

**PREVALENCIA DE ALTERACIÓN DEL TIEMPO DE RUPTURA DE LA
LÁGRIMA Y FACTORES DE RIESGO PARA OJO SECO EN PACIENTES QUE
SE PRESENTAN PARA EVALUACIÓN DE CIRUGÍA DE CATARATA EN
CARTAGENA, COLOMBIA**

**STEFANY ALCALDE GÓMEZ
HECTOR RAÚL SMITH CASTILLA**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**

2019

INTRODUCCIÓN

La disfunción de la superficie ocular incluye un grupo de enfermedades que causan deterioro de la superficie ocular generando diversos signos y síntomas a los pacientes. El síndrome de ojo seco (SOS) es probablemente el subtipo más común dentro del espectro de las causantes de disfunción de la superficie ocular, sin embargo, otros subtipos pueden estar presentes junto a la enfermedad de ojo seco o pueden simularla. La prevalencia de la enfermedad de ojo seco con y sin síntomas puede variar entre 5 a 50% según la literatura¹.

La cirugía de cataratas es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes que se realizan alrededor del mundo. Los pacientes que se someten a una cirugía de catarata generalmente son mayores de 50 años. Así mismo, el síndrome de ojo seco y la Disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) son enfermedades muy comunes y su prevalencia aumenta significativamente con la edad². La incidencia de SOS y enfermedad de la superficie ocular en los candidatos a cirugía de cataratas que se encuentran asintomáticos es mayor de lo que se pensaba anteriormente¹. Esto significa que, pacientes que asisten a la consulta pre-quirúrgica de catarata y no refieren sintomatología que se relacione a la superficie ocular, podrían pasar desapercibidos y no ser diagnosticados. Dado que se ha demostrado que la disfunción de la superficie ocular tiene un impacto adverso en la función visual y puede empeorar después de la cirugía, es fundamental identificar y tratar cualquier anomalía en la película lagrimal y la superficie ocular antes de la cirugía de cataratas¹.

Por lo anterior, resulta pertinente la realización de un estudio en el que se investigue la prevalencia y los diversos factores de riesgo que se asocian a SOS, en el que se realice un examen clínico oftalmológico completo, incluyendo pruebas para síndrome de ojo seco a los pacientes que van a ser llevados a cirugía de cataratas en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome de Ojo Seco afecta a millones de personas alrededor del mundo y es una de las causas más frecuentes por la que los pacientes visitan a los trabajadores de la salud que se encargan de la salud visual. El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, en los que la inestabilidad y la hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación, el daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan funciones etiológicas.² El SOS puede generar síntomas inespecíficos como molestia ocular e irritación crónica, así como sensibilidad a la luz y disminución en la calidad visual por lo que podría llegar a producir molestias que finalmente generan un impacto negativo en la calidad de vida y en la productividad de los pacientes que la padecen.

Se han descrito múltiples factores de riesgo para sufrir de SOS como son: edad mayor de 50 años, menopausia, Disfunción de glándulas de Meibomio, enfermedades de tejido conectivo, uso de lentes de contacto, ciertas condiciones ambientales (polución, baja humedad), uso de medicamentos, diabetes, rosácea, enfermedad tiroidea, presencia de pterigión, antecedente de cirugía refractiva, entre otros.

El diagnóstico de SOS puede ser un desafío para el clínico, ya que algunos estudios han encontrado que casi el 50% de los pacientes con la enfermedad pueden no mostrar tinción corneal positiva a pesar de que presenten síntomas.¹⁰

Otros estudios han encontrado que la prevalencia de SOS basada solo en los signos fue alta y más variable, alcanzando hasta el 75% en algunas poblaciones².

Con el advenimiento de tecnología que busca el perfeccionamiento de los resultados visuales en la cirugía de catarata, los pacientes ahora no solo esperan un grado de mejoría de su agudeza visual sino que, en muchos casos, pretenden

que su agudeza visual sea de mejor calidad incluso a la que han tenido a lo largo de su vida. A pesar de que los resultados en cirugía de catarata generalmente son positivos, algunos pacientes con muy altas expectativas se muestran insatisfechos al presentar un resultado refractivo sub-óptimo que puede ser el resultado de problemas no resueltos en la superficie ocular.

Adicionalmente, se ha reportado que la disfunción de la superficie ocular se incrementa posterior a la cirugía de catarata, aumentando los signos y síntomas de la misma.⁸ Por tal motivo, entre los cirujanos de segmento anterior se ha venido creando una mayor conciencia de la importancia de la realización de evaluaciones preoperatorias y de prescripción de tratamientos que logren la optimización de la superficie ocular antes de que los pacientes sean sometidos a una cirugía de cataratas⁷.

Si bien se publica constantemente información sobre SOS, en el informe realizado por el TFOS (Tear Film & Ocular Surface Society, por sus siglas en inglés), DEWS II que es el estudio más grande que se haya realizado sobre SOS a nivel mundial, reporta que ningún estudio de población ha informado sobre la prevalencia de SOS en las poblaciones al sur del ecuador, y la atención se ha centrado principalmente en Asia y Europa. En la literatura no existen cifras oficiales sobre la prevalencia de SOS en pacientes que van a ser llevados a cirugía de catarata en Colombia. Por esto es importante preguntarse **¿CUÁL ES LA PREVALENCIA Y LOS FACTORES DE RIESGO PARA SINDROME DE OJO SECO EN LOS PACIENTES QUE SE PRESENTAN PARA EVALUACIÓN DE CIRUGÍA DE CATARATA, EN LA CLÍNICA OFTALMOLÓGICA DE CARTAGENA?**

JUSTIFICACIÓN

Con los avances tecnológicos en la medicina moderna, la esperanza de vida es cada día más alta a nivel mundial. Esto ha significado, al mismo tiempo, que se incrementen el número de pacientes con diagnóstico de catarata así como de Síndrome de Ojo Seco. La cirugía de catarata es una de las cirugías más practicadas en el mundo, con una incidencia anual creciente¹² y se ha visto que, con el desarrollo de mejores técnicas quirúrgicas y lentes intraoculares más novedosos, las expectativas visuales de los pacientes son cada vez más altas y de mayor exigencia.

El SOS puede causar una función visual reducida que puede comprometer los resultados generales en cirugías de córnea, cirugía refractiva y cirugía de catarata.

Se ha observado que, en el contexto de la planificación de la cirugía de catarata, el SOS y la Disfunción de las glándulas de Meibomio pueden afectar críticamente medidas refractivas como son los valores de queratométricos, que empeoran los resultados quirúrgicos¹. Adicionalmente el SOS y la enfermedad de superficie ocular pueden causar impacto en otras medidas como son la topografía corneal, la biometría y en la medida de las aberraciones de alto orden, causando resultados postoperatorios decepcionantes^{5,6}. Básicamente, hablamos que el SOS y la disfunción de las glándulas de Meibomio son entidades que alteran valores en las medidas que se toman a nivel corneal y de la superficie ocular, requeridas para definir el plan quirúrgico en cirugía de catarata e incluso el tipo de lente intraocular a implantar, influyendo así en el éxito de la cirugía.

La Clínica Oftalmológica de Cartagena es un centro de referencia de consulta y cirugía oftalmológica en el departamento de Bolívar y algunas zonas de los departamentos de Sucre y Córdoba, contando así con gran afluencia y diversidad de pacientes. Dentro de los motivos de consulta más comunes que se evidencian en la institución están “sensación de cuerpo extraño ocular” y “mala visión” por diagnósticos de blefaritis y cataratas, respectivamente.

Semanalmente un promedio de 32 pacientes se presentan para la valoración pre-quirúrgica de cirugía de catarata, ya que son considerados candidatos para la realización de dicho procedimiento. Esta consulta es realizada por el departamento de Segmento Anterior, el cual cuenta con dos cirujanos en dicha institución.

La consulta pre-quirúrgica de cirugía de catarata permite dar el aval final del procedimiento, en el caso de que el paciente cumpla con los requerimientos para operarse (no tener procesos infecciosos oculares y/o sistémicos activos, valoración y autorización del procedimiento por el servicio de anestesiología, entre otros).

Adicionalmente, la consulta para la evaluación de los pacientes que se van a realizar cirugía de catarata, está diseñada para que por medio del interrogatorio y de un examen oftalmológico minucioso, se puedan determinar y evidenciar con anterioridad posibles dificultades que se puedan presentar durante la cirugía y/o complicaciones que se puedan dar después del procedimiento, y de esta forma poder tomar las conductas necesarias. Respecto al SOS y la disfunción de la superficie ocular, es importante determinar durante la consulta médica pre-quirúrgica si existen factores de riesgo para SOS y en el examen oftalmológico, visualizar signos de blefaritis y Disfunción de las Glándulas de Meibomio, si hay signos de inflamación de la superficie ocular e inestabilidad de la película lagrimal.

