el chalazión.

Las exposiciones ambientales alérgicas e irritantes, tanto en interiores como en exteriores, también se han examinado en relación con la DED [285], siendo la exposición al tabaco en interiores un factor que se ha estudiado [421,422]. En un estudio, los individuos con DED (síntomas y/o signos) se sometieron a una cuantificación de IgE a partir de tiras de Schirmer ($n = 75$) [423]. Los individuos que declararon haber estado expuestos al humo del tabaco en interiores tenían más probabilidades de tener IgE elevadas que los no expuestos al humo (OR 38,6, $p = 0,008$). Si los componentes del humo desencadenan la respuesta IgE directamente o aumentan un sistema inmunológico ya cebado no está claro y justifica la realización de más estudios para determinar el impacto alérgico o irritativo del humo del tabaco en la superficie ocular.

5.1.2.3. El tabaquismo y la córnea. Algunos estudios han examinado el impacto del tabaco en el espesor corneal central (ECC) y las características endoteliales de la córnea (densidad de células endoteliales, variabilidad de células endoteliales, promedio del tamaño de las células endoteliales y hexagonalidad de las células endoteliales) [424]. En un metaanálisis de 17 estudios elegibles, se incluyeron en el análisis un total de 2077 fumadores y 6429 no fumadores. En comparación con los no fumadores, los fumadores tenían un mayor CCT (diferencia media de $3,3 \mu\text{m}$, IC 95% $+0,9$ a $+5,7 \mu\text{m}$, $p = 0,007$) y una menor densidad de células endoteliales (diferencia media de 140 células/mm^2 , IC 95% 30 a 250 células/mm^2 , $p = 0,01$). Otras medidas endoteliales de la córnea, como la hexagonalidad o el tamaño medio de las células endoteliales, no difirieron significativamente según el hábito de fumar. La conclusión general fue que, aunque el tabaquismo puede influir en la función de las células endoteliales, no se observaron diferencias clínicas como un mayor riesgo de cirugía (por ejemplo, queratoplastia endotelial) en los fumadores.

5.1.3. Mecanismos

Los efectos del humo de los cigarrillos sobre la superficie ocular se estudiaron en conejos in vivo e in vitro [425]. En un estudio, los ojos de 12 conejos sanos y 12 conejos con hipercolesterolemia se expusieron directamente al humo (cigarrillos filtrados y sin filtrar). A continuación, se cosecharon células epiteliales en determinados puntos temporales tras la exposición. Se observó que las células expuestas a cigarrillos sin filtrar presentaban más "daños" que las de los cigarrillos filtrados y que las células de los conejos hipercolesterolémicos presentaban más "daños" que las de los conejos de control. El curso temporal tras la exposición afectó a los resultados. Los primeros cultivos tras la exposición no mostraron diferencias, mientras que se observaron diferencias 18 y 24 h después de la exposición. Estudios posteriores en ratones y células epiteliales corneales humanas confirmaron estos hallazgos en células epiteliales corneales no lesionadas [426,427] así como en córneas con lesiones previas [428,429].

Esta cuestión también se ha examinado con respecto a las células endoteliales de la córnea [430]. En un estudio, cuatro perras adultas junto con 32 cachorros (16 machos) fueron expuestos al humo del tabaco (encendido y apagado) durante 105 días. Se observó una disminución del 10% en la densidad de células endoteliales en comparación con el grupo de control. Además, se observó que 524 proteínas estaban reguladas al alza o a la baja. Muchas de las proteínas reguladas a la baja estaban asociadas a la membrana de Descemet, lo que quizá vincule el humo del cigarrillo con el número de células endoteliales.

En humanos, se observó un efecto inmediato del humo sobre la película lagrimal, con reducciones del tiempo de ruptura de la lágrima y del grosor de la capa lipídica 5 min después de fumar un cigarrillo [388]. La desestabilización de la capa lipídica y la película lagrimal, posiblemente relacionada con la oxidación de los lípidos y la interacción con las proteínas de la película lagrimal [370], puede afectar a la superficie ocular tras una exposición crónica, provocando un aumento de las manchas, inflamación, aumento de la osmolaridad y posiblemente síntomas de sequedad e irritación. Se ha demostrado que las toxinas del humo del cigarrillo presentes en los productos del tabaco calentado dañan las células epiteliales de la córnea [431], por lo que los signos clínicos son similares a los de la DED. Una exploración bioquímica más profunda del impacto del humo (así como de otros alérgenos e irritantes de interior y exterior) sobre la superficie ocular y la película lagrimal puede conducir a una mejor comprensión de la inestabilidad de la película lagrimal y de los efectos negativos posteriores sobre la película lagrimal y la superficie ocular.

5.1.4. Implicaciones del tratamiento

Según las pruebas presentadas, no está claro si el hábito de fumar está definitivamente asociado a la DED, ni si el diagnóstico de DED se basa sólo en los síntomas o también en los signos clínicos. Lo que está más claro es que el tabaquismo tiene un impacto en la película lagrimal y en las células epiteliales, y que estos hallazgos clínicos imitan los hallazgos comúnmente observados en la DED. Dado que la DED es una afección multifactorial [3], la adición del tabaquismo, incluso la exposición pasiva al humo, puede contribuir al estado de DED. Esto es importante, ya que el tabaquismo es un factor modificable. Como clínicos, debemos hablar con los pacientes sobre el tabaquismo y su posible impacto en la película lagrimal y la superficie ocular. Aunque existen programas para fomentar el abandono del alcohol y del tabaco, los datos que respaldan el impacto de los esfuerzos para dejar de fumar en la mejora de la salud de la superficie ocular son mínimos o inexistentes. Teniendo esto en cuenta, los programas o tratamientos específicos para dejar de fumar podrían evaluarse por su impacto en la DED y podrían merecer una investigación futura. La legislación antitabaco y los programas para reducir el tabaquismo en todo el mundo mejoran los resultados sanitarios [358,432], y estos efectos positivos podrían traducirse en una mejora de la salud de la superficie ocular.

5.2. Cannabis

5.2.1. ¿Qué es el cannabis?

El cannabis, o marihuana, se obtiene de las plantas *Cannabis sativa*, *indica* y *rederalis*. Se encuentra entre las sustancias ilícitas más consumidas en todo el mundo y la consumen más de 180 millones de personas [433]. El cannabis contiene más de 540 compuestos naturales, incluidos 110 compuestos clasificados como cannabinoides debido a sus estructuras químicas comunes. El principal componente psicotrópico del cannabis es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol, mientras que el principal ingrediente no psicoactivo es el cannabidiol [434]. El cannabis se fuma habitualmente, mezclado con tabaco o solo.

5.2.2. Cannabis y DED

Las posibles repercusiones de los cannabinoides en la superficie ocular han sido puestas de relieve por una serie de estudios experimentales tempranos. Las pruebas preliminares en modelos murinos han puesto de relieve que la activación de los receptores cannabinoides (CB1) en la glándula lagrimal por el Δ^9 -tetrahidro-cannabinol puede reducir la producción de lágrima acuosa [435]. Otros estudios en células epiteliales corneales murinas, bovinas y humanas también han demostrado que la activación de los receptores cannabinoides, incluidos CB1, CB2, GPR18, se produce durante la cicatrización de heridas corneales y podría actuar reduciendo la opacificación corneal y la neovascularización [436-441]. Tanto los cannabinoides naturales como los sintéticos, incluido el CBD, también han mostrado efectos antinociceptivos y antiinflamatorios en modelos murinos de hiperalgia corneal [442,443], aunque su posible utilidad terapéutica para reducir el dolor y la inflamación de las lesiones de la superficie ocular requiere más investigación.

La investigación clínica sobre los efectos del consumo de cannabis en la superficie ocular es actualmente muy limitada. Un estudio de casos y controles que comparó a 28 individuos con trastorno por consumo de cannabinoides con 32 controles sanos emparejados por edad y sexo sugirió que el consumo de cannabis a largo plazo estaba potencialmente asociado con una reducción de la densidad endotelial corneal

(2900 ± 211 frente a 3097 ± 214 células/mm², $p < 0,01$) [444]. Aunque se planteó la hipótesis de que el cannabis ejerce efectos tóxicos sobre el endotelio corneal, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes siguen sin conocerse.

En un estudio de casos y controles, las diferencias observadas entre los consumidores de cannabis a largo plazo y los controles incluían un mayor lagrimeo basal, una mayor presión intraocular, una mayor fotosensibilidad y una peor adaptación a la oscuridad, aunque los valores en ambos grupos estaban dentro de los límites normales [445].

En general, los efectos de los cannabinoides sobre la superficie ocular siguen siendo muy poco claros, sobre todo en el contexto de la falta de estudios clínicos de alta calidad. Se requieren futuras investigaciones clínicas para corroborar o refutar los informes anecdóticos sobre la asociación entre el consumo de cannabis y aspectos de la DED [446], y los modelos experimentales pueden ser útiles para investigar los posibles efectos terapéuticos de los cannabinoides en las lesiones de la superficie ocular [443,447].

5.3. Otras drogas recreativas

5.3.1. Las drogas recreativas y el ojo

Está bien establecido que muchas drogas recreativas no sólo provocan cambios metabólicos y fisiológicos generales en el organismo, sino que también pueden afectar específicamente al aparato visual y a la función visual. Algunos de estos efectos son los resultados deseados del consumo de drogas, como las alucinaciones, mientras que otros efectos no lo son, como el envejecimiento prematuro del cristalino o los cambios en la presión intraocular o el tamaño de la pupila [448-450]. Esta sección se centra en los efectos de las drogas recreativas sobre la superficie ocular, considerándose que los efectos sobre otras partes del ojo o la función visual señalados en la literatura [451], deseables o no, quedan fuera del alcance de esta revisión. Dado que la mayoría de las drogas recreativas son ilegales o tienen efectos tóxicos, gran parte de la bibliografía publicada procede de estudios de casos y no de estudios de casos y controles. La lista de drogas recreativas no deja de crecer a medida que los consumidores prueban nuevas variantes de productos ya existentes o se desarrollan nuevas drogas de diseño, concebidas para eludir la aplicación de la ley penal. Además, existen sustancias legales de las que abusan determinados individuos, como los disolventes o los medicamentos con receta [452]. El alcohol es la droga recreativa más consumida del mundo, aunque, dado que es legal en la mayor parte del mundo, su uso (y abuso) no suele considerarse como droga recreativa ilegal [453]. El consumo generalizado de alcohol significa que la adicción es común, pero también difícil de identificar. Ciertamente, la conciencia del potencial de efectos oculares relacionados con el abuso de drogas es algo a lo que los oftalmólogos deben estar alerta [454,455].

5.3.2. Drogas recreativas y enfermedad de la superficie ocular

5.3.2.1. Metanfetaminas. Las drogas derivadas de las anfetaminas, como la 3,4-metilendioxi metanfetamina (MDMA), conocida comúnmente como éxtasis, E o molly, son tomadas a veces por personas que participan en festivales de música o raves por la sensación de euforia y la disminución de la ansiedad que confieren al consumidor. La droga se inhala ocasionalmente pero es más común tomarla en forma de pastillas. Tan sólo una dosis de una droga basada en la anfetamina puede ser mortal, sobre todo porque los vendedores de drogas suelen mezclarla con impurezas. Los consumidores de estas drogas deben mantener altos sus niveles generales de hidratación para evitar el riesgo de deshidratación. Dicha deshidratación aguda tiene el potencial de afectar a la superficie ocular, aunque esto no se ha documentado, probablemente en el contexto de la deshidratación sistémica general que sería la principal preocupación de un médico tratante. En informes de casos, se ha informado de que el consumo de metanfetamina está relacionado con la ulceración corneal, que se infectó y perforó [456,457]. Otra complicación asociada a esta droga son sus propiedades vasoconstrictoras. Al disminuir la presión de perfusión ocular, disminuye el flujo sanguíneo ocular, lo que podría provocar patologías isquémicas. La metanfetamina administrada mediante inyección intravenosa se ha relacionado con casos de conjuntivitis y epiescleritis [457].

5.3.2.2. La cocaína. La cocaína existe desde hace miles de años y

algunas culturas antiguas masticaban las hojas de la planta de coca, de la que se deriva la cocaína. La cocaína es un alcaloide que produce la *Erythroxylum coca*, un arbusto que se encuentra en el altiplano andino y en el norte del Amazonas, en Sudamérica. La cocaína pura es un polvo blanco y suele inhalarse por la nariz. La cocaína crack (una forma sólida purificada de cocaína) es amarilla y suele fumarse en una pipa de crack.

La cocaína es un potente anestésico y un supresor del apetito, pero la propiedad que atrae a los consumidores de drogas recreativas es su efecto estimulante. Los consumidores informan de una sensación de euforia, bravuconería, hipersensibilidad a la vista, el oído y el tacto. Los efectos fisiológicos sistémicos incluyen la constricción de los vasos sanguíneos, la dilatación de las pupilas, el aumento de la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. El aumento de la ingesta de la droga puede conducir a un comportamiento errático y violento con usuarios que informan de irritabilidad y paranoia, y los usuarios pueden incluso experimentar temblores, vértigo o espasmos musculares. El abuso sostenido puede provocar problemas cardiovasculares, convulsiones, derrames cerebrales y coma. Se ha notificado la muerte en el primer consumo de cocaína, o poco después. Existen algunas pruebas que sugieren un deterioro de los movimientos oculares de seguimiento suave en los consumidores de crack [458].

Se ha demostrado que la cocaína tiene un efecto anestésico local en la córnea, que se consigue bloqueando los canales de sodio e impidiendo la unión de la acetilcolina [459]. Un estudio que investigó el impacto de la inhalación habitual de cocaína (n = 48) en la superficie ocular halló una menor sensibilidad corneal en los consumidores de cocaína en comparación con los heroínómanos (n = 22) y los individuos libres de drogas (n = 30). En este estudio, 26 de los consumidores de cocaína, pero ninguno de heroína, presentaban una sensibilidad corneal reducida, con 6 casos de queratitis neurotrófica observada [460]. Se han descrito defectos epiteliales corneales, así como queratitis microbiana, en individuos que fuman o inhalan cocaína [461,462]. También se ha reportado una reducción de la producción de lágrimas. En un estudio, se examinó a individuos tanto bajo los efectos de la cocaína como sin ellos. Diecisiete de 22 ojos mostraron una reducción de la producción de lágrimas (prueba de Schirmer) cuando estaba bajo los efectos de la cocaína frente a cuando no lo estaba, con una disminución media de $16,52 \pm 10,13$ mm (rango 1-38 mm), $p = 0,0024$ [463].