Se considera que es importante realizar un estudio que defina la prevalencia y los factores de riesgo para el SOS en los pacientes que se presentan para evaluación de cirugía de catarata, puesto que el ojo seco y la disfunción de la superficie ocular

tienen un impacto negativo en la calidad visual y el SOS tiende a aumentar su severidad después de la cirugía, por lo que los pacientes pueden quedar insatisfechos con los resultados a pesar de tener una cirugía exitosa. Es ideal entonces poder diagnosticar a estos pacientes a tiempo, para que sean tomadas las medidas necesarias según su caso, buscando optimizar la superficie ocular y la calidad de la lágrima de manera que los pacientes tengan un mejor resultado visual, con mínima sintomatología ocular después de cirugía.

Finalmente, todas estas medidas se llevan a cabo para impactar positivamente en la vida del paciente al mejorar la funcionalidad, la productividad y la calidad de vida de él y de su entorno familiar, evitando cualquier tipo de secuela física o psicológica.

3. 1. OBJETIVO GENERAL

Reportar la prevalencia y los factores de riesgo para Síndrome de Ojo seco en los pacientes que se presentan para la evaluación de cirugía de cataratas en la Clínica Oftalmológica de Cartagena.

3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los factores de riesgo más comunes para SOS que se presentan en los pacientes que asisten a la consulta para evaluación de cirugía de catarata.
- Clasificar la severidad del tiempo de ruptura de la lágrima (TBUT) de los pacientes que se presentan a la consulta pre-quirúrgica de cirugía de catarata.

- Estudiar la asociación entre la severidad del tiempo de ruptura de la lágrima (TBUT) y los factores de riesgo para SOS.
- Determinar la asociación entre la severidad del tiempo de ruptura de la lágrima (TBUT) y la presencia de tinción corneal en la población de estudio.

4. MARCO TEÓRICO

Síndrome de Ojo Seco

4. 1. GENERALIDADES

4.1.1 Definición

El síndrome de ojo seco ha sido considerado como enfermedad desde hace más de 30 años y su definición ha evolucionado con los años a medida que ha avanzado el conocimiento de la etiología, los mecanismos implicados en el desarrollo de esta patología y sus manifestaciones clínicas.

En el último consenso mundial de ojo seco realizado por el TFOS, DEWS II, basándose en la evidencia actual, los expertos definieron al SOS como una enfermedad multifactorial con pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, en donde el aumento de la osmolaridad, la inflamación y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos². El SOS es una condición crónica, progresiva, sintomática o asintomática que genera daños en un futuro de

la superficie ocular.

4.1.2. Clasificación

La última evidencia de clasificación de SOS se basa en su fisiopatología, manifestando que tanto la acuodeficiencia como la evaporación de la lágrima existen como un continuo llevando a la perpetuación del SOS, por lo que los elementos de cada uno deben ser considerados para el diagnóstico y tratamiento². Es así como las categorías del SOS definidas como: por déficit acuoso y evaporativo tienen potencial solapamiento en el paciente, por lo que no deben considerarse necesariamente como entidades separadas.

En el 2007, la clasificación de SOS reportada en el DEWS I era la siguiente:

1. Ojo seco por falta de secreción acuosa: incluye perturbación por síndrome de Sjögren u otras deficiencias que afecten la glándula lagrimal.
2. Ojo seco evaporativo: ya sea por una destrucción de los acinos lagrimales o disfunción de los mismos genera disminución de la producción y volumen lagrimal y como consecuencia de ella, aumento de la hiperosmolaridad.

Ya para el 2017, el TFOS con el DEWS II genera un algoritmo de decisión clínica basado en el conocimiento actual de la fisiopatología del SOS, tomando importancia la implicación sintomática y la presencia de signos de la superficie ocular para poder hacer diagnóstico de SOS. A medida que la enfermedad avanza, es más probable que ambos componentes, el acuodeficiente como el evaporativo, aparezcan clínicamente, Figura 1.

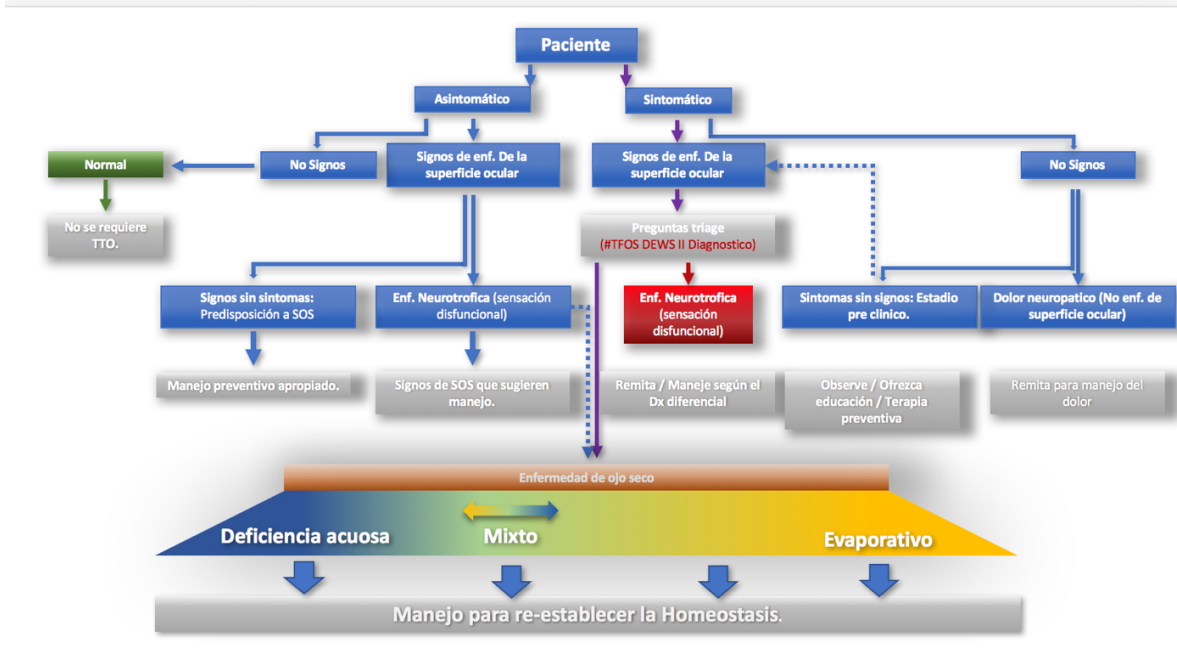


Figura 1. Clasificación de la enfermedad del ojo seco. Traducido al español del Informe de definición y clasificación de TFOS DEWS II.

4.1.3. Epidemiología

Aunque se ha publicado mucha información en los últimos 10 años, hay pocos estudios poblacionales de SOS que se hayan centrado en la población hispana. Adicionalmente los estudios publicados han sido heterogéneos en la mayoría de casos, por lo que los datos obtenidos son variables. Según el DEWS II, la prevalencia del SOS con o sin síntomas oscila entre 5-50% pero si se basa solo en los signos la cifra aumenta hasta el 75% en algunas poblaciones. El TFO en el DEWS II confirma que la enfermedad sintomática y los signos de SOS aumentan con la edad, sin embargo, la prevalencia de los signos tuvo un mayor incremento por década que la enfermedad sintomática².

Estudios epidemiológicos en China reportan que la incidencia alcanza entre el 21-30%, que es similar en otros países asiáticos y que es a su vez mayor en Estados Unidos y Europa.^{14,15}

En un estudio en España realizado en una población mayor de 40 años, se reportó una prevalencia de SOS del 11%, encontrando una prevalencia mayor en mujeres y con relación directa con la edad¹⁶ Este mismo estudio encontró que la prevalencia reportada para DGM fue de 30.5% en la población general, pero se incrementaba hasta en un 45.8% en pacientes con diagnóstico de SOS¹⁷.

No son muchos los estudios publicados sobre la incidencia de SOS. Un estudio reportó que la incidencia en 10 años fue del 21.6% en una población mayor de 40 años, con incidencia significativamente mayor con la edad y en mujeres²⁰.

La cirugía de catarata es la cirugía oftalmológica que más se realiza alrededor del mundo, y se practica principalmente en mayores de 50 años. La incidencia de SOS y de Disfunción de la superficie ocular en los candidatos a cirugía de cataratas que se encuentran asintomáticos es mayor de lo que se pensaba⁴. En un estudio se reportó que más del 60% de los pacientes con catarata eran asintomáticos para SOS, pero el 50% de estos presentaban tinción corneal positiva en región central⁴. En otro estudio, la incidencia de SOS en los pacientes que se presentaron para cirugía de catarata fue mayor al 80%, y en aquellos que estaban asintomáticos, más del 50% tenían alteraciones en la osmolaridad o en los niveles de matriz de metaloproteinasa 9 (MMP-9)¹.

4.1.4. Etiopatogenia

La película lagrimal tiene la importante misión de proteger al ojo de lesiones, infecciones y desarrollo de enfermedades. La lágrima está compuesta por 3 capas: la acuosa producida por la glándula lagrimal propiamente, la mucosa

producida por las células caliciformes y la lipídica producida por las glándulas de Meibomio, de tal importancia que la falta de integridad de alguna de éstas se asocia a SOS²⁸.

Así mismo, la funcionalidad de la película lagrimal va a depender de la unidad funcional lagrimal la cual está conformada por la conjuntiva, glándulas de Meibomio, córnea y párpados, y a su vez está integrado por un sistema neurosensorial y motor, teniendo como función principal preservar la integridad de la película lagrimal y la calidad visual²⁷.

La última definición de etiopatogenia que se encuentra en la literatura fue la realizada por TFOS en el DEWS II, en el que definieron que el mecanismo principal del SOS es la hiperosmolaridad lagrimal inducida por evaporación. Esto entonces genera daño directo en la superficie ocular e inicia la inflamación, entrando en una especie de círculo vicioso²².

Se reconocen dos formas de SOS: ojo seco por déficit de secreción acuosa y ojo seco tipo evaporativo. En el SOS acuodeficiente, en condiciones de evaporación normal, se genera hiperosmolaridad de la lágrima al reducirse la secreción acuosa lagrimal. En ojo seco evaporativo, la hiperosmolaridad lagrimal es causada por la evaporación excesiva de la película lagrimal en presencia de una glándula lagrimal que funciona adecuadamente²³. El DEWS II incorpora el concepto de SOS mixto, que posee características de ambos tipos de SOS y puede ser la presentación inicial de un cuadro de ojo seco o producirse conforme avanza el cuadro clínico de un ojo seco acuodeficiente o evaporativo²³.

La principal causa de SOS de tipo evaporativo es la Disfunción de las Glándulas de Meibomio (DGM). En la DGM, la hiperosmolaridad resulta de una deficiencia de la capa lipídica de la lágrima. El aumento de la edad se relaciona directamente con la pérdida de la funcionalidad de las glándulas de Meibomio, particularmente

después de los 50 años, relacionado al parecer con la caída de andrógenos biodisponibles después de esta edad²².

Se ha reportado que muchos factores implicados en el SOS también juegan un rol en la DGM, y la interacción de la película lagrimal, superficie ocular y las glándulas de meibomio influyen el desarrollo y progresión de ambas condiciones²⁵.

Enfermedades como el acné rosácea, psoriasis, dermatitis seborrética y dermatitis atópica se asocian a DGM no cicatricial que produce hiperqueratinización y obstrucción de los conductos terminales con posterior atrofia de las glándulas.

Enfermedades conjuntivales cicatriciales como el penfigoide y el tracoma se asocian a DGM de tipo cicatricial al generarse estrechamiento y desplazamiento de los conductos de las glándulas de Meibomio².

Terapias para el acné como el ácido cis-retinoico puede inducir atrofia de las glándulas de Meibomio generando un déficit en la capa lipídica, incluso, algunos fármacos antiglaucomatosos como la pilocarpina y el timolol también tienen efectos directos en las células epiteliales de las glándulas de Meibomio, promoviendo así la DGM²². Dentro de SOS de tipo evaporativo están contemplados otros subtipos. En el SOS tipo evaporativo la inestabilidad de la película lagrimal puede iniciarse sin la

aparición previa de la hiperosmolaridad lagrimal, por condiciones que afecten la superficie ocular tales como son la xeroftalmía, alergia ocular, uso de medicamentos tópicos con preservantes y uso de lentes de contacto²².

En el SOS por déficit acuoso puede producirse por diversas causas, pero la más común en el mundo occidental es el SOS asociado a trastornos autoinmunes como el síndrome de Sjögren. El Síndrome de Sjögren es un desorden crónico, autoinmune, caracterizado por disfunción de las glándulas exocrinas afectando las glándulas salivales y lagrimales. En esta patología, la inflamación genera disfunción y/o destrucción de las células del epitelio ductal y acinar de la glándula

lagrimal produciéndose un bloqueo neurosecretor². La prevalencia del Síndrome de Sjögren está reportada entre 0.19-1.39%, con una tasa 14 veces más alta en las mujeres que en los hombres²⁵.

Otras causas para que haya un bloqueo del impulso sensorial hacia la glándula lagrimal son: uso de anestesia tópica de forma crónica, daño del nervio Trigémino y cirugía ocular (especialmente cirugía refractiva). Varios fármacos de uso sistémico como algunos diuréticos, antihistamínicos, beta-bloqueadores y algunos psicotrópicos puede causar una disminución en la secreción lagrimal basal, generando SOS²².

En el círculo vicioso de SOS intervienen mecanismos mecánicos, osmóticos e inflamatorios. En fases iniciales de SOS el ojo se adapta y se ponen en marcha mecanismos compensatorios. Sin embargo, cuando el daño es significativo o de larga duración, dichos mecanismos fallan²¹.

La hiperosmolaridad, que es común en ambos tipos de SOS, desencadena una cascada de eventos inflamatorios dentro de las células epiteliales, produciendo la liberación de mediadores inflamatorios como IL-1, TNF, MMP-9 y proteasas. Dichos mediadores asociados a la hiperosmolaridad de la lágrima generan daño en las células epiteliales y células caliciformes, con daño al glicocálix epitelial. Igualmente son reclutados mediadores inflamatorios de células T activadas en la superficie ocular, reforzando el daño de la misma²².

El resultado es la inestabilidad de la película lagrimal que lleva a una ruptura temprana de esta. Esta ruptura exacerba y hace que persista la hiperosmolaridad de la lágrima, completando el círculo que conduce al daño de la superficie ocular, auto-perpetuando así la enfermedad²².

4.1.5. Factores de riesgo.

El síndrome de ojo seco, como ya se ha descrito en su definición, es una patología que depende de múltiples factores para su aparición. En el informe realizado por el TFO DEWS I en 2007, se confirmó que los signos y síntomas del SOS van a aumentar con la edad, aunque la prevalencia de estos signos es mayor que los mismos síntomas a medida que la edad va en aumento. Las tasas de SOS son más altas en mujeres que en hombres, con una diferencia que se evidencia principalmente con el incremento de la edad²⁴.

En el DEWS II los factores de riesgo se clasificaron como consistentes, probables y no concluyentes²⁴. Dentro de los factores consistentes se encontraron el envejecimiento, el sexo femenino, la raza (asiática, principalmente), la DGM, enfermedades del tejido conectivo, Síndrome de Sjögren, déficit de andrógenos, uso de dispositivos electrónicos, uso de lentes de contacto, terapia de reemplazo de estrógenos, trasplante de células madre hematopoyéticas (enfermedad injerto/huésped), uso de medicamentos como isotretinoína, ansiolíticos, antidepresivos, antihistamínicos y condiciones ambientales (contaminación, bajahumedad)²⁵. La diabetes, el hipotiroidismo, infecciones virales, rosácea, afecciones psiquiátricas, pterigión/pingüecula, conjuntivitis atópica, antecedente de cirugía refractiva, ingesta baja de ácidos grasos y uso de otros medicamentos como anticolinérgicos, diuréticos y beta bloqueadores se consideraron como factores de riesgo probables. Dentro de los riesgos que fueron no concluyentes para SOS se identificaron el tabaquismo, el alcohol, enfermedades como acné, uso de anticonceptivos orales, multivitamínicos, infestación por demodex, el embarazo, la menopausia, la sarcoidosis y la etnia hispana²⁴.

Aunque la asociación entre SOS y DM hasta ahora no ha sido significativa, existen estudios basados en población donde se ha encontrado relación positiva de SOS con DM complicada. En pacientes con DM tipo 2, la prevalencia de SOS fue de 54.3% y el SOS se correlacionó positivamente con la duración de la diabetes y la presencia de retinopatía. En estudios realizados con niños con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, se ha evidenciado que el 15.4% de la población estudiada

se quejaba de síntomas de ojo seco comparado con 1.9% de los controles y el 7.7% de los niños diabéticos presentaban signos de ojo seco comparado con 1.0% de controles²⁵.

Entre los factores ambientales se han considerado como factores de riesgo para SOS la altitud, baja humedad, y contaminación ambiental. En un estudio se encontró que estos factores causan cambios en el pH lagrimal, el cual se disminuye cuando el dióxido de azufre (SO₂) atmosférico se aumenta²⁶, generando así inestabilidad en la película lagrimal.

Los factores de riesgo para el Síndrome de ojo seco se pueden clasificar adicionalmente como modificables y no modificables. Entre los factores de riesgo modificables están el déficit de andrógenos, uso de dispositivos electrónicos, uso de lentes de contacto, factores ambientales y el uso de algunos fármacos. Estos factores, al ser modificables, toman relevancia pues al realizar cambios en los mismos, se puede lograr impactar positivamente en el control de la enfermedad de Ojo seco.