Fumar crack de cocaína, que es una alternativa más barata a la cocaína pura, no está exento de complicaciones de la superficie ocular [464,465]. Fumar crack de cocaína se ha relacionado con úlceras corneales y otros defectos epiteliales de la córnea [466-469]. Una revisión sistemática de 11 informes de casos descubrió que la mayoría (63%) de los casos de "ojo de crack" tenían afectación bilateral y el 83% de todos los casos informaron de infecciones corneales. Resulta preocupante que el 22% quedara con una discapacidad visual significativa (sólo para mover las manos) en el ojo afectado [469]. Se ha planteado la hipótesis de que la paranoia que sienten los consumidores de crack les lleva a un comportamiento errático que incluye frotarse los ojos de forma significativa, lo que a su vez provoca daños en la superficie corneal [461]. El "síndrome del párpado caído" también se ha relacionado con fumar crack en informes de casos [461,470]. Un informe de un consumidor que se aplicaba cocaína tópica directamente en la superficie ocular informó de ulceración que provocó una densa cicatriz corneal en un ojo y el otro ojo tuvo que ser enucleado tras un glaucoma secundario de ángulo cerrado [471].

5.3.2.3. Opiáceos. Los opioides naturales, como la morfina, o los sintetizados, como la heroína, son conocidos por ser extremadamente adictivos. Tienen una fuerte propiedad analgésica y sus derivados pueden utilizarse medicinalmente para pacientes que requieren altos niveles de analgesia, como los enfermos de cáncer en fase avanzada que reciben cuidados paliativos. Los consumidores de opiáceos describen euforia o regocijo por el uso, pero los métodos de administración pueden ser una preocupación adicional. Los consumidores inhalan, fuman o se inyectan la droga. Este último grupo puede sufrir graves infecciones de transmisión sanguínea por compartir agujas hipodérmicas. Los consumidores a largo plazo sufrirán síntomas de abstinencia al dejar de consumir, y esto puede llevar a una actividad delictiva por parte de los consumidores para asegurarse poder seguir comprando la droga en lugar de entrar en la fase de abstinencia. Los efectos sobre la superficie ocular no son habituales con los opiáceos, pero se sabe que las nuevas sustancias psicoactivas sintetizadas para eludir los aspectos legales de la droga tienen efectos sobre el pelo, la piel y la superficie ocular. Una serie de casos de 3 individuos informó de pérdida de cabello, despigmentación capilar, dermatitis y DED (no

definida de otro modo) tras consumir el opioide sintético MT-45 [472]. Se descubrió que las madres dependientes de opiáceos a las que se había recetado metadona durante el embarazo tenían una mayor probabilidad de presentar un desarrollo visual anormal en sus hijos recién nacidos [473]. Los bebés presentaban mayores tasas de estrabismo (25%, 10 veces más que en los niños no afectados), disminución de la agudeza visual (22%) y nistagmo (11%) [474].

5.3.2.4. Alucinógenos. La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) es un alucinógeno muy potente. Se ingiere y, al igual que otros alucinógenos, puede provocar distorsiones en la percepción visual y en la realidad. Esta distorsión de la realidad puede ser la razón principal para que los usuarios tomen este tipo de drogas, pero a menudo los efectos provocan desesperación o ansiedad, y algunos usuarios incluso informan de efectos a largo plazo conocidos como "flashbacks". No existen evidencias claras sobre si los parámetros de la superficie ocular se ven afectados por este tipo de drogas recreativas, aunque con los métodos de fabricación modernos, un sistema de administración de fármacos que aplicara LSD directamente sobre la superficie ocular podría tener efectos adversos [475], y dado que uno de los efectos secundarios menos conocidos del LSD es la sequedad bucal, la sequedad ocular es una posibilidad.

5.3.2.5. Otras drogas recreativas. El abuso de disolventes puede producirse por la inhalación de vapores procedentes de artículos de uso común en los hogares. Se inhalan productos como aerosoles, gasolina, laca de uñas y pegamento, normalmente desde una bolsa u otro recipiente que contenga el producto. Dado que este tipo de abuso de drogas está relacionado con la inhalación directa de los vapores emitidos por el producto, cabría pensar que existe una alta probabilidad de que se produzcan daños y síntomas en la superficie ocular. Sin embargo, esta cuestión no se ha estudiado específicamente.

5.4. Alcohol

Los efectos del alcohol sobre la superficie ocular pueden separarse en los causados por el contacto directo entre el alcohol y la superficie ocular [476] y los derivados del aumento del consumo de alcohol a través de la bebida [477, 478]. El contacto directo de la superficie ocular con el alcohol puede ser accidental o deliberado en determinados procedimientos oftálmicos, como la cirugía refractiva con láser, el entrecruzamiento corneal o la erosión recurrente. El alcohol afloja el epitelio corneal, permitiendo que se desprenda de la lámina limitante anterior (membrana de Bowman) [479].

La ingesta oral de alcohol se ha señalado en muchos estudios como un factor que contribuye a la DED, pero esta relación puede verse influida por factores confundantes, como los climas cálidos o los aspectos psicológicos [34,50, 367,378,379,476,480-485]. Un estudio holandés halló una relación entre el consumo de alcohol y la DED en las mujeres, pero no en los hombres, lo que sugiere posibles efectos específicos del sexo [481]. El alcohol está catalogado como un depresor que altera diversas redes neurológicas dentro del sistema nervioso central. Esto conlleva alteraciones en los mecanismos biológicos regulares dentro del cuerpo humano [486]. El consumo de alcohol puede formar parte de un problema más amplio que implica además una mala nutrición del individuo [179,487-489]. El consumo excesivo de alcohol podría provocar efectos tanto temporales en el ojo que afecten a la función visual como influir en el inicio de otras afecciones oculares crónicas [179,453]. Se ha demostrado una correlación entre la ingesta de alcohol y el deterioro de la película lagrimal [490], así como la reducción del volumen lagrimal [491]. Otro estudio corroboró esta afirmación y descubrió la presencia de etanol dentro de las lágrimas, lo que se asocia a un aumento de la osmolaridad lagrimal y a la exacerbación de los síntomas de la DED [492]. El consumo crónico de alcohol puede causar deficiencia de vitamina A [493], lo que provoca la queratinización de los epitelios corneal y conjuntival, que podría inducir o exacerbar la DED [485,492].

5.5. Cafeína

La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) es un psicoestimulante natural que se encuentra en el té, el café y las plantas de cacao, y es consumida diariamente por más del 70% de la población adulta en las sociedades occidentales modernas [494]. En concentraciones fisiológicas, la cafeína actúa como un receptor de adenosina

antagonista, y ejerce amplios efectos farmacológicos en múltiples sistemas orgánicos del cuerpo humano [495].

Los efectos de la cafeína sobre la superficie ocular se han investigado en diversos estudios transversales y prospectivos. Los posibles efectos protectores de la cafeína se han puesto de relieve en dos estudios transversales basados en la población que han informado de que el consumo regular de cafeína se asocia a una disminución de las probabilidades de padecer DED (por autoinforme de antecedentes y combinación de síntomas y signos, OR 0,75 y 0,82, respectivamente, ambos $p < 0,05$) [367,496], aunque otros estudios transversales poblacionales y hospitalarios han mostrado tendencias no significativas tras el ajuste multivariante [374,497-501]. Actualmente no existe ningún estudio específico que investigue los efectos de la cafeína sintética en bebidas energéticas sobre la superficie ocular; sin embargo, un estudio transversal evaluó la cafeína en la dieta a partir de la ingesta de café, té, refrescos de cola y bebidas energéticas, y no demostró una asociación significativa con la DED definida por el Women's Health Study [501]. No obstante, se reconoce que existe una heterogeneidad metodológica significativa entre los estudios transversales, especialmente en torno a la definición de DED, y la mayoría de los estudios dependían de los niveles de consumo de cafeína autoinformados, lo que puede introducir un sesgo de recuerdo.

Dos estudios prospectivos, cruzados y controlados con placebo también han demostrado un aumento de la altura del menisco lagrimal (+0,08 mm; IC del 95%: +0,05 a +0,10 mm; $p < 0,001$) y de los valores de la prueba de Schirmer en las primeras 2 h tras una dosis única de 5-7 mg/kg de cafeína (+2,96 mm; IC del 95%: + 1,21 a +4,71 mm; $p < 0,001$) [502,503]. Otro estudio observacional prospectivo que investigó los cambios de la superficie ocular durante el ciclo menstrual mostraron que la ingesta de cafeína se correlacionaba positivamente con el tiempo de ruptura lagrimal y los valores de la prueba del hilo rojo de fenol durante la fase ovulatoria ($r = 0,5$, $p = 0,02$; y $r = 0,5$, $p = 0,01$, respectivamente) [504]. Hasta la fecha, los mecanismos subyacentes a los efectos de la cafeína sobre la superficie ocular siguen siendo poco conocidos, pero se ha planteado la hipótesis de que implican la estimulación de la producción de lágrimas acuosas de las glándulas lagrimales a través de la inhibición de la 3',5'-nucleótido cíclico fosfodiesterasa [502-504].

En general, las pruebas actuales sugerirían que la cafeína puede ejercer efectos protectores sobre la superficie ocular, sin embargo, se necesitan estudios prospectivos y/o aleatorizados de mayor tamaño y calidad para establecer cualquier utilidad potencial de la cafeína en la prevención y/o el tratamiento de la DED.

6. Conclusiones y orientaciones futuras

En conclusión, se han asociado muchos factores de los ámbitos de la salud mental, física y social con diversos aspectos de la DED, tanto síntomas como signos, y otras enfermedades de la superficie ocular. La mayoría de las asociaciones se han examinado transversalmente, por lo que se necesitan estudios futuros que examinen estas cuestiones longitudinalmente, teniendo en cuenta los factores de confusión relevantes y reconociendo la naturaleza multifactorial de la DED. Los estudios mecanísticos y con animales también pueden servir de apoyo para estudiar con solidez las relaciones entre los diversos desafíos del estilo de vida y la superficie ocular.

En general, los mensajes clave que pueden extraerse de la sección de desafíos del estilo de vida son:

- Diferentes estudios en múltiples geografías y poblaciones han observado relaciones entre los índices de salud mental (por ejemplo, depresión, ansiedad, estrés) y la DED. La relación es más fuerte en el caso de los síntomas de DED que en el de los signos. Los mecanismos subyacentes a estas asociaciones no están claros y faltan orientaciones sobre la terapia óptima para individuos con DED y un diagnóstico psicológico comórbido.
- Las pruebas actuales apoyan una fuerte asociación entre los trastornos del sueño (calidad y cantidad de sueño) y los síntomas de DED, para cualquier causa o tipo de trastorno del sueño. Se requiere más investigación para evaluar si esta relación sigue siendo significativa tras ajustar los trastornos psicosociales subyacentes (por ejemplo, depresión, ansiedad) que están presentes en cierto grado en casi todos los casos de trastornos del sueño.

- La obesidad se ha relacionado con anomalías en la función de las glándulas de Meibomio y en la arquitectura de los párpados. Las afecciones comórbidas como la apnea del sueño pueden contribuir a la asociación señalada.
- El uso de mascarillas faciales ha surgido como un nuevo factor de riesgo para la DED, en particular la DED evaporativa y la disfunción de las glándulas de meibomio.
- Los problemas sexuales y reproductivos son frecuentes en la edad adulta y, en conjunto, se han relacionado con diversos aspectos de la DED. Los mecanismos subyacentes a muchas de estas asociaciones no están claros y requieren más estudios. Además, es necesario identificar y estudiar estrategias terapéuticas y preventivas.
- Existen pruebas sólidas que apoyan la comorbilidad entre las afecciones de dolor crónico -específicamente la migraña, el síndrome de dolor crónico y la fibromialgia- y la DED. Aunque los informes se centran principalmente en los síntomas de la DED, la heterogeneidad de la bibliografía exige datos adicionales sobre el impacto del dolor crónico en los signos y el subtipo de DED (deficiencia evaporativa frente a deficiencia acuosa). Además, deberían dedicarse más esfuerzos a estandarizar las medidas del dolor para facilitar la comparación entre estudios.
- El efecto de las drogas recreativas sobre el ojo depende de las acciones de esa droga y de su método de administración en el organismo. Dado que las drogas recreativas suelen ser ilegales, la bibliografía carece de estudios de casos y controles y se basa en gran medida en publicaciones que son informes de casos o series de casos.

Declaración de intereses concurrentes

Anat Galor: Novartis (C), Novaliq (C), Oyster Point Pharma (C), Palatin Technologies (C), Oculus (C), Dompe' (C), Allergan (C), Shire (C)

Alexis Ceecee Britten-Jones: Plano (R) Yun

Feng: Ninguna.

Giulio Ferrari: Bausch + Lomb (F)

David Goldblum: Roche (F), Novartis (P), Haag-Streit (C), Johnson & Johnson Vision (C)

Preeya K. Gupta: Alcon (C), Allergan (C), Aldeyra (C), Azura (C), Expert Opinion (C), HanAll Biopharma (C), Johnson & Johnson Vision (C), Kala (C), New World Medical (C), Novartis (C), Ocular Science (C), Ocular Therapeutix (C), Orasis (C), Oyster Point Pharma (C), Santen (C), Spyglass (C), , Sight Sciences (C), Surface Ophthalmics (C), Sun Pharmaceutics (C), Tarsus (C), Tear Lab (C), Tear Clear (C), Tissue Tech (C), Visionology (C), Zeiss (C)

Jesús Merayo-Llotes: BTI + d(C), Brill(C), Faes Pharma, Sophia(C), Th'ea (C)

Kyung-Sun Na: Ninguno.

Shehzad A. Naroo: Ninguno.

Kelly K. Nichols: Azura (F), Tear Science (F), Oyster Point Pharma (I, C), Bausch + Lomb (C), Bruder (C), Dompe' (C), HanAll Bio (C), Kala (F, C), Novartis/Shire/Takeda (C), Osmotica (F), Sight Sciences (F), Tear Film Innovations/Alcon/Acquiom (C), Thea (C), Tarsus (C), TopiVert (C), Trukera (C), Versea (C), Xequel (C), Nicox (C), Novaliq (C)

Eduardo M. Rocha Laboratorio Christalia (

Louis Tong Azura (C), Allergan (C), Santen (C), Alcon/Novartis (F, R), Bausch + Lomb (R), Vivavision Biotech (C)

Michael T. M. Wang: Ninguno.

Jennifer P. Craig: Adelphi Values Ltd (R), Alcon (F,R,C), Asta Su-preme (R), Azura Ophthalmics (F,R), E-Swin (F,R), Johnson & Johnson Vision (R), Manuka Health (F), Medmont International (R), Novoxel (R), Oculeve (F), Photon Therapeutics (R), Resono Ophthalmic (F,R), TFOS (S), Th'ea Laboratories (F,R), Topcon (F,R), TRG Natural Pharmaceuticals (F,R).

Agradecimientos

Se agradece a Arianna A. Tovar la creación de las ilustraciones y a Jason D. Betz su ayuda con las referencias. 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 (Organizadora). Los participantes en el Taller agradecen a Amy Gallant Sullivan (Directora Ejecutiva de TFOS, Francia) la recaudación de los fondos que hicieron posible esta iniciativa. El taller sobre el estilo de vida de la TFOS ha contado con donaciones sin restricciones de Alcon, Allergan an Abb-Vie Company, Bausch+Lomb, Bruder Healthcare, CooperVision, CSL Seqirus, Domp'e, ESW-Vision, ESSIRI Labs, Eye Drop Shop, I-MED Pharma, KALA Pharmaceuticals, Laboratoires Th'ea, Santen, Novartis, Shenyang Sinqi Pharmaceutical, Sun Pharmaceutical Industries, Tarsus Pharmaceuticals, Trukera Medical y URSAPHARM.

Apéndice A. Datos complementarios

Los datos complementarios de este artículo pueden consultarse en línea en <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.04.008>.

Referencias

- [1] Dana R, Meunier J, Markowitz JT, Joseph C, Siffel C. Patient-reported burden of dry eye disease in the United States: results of an online cross-sectional survey. *Am J Ophthalmol* 2020;216:7-17.
- [2] Dana R, Bradley JL, Guerin A, Pivneva I, Stillman IO, Evans AM, et al. Estimated prevalence and incidence of dry eye disease based on coding analysis of a large, all-age United States health care system. *Am J Ophthalmol* 2019;202:47-54.
- [3] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276-83.
- [4] Lee Y, Kim M, Galor A. Beyond dry eye: how co-morbidities influence disease phenotype in dry eye disease. *Clin Exp Optom* 2021;1-9.
- [5] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21.
- [6] Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Contact Lens Anterior Eye* 2010;33:55-60.
- [7] Kalangara JP, Galor A, Levitt RC, Covington DB, McManus KT, Sarantopoulos CD, et al. Characteristics of ocular pain complaints in patients with idiopathic dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2017;43:192-8.
- [8] Farhangi M, Feuer W, Galor A, Bouhassira D, Levitt RC, Sarantopoulos CD, et al. Modification of the neuropathic pain symptom inventory for use in eye pain (NPSI-eye). *Pain* 2019;160:1541-50.
- [9] Qazi Y, Hurwitz S, Khan S, Jurkunas UV, Dana R, Hamrah P. Validity and reliability of a novel ocular pain assessment survey (OPAS) in quantifying and monitoring corneal and ocular surface pain. *Ophthalmology* 2016;123:1458-68.
- [10] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539-74.
- [11] Mehra D, Cohen NK, Galor A. Ocular surface pain: a narrative review. *Ophthalmology and Therapy* 2020;9:1-21.
- [12] Lee Y, Kim M, Galor A. Beyond dry eye: how co-morbidities influence disease phenotype in dry eye disease. *Clin Exp Optom* 2022;105:177-85.
- [13] Vehof J, Sillevis Smitt-Kamminga N, Nibourg SA, Hammond CJ. Predictors of discordance between symptoms and signs in dry eye disease. *Ophthalmology* 2017;124:280-6.
- [14] Galor A, Felix ER, Feuer W, Levitt RC, Sarantopoulos CD. Corneal nerve pathway function in individuals with dry eye symptoms. *Ophthalmology* 2021;128:619-21.
- [15] Galor A, Mosein H-R, Lee C, Rodriguez A, Felix ER, Sarantopoulos KD, et al. Neuropathic pain and dry eye. *Ocul Surf* 2018;16:31-44.
- [16] 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;28:200-12.
- [17] Rakel RE. Depression. *Prim Care* 1999;26:211-24.
- [18] Chand SP, Arif H, Kutlenios RM. Depression (nursing). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- [19] Grover S, Kate N. Somatic symptoms in consultation-liaison psychiatry. *Int Rev Psychiatr* 2013;25:52-64.
- [20] Wang Y-P, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck depression inventory-II: a comprehensive review. *Br J Psychiatr* 2013;35:416-31.
- [21] Martin A, Rief W, Klaiberg A, Braehler E. Validity of the brief patient health questionnaire mood scale (PHQ-9) in the general population. *Gen Hosp Psychiatr* 2006;28:71-7.
- [22] Levis B, Benedetti A, Thombs BD. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ* 2019;365:11476.
- [23] Costantini L, Pasquarella C, Odone A, Colucci ME, Costanza A, Serafini G, et al. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): a systematic review. *J Affect Disord* 2021;279:473-83.
- [24] Derogatis LR, Rickels K, Rock AF. The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self-report scale. *Br J Psychiatry* 1976;128:280-9.
- [25] Cunha I, Brissos S, Dinis M, Mendes I, Nobre A, Passão V. Comparison between the results of the Symptom Checklist-90 in two different populations with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:733-9.
- [26] Adilay U, Guclu B, Goksel M, Keskil S. The correlation of SCL-90-R anxiety, depression, somatization subscale scores with chronic low back pain. *Turk Neurosurg* 2018;28:434-8.
- [27] Zheng Y, Wu X, Lin X, Lin H. The prevalence of depression and depressive symptoms among eye disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:46453.
- [28] Basiliou A, Xu CY, Malvankar-Mehta MS. Dry eye disease and psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol* 2022;32:1872-89.
- [29] Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Falier AL, Zann KL, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States Veterans Affairs administrative database. *Am J Ophthalmol* 2012;154:340-6.e2.
- [30] van der Vaart R, Weaver MA, Lefebvre C, Davis RM. The association between dry eye disease and depression and anxiety in a large population-based study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:470-4.
- [31] Vehof J, Sneider H, Jansonius N, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye in 79,866 participants of the population-based Lifelines cohort study in The Netherlands. *Ocul Surf* 2021;19:83-93.
- [32] Liang CY, Cheang WM, Wang CY, Lin KH, Wei LC, Chen YY, et al. The association of dry eye syndrome and psychiatric disorders: a nationwide population-based cohort study. *BMC Ophthalmol* 2020;20:123.
- [33] Wen W, Wu Y, Chen Y, Gong L, Li M, Chen X, et al. Dry eye disease in patients with depressive and anxiety disorders in Shanghai. *Cornea* 2012;31:686-92.
- [34] Um S-B, Yeom H, Kim NH, Kim HC, Lee HK, Suh I. Association between dry eye symptoms and suicidal ideation in a Korean adult population. *PLoS One* 2018;13:e0199131.
- [35] Szakáts I, Sebestyén M, Németh J, Birkás E, Purebl G. The role of health anxiety and depressive symptoms in dry eye disease. *Curr Eye Res* 2016;41:1044-9.
- [36] Liyue H, Chiang PP-C, Sung SC, Tong L. Dry eye-related visual blurring and irritative symptoms and their association with depression and anxiety in eye clinic patients. *Curr Eye Res* 2016;41:590-9.
- [37] Kim KW, Han SB, Han ER, Woo SJ, Lee JJ, Yoon JC, et al. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7954-8.
- [38] Labbé A, Wang YX, Jie Y, Baudouin C, Jonas JB, Xu L. Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1399-403.
- [39] Kaiser T, Janssen B, Schrader S, Geerling G. Depressive symptoms, resilience, and personality traits in dry eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:591-9.
- [40] Ulusoy MO, Işık-Ulusoy S, Kıvanç SA. Evaluation of dry eye disease in newly diagnosed anxiety and depression patients using anterior segment optical coherence tomography. *Eye Vis (Lond)*. 2019;6:25.
- [41] Tiskaoglu NS, Yazıcı A, Karlıdere T, Sari E, Oguz EY, Musaoglu M, et al. Dry eye disease in patients with newly diagnosed depressive disorder. *Curr Eye Res* 2017;42:672-6.
- [42] Wang MT, Muntz A, Wolffsohn JS, Craig JP. Association between dry eye disease, self-perceived health status, and self-reported psychological stress burden. *Clin Exp Optom* 2021;1-6.
- [43] Mrugacz M, Ostrowska I, Bryl A, Szulc A, Zelazowska-Rutkowska B, Mrugacz G. Pro-inflammatory cytokines associated with clinical severity of dry eye disease of patients with depression. *Adv Med Sci* 2017;62:338-44.
- [44] Zhou Y, Murrrough J, Yu Y, Roy N, Sayegh R, Asbell P, et al. Association between depression and severity of dry eye symptoms, signs, and inflammatory markers in the DREAM study. *JAMA Ophthalmol* 2022;140:392-9.
- [45] Křajčilková K, Semantilková E, Zakutanská K, Kondrákova D, Maňanková J, Stupáček M, et al. Tear fluid biomarkers in major depressive disorder: potential of spectral methods in biomarker discovery. *J Psychiatr Res* 2021;138:75-82.
- [46] Zappella M, Biamonte F, Balzamino BO, Manieri R, Cortes M, Santucci D, et al. Relaxation response in stressed volunteers: psychometric tests and neurotrophin changes in biological fluids. *Front Psychiatr* 2021;12:655453.
- [47] Antkiewicz-Michaluk L, Waśik A, Mozdżeń E, Romańska I, Michaluk J. Antidepressant-like effect of tetrahydroisoquinoline amines in the animal model of depressive disorder induced by repeated administration of a low dose of reserpine: behavioral and neurochemical studies in the rat. *Neurotox Res* 2014;26:85-98.
- [48] Hao Y, Ge H, Sun M, Gao Y. Selecting an appropriate animal model of depression. *Int J Mol Sci* 2019;20.
- [49] Sano K, Kawashima M, Imada T, Suzuki T, Nakamura S, Mimura M, et al. Enriched environment alleviates stress-induced dry-eye through the BDNF axis. *Sci Rep* 2019;9:3422.
- [50] Koçer E, Koçer A, Özsütçü M, Dursun AE, Kırpnar İ. Dry eye related to commonly used new antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:411-3.
- [51] The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international dry eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;5:93-107. 2007.
- [52] Acan D, Kurtgoz P. Influence of selective serotonin reuptake inhibitors on ocular surface. *Clin Exp Optom* 2017;100:83-6.
- [53] Zhang X, Yin Y, Yue L, Gong L. Selective serotonin reuptake inhibitors aggravate depression-associated dry eye via activating the NF-κB pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:407-19.
- [54] Wolpert LE, Sneider H, Jansonius NM, Utheim TP, Hammond CJ, Vehof J. Medication use and dry eye symptoms: a large, hypothesis-free, population-based study in The Netherlands. *Ocul Surf* 2021;22:1-12.
- [55] Yu H, Zeng W, Xu M, Wu W, Feng Y. Experience of dry eye patients with anxiety and depression: a qualitative study. *Front Med* 2022;9.