4.1.6. Manifestaciones Clínicas

Aún no hay una descripción específica del desarrollo de los síntomas en pacientes con posible SOS, ya que la enfermedad puede incluso ser asintomática; en los pacientes sintomáticos tampoco se evidencia una presentación clínica clásica, por lo que su diagnóstico puede ser un desafío para el oftalmólogo.

Según el TFO en el reporte DEWS II, los pacientes con SOS pueden referir

molestias oculares e irritación pero algunos pueden considerar a estas como normales y pasar como pacientes sin síntomas. La enfermedad sintomática definida como SOS sintomático incluye al SOS de cualquier etiología (evaporativa, por déficit acuoso).

Los síntomas que se describen con mayor frecuencia son: sensación seca o arenosa, ardor o sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, sensación de irritación o quemazón, dolor ocular, tolerancia disminuida al leer o trabajar en dispositivos electrónicos o actividades que requieran concentración, intolerancia a la exposición

a ambientes de aire acondicionado, al aire frío o vientos de altas velocidades y disminución de la agudeza visual (por alteración en el poder refractivo de la lágrima), impactando de manera negativa en la calidad de vida del paciente²⁹.

4.1.7 Métodos Diagnósticos:

Cuestionarios

Es bien sabido que existe una asociación pobre entre los signos y síntomas de la disfunción de la superficie ocular, lo que hace difícil un diagnóstico preciso. A pesar de esto, poder cuantificar con precisión los síntomas de la superficie ocular es una importante herramienta de detección que puede ayudar a establecer la necesidad

médica para una evaluación adicional de SOS. También permite realizar un seguimiento de la progresión objetiva de la enfermedad y la respuesta a tratamientos. Por esto, lo ideal sería que a los pacientes se les administre un cuestionario de síntomas al inicio de la interacción con el paciente³⁰. En el SOS, estos instrumentos miden el discomfort ocular o los síntomas visuales asociados a la enfermedad, el impacto de SOS en las funciones diarias o en la calidad de vida.

En general, el cuestionario OSDI (Ocular Surface Disease Index, por sus siglas en inglés) es el más utilizado para ensayos clínicos de SOS. El OSDI es un cuestionario validado compuesto de 3 subescalas: función relacionada con la visión, síntomas oculares y desencadenantes ambientales^{31,32}. Cada puntaje se

suma y luego el puntaje índice se calcula multiplicando el puntaje total por 25 y dividiendo por el número de preguntas contestadas. El OSDI se evalúa en una escala de 0 a 100. Las puntuaciones de 0 a 12 se consideran normales; los puntajes anormales varían desde enfermedad leve de ojo seco, enfermedad moderada o enfermedad severa (33-100 puntos)³³, Figura 2.

OSDI (Escala de afectación de la superficie ocular)

¿Ha experimentado alguno de los siguientes síntomas durante la última semana?

	Todo el tiempo	La mayoría del tiempo	La mitad del tiempo	A veces	Nunca
1. Ojos sensibles a la luz.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensación de arenilla.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Dolor en los ojos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Visión borrosa.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Baja visión.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Ha tenido problemas en sus ojos que le hayan limitado su rendimiento durante la última semana?

	Todo el tiempo	La mayoría del tiempo	La mitad del tiempo	A veces	Nunca	Sin respuesta
6. Leyendo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Conduciendo de noche.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Trabajando con ordenador.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Viendo la televisión.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Ha sentido molestias en los ojos en alguna de las siguientes situaciones la última semana?

	Todo el tiempo	La mayoría del tiempo	La mitad del tiempo	A veces	Nunca	Sin respuesta
10. Con viento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Lugares con poca humedad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Lugares con aire acondicionado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 2.

El DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire-5) es otro de los cuestionarios que se realizan en SOS. El DEQ-5 consta de 4 preguntas relacionadas con la frecuencia de los cambios visuales, qué tan notable es la perturbación visual en la mañana y en la noche, así como cuánto la fluctuación visual molesta al paciente. Una puntuación mayor a 6 ya es indicativo de SOS³⁰.

Los cuestionarios sintomatológicos son útiles en el diagnóstico de SOS; sin embargo, no deben usarse como único método ya que la relación entre signos y síntomas no es lineal⁵⁵, y la sintomatología de por sí no indica la gravedad en algunos pacientes⁵⁶.

Evaluación de la estabilidad de la película lagrimal

La inestabilidad de la película lagrimal ha sido uno de los criterios principales para hacer el diagnóstico de anomalías en la película lagrimal y se han descrito diversas formas de evaluarla.

El TBUT (tear break-up time, por sus siglas en inglés) o tiempo de ruptura de la película lagrimal es el intervalo de tiempo que transcurre entre un parpadeo completo y la aparición de la primera ruptura de la película lagrimal. Este método fue descrito en 1969 y se hace realiza con instilación de fluoresceína sódica para mejorar la visibilidad de la película lagrimal, percibido por una lámpara con filtro de luz azul. La instilación de la fluoresceína se puede hacer por tiras impregnadas,

usualmente. Generalmente se le da la instrucción al paciente que parpadee naturalmente 3 veces y luego deje de parpadear hasta que se le indique³⁴. El valor de referencia para el diagnóstico de SOS cuando se usa fluoresceína varía desde un tiempo de corte de menos de 10 segundos³⁶. Se ha informado que la sensibilidad y la especificidad de la prueba son 72.2% y 61.6% respectivamente³⁷. Una de las dificultades importantes con la medición del TBUT es su dependencia de la evaluación subjetiva por parte del observador; a pesar de los inconvenientes del uso de la fluoresceína para evaluar la estabilidad de la película lagrimal, el TBUT sigue siendo una de las pruebas de diagnóstico más utilizadas para el diagnóstico de SOS en la práctica clínica^{38,39,40,41,42}.

Existe otra forma de medir el TBUT que es de la forma no invasiva o NIBUT. El NIBUT se realiza a partir de la observación de las imágenes de disco de plácido reflejadas sobre la superficie ocular anterior por medio de un topógrafo corneal. También existen instrumentos como el Keratograph (Oculus, Wetzlar, Alemania) que, asociado a un software específico, detecta y mapea las ubicaciones de la ruptura de la lágrima a lo largo del tiempo. La sensibilidad y la especificidad del NIBUT varían de acuerdo con la técnica específica utilizada, con valores del 82 al 84% de sensibilidad y del 76 al 94% de especificidad reportada^{43,44}.

Usando una cámara de termografía infrarroja, es posible evaluar la estabilidad de la película lagrimal. La evaporación de la película lagrimal se traduce en un enfriamiento de la superficie ocular, por lo que la velocidad de enfriamiento de la superficie ocular es más rápida en individuos con SOS que en ojos sin la enfermedad⁴⁵. Esta técnica aún no está clínicamente establecida.

Por definición, el SOS comprende dentro de su fisiopatología un aumento de la osmolaridad, por lo que se ha recomendado que la variabilidad de la osmolaridad sea una característica que los clínicos deben buscar específicamente cuando intentan identificar pacientes con SOS. La hiperosmolaridad de la película lagrimal en la superficie ocular causa un aumento significativo en el interferón gamma, en

ausencia de grandes aumentos de otras citoquinas Th1, Th2 y Th17, que pueden inducir la apoptosis de las células epiteliales a través de la vía de señalización JAK/ STAT para inducir la muerte celular. La osmolaridad generalmente aumenta con la gravedad de la enfermedad, la cual está clasificada como normal (302.2 ± 8.3 mOsm / L), leve a moderada (315.0 ± 11.4 mOsm / L) y severa (336.4 ± 22.3 mOsm / L)⁵⁸. La osmolaridad lagrimal es posible medirla usando el Sistema de osmolaridad de Tearlab (Tearlab Corp.). Un valor de osmolaridad de más de 308 mOsm / L en cualquiera de los ojos o una diferencia de entre un ojo y otro mayor a 8 mOsm / L se considera indicativo de osmolaridad anormal⁵⁴, generando inestabilidad de la lágrima por pérdida de la homeostasis.

Evaluación del volumen lagrimal

La meniscometría o evaluación del menisco lagrimal, es una forma de evaluar el menisco lagrimal a partir de un cálculo de su altura, en el momento de la evaluación en la lámpara de hendidura. Su debilidad como prueba es que es operador dependiente y ha mostrado una pobre reproducibilidad entre las consultas⁴⁶.

El Test de Hilo Rojo Fenol se basa en introducir el extremo de un hilo de algodón fino empapado de rojo fenol, de 70 mm de largo. Esto disminuye la sensibilidad ocular, por lo que la secreción lagrimal refleja es menor. El tiempo que se deja es de 15 segundos, y en términos diagnósticos es observar si la humedad que se alcanza en el hilo es mayor o menor de 10mm⁴⁷. No hay un acuerdo sobre su correlación con el test de Schirmer⁵⁷.