- [56] Davis TE, Moree BN, Dempsey T, Reuther ET, Fodstad JC, Hess JA, et al. The relationship between autism spectrum disorders and anxiety: the moderating effect of communication. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2011;5:324-9.
- [57] Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:327-35.
- [58] Galor A, Felix ER, Feuer W, Shalabi N, Martin ER, Margolis TP, et al. Dry eye symptoms align more closely to non-ocular conditions than to tear film parameters. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1126-9.
- [59] Lee CJ, Felix ER, Levitt RC, Eddy C, Vanner EA, Feuer WJ, et al. Traumatic brain injury, dry eye and comorbid pain diagnoses in US veterans. *Br J Ophthalmol* 2018;102:667-73.
- [60] Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Carter D, Pouyeh B, et al. Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol* 2011;152: 377-84.e2.
- [61] Eroglu FC, Gediz BS, Ozturk M, Kazanci B. Association between dry eye disease and newly diagnosed obsessive-compulsive disorder. *Cornea* 2021;40:817-21.
- [62] Patel S, Felix ER, Levitt RC, Sarantopoulos CD, Galor A. Dysfunctional coping mechanisms contribute to dry eye symptoms. *J Clin Med Res* 2019;8.
- [63] Liu CH, Zhang F, Wong GTF, Hyun S, Hahm HC. Factors associated with depression, anxiety, and PTSD symptomatology during the COVID-19 pandemic: clinical implications for U.S. young adult mental health. *Psychiatr Res* 2020;290: 113172.
- [64] Leonard R. Derogatis RU. The corsini encyclopedia of psychology symptom checklist-90-revised. 2010.
- [65] Yavris JS, Yoon E, Ameen M, Simien-Turner S, Landers G. Assessment of PTSD in older veterans: the posttraumatic stress disorder checklist: military version (PCL-M). *ASW* 2012;13:185-202.
- [66] Sekeroglu HT, Sekeroglu MA. Ocular inflammation and depression: ophthalmologists' perspective. *Curr Top Med Chem* 2018;18:1402-7.
- [67] Wang T-J, Wang LJ, Hu C-C, Lin H-C. Comorbidities of dry eye disease: a nationwide population-based study. *Acta Ophthalmol* 2012;90:663-8.
- [68] Bazzazi N, Alizadeh M, Ahmadpanah M, Rooshenas A. Prevalence of depression and anxiety in patients with dry eye syndrome. *Avicenna Journal of Clinical Medicine* 2020;27:110-6.
- [69] Fernandez CA, Galor A, Arheart KL, Musselman DL, Venincasa VD, Florez HJ, et al. Dry eye syndrome, posttraumatic stress disorder, and depression in an older male veteran population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3666-72.
- [70] Ong ES, Felix ER, Levitt RC, Feuer WJ, Sarantopoulos CD, Galor A. Epidemiology of discordance between symptoms and signs of dry eye. *Br J Ophthalmol* 2018; 102:674-9.
- [71] Chang VS, Rose TP, Karp CL, Levitt RC, Sarantopoulos C, Galor A. Neuropathic-like ocular pain and nonocular comorbidities correlate with dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2018;44(Suppl 2):S307-13.
- [72] Crane AM, Levitt RC, Felix ER, Sarantopoulos KD, McClellan AL, Galor A. Patients with more severe symptoms of neuropathic ocular pain report more frequent and severe chronic overlapping pain conditions and psychiatric disease. *Br J Ophthalmol* 2017;101:227-31.
- [73] Li M, Gong L, Chapin WJ, Zhu M. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5722-7.
- [74] Wan KH, Chen LJ, Young AL. Depression and anxiety in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *Eye* 2016;30:1558-67.
- [75] Li M, Gong L, Sun X, Chapin WJ. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2011;36:1-7.
- [76] Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan C-C, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2609-14.
- [77] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:198-205. e1.
- [78] Na K-S, Mok J-W, Kim JY, Rho CR, Joo C-K. Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5443-50.
- [79] De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher 3rd JD, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol* 2009;2:243-53.
- [80] Watane A, Cavuoto KM, Rojas M, Dermer H, Day JO, Banerjee S, et al. Fecal microbial transplant in individuals with immune-mediated dry eye. *Am J Ophthalmol* 2022;233:90-100.
- [81] Bitar MS, Olson DJ, Li M, Davis RM. The correlation between dry eyes, anxiety and depression: the sicca, anxiety and depression study. *Cornea* 2019;38:684-9.
- [82] Matcham F, Norton S, Scott DL, Steer S, Hotopf M. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology* 2016;55:268-78.
- [83] Sinclair VG, Wallston KA. The development and psychometric evaluation of the brief resilient coping scale. *Assessment* 2004;11:94-101.
- [84] Luo C, Okamura H, Dohi T. Characteristic analysis of quantitative definition of resiliency measure. In: 2013 IEEE international symposium on software reliability engineering workshops (ISSREW). IEEE; 2013.
- [85] Yeo S, Tong L. Coping with dry eyes: a qualitative approach. *BMC Ophthalmol* 2018;18:8.
- [86] Robinson ME, Riley 3rd JL, Myers CD, Sadler LJ, Kvaal SA, Geisser ME, et al. The Coping Strategies Questionnaire: a large sample, item level factor analysis. *Clin J Pain* 1997;13:43-9.
- [87] Sullivan MJL, Bishop SR, Pivak J. The pain catastrophizing scale. Development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524-32.
- [88] Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West haven-yale multidimensional pain inventory (WHYMPI). *Pain* 1985;23:345-56.
- [89] Connor KM, Davidson JRT. Development of a new resilience scale: the connor-davidson resilience scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 2003;18:76-82.
- [90] Vancleef L, Peters M. Pain catastrophizing, but not injury/illness sensitivity or anxiety sensitivity, enhances attentional interference by pain. *J Pain* 2006;7: 23-30.
- [91] Pavlin DJ, Janet Pavlin D, Sullivan MJL, Freund PR, Roesen K. Catastrophizing: a risk factor for postsurgical pain. *Clin J Pain* 2005;21:83-90.
- [92] Khan RS, Skapinakis P, Ahmed K, Stefanou DC, Ashrafian H, Darzi A, et al. The association between preoperative pain catastrophizing and postoperative pain intensity in cardiac surgery patients. *Pain Med* 2012;13:820-7.
- [93] Priori R, Giardina F, Izzo R, Gattamelata A, Fusconi M, Colafrancesco S, et al. Resilience in women with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2021;41: 1987-94.
- [94] Johansson A-C, Gunnarsson L-G, Linton SJ, Bergkvist I, Stridsberg M, Nilsson O, et al. Pain, disability and coping reflected in the diurnal cortisol variability in patients scheduled for lumbar disc surgery. *Eur J Pain* 2008;12:633-40.
- [95] Edwards RR, Kronfli T, Haythornthwaite JA, Smith MT, McGuire L, Page GG. Association of catastrophizing with interleukin-6 responses to acute pain. *Pain* 2008;140:135-44.
- [96] Weissman-Fogel I, Sprecher E, Pud D. Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. *Exp Brain Res* 2008;186:79-85.
- [97] Seminowicz DA, Davis KD. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain* 2006;120:297-306.
- [98] Yu K, Guo Y, Ge Q-M, Su T, Shi W-Q, Zhang L-J, et al. Altered spontaneous activity in the frontal gyrus in dry eye: a resting-state functional MRI study. *Sci Rep* 2021;11:12943.
- [99] Lamb SE, Hansen Z, Lall R, Castelnovo E, Withers EJ, Nichols V, et al. Group cognitive behavioural treatment for low-back pain in primary care: a randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010;375:916-23.
- [100] Bäckér M, Grossman P, Schneider J, Michalsen A, Knoblauch N, Tan L, et al. Acupuncture in migraine: investigation of autonomic effects. *Clin J Pain* 2008;24: 106-15.
- [101] Maier SF. Role of fear in mediating shuttle escape learning deficit produced by inescapable shock. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 1990;16:137-49.
- [102] Berjot S, Gillet N. Stress and coping with discrimination and stigmatization. *Front Psychol* 2011;2:33.
- [103] Pallavicini F, Gaggioli A, Raspelli S, Cipresso P, Serino S, Vigna C, et al. Interreality for the management and training of psychological stress: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:191.
- [104] Viertö S, Kiviruu O, Piirtola M, Kaprio J, Korhonen T, Marttunen M, et al. Factors contributing to psychological distress in the working population, with a special reference to gender difference. *BMC Publ Health* 2021;21:611.
- [105] Ciavattini A, Clemente N. Female genital tract chronic graft-versus-host disease: review of the literature. *Anticancer Res* 2015;35:13-7.
- [106] Yilmaz U, Golder ME, Unsal A. Dry eye disease and depression-anxiety-stress: a hospital-based case control study in Turkey. *Pakistan J Med Sci Q* 2015;31: 626-31.
- [107] Hyon JY, Yang HK, Han SB. Association between dry eye disease and psychological stress among paramedical workers in Korea. *Sci Rep* 2019;9:3783.
- [108] Na K-S, Han K, Park Y-G, Na C, Joo C-K. Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women: a population-based study. *Cornea* 2015;34:733-8.
- [109] Wolffsohn JS, Wang MTM, Vidal-Rohr M, Menduni F, Dhali S, Ipek T, et al. Demographic and lifestyle risk factors of dry eye disease subtypes: a cross-sectional study. *Ocul Surf* 2021;21:58-63.
- [110] Hyon JY, Yang HK, Han SB. Dry eye symptoms may have association with psychological stress in medical students. *Eye Contact Lens* 2019;45:310-4.
- [111] Asiedu K, Dzasimatu SK, Kyei S. Impact of dry eye on psychosomatic symptoms and quality of life in a healthy youthful clinical sample. *Eye Contact Lens* 2018;44 (Suppl 2):S404-9.
- [112] Bermudez MA, Sendon-Lago J, Eiro N, Treviño M, Gonzalez F, Yebra-Pimentel E, et al. Corneal epithelial wound healing and bactericidal effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:983-92.
- [113] Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:760-8.
- [114] Overmier JB, Seligman ME. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *J Comp Physiol Psychol* 1967;63:28-33.
- [115] Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: history, evaluation and usage. *Neurobiol Stress* 2017;6:78-93.
- [116] Geva N, Pruessner J, Defrin R. Acute psychosocial stress reduces pain modulation capabilities in healthy men. *Pain* 2014;155:2418-25.
- [117] Shields GS, Kuchenbecker SY, Pressman SD, Sumida KD, Slavich GM. Better cognitive control of emotional information is associated with reduced pro-inflammatory cytokine reactivity to emotional stress. *Stress* 2016;19:63-8.
- [118] Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:697-709.
- [119] Hallak JA, Tibrewal S, Mohindra N, Gao X, Jain S. Single nucleotide polymorphisms in the BDNF, VDR, and DNASE1 genes in dry eye disease patients: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5990-6.
- [120] Bennett R. Fibromyalgia: present to future. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:371-6.
- [121] Zaki NFW, Spence DW, Subramanian P, Bharti VK, Karthikeyan R, BaHammam AS, et al. Basic chronobiology: what do sleep physicians need to know? *Sleep Sci* 2020;13:256-66.

- [122] Duffy JF, Abbott SM, Burgess HJ, Crowley SJ, Emens JS, Epstein LJ, et al. Workshop report. Circadian rhythm sleep-wake disorders: gaps and opportunities. *Sleep* 2021;44.
- [123] Bjorvatn B, Jemelöv S, Pallesen S. Insomnia - a heterogenic disorder often comorbid with psychological and somatic disorders and diseases: a narrative review with focus on diagnostic and treatment challenges. *Front Psychol* 2021;12: 639198.
- [124] Jee HJ, Shin W, Jung HJ, Kim B, Lee BK, Jung Y-S. Impact of sleep disorder as a risk factor for dementia in men and women. *Biomol Ther* 2020;28:58-73.
- [125] Merikanto I, Kortesoja L, Benedict C, Chung F, Cedernaes J, Espie CA, et al. Evening-types show highest increase of sleep and mental health problems during the COVID-19 pandemic - multinational study on 19,267 adults. *Sleep*; 2021.
- [126] Luyster FS, Choi J, Yeh C-H, Imes CC, Johansson AEE, Chasens ER. Screening and evaluation tools for sleep disorders in older adults. *Appl Nurs Res* 2015;28: 334-40.
- [127] Au NH, Mather R, To A, Malvankar-Mehta MS. Sleep outcomes associated with dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2019; 54:180-9.
- [128] Hackett KL, Gotts ZM, Ellis J, Deary V, Rapley T, Ng W-F, et al. An investigation into the prevalence of sleep disturbances in primary Sjögren's syndrome: a systematic review of the literature. *Rheumatology* 2017;56:570-80.
- [129] Shen C-C, Yang AC, Kuo B-T, Tsai S-J. Risk of psychiatric disorders following primary Sjögren syndrome: a nationwide population-based retrospective cohort study. *J Rheumatol* 2015;42:1203-8.
- [130] Usmani ZA, Hlavac M, Rischmueller M, Heraganahally SS, Hilditch CJ, Lester S, et al. Sleep disordered breathing in patients with primary Sjögren's syndrome: a group controlled study. *Sleep Med* 2012;13:1066-70.
- [131] Goodchild CE, Treharne GJ, Booth DA, Bowman SJ. Daytime patterning of fatigue and its associations with the previous night's discomfort and poor sleep among women with primary Sjögren's syndrome or rheumatoid arthritis. *Musculoskel Care* 2010;8:107-17.
- [132] Walker J, Gordon T, Lester S, Downie-Doyle S, McEvoy D, Pile K, et al. Increased severity of lower urinary tract symptoms and daytime somnolence in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:2406-12.
- [133] Hackett KL, Newton JL, Frith J, Elliott C, Lendrem D, Foggo H, et al. Impaired functional status in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res* 2012;64: 1760-4.
- [134] Priori R, Minniti A, Antonazzo B, Fusconi M, Valesini G, Curcio G. Sleep quality in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:373-9.
- [135] Tishler M, Barak Y, Paran D, Yaron M. Sleep disturbances, fibromyalgia and primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:71-4.
- [136] Gudbjörnsson B, Broman JE, Hetta J, Hallgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32:1072-6.
- [137] Van Oers ML, Bossema ER, Thoolen BJ, Hartkamp A, Dekkers JC, Godaert GLR, et al. Variability of fatigue during the day in patients with primary Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:715.
- [138] Lim EWL, Chee ML, Sabanayagam C, Majithia S, Tao Y, Wong TY, et al. Relationship between sleep and symptoms of tear dysfunction in Singapore Malays and Indians. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:1889-97.
- [139] Yu X, Guo H, Liu X, Wang G, Min Y, Chen S-HS, et al. Dry eye and sleep quality: a large community-based study in Hangzhou. *Sleep* 2019;42.
- [140] Hanyuda A, Sawada N, Uchino M, Kawashima M, Yuki K, Tsubota K, et al. Relationship between unhealthy sleep status and dry eye symptoms in a Japanese population: the JPHC-NEXT study. *Ocul Surf* 2021;21:306-12.
- [141] Kim KI, Park YS, Kim RH, Kim JH. Factors associated with dry eye symptoms in elderly Koreans: the fifth Korea national health and nutrition examination survey 2010-2012. *Korean J Fam Med*; 2019.
- [142] Magno MS, Utheim TP, Snieder H, Hammond CJ, Vehof J. The relationship between dry eye and sleep quality. *Ocul Surf* 2021;20:13-9.
- [143] Ayaki M, Kawashima M, Negishi K, Kishimoto T, Mimura M, Tsubota K. Sleep and mood disorders in dry eye disease and allied irritating ocular diseases. *Sci Rep* 2016;6:22480.
- [144] Zhang S, Hong J. Risk factors for dry eye in mainland China: a multi-center cross-sectional hospital-based study. *Ophthalmic Epidemiol* 2019;26:393-9.
- [145] Dana R, Bradley JL, Guerin A, Pivneva I, Evans AM, Stillman IO. Comorbidities and prescribed medications in patients with or without dry eye disease: a population-based study. *Am J Ophthalmol* 2019;198:181-92.
- [146] Han K-T, Nam JH, Park E-C. Do sleep disorders positively correlate with dry eye syndrome? Results of national claim data. *Int J Environ Res Publ Health* 2019;16.
- [147] Takahashi A, Negishi K, Ayaki M, Uchino M, Tsubota K. Nocturnal lagophthalmos and sleep quality in patients with dry eye disease. *Life* 2020;10.
- [148] Morsy NE, Amami BE, Magda AA, Nabil AJ, Pandi-Perumal SR, Bahammam AS, et al. Prevalence and predictors of ocular complications in obstructive sleep apnea patients: a cross-sectional case-control study. *Open Respir Med J* 2019;13:19-30.
- [149] Karaca I, Yagci A, Palamar M, Tasbakan MS, Basoglu OK. Ocular surface assessment and morphological alterations in meibomian glands with meibography in obstructive sleep apnea Syndrome. *Ocul Surf* 2019;17:771-6.
- [150] Sayegh RR, Yu Y, Farrar JT, Kuklinski EJ, Shtein RM, Asbell PA, et al. Ocular discomfort and quality of life among patients in the dry eye assessment and management study. *Cornea* 2021;40:869-76.
- [151] 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.
- [152] Pellegrini M, Bernabei F, Friehmann A, Giannaccare G. Obstructive sleep apnea and keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Optom Vis Sci* 2020;97: 9-14.
- [153] Tang L, Wang X, Wu J, Li SM, Zhang Z, Wu S, et al. Sleep deprivation induces dry eye through inhibition of PPARα expression in corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:5494-508.
- [154] Li S, Ning K, Zhou J, Guo Y, Zhang H, Zhu Y, et al. Sleep deprivation disrupts the lacrimal system and induces dry eye disease. *Exp Mol Med* 2018;50. e451-e.
- [155] Chen Q, Ji C, Zheng R, Yang L, Ren J, Li Y, et al. N-palmitoylethanolamine maintains local lipid homeostasis to relieve sleep deprivation-induced dry eye syndrome. *Front Pharmacol* 2019;10:1622.
- [156] Oh MM, Kim JW, Jin MH, Kim JJ, others. Influence of paradoxical sleep deprivation and sleep recovery on testosterone level in rats of different ages. *Asian Journal of* 2012;14:330-4.
- [157] Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Lehnert H, Schultes B. Sleep timing may modulate the effect of sleep loss on testosterone. *Clin Endocrinol* 2012;77: 749-54.
- [158] Makateb A, Torabifard H. Dry eye signs and symptoms in night-time workers. *J Curr Ophthalmol* 2017;29:270-3.
- [159] Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997;20:865-70.
- [160] Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II sex, gender, and hormones report. *Ocul Surf* 2017;15:284-333.
- [161] Romano A, Felsich A, Madjarov B. The circadian rhythm of lacrimal secretion and its parameters, determined in a group of healthy individuals, and its potential diagnostic and therapeutic significance. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:93-7.
- [162] Ayaki M, Kawashima M, Negishi K, Tsubota K. High prevalence of sleep and mood disorders in dry eye patients: survey of 1,000 eye clinic visitors. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2015;1:889-94.
- [163] Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:321-9.
- [164] Martinovich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007;10:1089-93.
- [165] Lee YB, Koh JW, Hyon JY, Wee WR, Kim JJ, Shin YJ. Sleep deprivation reduces tear secretion and impairs the tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55: 3525-31.
- [166] Sack RA, Beaton A, Sathé S, Morris C, Wilcox M, Bogart B. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:649-68.
- [167] Postnikoff CK, Held K, Viswanath V, Nichols KK. Enhanced closed eye neutrophil degranulation in dry eye disease. *Ocul Surf* 2020;18:841-51.
- [168] Willis KA, Postnikoff CK, Freeman A, Rezonzew G, Nichols K, Gaggan A, et al. The closed eye harbours a unique microbiome in dry eye disease. *Sci Rep* 2020;10: 12035.
- [169] Yoon HJ, Kim J, Yang JM, Wei ET, Kim SJ, Yoon KC. Topical TRPM8 agonist for relieving neuropathic ocular pain in patients with dry eye: a pilot study. *J Clin Med Res* 2021;10.
- [170] Fondi K, Wozniak PA, Schmidt D, Bata AM, Witkowska KJ, Pupa-Cherecheanu A, et al. Effect of hyaluronic acid/trehalose in two different formulations on signs and symptoms in patients with moderate to severe dry eye disease. *J Ophthalmol* 2018;2018:4691417.
- [171] Mattosian C, Song X, Chopra I, Sainiki-Nguyen A, Ogundele A. The prevalence and incidence of dry eye disease among patients using continuous positive airway pressure or other nasal mask therapy devices to treat sleep apnea. *Clin Ophthalmol* 2020;14:3371-9.
- [172] Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res* 2017;39:559-65.
- [173] Ayaki M, Toda I, Tachi N, Negishi K, Tsubota K. Preliminary report of improved sleep quality in patients with dry eye disease after initiation of topical therapy. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2016;12:329-37.
- [174] Wolfsohn JS, Lingham G, Downie LE, Huntjens B, Inomata T, Jivraj S, et al. TFOS Lifestyle: impact of the digital environment on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023; 28:213-52.
- [175] Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain* 2020;21:126.
- [176] Ismail OM, Poole ZB, Bierly SL, Van Buren ED, Lin F-C, Meyer JJ, et al. Association between dry eye disease and migraine headaches in a large population-based study. *JAMA Ophthalmol* 2019;137:532-6.
- [177] Gava G, Orsili I, Alvisi S, Mancini I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cognition, mood and sleep in menopausal transition: the role of menopause hormone therapy. *Medicina* 2019;55.
- [178] Yadav HM, Jawahar A. Environmental factors and obesity. *StatPearls. Treasure Island (FL)*; 2022.
- [179] Markoulli M, Arcot J, Ahmad S, Arita R, Benitez-del-Castillo J, Caffery B, et al. TFOS Lifestyle: impact of nutrition on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023.
- [180] Acar M, Firat H, Acar U, Ardic S. Ocular surface assessment in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep Breath* 2013;17:583-8.
- [181] Yamanishi R, Sawada N, Hanyuda A, Uchino M, Kawashima M, Yuki K, et al. Relation between body mass index and dry eye disease: the Japan public health center-based prospective study for the next generation. *Eye Contact Lens* 2021;47: 449-55.
- [182] Ho KC, Jalbert I, Watt K, Golebiowski B. A possible association between dry eye symptoms and body fat: a prospective, cross-sectional preliminary study. *Eye Contact Lens* 2017;43:245-52.
- [183] Alanazi SA. Assessment of tear film in subjects with a high body mass index. *Clin Optom* 2019;11:77-84.