El test de Schirmer se realiza doblando la tira de papel de Schirmer (mide 5mm ancho x 35 mm longitud) en la muesca e introduciéndolo en el extremo doblado en el tercio externo del borde palpebral inferior. Se esperará por 5 minutos y el puntaje será dado por

la longitud medida del humedecimiento desde dicha muesca. El test de Schirmer sin aplicación de anestesia (test de Schirmer tipo I) es una prueba bien estandarizada, que proporciona una estimación del flujo lagrimal reflejo. Aunque algunos autores han reportado que el test de Schirmer con anestesia (test de Schirmer tipo II) o con estimulación nasal (test de Schirmer tipo III) podría ser confiable en la detección de SOS_{48,49}, aún no hay suficiente evidencia sobre la reproducibilidad de las mismas en este enfoque clínico₅₀; por este motivo el test de Schirmer más realizado es el tipo I. Existen diversos valores de corte diagnóstico, de ≤ 5 mm / 5 min₅₁, a ≤ 10 mm / 5 min₅₂, con un rango de sensibilidad (77% - 85%) y de especificidad (70%- 83%), respectivamente₅₃. El test de Schirmer es la prueba clínica que más se realiza en la consulta cuando existe la sospecha de que SOS es por déficit acuoso.

Evaluación del daño de la superficie ocular

La tinción de la superficie ocular es una característica que puede presentarse en diversas enfermedades oculares y las tinciones que se instilan se usan para el diagnóstico y manejo del SOS. Esta tinción tiene un patrón de distribución el cual puede proporcionar algún tipo de pista sobre la etiología del daño en la superficie ocular. Las tinciones más usadas son la fluoresceína de sodio, el rosa de bengala y el verde de lisamina. La tinción con fluoresceína es visible cuando hay compromiso de la integridad celular epitelial,

cuando hay alteración en las uniones de las células superficiales o un glucocálix defectuoso^{60,61}. El rosa de bengala tiñe las células epiteliales de la superficie ocular que están desprotegidas de mucina o glucocálix, tiñendo además las células muertas y degeneradas ^{62,63}. Se ha demostrado que el rosa de bengala produce lagrimeo reflejo ya que irrita la superficie ocular, además, suprime la viabilidad de las células epiteliales corneales humanas in vitro⁶⁴. A su vez, el verde de lisamina es una tinción menos tóxica para la superficie ocular y se tolera mejor; se encarga de teñir las células epiteliales solo si hay daño en la membrana celular, independiente de la presencia de mucina, mientras que el rosa de bengala produce tinción independiente del estado de la salud celular, una vez la mucina esté ausente^{65, 66}. Es por esto que el verde de lisamina ha reemplazado el uso de rosa de bengala en la evaluación de los trastornos de la superficie ocular⁶⁷.

Aunque la tinción corneal es tal vez la característica más tardía de SOS, la tinción combinada con fluoresceína y verde de lisamina que permita resaltar el daño en el tejido corneal y conjuntival, se recomienda como la técnica de diagnóstico más adecuada para evaluar el daño de la superficie ocular⁸⁵.

Existen varios sistemas de clasificación para definir la severidad de la tinción de la superficie ocular, incluido el sistema van Bijsterveld⁶⁸, las pautas del National Eye Institute / Industry Workshop⁶⁹, el Esquema Colaborativo de Evaluación Longitudinal del

Queratocono (por sus siglas en inglés, CLEK)⁷⁰, el Esquema de Oxford⁷¹, el índice de combinación de área-densidad⁷² y la puntuación de tinción ocular de la Alianza Clínica Colaborativa Internacional de Sjögren⁷³. Se ha demostrado que la tinción de la córnea y la conjuntiva son marcadores informativos de la gravedad de la enfermedad en la SOS severo; sin embargo, la tinción de la superficie ocular en la DED leve / moderada mostró una correlación pobre con la gravedad de la enfermedad⁷⁴. Por lo tanto, la observación de la tinción de la córnea y la conjuntiva se considera un aspecto importante en el análisis clínico del SOS severo. La figura 3 muestra algunos ejemplos de los sistemas de clasificación para evaluar la tinción de la superficie ocular.

Escala	Córnea	Conjuntiva
<i>Vab Bijterveld system</i>	1: pocos puntos separados 2: muchos puntos separados 3: Puntos confluentes	Zona nasal y temporal 1: pocos puntos separados 2: muchos puntos separados 3: puntos confluentes
<i>National Institute/Industry Workshop</i>	<i>Eye</i> divididos en cinco sectores (central, superior, inferior, nasal y temporal), cada uno obtuvo una puntuación de 0-3	divididos en cinco sectores (central, superior, inferior, nasal y temporal), cada uno obtuvo una puntuación de 0-3

<i>Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK)</i>	divididos en cinco sectores (central, superior, inferior, nasal y temporal), cada uno obtuvo puntuación 0–4 en 0.5 pasos	divididos en cuatro sectores (superior, inferior, nasal y temporal), cada uno obtuvo 0–4 en 0.5 pasos
<i>Puntuación de tinción ocular</i>	Fluoresceína 0: 0 puntos 1: 1–5 puntos 2: 6–30 puntos 3: >30 puntos	Verde de lisamina 0: 0–9 puntos 1: 10–32 puntos 2: 33–100 puntos 3: >100 puntos

Figura 3

La citología de impresión es otra técnica que permite evaluar el daño de la superficie ocular. Es una técnica simple y práctica que se ha utilizado para diversos trastornos de la superficie ocular como el SOS, neoplasias de superficie ocular, deficiencia de células madre limbares e infecciones virales inespecíficas⁷⁵. Se ha convertido en un estudio estándar para evaluar la metaplasia escamosa y la densidad de las células caliciformes de la conjuntiva para el diagnóstico y seguimiento del SOS⁷⁶. Para analizar la citología de

impresión conjuntival, se aplican varios sistemas de clasificación de metaplasia escamosa basados en criterios citológicos cualitativos o cuantitativos. Entre ellos, el sistema de clasificación de Nelson, teniendo en cuenta la densidad, la morfología, la afinidad de tinción citoplasmática y la relación núcleo / citoplasma de células epiteliales conjuntivas y células caliciformes, sigue siendo ampliamente utilizado⁷⁷.

La microscopía confocal in vivo es una técnica no invasiva que permite la evaluación de signos de daño de la superficie ocular en DED a nivel celular ^{78,79}, incluida la disminución celular de la córnea (ápice y periferia inferior)⁸⁰, y de la densidad de células epiteliales conjuntivas^{81,82}, metaplasia escamosa conjuntival (aumento del área media de células epiteliales individuales, disminución de la relación nucleocitoplásmica y densidad de células caliciformes)⁸³ y cambios en los nervios de la córnea (disminución de la densidad nerviosa del plexo sub-basal y aumento de la tortuosidad)^{84,85}.

Evaluación de la inflamación de la superficie ocular

La inflamación es un componente reconocido dentro del mecanismo fisiopatológico de SOS y se ha propuesto que puede ser un indicador de gravedad de la enfermedad de ojo seco⁸⁶. A pesar de esto, la inflamación no es una característica exclusiva del SOS pues está involucrado en otras enfermedades oculares y sistémicas⁸⁷.

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son unas de las muchas clases de proteasas secretadas en la lágrima en el SOS⁸⁸. El nivel de MMP refleja la pérdida de la función de la barrera de la superficie ocular, ya que las MMP pueden destruir

las uniones estrechas de las células del epitelio de la superficie ocular. Existe la disponibilidad de un dispositivo diagnóstico InflammDry®, (Rapid Pathogen Screening, Inc., Sarasota, FL, EE.UU.) que analiza los niveles de MMP-9 en 10 minutos⁸⁹. Esta prueba se considera positiva si la concentración de MMP-9 medida es superior a 40 ng/ml⁹⁰.

Se debe tener en cuenta que las pruebas de inflamación ocular no son específicas para SOS, incluso, muchas citoquinas de la lágrima tienden a aumentar con la edad aún en ausencia de enfermedad; su uso como herramienta diagnóstica de SOS es muy limitado.