- [184] Gupta PK, Venkateswaran N, Heinke J, Stinnett SS. Association of meibomian gland architecture and body mass index in a pediatric population. *Ocul Surf* 2020; 18:657-62.
- [185] Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, Chiou AG, Frueh BE, Hess CW, et al. Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:1182-5.
- [186] Shah PV, Zhu L, Kazi A, Zhu A, Shalshin A. The correlation between non-invasive ventilation use and the development of dry eye disease. *Cureus* 2021;13:e18280.
- [187] Bommer CM, Grupcheva CN, Radeva MN, Grupchev DI, Boyadzizova MR. Sleep apnea and dry eye: how sleep apnea affects the eye surface. *OphthaTherapy Therapies in Ophthalmology* 2020;7:103-7.
- [188] Hayirci E, Yagci A, Palamar M, Basoglu OK, Veral A. The effect of continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea syndrome on the ocular surface. *Cornea* 2012;31:604-8.
- [189] Moshirfar M, West Jr WB, Marx DP. Face mask-associated ocular irritation and dryness. *Ophthalmol Ther* 2020;9:397-400.
- [190] Boccardo L. Self-reported symptoms of mask-associated dry eye: a survey study of 3,605 people. *Contact Lens Anterior Eye* 2021;101408.
- [191] Scalinci SZ, Pacella E, Battagliola ET. Prolonged face mask use might worsen dry eye symptoms. *Indian J Ophthalmol* 2021;69:1508-10.
- [192] Mastrospasqu L, Lanzini M, Brescia L, D'Aloisio R, Nubile M, Ciancaglini M, et al. Face mask-related ocular surface modifications during COVID-19 pandemic: a clinical, in vivo confocal microscopy, and immune-cytology study. *Transl Vis Sci Technol* 2021;10:22.
- [193] Krolo I, Blazeka M, Merdzo I, Vrtar I, Sabol I, Petric-Vickovic I. Mask-associated dry eye during COVID-19 pandemic-how face masks contribute to dry eye disease symptoms. *Mediev Archaeol* 2021;75:144-8.
- [194] Silkkis RZ, Paap MK, Ugradar S. Increased incidence of chalazion associated with face mask wear during the COVID-19 pandemic. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2021;22:101032.
- [195] Najmi H, Mobarki Y, Mania K, Altowairqi B, Basehi M, Mahfouz MS, et al. The correlation between keratoconus and eye rubbing: a review. *Int J Ophthalmol* 2019;12:1775-81.
- [196] McMonnies CW. Management of chronic habits of abnormal eye rubbing. *Contact Lens Anterior Eye* 2008;31:95-102.
- [197] Ben-Eli H, Erdinest N, Solomon A. Pathogenesis and complications of chronic eye rubbing in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:526-34.
- [198] 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.
- [199] Kuruvilla M, Kalangara J, Lee FE-H. Neuropathic pain and itch mechanisms underlying allergic conjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29: 349-56.
- [200] Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Lloves J, Gallar J. What causes eye pain? *Curr Ophthalmol Rep* 2015;3:111-21.
- [201] Nida Sen H. 2021-2022 basic and clinical science course, section 09: uveitis and ocular inflammation. American Academy of Ophthalmology; 2021.
- [202] McSorley HJ, Chayt MAM, Smits HHL. Worms: pernicious parasites or allies against allergies? *Parasite Immunol* 2019;41:e12574.
- [203] Chen X-J, Sun Y-G. Central circuit mechanisms of itch. *Nat Commun* 2020;11: 3052.
- [204] Seth I, Bulloch G, Vine M, Outmeurquine J, Seth N, Every J, et al. The association between keratoconus and allergic eye diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol* 2022;50:280-93.
- [205] Cameron JA, Al-Rajhi AA, Badr IA. Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1989;96:1615-23.
- [206] Patel S, Kaplan C, Galor A, Kumar N. The role of temperature change, ambient temperature, and relative humidity in allergic conjunctivitis in a US veteran population. *Am J Ophthalmol* 2021;230:243-55.
- [207] Huang Q, Zheng Y, Zhang C, Wang W, Liao T, Xiao X, et al. Association between asthma and dry eye disease: a meta-analysis based on observational studies. *BMJ Open* 2021;11:e045275.
- [208] Pathways and mechanisms of ocular pain and photophobia in dry eye disease. In: *Dry eye disease*. Elsevier; 2023. p. 229-40.
- [209] McMonnies CW. Eye rubbing type and prevalence including contact lens 'removal-relief' rubbing. *Clin Exp Optom* 2016;99:366-72.
- [210] Jackson CJ, Gundersen KG, Tong L, Utheim TP. Dry eye disease and proteomics. *Ocul Surf* 2022;24:119-28.
- [211] von Ahrenschildt A, Hanenberg L, Robich ML, Jones-Jordan LA, Marx S, Sickenberger W, et al. Morphological characteristics of Meibomian Glands and their Influence on Dry Eye disease in contact lens wearers. *Ocul Surf* 2022;24: 93-9.
- [212] Haugen OH. Keratoconus in the mentally retarded. *Acta Ophthalmol* 1992;70: 111-4.
- [213] Sahebajada S, Al-Mahrouqi HH, Moshogov S, Panchatcharam SM, Chan E, Daniell M, et al. Eye rubbing in the aetiology of keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259:2057-67.
- [214] Carracedo G, Recchioni A, Alejandre-Alba N, Martin-Gil A, Batres I, Morote LJ-A, et al. Signs and symptoms of dry eye in keratoconus patients before and after intrastromal corneal ring surgery. *Curr Eye Res* 2017;42:513-9.
- [215] McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens* 2007;33: 265-71.
- [216] Aydin E, Dhar P, Gokhale M, Chong L, Azizoglu S, Suphioglu C. A review of emerging tear proteomics research on the ocular surface in ocular allergy. *Biology* 2022;11.
- [217] D'Souza S, Nair AP, Sahu GR, Vaidya T, Shetty R, Khumar P, et al. Keratoconus patients exhibit a distinct ocular surface immune cell and inflammatory profile. *Sci Rep* 2021;11:1-16.
- [218] Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye* 2015;29:843-59.
- [219] Shneur E, Millodot M, Blumberg S, Ortenberg I, Behrman S, Gordon-Shaag A. Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clin Exp Optom* 2013;96:219-24.
- [220] Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CNJ. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye* 2007;22:534-41.
- [221] Hashemi H, Khabazkhoob M, Yazdani N, Ostadimoghaddad H, Norouzirad R, Amanzadeh K, et al. The prevalence of keratoconus in a young population in Mashhad, Iran. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014;34:519-27.
- [222] Hafezi F, Hafezi NL, Pajic B, Gilardoni F, Randleman JB, Gomes JAP, et al. Assessment of the mechanical forces applied during eye rubbing. *BMC Ophthalmol* 2020;20:301.
- [223] Mazharian A, Panthier C, Courtin R, Jung C, Rampat R, Saad A, et al. Incorrect sleeping position and eye rubbing in patients with unilateral or highly asymmetric keratoconus: a case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258: 2431-9.
- [224] Moran S, Gomez I, Zuber K, Gatine D. A case-control study of keratoconus risk factors. *Cornea* 2020;39:697-701.
- [225] Masterton S, Ahearne M. Mechanobiology of the corneal epithelium. *Exp Eye Res* 2018;177:122-9.
- [226] van Setten G-B. Impact of attrition, intercellular shear in dry eye disease: when cells are challenged and neurons are triggered. *Int J Mol Sci* 2020;21.
- [227] Greiner JV, Peace DG, Baird RS, Allansmith MR. Effects of eye rubbing on the conjunctiva as a model of ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 1985;100: 45-50.
- [228] Chervenkov J, Hawkes E, Ortiz G, Horney D, Nanavaty MA. A randomized, fellow eye, comparison of keratometry, aberrometry, tear film, axial length and the anterior chamber depth after eye rubbing in non-keratoconic eyes. *Eye Vis (Lond)*. 2017;4:19.
- [229] Wang N, Zhuang X, Zhong X, Zhang J, Li G, Li S. Questionnaire analysis on incidence and risk factors of dry eye in children from a myopia outpatient clinic. *Front Med* 2022;0.
- [230] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Bitton E, Chen W, Hafezi F, et al. TFOS Lifestyle: impact of elective medications and procedures on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023.
- [231] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334-65.
- [232] Rosen RC. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in men and women. *Curr Psychiatr Rep* 2000;2:189-95.
- [233] Gebhard PH. Human sexual activity. *Encyclopedia Britannica* 24 Aug. 2022. <https://www.britannica.com/topic/human-sexual-activity>. [Accessed 1 July 2022].
- [234] Fahrenhorst CA, de Wolff L, Arends S, van Nimwegen JF, Kroese FGM, Verstappen GM, et al. Clinical determinants of vaginal dryness in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(Suppl 133):73-9.
- [235] Kobak S, Saraçoğlu M. Peyronie's disease in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis* 2014;17:116-7.
- [236] Ferraz SN, Costa GF, Carneiro Neto JA, Hebert T, de Oliveira CJV, Guerra M, et al. Neurologic, clinical, and immunologic features in a cohort of HTLV-1 carriers with high proviral loads. *J Neurovirol* 2020;26:520-9.
- [237] Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1226-30.
- [238] Lotti F, Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nat Rev Urol* 2018;15: 287-307.
- [239] What is gender dysphoria?. <https://www.psychiatry.org/patients-families/gender-dysphoria/what-is-gender-dysphoria>. [Accessed 8 March 2022].
- [240] Barbosa AP, Oliveira FRd, Rocha FJd, Muglia VF, Rocha EM. Lacrimal gland atrophy and dry eye related to isotretinoin, androgen, and prolactin: differential diagnosis for Sjögren's syndrome. *Arq Bras Oftalmol* 2021;84:78-82.
- [241] Pontelli RCN, Rocha BA, Garcia DM, Pereira LA, Souza MCO, Barbosa Jr F, et al. Endocrine disrupting chemicals associated with dry eye syndrome. *Ocul Surf* 2020;18:487-93.
- [242] Moreira Jr Ed, Kim S-C, Glasser D, Gingell C. Sexual activity, prevalence of sexual problems, and associated help-seeking patterns in men and women aged 40-80 years in Korea: data from the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors (GSSAB). *J Sex Med* 2006;3:201-11.
- [243] Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract* 1998;15:519-24.
- [244] Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-44.
- [245] Nicolosi A, Glasser DB, Kim SC, Marumo K, Laumann EO, Group GI. Sexual behaviour and dysfunction and help-seeking patterns in adults aged 40-80 years in the urban population of Asian countries. *BJU Int* 2005;96:609-14.
- [246] Mulherin DM, Sheeran TP, Kumararatne DS, Speculand B, Luedley D, Situnayake RD. Sjögren's syndrome in women presenting with chronic dyspareunia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1019-23.
- [247] Yuksel B, Ozturk I, Seven A, Aktas S, Aktas H, Kucur SK, et al. Tear function alterations in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:3556-62.
- [248] Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:270-84.

- [249] Yavas GF, Ozturk F, Kusbeci T, Ermis SS, Yilmazer M, Cevrioglu S, et al. Meibomian gland alterations in polycystic ovary syndrome. *Curr Eye Res* 2008; 33:133-8.
- [250] Coksuer H, Ozcura F, Oghan F, Haliloglu B, Karatas S. Effects of hyperandrogenism on tear function and tear drainage in patients with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2011;56:65-70.
- [251] Bonini S, Mantelli F, Moretti C, Lambiase A, Bonini S, Micera A. Itchy-dry eye associated with polycystic ovary syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;143:763-71.
- [252] Gonen T, Celik C, Ozmur M, Abali R, Gonen KA, Horozoglu F, et al. Tear osmolarity and ocular surface changes in patient with polycystic ovary syndrome. *Curr Eye Res* 2013;38:621-5.
- [253] Mantelli F, Moretti C, Macchi I, Massaro-Giordano G, Cozzupoli GM, Lambiase A, et al. Effects of sex hormones on ocular surface epithelia: lessons learned from polycystic ovary syndrome. *J Cell Physiol* 2016;231:971-5.
- [254] Bird J, Li X, Lei ZM, Sanfilippo J, Yussman MA, Rao CV. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin decrease type 2 5 alpha-reductase and androgen receptor protein levels in women's skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 1776-82.
- [255] Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Increased activation of nuclear factor kappaB triggers inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1508-12.
- [256] Wu X, Lu K, Su Y. [Renin-angiotensin system: involvement in polycystic ovarian syndrome]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997;32:428-31.
- [257] Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AdS, Gomes NL, Faria Jr JA, Nishi MY, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62: 227-35.
- [258] Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21.
- [259] 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.
- [260] van Nimwegen JF, Arends S, van Zuiden GS, Vissink A, Kroese FGM, Bootsma H. The impact of primary Sjögren's syndrome on female sexual function. *Rheumatology* 2015;54:1286-93.
- [261] Priori R, Minniti A, Derme M, Antonazzo B, Brancatisano F, Ghirini S, et al. Quality of sexual life in women with primary sjogren syndrome. *J Rheumatol* 2015;42:1427-31.
- [262] Thygesen KH, Schjaldt I, Jarden M. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:716-24.
- [263] O'Brien KP, Bradley SE, Mitchell CM, Cardis MA, Mauskar MM, Pasiela HB. Vulvovaginal manifestations in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: prevention and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:523-8.
- [264] Gözükiçik M, Türkiylmaz E, Kiçukşahin O, Erten Ş, Üstün Y, Yavuz AF. Effects of primary Sjögren's syndrome on female genitalia and sexual functions. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(Suppl 133):66-72.
- [265] Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, Berube R, Papas AS, Sullivan RM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol* 2003;30: 2413-9.
- [266] Scavullo I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual health in menopause. *Medicina* 2019;55.
- [267] Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orto F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: an update. *J Ovarian Res* 2016;9:72.
- [268] Syrjala KL, Kurland BF, Abrams JR, Sanders JE, Heiman JR. Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment and hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-matched controls at 5 years. *Blood* 2008;111:989-96.
- [269] Eelink CM, Incrocci L, Leeuw IMV-d, Zweegman S. Recommended patient information sheet on the impact of haematopoietic cell transplantation on sexual functioning and sexuality. *Ecancermedicalscience* 2019;13:987.
- [270] Oliveira FR, Valim V, Pasoto SG, Fernandes MLMS, Lopes MLJ, de Magalhães Souza Fialho SC, et al. 2021 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the gynecological and obstetric care of patients with Sjogren's syndrome. *Advances in Rheumatology* 2021;61:1-13.
- [271] Basiliou A, Basiliou A, ElJalbout R, Robert M-C. Lacrimal gland hypoplasia and corneal anesthesia in MIRAGE syndrome: a case report and literature review. *Cornea* 2021;41:1041-4.
- [272] Yadav S, Commiskey P, Kowalski RP, Jhanji V. Herpes simplex virus 2 blepharokeratoconjunctivitis. *Curr Eye Res* 2021;1-4.
- [273] Asiedu K, Kyei S, Adanusa M, Ephraim RKD, Animful S, Ali-Baya SK, et al. Dry eye, its clinical subtypes and associated factors in healthy pregnancy: a cross-sectional study. *PLoS One* 2021;16:e0258233.
- [274] Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea* 2001;20:1-13.
- [275] Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:157-64.
- [276] Kastelan S, Bakija I, Bogadić M, Orešković I, Kasun B, Gotovac M, et al. Psychiatric disorders and dry eye disease - a transdisciplinary approach. *Psychiatr Danub* 2021;33:580-7.
- [277] Smith Knutson E, Nicklasson M, Björk Y, Stenberg K, Sundfeldt K, Brune M. Late follow-up of genital and ophthalmologic chronic graft-vs-host disease in females after allogeneic stem cell transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101: 364-73.
- [278] Nikiru ZN, Stella O, Udeh N, Polycarp UA, Daniel CN, Ifeoma RE. Dry eye disease: a longitudinal study among pregnant women in Enugu, south east, Nigeria. *Ocul Surf* 2019;17:458-63.
- [279] Kan S, Acar U, Kizilgul M, Beyazyildiz E, Cankaya AB, Apaydin M, et al. Tear film and ocular surface evaluation in gestational diabetes mellitus. *Semin Ophthalmol* 2018;33:402-6.
- [280] Lambert N, Nelson JL. Microchimerism in autoimmune disease: more questions than answers? *Autoimmun Rev* 2003;2:133-9.
- [281] Parihar JKS, Kaushik J, Jain VK, Naredi N, Raina S. The effect of assisted reproductive technology on ocular assessments. *Clin Exp Optom* 2016;99:575-9.
- [282] Hashimoto Y, Yamana H, Michihata N, Shigemitsu D, Ishimaru M, Matsui H, et al. Eye drops for dry eye disease during pregnancy and adverse neonatal outcomes: high-dimensional propensity score analyses. *Ophthalmic Epidemiol* 2022;29: 384-93.
- [283] Kyei S, Ephraim RKD, Animful S, Adanusa M, Ali-Baya SK, Akorsah B, et al. Impact of serum prolactin and testosterone levels on the clinical parameters of dry eye in pregnant women. *J Ophthalmol* 2020;2020:1491602.
- [284] Erdur SK, Aydin R, Ozsucu M, Olmuscelik O, Eliacik M, Demirci G, et al. The relationship between metabolic syndrome, its components, and dry eye: a cross-sectional study. *Curr Eye Res* 2017;42:1115-7.
- [285] Alves M, Asbell P, Dogru M, Giannaccare G, Grau A, Gregory D, et al. TFOS Lifestyle: impact of environmental conditions on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023;29:1-52.
- [286] Liang Q-X, Lin Y, Fang X-M, Gao Y-H, Li F. Association between phthalate exposure in pregnancy and gestational diabetes: a Chinese cross-sectional study. *Int J Gen Med* 2022;15:179-89.
- [287] Yenerel NM, Kucumen RB. Pregnancy and the eye. *Turk J Ophthalmol* 2015;45: 213-9.
- [288] **Merlot. Classification of chronic pain, second ed. [Revised] - IASP.**
- [289] Bonica JJ. The management of pain: with special emphasis on the use of analgesic block in diagnosis, prognosis, and therapy. 1953.
- [290] Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A. *Praktische schmerzmedizin: interdisziplinäre diagnostik - multimodale therapie.* Springer-Verlag; 2013.
- [291] Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, Dellar L, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:1001-6.
- [292] Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10: 287-333.
- [293] Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Publ Health* 2011;11.
- [294] Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research C, Education. *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2012.
- [295] Gereje O, Von Korff M, Kola L, Demyttenaere K, He Y, Posada-Villa J, et al. The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Pain* 2008;135:82-91.
- [296] Andersen HH, Yosipovitch G, Galor A. Neuropathic symptoms of the ocular surface: dryness, pain, and itch. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:373-81.
- [297] Lee CJ, Levitt RC, Felix ER, Sarantopoulos CD, Galor A. Evidence that dry eye is a comorbid pain condition in a U.S. veteran population. *Pain Rep* 2017;2:e629.
- [298] Vehof J, Sillevis Smitt-Kamminga N, Kozareva D, Nibourg SA, Hammond CJ. Clinical characteristics of dry eye patients with chronic pain syndromes. *Am J Ophthalmol* 2016;162:59-65.e2.
- [299] Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1712-7.
- [300] Chen C-H, Yang T-Y, Lin C-L, Chen C-S, Lin W-M, Kuo C-N, et al. Dry eye syndrome risks in patients with fibromyalgia: a national retrospective cohort study. *Medicine* 2016;95:e2607.
- [301] Erkan Turan K, Kocabeyoglu S, Unal-Cevik I, Bezci F, Akinci A, Irkek M. Ocular surface alterations in the context of corneal in vivo confocal microscopic characteristics in patients with fibromyalgia. *Cornea* 2018;37:205-10.
- [302] Aykut V, Elbay A, Çiğdem Uçar I, Esen F, Durmus A, Karadag R, et al. Corneal sensitivity and subjective complaints of ocular pain in patients with fibromyalgia. *Eye* 2018;32:763-7.
- [303] Yang S, Kim W, Kim HS, Na K-S. Epidemiologic survey committee of the Korean ophthalmologic S. Association between migraine and dry eye disease: a nationwide population-based study. *Curr Eye Res* 2017;42:837-41.
- [304] Sarac O, Kosekahya P, Yildiz Tasci Y, Keklikoglu HD, Deniz O, Erten Ş, et al. The prevalence of dry eye and sjogren syndrome in patients with migraine. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25:370-5.
- [305] Shetty R, Deshpande K, Jayadev C, Wadia K, Mehta P, Shroff R, et al. Correction to: the impact of dysfunctional tear films and optical aberrations on chronic migraine. *Eye Vis (Lond)* 2017;4:25.
- [306] Koktekir BE, Celik G, Karalezli A, Kal A. Dry eyes and migraines: is there really a correlation? *Cornea* 2012;31:1414-6.
- [307] Diel RJ, Hwang J, Kroeger ZA, Levitt RC, Sarantopoulos CD, Sered H, et al. Photophobia and sensations of dryness in patients with migraine occur independent of baseline tear volume and improve following botulinum toxin A injections. *Br J Ophthalmol* 2019;103:1024-9.
- [308] Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Harris J, Nessa A, Williams FK, et al. Relationship between dry eye symptoms and pain sensitivity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131: 1304-8.
- [309] Vehof J, Zavos HMS, Lachance G, Hammond CJ, Williams FMK. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain* 2014;155:1562-8.