Evaluación de las Glándulas de Meibomio

El subtipo más frecuentemente encontrado de SOS es el de tipo evaporativo y dentro de las causas de ojo seco evaporativo, la principal causa es la disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM). Las glándulas de Meibomio se encargan de secretar el meibo que conformará la capa lipídica de la película lagrimal. Se cree que la calidad, cantidad y expresividad del meibo refleja la función de la glándula de Meibomio⁹⁸. La expresibilidad de las glándulas de Meibomio es fácilmente determinable dentro de la consulta realizando una aplicación de presión digital a las glándulas través de la superficie de la piel del párpado. En condiciones normales, el meibum es claro y se expresa fácilmente con una presión suave. En pacientes con DGM no ocurre esto y puede ser variada. En estos individuos el meibum puede perder su claridad para tornarse turbio, opaco, con aumento de su viscosidad con apariencia de pasta de dientes⁹⁹. El número y la ubicación de las glándulas expresables, así como la respuesta de las glándulas a diferentes niveles de presión aplicada se han definido por puntuaciones y por grados relacionados con la condición de las glándulas de meibomio. A pesar de esto, el valor diagnóstico de la expresibilidad de la glándula meibomiana y la apariencia del conducto no se encuentra establecido en el SOS¹⁰⁰.

La meibografía es un método que permite observar la estructura morfológica de la glándula meibomiana. En sus inicios, esta técnica se realizaba por medio de transiluminación con luz blanca sobre los párpados evertidos con imágenes basadas en película a blanco y negro⁹¹ y película infrarroja⁹². Posteriormente, Arita et al desarrollaron un sistema de meibografía que se podía acoplar a una lámpara de hendidura, basado en un filtro infrarrojo y una cámara de video infrarroja⁹³.

Se han propuesto diversas escalas de puntuación diferentes para la evaluación de la meibografía, entre las que se encuentran el meiboscore. Los valores de corte diagnósticos para el meiboscore en combinación con los síntomas y las anomalías del margen del párpado demostraron una sensibilidad del 84,9% y una especificidad del 96,7% para el diagnóstico de DGM⁹⁶. La meibografía ha revelado que los cambios en la morfología de la glándula meibomiana son mucho más pronunciados en SOS evaporativo más que por déficit acuoso.

Además, se ha realizado una evaluación cuantitativa del área de la glándula meibomiana visualizada por meibografía⁹⁴. A pesar de esto, la meibografía sola no es suficiente para el diagnóstico de DGM y debe asociarse al contexto del paciente y a otros parámetros clínicos⁹⁵.

4.2 ESTADO DEL ARTE

El subcomité de epidemiología del TFO que realizó en 2007 el reporte DEWS I, revisó los principales estudios epidemiológicos internacionales para esa época y concluyó que la prevalencia de SOS en la población mayor de 50 años variaba del 5-30%. En general se observaron tasas más altas con los estudios que solo utilizan criterios clínicos seguido de estudios basados en cuestionarios²¹. Desde que se publicó el DEWS I, el SOS de tipo evaporativo ha sido aceptado como el subtipo más común de SOS en estudios basados en clínica y población.

Posteriormente, con la búsqueda sistemática que se realizó para el reporte de DEWS II, basados en estudios publicados entre 2005 y 2015, se encontró una prevalencia del SOS entre el 5-50% con tasas de enfermedad más altas y variables, hasta un 75% en ciertos casos²⁵. Cabe destacar que dentro de estos estudios epidemiológicos que cumplieron con los requerimientos para ser tenidos en cuenta para el reporte de DEWS II, no se presentaron estudios realizados en poblaciones hispanas ni en el continente africano.

Nebbioso et al reportaron en un estudio realizado en Italia en 2017, que la DGM es la causa más frecuente de SOS evaporativo y que genera una estasis del meibum secundaria a la obstrucción, secreción e inflamación de las glándulas de Meibomio que favorece el crecimiento bacteriano. Esto podría llevar a un aumento en la liberación de esterasa y lipasa por bacterias comensales de los párpados¹⁰⁰.

En el 2018, Millán et al realizaron un estudio en una cohorte en España, encontrando una incidencia de SOS a 11 años de 25.4% y de los síntomas de 31.6%. La incidencia de SOS se asoció significativamente con la edad. El consumo de ansiolíticos, antidepresivos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina aumentaron el riesgo de síntomas; un historial de hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades autoinmunes aumentaban el riesgo de signos asociados a SOS¹⁰².

En China, Ma BA et al en un estudio realizado en el 2018, encontraron que hasta el 20% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM II) presentaban inestabilidad sintomática de la película lagrimal. Así mismo encontraron una relación significativa inversa entre el nivel sérico de HbA1c y el NIBUT, lo que indica que un control glicémico deficiente se asocia de manera independiente con una película lagrimal inestable¹⁰³.

En un estudio transversal con 3107 pacientes en Brasil, de Castro et al evaluaron la prevalencia de SOS y factores de riesgo asociados utilizando un cuestionario. La prevalencia general de SOS en esta población fue de 12.8% con presencia de síntomas graves en 4.9%. Además se encontraron factores de riesgo significativos como el sexo femenino, edad mayor o igual de 60 años, historia de cirugía ocular, consumo de medicamentos antidepresivos y antialérgicos¹⁰⁵.

En el 2019, Rodríguez-García et al realizaron un estudio en una población mexicana de 2725 pacientes, en el cual evaluaron factores de riesgo para daño de la superficie ocular en pacientes con condiciones relacionadas con ojo seco, donde encontraron que el diagnóstico preexistente más común fue el SOS en 58%, seguido de blefaritis crónica 17% y alergia ocular 15%. Encontraron una asociación estadísticamente significativa entre tinción corneal con fluoresceína y el diagnóstico de SOS, Síndrome de Sjögren y glaucoma. También reportaron una asociación estadísticamente significativa entre más corto TBUT con mayor prevalencia de tinción corneal con fluoresceína¹⁰⁴.

4.3 MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS)

Según lo dispuesto por el Ministerio de Salud en el artículo 11 de la resolución número 8430 de 1993, esta investigación está clasificada como investigación sin riesgo, ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Se cumplieron todos los requisitos éticos y no se requirió consentimiento informado en este estudio.

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE DISEÑO

El diseño de este estudio es de tipo **descriptivo, de corte transversal**.

5.2 POBLACIÓN

5.2.1. Población Marco o referencia

Pacientes que asistieron a la valoración pre-quirúrgica para cirugía de catarata.

5. 2. 2. Población de estudio

Pacientes que asistieron a la valoración pre-quirúrgica para cirugía de catarata atendidos en la Clínica Oftalmológica de Cartagena.

5. 2. 3. Población sujeto de estudio

Pacientes que asistieron a la valoración pre-quirúrgica para cirugía de catarata atendidos en la Clínica Oftalmológica de Cartagena, en el período comprendido entre el 28 de enero y el 21 de abril del 2019 y que cumplan los siguientes criterios de selección:

Inclusión

Edad de 18 años o más.

Pacientes que se presentaban a la evaluación pre-quirúrgica para realización de cirugía de catarata en la Clínica Oftalmológica de Cartagena.

Exclusión

Pacientes que se sometieron a cirugías oftalmológicas en los últimos 3 meses.

Pacientes que estuvieran recibiendo corticoesteroides tópicos o sistémicos en los últimos 3 meses.

Los siguientes parámetros se consignaron a partir del registro clínico: datos demográficos y clínicos, historial médico y quirúrgico, hallazgos en la biomicroscopía, factores de riesgo y/o antecedentes que se asocian al desarrollo del SOS; se les realizó medición de TBUT y se reportó si presentaban tinción de la superficie ocular y el patrón de la tinción. Se consideró que los pacientes tenían disfunción de la superficie ocular si presentaban: examen anormal de la superficie corneal visualmente significativo, TBUT menor a 10 segundos o tinción corneal positiva.

5.3 MUESTRA Y MUESTREO

5.3.1. Cálculo de la muestra

Se reclutaron 202 pacientes que se presentaron a la consulta pre-quirúrgica de catarata en la Clínica Oftalmológica de Cartagena en el período comprendido del 28 de enero al 21 de abril del año 2019. Se hizo una revisión exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes que asistieron a la evaluación pre-quirúrgica de cirugía de catarata, realizada por el departamento de Segmento Anterior de la Clínica Oftalmológica de Cartagena en el período de tiempo ya descrito.

El análisis estadístico se realizó usando una matriz creada en Microsoft Excel para Mac (ver. 16.21.1, 2018 Microsoft) y el procesamiento de datos a través de Epi Info™ para windows.

5.3.2. Técnica de muestreo

No se utilizó ninguna técnica de muestreo porque se accedió a la totalidad de la población disponible para el estudio.