- [310] Segal BM, Pogatchnik B, Henn I, Rudser K, Sivills KM. Pain severity and neuropathic pain symptoms in primary Sjögren's syndrome: a comparison study of seropositive and seronegative Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res* 2013;65:1291-8.
- [311] Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1-32.
- [312] Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513-25.
- [313] Bhave G, RWt Gereau. Posttranslational mechanisms of peripheral sensitization. *J Neurobiol* 2004;61:88-106.
- [314] Lasagni Vitar RM, Barbariga M, Fonteyne P, Bignami F, Rama P, Ferrari G. Modulating ocular surface pain through neurokinin-1 receptor blockade. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62:26.
- [315] Kovács I, Luna C, Quiroce S, Mizerska K, Callejo G, Riestra A, et al. Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease. *Pain* 2016;157:399-417.
- [316] 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.
- [317] 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.
- [318] Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet undervalued feature of dry eye. *Eye* 2015;29:301-12.
- [319] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10:895-926.
- [320] Cheng J-K, Ji R-R. Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain. *Neurochem Res* 2008;33:1970-8.
- [321] Galor A, Kumar N, Feuer W, Lee DJ. Environmental factors affect the risk of dry eye syndrome in a United States veteran population. *Ophthalmology* 2014;121:972-3.
- [322] Ferrari G, Bignami F, Giacomini C, Capitulo E, Comi G, Chahane L, et al. Ocular surface injury induces inflammation in the brain: in vivo and ex vivo evidence of a corneal-trigeminal axis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:6289-300.
- [323] Galor A, Covington D, Levitt AE, McManus KT, Seiden B, Felix ER, et al. Neuropathic ocular pain due to dry eye is associated with multiple comorbid chronic pain syndromes. *J Pain* 2016;17:310-8.
- [324] Rahman M, Okamoto K, Thompson R, Katagiri A, Bereiter DA. Sensitization of trigeminal brainstem pathways in a model for tear deficient dry eye. *Pain* 2015;156:942-50.
- [325] Lasagni Vitar RM, Rama P, Ferrari G. The two-faced effects of nerves and neuropeptides in corneal diseases. *Prog Retin Eye Res* 2022;86:100974.
- [326] Afari N, Mostoufi S, Noonan C, Poeschla B, Succop A, Chopko L, et al. C-reactive protein and pain sensitivity: findings from female twins. *Ann Behav Med* 2011;42:277-83.
- [327] Shetty R, Deshpande K, Deshmukh R, Jayadev C, Shroff R. Bowman break and subbasal nerve plexus changes in a patient with dry eye presenting with chronic ocular pain and vitamin D deficiency. *Cornea* 2016;35:688-91.
- [328] Chen H, Chen A, Wang S, Zou M, Young CA, Zheng D, et al. Association between migraine and dry eye: a systematic review and metaanalysis. *Cornea* 2021;41:740-5.
- [329] Gallar J, Morales C, Freire V, Carmen Acosta M, Belmonte C, Duran JA. Decreased corneal sensitivity and tear production in fibromyalgia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4129-34.
- [330] Schuster AK-G, Wettstein M, Gerhardt A, Eich W, Bieber C, Tesarz J. Eye pain and dry eye in patients with fibromyalgia. *Pain Med* 2018;19:2528-35.
- [331] Asproudis I, Tsoumani AT, Katsanos KH, Katsanos AH, Theopistos V, Paschidis KA, et al. Irritable bowel syndrome might be associated with dry eye disease. *Ann Gastroenterol Hepatol* 2016;29:487-91.
- [332] Katsanos K, Sigounas DE, Tatsioni A, Michalopoulos S, Tsianou ZE, Vagias I, et al. P221 Lacrimal function in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2012;6: S97-S.
- [333] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372.
- [334] Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain* 2019;160:28-37.
- [335] Higgins JPTTJ, Chandler J, Campston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2 (updated february; 2021)* [Cochrane].
- [336] 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.
- [337] Ottawa Hospital Research Institute. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. [Accessed 12 April 2022].
- [338] The R Project for statistical computing. <https://www.R-project.org/>.
- [339] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
- [340] Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev* 2015;11:70-85.
- [341] Celikbilek A, Adam M. The relationship between dry eye and migraine. *Acta Neurol Belg* 2015;115:329-33.
- [342] Kostev K. Association between migraine headaches and dry eye disease in patients studied in general practices in Germany. *JAMA Ophthalmol* 2020;138:223.
- [343] Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang G-H, Klein BEK, Klein R, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2014;157:799-806.
- [344] Shetty R, Deshpande K, Jayadev C, Wadia K, Mehta P, Shroff R, et al. The impact of dysfunctional tear films and optical aberrations on chronic migraine. *Eye Vis (Lond)*. 2017;4:4.
- [345] Wang MTM, Vidal-Rohr M, Muntz A, Diprose WK, Ormonde SE, Wolffsohn JS, et al. Systemic risk factors of dry eye disease subtypes: a New Zealand cross-sectional study. *Ocul Surf* 2020;18:374-80.
- [346] Klitsch A, Evdokimov D, Frank J, Thomas D, Saffer N, Meyer Zu Altenschildesche C, et al. Reduced association between dendritic cells and corneal sub-basal nerve fibers in patients with fibromyalgia syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2020;25:9-18.
- [347] Türkyilmaz K, Türkyilmaz AK, Kurt EE, Kurt A, Öner V. Dry eye in patients with fibromyalgia and its relevance to functional and emotional status. *Cornea* 2013;32:862-6.
- [348] Barton A, Pal B, Whorwell PJ, Marshall D. Increased prevalence of sicca complex and fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1898-901.
- [349] Uçar İÇ, Esen F, Turhan SA, Oguz H, Ulasoglu HC, Aykut V. Corneal neuropathic pain in irritable bowel syndrome: clinical findings and in vivo corneal confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259:3011-7.
- [350] Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002.
- [351] Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1719-30.
- [352] Organization WH, Others. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025. World Health Organization; 2019.
- [353] World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2019: offer help to quit tobacco use. World Health Organization; 2018.
- [354] Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland J. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
- [355] Lopez AD, Collishaw NE, Pihl T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobac Control* 1994;3:242.
- [356] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the global burden of disease study. 2017. <https://www.healthdata.org/policy-report/finding-global-burden-disease-study-2017>. 2022/02/22. 2018.
- [357] World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. World Health Organization; 2008.
- [358] Dubray J, Schwartz R, Chaiton M, O'Connor S, Cohen JE. The effect of MPOWER on smoking prevalence. *Tobac Control* 2015;24:540-2.
- [359] World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2021: addressing new and emerging products. World Health Organization; 2021.
- [360] Food US, Administration D, Others. Reporting harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke under Section 904 (a)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. In: Food and drug administration. Center for Tobacco Products; 2012.
- [361] Hidayat S, Alayannur PA. The content of harmful and potentially harmful constituents in heated tobacco product: systematic review. *J Drug Deliv Therapeut* 2021;11:111-20.
- [362] U.S. Department of Health Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the surgeon general. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2010.
- [363] Humans IWGoEoCrt, World Health O, International Agency for Research on C. Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. IARC Press; 2010.
- [364] Yach D. Tobacco: science, policy and public health/Tobacco smoke and involuntary smoking. 83. IARC Monographs; 2005.
- [365] Xu L, Zhang W, Zhu X-Y, Suo T, Fan X-Q, Fu Y. Smoking and the risk of dry eye: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2016;9:1480-6.
- [366] Yu K, Bunya V, Maguire M, Asbell P, Ying G-S, Dry Eye A, et al. Systemic conditions associated with severity of dry eye signs and symptoms in the dry eye assessment and management study. *Ophthalmology* 2021;128:1384-92.
- [367] Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8.
- [368] Lee AJ, Lee J, Saw SM, Gazzard G, Koh D, Widjaja D, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1347-51.
- [369] Kawashima M. Systemic health and dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59: D5138-D142.
- [370] Gras FH, Sabuncuo P, Augustin A, Pfeiffer N. Effect of smoking on tear proteins. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:889-92.
- [371] Sayin N, Kara N, Pekel G, Altinkaynak H. Effects of chronic smoking on central corneal thickness, endothelial cell, and dry eye parameters. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33:201-5.
- [372] Altinors DD, Akça S, Akova YA, Bilezikçi B, Goto E, Dogru M, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1016-21.
- [373] Thomas J, Jacob GP, Abraham I, Noushad B. The effect of smoking on the ocular surface and the precorneal tear film. *Australas Med J* 2012;5:221-6.
- [374] Moss SE, Klein R, Klein BEK. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci* 2008;85:668-74.

- [375] Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Schaumberg DA, Tsubota K. Dry eye disease in Japan: an epidemiologic study. *Cornea* 2009;28:S31-4.
- [376] Uchino M. What we know about the epidemiology of dry eye disease in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:DES1-6.
- [377] Kobia-Acquah E, Ankamah-Lomotey S, Owusu E, Forfoe S, Bannor J, Koomson JA, et al. Prevalence and associated risk factors of symptomatic dry eye in Ghana: a cross-sectional population-based study. *Contact Lens Anterior Eye* 2021;44:101404.
- [378] Choi HR, Kim NH, Lee J-M, Choi DP, Seo Y, Cho WK, et al. Risk factors influencing the occurrence and severity of symptomatic dry eye syndrome: a cross-sectional study. *Ophthalmic Epidemiol* 2021;28:488-94.
- [379] Graue-Hernández EO, Serna-Ojeda JC, Estrada-Reyes C, Navas A, Arrieta-Camacho J, Jiménez-Corona A. Dry eye symptoms and associated risk factors among adults aged 50 or more years in Central Mexico. *Salud Publica Mex* 2018;60:520-7.
- [380] Aljarousha M, Abd Rahman AA, Badarudin NE, Che Azemin MZ, Awad K. Prevalence and risk factors of dry eye disease in kuantan, Malaysia. *Makara Journal of Health Research* 2018;22:5.
- [381] Masmali AM, Al-Shehri A, Alanazi SA, Abusharaha A, Fagehi R, El-Hiti GA. Assessment of tear film quality among smokers using tear ferning patterns. *J Ophthalmol* 2016;2016:8154315.
- [382] Aktaş S, Yetikoğlu M, Koçak A, Kocacan M, Aktaş H, Sağdıç HM, et al. Impact of smoking on the ocular surface, tear function, and tear osmolarity. *Curr Eye Res* 2017;42:1585-9.
- [383] Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Sasaki Y, Inoue H, Saito I, et al. Alterations of the tear film and ocular surface health in chronic smokers. *Eye* 2008;22:961-8.
- [384] Satici A, Bitiren M, Ozardali I, Vural H, Kilic A, Guzey M. The effects of chronic smoking on the ocular surface and tear characteristics: a clinical, histological and biochemical study. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:583-7.
- [385] Md Isa NA, Koh PY, Doraj P. The tear function in electronic cigarette smokers. *Optom Vis Sci* 2019;96:678-85.
- [386] Alanazi SA, Abusharaha A, Fagehi R, Alsaqr AM, El-Hiti GA-R, Alahmari RA, et al. Assessment of the tear evaporation rate in chronic smokers using Delfin VapoMeter. *Age* 2019;25:26-1.
- [387] Bakkar MM, Haddad MF, Khabour OF. The effects of tobacco waterpipe smoking on the ocular surface. *Clin Exp Optom* 2021;1-7.
- [388] Latif N, Naroo SA. Transient effects of smoking on the eye. *Contact Lens Anterior Eye* 2022;101595.
- [389] Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Impact of cigarette smoking on tear function and correlation between conjunctival goblet cells and tear MUC5AC concentration in office workers. *Sci Rep* 2016;6:27699.
- [390] Bukhari A, Ajjlan R, Alsaqqaf H. Prevalence of dry eye in the normal population in Jeddah, Saudi Arabia. *Orbit* 2009;28:392-7.
- [391] Mohidin N, Jaafar AB. Effect of smoking on tear stability and corneal surface. *J Curr Ophthalmol* 2020;32:232-7.
- [392] El-Shazly AA-F, El-Zawahry WMAER, Hamdy AM, Ahmed MB. Passive smoking as a risk factor of dry eye in children. *J Ophthalmol* 2012;2012:130159.
- [393] Mathews PM, Karakus S, Agrawal D, Hindman HB, Ramulu PY, Aipek EK. Tear osmolarity and correlation with ocular surface parameters in patients with dry eye. *Cornea* 2017;36:1352-7.
- [394] Yang I, Wakamatsu T, Sacho IBI, Fazzi JH, de Aquino AC, Ayub G, et al. Prevalence and associated risk factors for dry eye disease among Brazilian undergraduate students. *PLoS One* 2021;16:e0259399.
- [395] Shihadeh A, Schubert J, Khaiany J, El Sabban M, Luch A, Saliba NA. Toxicant content, physical properties and biological activity of waterpipe tobacco smoke and its tobacco-free alternatives. *Tobac Control* 2015;24(Suppl 1):i22-30.
- [396] http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/tobacco_industry/hoo_kahs/CdCaPCSTUHS.
- [397] Maziak W, Jawad M, Jawad S, Ward KD, Eissenberg T, Asfar T. Interventions for waterpipe smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD005549.
- [398] El-Toukhy S, Sabado M, Choi K. Trends in susceptibility to smoking by race and ethnicity. *Pediatrics* 2016;138.
- [399] Pérez A, Bluestein MA, Kuk AE, Chen B. Age of e-cigarette initiation in USA young adults: findings from the population assessment of tobacco and health (PATH) study (2013-2017). *PLoS One* 2021;16:e0261243.
- [400] Rummenie VT, Matsumoto Y, Dogru M, Wang Y, Hu Y, Ward SK, et al. Tear cytokine and ocular surface alterations following brief passive cigarette smoke exposure. *Cytokine* 2008;43:200-8.
- [401] Ward SK, Dogru M, Wakamatsu T, Ibrahim O, Matsumoto Y, Kojima T, et al. Passive cigarette smoke exposure and soft contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2010;87:367-72.
- [402] Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye* 2007;21:1135-45.
- [403] Rong SS, Peng Y, Liang YB, Cao D, Jhanji V. Does cigarette smoking alter the risk of pterygium? A systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:6235-43.
- [404] Fang XL, Chong GCY, Thakur S, Da Soh Z, Teo ZL, Majithia S, et al. Ethnic differences in the incidence of pterygium in a multi-ethnic asian population: the Singapore epidemiology of eye diseases study. *Sci Rep* 2021;11:1-8.
- [405] Luthra R, Nemesure BB, Wu SY, Xie SH, Leske MC. Barbados eye studies G. Frequency and risk factors for pterygium in the Barbados eye study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1827-32.
- [406] Gazzard G, Saw SM, Farook M, Koh D, Widjaja D, Chia SE, et al. Pterygium in Indonesia: prevalence, severity and risk factors. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1341-6.
- [407] West S, Muñoz B. Prevalence of pterygium in latinos: proyecto VER. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1287-90.
- [408] Sun LP, Lv W, Liang YB, Friedman DS, Yang XH, Guo LX, et al. The prevalence of and risk factors associated with pterygium in a rural adult Chinese population: the Handan Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2013;20:148-54.
- [409] Rim THF, Nam J, Kim EK, Kim T-L. Risk factors associated with pterygium and its subtypes in Korea: the Korean national health and nutrition examination survey 2008-2010. *Cornea* 2013;32:962.
- [410] Pan Z, Cui J, Shan G, Chou Y, Pan L, Sun Z, et al. Prevalence and risk factors for pterygium: a cross-sectional study in Han and Manchu ethnic populations in Hebei, China. *BMJ Open* 2019;9:e025725.
- [411] Nemesure B, Wu S-Y, Hennis A, Leske MC. Barbados Eye Studies G. Nine-year incidence and risk factors for pterygium in the Barbados eye studies. *Ophthalmology* 2008;115:2153-8.
- [412] Li L, Zhong H, Tian E, Yu M, Yuan Y, Yang W, et al. Five-year incidence and predictors for pterygium in a rural community in China: the yunnan minority eye study. *Cornea* 2015;34:1564-8.
- [413] Li Z, Cui H. Prevalence and associated factors for pterygium in a rural adult population (the Southern Harbin Eye Study). *Cornea* 2013;32:806-9.
- [414] Miraglia Del Giudice M, Allegorico A, Marseglia GL, Martelli A, Calvani M, Cardinale F, et al. Allergic rhinoconjunctivitis. *Acta Biomed* 2020;91:e2020007.
- [415] Almaliotis D, Michailopoulos P, Gioulekas D, Giouleka P, Papakosta D, Siempis T, et al. Allergic conjunctivitis and the most common allergens in Northern Greece. *World Allergy Organ J* 2013;6:12.
- [416] Shephard RJ. Respiratory irritation from environmental tobacco smoke. *Arch Environ Health* 1992;47:123-30.
- [417] Bousquet J, Burney PG, Zuberbier T, Cauwenberge PV, Akdis CA, Bindslev-Jensen C, et al. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma 'epidemic'. *Allergy* 2009;64:969-77.
- [418] Khan S, Joks R. Association of global trends of national tobacco smoking rates with prevalence of pediatric asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:AB70.
- [419] Khan S, Mohiuddin A, Gangadharappa VS, Vastardi M-A, Joks R. Exploring the association of tobacco smoking with markers of allergic disease in an inner city, minority population. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:AB128.
- [420] Patel S, Tohme N, Gorrin E, Kumar N, Goldhagen B, Galor A. Prevalence and risk factors for chalazion in an older veteran population. *Br J Ophthalmol* 2021;106:1200-5.
- [421] Lin C-C, Chiu C-C, Lee P-Y, Chen K-J, He C-X, Hsu S-K, et al. The adverse effects of air pollution on the eye: a review. *Int J Environ Res Publ Health* 2022;19:1186.
- [422] Rushton L. Health impact of environmental tobacco smoke in the home. *Rev Environ Health* 2021;19:291-310.
- [423] Dermer H, Theotoka D, Lee CJ, Chhadva P, Hackam AS, Galor A, et al. Total tear IgE levels correlate with allergenic and irritating environmental exposures in individuals with dry eye. *J Clin Med Res* 2019;8.
- [424] Priftel LEW, Subhi Y, Holm LM, Singh A. Impact of tobacco use on corneal thickness and endothelial health: a systematic review with meta-analyses. *Acta Ophthalmol* 2022;100:26-34.
- [425] Adachi M, Kasai T, Adachi T, Budna JN, Pollak OJ. Effect of cigarette smoke on rabbit corneal cells in vitro. *Tohoku J Exp Med* 1966;90:41-51.
- [426] Li J, Zhang G, Nian S, Lv Y, Shao Y, Qiao N, et al. Dry eye induced by exposure to cigarette smoke pollution: an in vivo and in vitro study. *Free Radic Biol Med* 2020;153:187-201.
- [427] Jin M, Wang Y, An X, Kang H, Wang Y, Wang G, et al. Phenotypic and transcriptomic changes in the corneal epithelium following exposure to cigarette smoke. *Environ Pollut* 2021;287:117540.
- [428] Kim JW, Lim CW, Kim B. Effects of nicotine on corneal wound healing following acute alkali burn. *PLoS One* 2017;12:e0179982.
- [429] Ma C, Martins-Green M. Second-hand cigarette smoke inhibits wound healing of the cornea by stimulating inflammation that delays corneal reepithelialization. *Wound Repair Regen* 2009;17:387-96.
- [430] Ali M, Khan SY, Jang Y, Na CH, Conover Talbot C, Gottsch JD, et al. Cigarette smoke triggers loss of corneal endothelial cells and disruption of Descemet's membrane proteins in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62:3.
- [431] Otsu W, Ishida K, Chinen N, Nakamura S, Shimazawa M, Tsusuki H, et al. Cigarette smoke extract and heated tobacco products promote ferritin cleavage and iron accumulation in human corneal epithelial cells. *Sci Rep* 2021;11:18555.
- [432] Rando-Matos Y, Pons-Vigués M, López MJ, Córdoba R, Ballve-Moreno JL, Puigdomènech-Puig E, et al. Smokefree legislation effects on respiratory and sensory disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0181035.
- [433] Wang MTM, Danesh-Meyer HV. Cannabinoids and the eye. *Surv Ophthalmol* 2021;66:327-45.
- [434] Amin MR, Ali DW. Pharmacology of medical cannabis. *Adv Exp Med Biol* 2019;1162:151-65.
- [435] Thayer A, Murataeva N, Delcroix V, Wager-Miller J, Makarenkova HP, Straker A. THC regulates tearing via cannabinoid CB1 receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61:48.
- [436] Murataeva N, Daily L, Taylor X, Dhopeswarkar A, Hu SS-J, Miller S, et al. Evidence for a GPR18 role in chemotaxis, proliferation, and the course of wound closure in the cornea. *Cornea* 2019;38:905-13.
- [437] Murataeva N, Li S, Oehler O, Miller S, Dhopeswarkar A, Hu SS-J, et al. Cannabinoid-induced chemotaxis in bovine corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:3304-13.
- [438] Yang H, Wang Z, Capó-Aponte JE, Zhang F, Pan Z, Reinach PS. Epidermal growth factor receptor transactivation by the cannabinoid receptor (CB1) and transient

- receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) induces differential responses in corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2010;91:462-71.
- [439] Yang Y, Yang H, Wang Z, Varadaraj K, Kumari SS, Mergler S, et al. Cannabinoid receptor 1 suppresses transient receptor potential vanilloid 1-induced inflammatory responses to corneal injury. *Cell Signal* 2013;25:501-11.
- [440] Murataeva N, Miller S, Dhopeshwarkar A, Leishman E, Daily L, Taylor X, et al. Cannabinoid CB2R receptors are upregulated with corneal injury and regulate the course of corneal wound healing. *Exp Eye Res* 2019;182:74-84.
- [441] Pisanti S, Picardi P, Prota L, Proto MC, Lazzza C, McGuire PG, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of cannabinoid CB1 receptor inhibits angiogenesis. *Blood* 2011;117:5541-50.
- [442] Thapa D, Cairns EA, Szczesniak A-M, Kulkarni PM, Straliker AJ, Thakur GA, et al. Allosteric cannabinoid receptor 1 (CB1) ligands reduce ocular pain and inflammation. *Molecules* 2020;25.
- [443] Thapa D, Cairns EA, Szczesniak A-M, Toguri JT, Caldwell MD, Kelly MEM. The cannabinoids ΔTHC, CBD, and HU-308 act via distinct receptors to reduce corneal pain and inflammation. *Cannabis Cannabinoid Res* 2018;3:11-20.
- [444] Polat N, Cumurcu B, Cumurcu T, Tuncer İ. Corneal endothelial changes in long-term cannabinoid users. *Cutan Ocul Toxicol* 2018;37:19-23.
- [445] Dawson WW, Jiménez-Antillón CF, Perez JM, Zeskind JA. Marijuana and vision after ten years' use in Costa Rica. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:689-99.
- [446] Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ (Can Med Assoc J)* 2010;182:E694-701.
- [447] Agurell S. The cannabinoids: chemical, pharmacologic, and therapeutic aspects. Academic Press; 2012.
- [448] Firth AY. Editorial: ocular effects of criminal drug use. *Can J Ophthalmol* 2006;41:140-6.
- [449] Dhingra D, Kaur S, Ram J. Illicit drugs: effects on eye. *Indian J Med Res* 2019;150:228-38.
- [450] Proulx V, Tousignant B. Drugs of abuse and ocular effects. *Clin Exp Optom* 2021;104:567-78.
- [451] Urey JC. Some ocular manifestations of systemic drug abuse. *J Am Optom Assoc* 1991;62:832-42.
- [452] Isaak BI, Liesegang TJ. Conjunctival and episcleral injection in drug abuse. *Ann Ophthalmol* 1983;15:806-7.
- [453] Karimi S, Arabi A, Shahzaki T. Alcohol and the eye. *J Ophthalmic Vis Res* 2021;16:260-70.
- [454] Koetting JF. Ocular and visual side effects of drugs—a reconsideration. *J Am Pharmaceut Assoc* 1975;15:558-67. 96.
- [455] Koetting JF. The use of drugs for behavior modification as it relates to the practice of optometry-Part II. *J Am Optom Assoc* 1977;48:213-22.
- [456] Chuck RS, Williams JM, Goldberg MA, Lubniewski AJ. Recurrent corneal ulcerations associated with smokeable methamphetamine abuse. *Am J Ophthalmol* 1996;121:571-2.
- [457] Poulsen EJ, Mannis MJ, Chang SD. Keratitis in methamphetamine abusers. *Cornea* 1996;15:477-82.
- [458] Rosse RB, Risher-Flowers D, Peace T, Deutsch SI. Evidence of impaired smooth pursuit eye movement performance in crack cocaine users. *Biol Psychiatry* 1992;31:1238-40.
- [459] Williams MJ, Adinoff B. The role of acetylcholine in cocaine addiction. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1779-97.
- [460] Mantelli F, Lambiase A, Sacchetti M, Orlandi V, Rosa A, Casella P, et al. Cocaine snorting may induce ocular surface damage through corneal sensitivity impairment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:765-72.
- [461] Sachs R, Zigelbaum BM, Hersh PS. Corneal complications associated with the use of crack cocaine. *Ophthalmology* 1993;100:187-91.
- [462] Strominger MB, Sachs R, Hersh PS. Microbial keratitis with crack cocaine. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1672.
- [463] da Silva CMLR, de Sousa RARC, Baptista AMG. Assessment of tear amount in subjects under the effect of (inhaled) cocaine. *J Psychoact Drugs* 2013;45:195-8.
- [464] Colatrella N, Daniel TE. Crack eye syndrome. *J Am Optom Assoc* 1999;70:193-7.
- [465] Miller Alexander D. SCS. *Crack Eye*. 2009;37:5-6.
- [466] McHenry JG, Zeiter JH, Madion MP, Cowden JW. Corneal epithelial defects after smoking crack cocaine. *Am J Ophthalmol* 1989;108:732.
- [467] Pilon AF, Scheffle J. Ulcerative keratitis associated with crack-cocaine abuse. *Contact Lens Anterior Eye* 2006;29:263-7.
- [468] Ghosheh FR, Ehlers JP, Ayres BD, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Cohen EJ. Corneal ulcers associated with aerosolized crack cocaine use. *Cornea* 2007;26:966-9.
- [469] Gohil H, Miskovic M, Buxton JA, Holland SP, Strike C. Smoke Gets in the Eye: a systematic review of case reports of ocular complications of crack cocaine use. *Drug Alcohol Rev* 2022;41:347-55.
- [470] Reifler DM. Floppy eyelids and crack eye syndrome. *Ophthalmology* 1993;100:975.
- [471] Ravin JG, Ravin LC. Blindness due to illicit use of topical cocaine. *Ann Ophthalmol* 1979;11:863-4.
- [472] Helander A, Bradley M, Hasselblad A, Norfén L, Vasilaki I, Bäckberg M, et al. Acute skin and hair symptoms followed by severe, delayed eye complications in subjects using the synthetic opioid MT-45. *Br J Dermatol* 2017;176:1021-7.
- [473] Hamilton R, McGlone L, MacKinnon JR, Russell HC, Bradnam MS, Mactier H. Ophthalmic, clinical and visual electrophysiological findings in children born to mothers prescribed substitute methadone in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:696-700.
- [474] McGlone L, Hamilton R, McCulloch DL, MacKinnon JR, Bradnam M, Mactier H. Visual outcome in infants born to drug-misusing mothers prescribed methadone in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 2014;98:238-45.
- [475] Lo D, Cobbs L, Chua M, Young J, Haberman ID, Modi Y. Eye dropping? A case report of transconjunctival lysergic acid Diethylamide drug abuse. *Cornea* 2018;37:1324-5.
- [476] Chen A, Ahmad M, Akpek E. A nonhealing epithelial defect in a patient experiencing alcohol use disorder. *JAMA Ophthalmology* 2021;139:355.
- [477] Caffery BE. Influence of diet on tear function. *Optom Vis Sci* 1991;68:58-72.
- [478] Simsek C, Kojima T, Dogru M, Tanaka M, Takano Y, Wakamatsu T, et al. The early effects of alcohol consumption on functional visual acuity, tear functions, and the ocular surface. *Eye Contact Lens* 2021;47:20-6.
- [479] Duan HS, Deshmukh R, Ting DSJ, Wilde C, Nuhile M, Mastropasqua L, et al. Topical use of alcohol in ophthalmology - diagnostic and therapeutic indications. *Ocul Surf* 2021;21:1-15.
- [480] Asiedu K, Kyei S, Boampong F, Ocansey S. Symptomatic dry eye and its associated factors: a study of university undergraduate students in Ghana. *Eye Contact Lens* 2017;43:262-6.
- [481] Magno MS, Daniel T, Morthen MK, Snieder H, Jansonius N, Utheim TP, et al. The relationship between alcohol consumption and dry eye. *Ocul Surf* 2021;21:87-95.
- [482] Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B, Heegaard KM, Pedersen AML. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011;39:276-88.
- [483] Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: koumi study. *Ophthalmology* 2011;118:2361-7.
- [484] Wright P. Diagnosis and management of dry eyes. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1971;91:119-28.
- [485] You Y-S, Qu N-B, Yu X-N. Alcohol consumption and dry eye syndrome: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2016;9:1487-92.
- [486] Costardi JVV, Nampo RAT, Silva GL, Ribeiro MAF, Stella HJ, Stella MB, et al. A review on alcohol: from the central action mechanism to chemical dependency. *Rev Assoc Med Bras* 2015;61:381-7.
- [487] McLaren DS. Nutritional disease and the eye. *Bordens Rev Nutr Res* 1964;25:1-16.
- [488] Roncone DP. Xerophthalmia secondary to alcohol-induced malnutrition. *Optometry* 2006;77:124-33.
- [489] Xu L, You QS, Jonas JB. Prevalence of alcohol consumption and risk of ocular diseases in a general population: the Beijing eye study. *Ophthalmology* 2009;116:1872-9.
- [490] Kim JH, Kim JH, Nam WH, Yi K, Choi DG, Hyon JY, et al. Oral alcohol administration disturbs tear film and ocular surface. *Ophthalmology* 2012;119:965-71.
- [491] Castro JJ, Pozo AM, Rubino M, Anera RG, Jimenez Del Barco L. Retinal image quality and night-vision performance after alcohol consumption. *J Ophthalmol* 2014;2014:704823.
- [492] Peragallo J, Biouse V, Newman NJ. Ocular manifestations of drug and alcohol abuse. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:566-73.
- [493] McLaughlin S, Welch J, MacDonald E, Mantry S, Ramaesh K. Xerophthalmia—a potential epidemic on our doorstep? *Eye* 2014;28:621-3.
- [494] Heckman MA, Weil J, de Mejia EG. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci* 2010;75:R77-87.
- [495] Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis* 2010;20(Suppl 1):S3-15.
- [496] Wang MTM, Muntz A, Mamidi B, Wolffsohn JS, Craig JP. Modifiable lifestyle risk factors for dry eye disease. *Contact Lens Anterior Eye* 2021;101409.
- [497] García-Marqués JV, Talens-Estareles C, García-Lázaro S, Wolffsohn JS, Cerviño A. Systemic, environmental and lifestyle risk factors for dry eye disease in a Mediterranean caucasian population. *Contact Lens Anterior Eye* 2021;101539.
- [498] Jeong K-J, Choi J-G, Park E-J, Kim H-E, Yoo S-M, Park S-G. Relationship between dry eye syndrome and frequency of coffee consumption in Korean adults: Korea national health and nutrition examination survey V, 2010-2012. *Korean J Fam Med* 2018;39:290-4.
- [499] Alshamrani A, Almousa A, Almulhim A, Alalaleq A, Alosaimi M, Alqahtani A, et al. Prevalence and risk factors of dry eye symptoms in a Saudi Arabian population. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2017;24:67.
- [500] Moss SE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004;122:369.
- [501] Magno MS, Utheim TP, Morthen MK, Snieder H, Jansonius NM, Hammond CJ, et al. The relationship between caffeine intake and dry eye disease. *Cornea* 2023;42:186-93.
- [502] Arita R, Yanagi Y, Honda N, Maeda S, Maeda K, Kuchiba A, et al. Caffeine increases tear volume depending on polymorphisms within the adenosine A2a receptor gene and cytochrome P450 1A2. *Ophthalmology* 2012;119:972-8.
- [503] Osei KA, Ovenseri-Ogbomo G, Kyei S, Ntodie M. The effect of caffeine on tear secretion. *Optom Vis Sci* 2014;91:171-7.
- [504] Colorado LH, Edwards K, Dinh L, Ha S, Liu D, Luu A, et al. Associations between the menstrual cycle, lifestyle factors and clinical assessment of the ocular surface: a prospective observational study. *BMC Womens Health* 2020;20.