5.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Código	Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
Edad	Edad	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	No aplica	24-91
Sexo	Sexo	Definición del sexo de cada paciente entre masculino y femenino.	Cualitativa binaria	Femenino Masculino	NA
AP0LentContacto	Uso lentes de contacto	Pacientes usuarios de lentes de contacto o antecedente del uso de los mismos.	Cualitativa binaria	Sí No	NA
AP1CxRefrac	Cirugía refractiva	Paciente con antecedentes de algún tipo de cirugía refractiva	Cualitativa binaria	Sí No	NA
AP2EnfAutoInm	Enfermedades autoinmunes	Pacientes con diagnóstico de enfermedades autoinmunes	Cualitativa binaria	Sí No	NA
AP3DM	Diabetes mellitus	Pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus.	Cualitativa binaria	Sí No	NA
AP4CxPterig	Cirugía de pterigion	Pacientes con antecedente de cirugía de pterigion.	Cualitativa binaria	Sí No	NA
AP5Blefaritis	Blefaritis	Paciente con hallazgos compatibles con blefaritis	Cualitativa binaria	Sí No	NA

		o antecedentes de la misma.			
AP6Tabaquismo	Tabaquismo	Paciente con antecedente de tabaquismo.	Cualitativa binaria	Sí No	NA
AP7DegenMacular	Degeneración macular	Paciente con diagnóstico de Degeneración macular asociada a la edad.	Cualitativa binaria	Sí No	NA
AP8Farmacologicos	Antecedentes farmacológicos	Paciente con antecedente de uso de medicamentos crónicos sistémicos (antipsicóticos, antiparkinsonianos)	Cualitativa binaria	Sí No	NA

Código	Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
AP9EctasiaCornea	Ectasia corneal	Paciente con antecedente de ectasia corneal	Cualitativa binaria	Sí No	NA
AP10Glaucoma	Glaucoma	Paciente con diagnóstico de glaucoma.	Cualitativa binaria	Sí No	NA
TincionCorneal	Tinción corneal	Pacientes con tinción corneal positiva con fluoresceína	Cualitativa binaria	Sí No	NA
PatronTincionC	Patrón de Tinción corneal	Tipo de patrón de tinción corneal observado en los pacientes.	Cualitativa ordinaria	Inferior Difuso Interpalpebral	NA

TBUT	TBUT	Tiempo de ruptura de la película lagrimal	Cuantitativa discreta	No aplica	3-17
SeveridadOS	Severidad del ojo seco	Clasificación de la severidad del ojo seco según puntuación de TBUT	Cualitativa ordinaria	Leve a moderado Severo	NA
EF1Pterigion	Pterigion	Pacientes con presencia de pterigion.	Cualitativa binaria	Sí No	NA
EF2Pinguecula	Pingüécula	Pacientes con presencia de pingüécula.	Cualitativa binaria	Sí No	NA
EF3LateralidadAfecc	Lateralidad del ojo	Lateridad del ojo examinado.	Cualitativa binaria	Derecho Izquierdo	NA

5. 5. TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

5. 5. 1. Fuentes

RUBROS	FUENTES				Total
	Universidad del Sinú		Contrapartida		
	Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
PERSONAL		Oftalmólogo segmento anterior			

EQUIPOS		Computadores , lámpara de hendidura			
SOFTWARE		Agilmed			
MATERIALES Y SUMINISTROS		Tirillas fluoresceína, Benoxinato clorhidrato gotas.			
SALIDAS DE CAMPO					
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO		Bases de datos Biblioteca virtual Unisinú			
PUBLICACIONES Y REGISTROS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL					
SERVICIOS TÉCNICOS					
VIAJES					
MANTENIMIENTO					
TOTAL					

Los datos fueron obtenidos de una fuente primaria, ya que se tomaron directamente de los sujetos en estudio en la consulta para la evaluación pre-quirúrgica de catarata.

5. 5. 2. Fases

Se reclutaron 202 pacientes a los que se les realizó la evaluación pre-quirúrgica de catarata en la Clínica Oftalmológica de Cartagena en el período comprendido del 28 de enero al 21 de abril del año 2019. Posteriormente se hizo la verificación de que las 202 historias clínicas de los 202 pacientes estuvieran diligenciadas adecuadamente con: antecedentes y factores de riesgo para Síndrome de ojo seco, biomicroscopía completa, TBUT, tinción corneal.

5. 6. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas de la población se compararon con chi-cuadrado y las cuantitativas con t de student, estadísticamente significativa $p < 0.005$.

6. PRESUPUESTO

PRESUPUESTO GLOBAL (en pesos \$ colombianos)

RUBROS	FUENTES	Total
---------------	----------------	--------------

	Universidad del Sinú		Contrapartida		
	Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
PERSONAL		Especialista en salud pública Oftalmólogo segmento anterior		x	
EQUIPOS		Computadores, lámpara de hendidura		x	
SOFTWARE		Agilmed			
MATERIALES Y SUMINISTROS		Tirillas fluoresceína, Benoxinato clorhidrato gotas.		x	
SALIDAS DE CAMPO					
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO		Bases de datos Biblioteca virtual Unisinú		x	
PUBLICACIONES Y REGISTROS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL					

SERVICIOS TÉCNICOS					
VIAJES					
MANTENIMIENTO					
TOTAL					

VALOR EN EFECTIVO SOLICITADO A LA DIRECCION DE INVESTIGACIONES:

\$ __0.0_____

Tabla 8.1. Descripción de los gastos de personal

Nombre del Investigador / Experto/ Auxiliar	Formación Académica	Función dentro en el proyecto	Institución de afiliación	Tipo de vinculación	DEDICACIÓN Horas/semana	FUENTES				Total
						Universidad del Sinú		Otras instituciones		
						Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Enrique Ramos	Médico Esp. Salud pública	Asesor metodológico	Unisinú		2 hr/sem		X			
Rolando Bechara	Oftalmólogo segmento anterior	Asesor	Unisinú		1 hr/sem		X			
Totales										

Tabla 8.2. Descripción de equipos a adquirir y del uso de equipos*

Equipos	Justificación	FUENTES				Total
		Universidad del Sinú		Otras instituciones		
		Efectivo	Específico	Efectivo	Específico	
Lámpara hendidura	Examen clínico de pacientes		x			
Totales						

*Valorar el uso de equipos hasta por el 10% del valor comercial del equipo

RESULTADOS

En el período de estudio se identificaron 202 pacientes cuyo promedio de edad fue de 69 años (DE: 10.9), de los cuales el 54,5% eran mujeres. Dentro de los antecedentes personales y factores de riesgo para SOS se encontró en primer lugar la blefaritis con 22,8%, seguido del antecedente de diabetes mellitus con 16,3%, antecedente de glaucoma con 13,9%, antecedente de tabaquismo con 6,9% y antecedente de cirugía de pterigion con 6,4%. En menores proporciones se encontraron: antecedente de consumo de fármacos antipsicóticos y antiparkinsonianos, enfermedades autoinmunes, degeneración macular asociada a la edad, uso de lentes de contacto y presencia de ectasia corneal. El examen

oftalmológico mostró lateralidad de la afección en ojo derecho en 51,5%, presencia de pterigion en 11,9% y de pingüécula en 6,9%. La tinción corneal con fluoresceína fue positiva en 5,9%, encontrándose el patrón de tinción a nivel inferior como el más frecuente con 3,5%, seguido del patrón difuso en 1,5% y el interpalpebral en 1,0%. La mediana de puntuación de TBUT fue de 9 segundos (RIC:6-12), encontrándose este parámetro como normal en un 44,6%, ojo seco leve a moderado en 38,6% y ojo seco severo en el 16,8%, correspondientes a 90, 78 y 34 pacientes respectivamente, Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas, antecedentes personales y hallazgos clínicos de la muestra estudiada

	N	%
Edad $\bar{X} \pm DE$	69,2 \pm 10,9	
Sexo		
F	110	54,5
M	92	45,5
Antecedentes relevantes		
Blefaritis	46	22,8
Diabetes Mellitus	33	16,3
Glaucoma	28	13,9
Tabaquismo	14	6,9
Cirugía de pterigion	13	6,4
Farmacológicos	6	3,0
Enfermedades autoinmunes	3	1,5
Degeneración Macular	2	1,0
Uso habitual de lentes de contacto	1	0,5

Ectasia Corneal	1	0,5
Examen físico		
Lateralidad afección OD	104	51,5
Pterigión	24	11,9
Pingüecula	14	6,9
Tinción Corneal	12	5,9
Patrón Tinción		
Inferior	7	3,5
Difuso	3	1,5
Interpalpebral	2	1,0
TBUT Me (RIC)	9 (6 - 12)	
Severo ≤ 5	34	16,8
Moderado-Leve 6 – 9	78	38,6
Normal ≥ 10	90	44,6

Al comparar las características sociodemográficas, antecedentes personales/factores de riesgo para SOS y hallazgos al examen oftalmológico, frecuencia de la tinción corneal y la estratificación del ojo seco estimados por los puntajes de TBUT, se encontró que la edad de los pacientes con ojo seco leve a moderado (TBUT 6-9 segundos) tuvieron un promedio de edad de $71,9 \pm 10,1$ años comparado con el de los pacientes con TBUT normal encontrado en $66,8 \pm 11,0$ años, $p=0,0031$. La frecuencia de pacientes con 50 años o más no mostró diferencias estadísticamente significativas, observándose en más del 94% en toda

la estratificación de TBUT. La distribución por sexo tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas al compararse con la severidad del ojo seco según la puntuación de TBUT. Al realizar este mismo análisis entre los antecedentes personales y factores de riesgo para SOS, se encontró en el grupo de ojo seco severo una frecuencia de blefaritis de 32,4% la cual fue estadísticamente superior a la encontrada en el grupo con TBUT normal de solo 8,9%, $p=0,0036$. De la misma manera, al comparar la frecuencia de blefaritis en el grupo de ojo seco leve a moderado se observó en un 34,6%, siendo también estadísticamente significativo al compararlo con el grupo de TBUT normal, $p<0,0001$; la diabetes mellitus se observó con una frecuencia de 26,5% en el grupo de ojo seco severo comparado con un 9% en el grupo de ojo seco leve a moderado, $p=0,0206$, no se observaron diferencias entre las otras categorías; el glaucoma se observó con una frecuencia de 26,5% en el grupo de ojo seco severo comparado con el grupo de TBUT normal de 11,1%, $p=0,0491$. El resto de antecedentes personales y factores de riesgo para SOS no mostró diferencias estadísticas entre la estratificación del ojo seco.

Los hallazgos al examen físico de pterigión, pingüécula y lateralidad de la afección tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas. Finalmente al comparar la positividad de la tinción corneal por la severidad del ojo seco, se encontró una frecuencia de 17,7% en el grupo de ojo seco severo mientras que en el grupo con TBUT normal fue de 2,2%, $p=0,0053$, Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de características sociodemográficas, antecedentes personales de riesgo, hallazgos al examen físico y frecuencia de tinción corneal estratificado por severidad del ojo seco estimado por TBUT

	Valor TBUT			Valor p [†]	Valor p [†]	Valor p [†]
	< 5 N=34	6 – 9 N=78	≥ 10 N=90			
Edad	69,4 ± 11,1	71,9 ± 10,1	66,8 ± 11,0	0,2875	0,2708	<u>0,0031</u>

50 años o mas	33 (97,1)	76 (97,4)	85 (94,4)	0,9099	0,9998	0,8721
Sexo						
F	20 (58,8)	43 (55,1)	47 (52,2)	0,7169	0,5105	0,7064
M	14 (41,2)	35 (44,9)	43 (47,8)			
Antecedentes relevantes						
Blefaritis	11 (32,4)	27 (34,6)	8 (8,9)	0,8161	<u>0,0036</u>	<u>≤0,0001</u>
Diabetes Mellitus	9 (26,5)	7 (9,0)	17 (18,9)	<u>0,0206</u>	0,5899	0,0670
Glaucoma	9 (26,5)	9 (11,5)	10 (11,1)	0,0560	<u>0,0491</u>	0,9304
Tabaquismo	1 (2,9)	7 (9,0)	6 (6,7)	0,4312	0,6724	0,5766
Cirugía de pterigion	1 (2,9)	7 (9,0)	5 (5,6)	0,4312	0,9997	0,3908
Farmacológicos	2 (5,9)	2 (2,6)	2 (2,2)	0,5853	0,3018	0,8850
Enfermedades autoinmunes	0 (0,0)	2 (2,6)	1 (1,1)	0,9999	0,5387	0,5975
Degeneración Macular	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)	--	0,9383	0,4995
Uso habitual de lentes de contacto	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,3035	0,2741	--
Ectasia Corneal	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,3035	0,2741	--
Examen físico						
Pterigión	5 (14,7)	7 (9,0)	12 (13,3)	0,5067	0,8434	0,3736
Pingüecula	4 (11,8)	6 (7,7)	4 (4,4)	0,4882	0,1126	0,5165
Lateralidad afección OD	18 (52,9)	36 (46,1)	50 (55,6)	0,5086	0,7941	0,2240
Tinción Corneal	6 (17,7)	4 (5,1)	2 (2,2)	0,0644	0,0053	0,4178

* Valor de p comparando el grupo severo con moderado-leve; † Valor de p comparando el grupo severo con normal; ‡ Valor de p comparando el grupo moderado-leve con normal

DISCUSIÓN

El Síndrome de Ojo Seco es una de las patologías oculares más frecuentes entre la población que envejece al igual que la presencia de cataratas, por lo que encontrar ambas condiciones en los pacientes añosos no es infrecuente. Aunque existen consensos mundiales sobre el SOS⁴, el diagnóstico de esta enfermedad

suele ser complejo y un verdadero desafío para el oftalmólogo, porque los signos y síntomas no siempre guardan correlación entre sí. El SOS es una de las formas más comunes de disfunción de la superficie ocular generando alteración en la integridad de la película lagrimal y de la superficie ocular en general². A pesar del desarrollo de múltiples herramientas y cuestionarios diagnósticos para el SOS, no existe un gold standard.

En el contexto de pacientes que van a ser llevados a cirugía de cataratas, es fundamental identificar los posibles signos de disfunción de la superficie ocular antes de la cirugía, aún en ausencia de síntomas. Una superficie corneal y/o una película lagrimal con alteraciones afectan las mediciones topográficas y queratométricas que se toman durante las consultas pre-operatorias, dando lugar a graves errores de cálculo de la LIO (lente intraocular) produciendo afectación de la calidad y de la función visual^{1,3}.

Aunque existen múltiples estudios en la literatura que reportan la prevalencia de SOS en la población general en varios países, son los países africanos y latinoamericanos de los que menos se tienen reportes². Este representa el primer estudio de prevalencia de SOS y la asociación entre los factores de riesgo para SOS y la severidad de los signos de la enfermedad, realizado en una población en América Latina, en pacientes que asisten a la evaluación previa a cirugía de catarata.

En el reporte realizado por TFO, DEWS II⁴, reportan una prevalencia a nivel mundial de SOS del 5-50% en estudios que involucran síntomas con o sin signos de la enfermedad; estudios donde el diagnóstico se basó principalmente en los signos de la patología, tuvo tasas más altas y variables, alcanzando una prevalencia hasta del 75% en ciertas poblaciones. En cuanto a la población hispana, un estudio de base poblacional encontró una prevalencia de SOS del 18%, mientras que otros estudios informaron una prevalencia del 25% en hispanos estadounidenses y del 34% en mexicanos^{5,6,7}.

Castro et al evaluaron en una población brasileña la prevalencia de SOS y factores de riesgo asociados utilizando un cuestionario, encontrando una prevalencia de SOS del 12.8% con presencia de síntomas graves en 4.9%⁸. A su vez, en nuestro estudio se encontró una prevalencia de SOS del 55,4% basados en los signos de la patología, y se reportó una prevalencia de ojo seco severo por puntuación de TBUT en un 16,8%, con porcentajes mayores a los reportados en Brasil. Cabe destacar que la mayoría de estos pacientes no tenían un diagnóstico previo de SOS, lo que sugiere que esta condición a menudo se pasa por alto o se diagnostica de forma insuficiente en esta población.

En un estudio realizado en México por Graue-Hernández et al⁹, la prevalencia general de cualquier grado de severidad de los síntomas de ojo seco fue del 41,1%, cuyo valor que se acerca más a la prevalencia general de nuestro estudio; en dicho estudio, la prevalencia de cualquier gravedad de los síntomas de ojo seco fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres, (45,3% vs 35,0%), similar a lo reportado en nuestro estudio en donde se encontró una prevalencia de cualquier gravedad de SOS en el 56,9% de las mujeres vs el 43,05% de los hombres.

Varios estudios de base poblacional han reportado un aumento en la prevalencia de ojo seco entre las personas de edad avanzada^{10,11}. A sí mismo, nuestro estudio encontró una asociación entre el incremento de la edad y el acortamiento del TBUT para SOS de leve a moderado (TBUT 6-9 segundos). No se encontraron otras diferencias adicionales por edad, tal vez porque la mayoría de los individuos incluidos tenían más de 50 años, lo que potencialmente reduce el efecto de la edad.

Respecto a los factores de riesgo para SOS, el consenso DEWS II reportó que en estudios de base poblacional la DGM tiene una tasa de prevalencia entre el 38% y el 68%, en pacientes mayores de 40 años⁴. En nuestro estudio encontramos una prevalencia de DGM/Blefaritis del 22,8% y este fue el factor de riesgo más

frecuentemente asociado a SOS en nuestra población, al igual que lo descrito en la literatura mundial. Así mismo, se reportó en nuestro estudio una asociación estadísticamente significativa entre TBUT bajo y mayor prevalencia de SOS en estos pacientes con blefaritis.

Gupta et al¹, reportaron en un estudio una prevalencia de diabetes mellitus en el 15% de los pacientes que se presentaron a consulta pre-quirúrgica de cirugía de catarata en EEUU, muy similar a la encontrada en nuestro estudio que fue de 16%. En el estudio realizado por Graue-Hernández et al⁹, no evidenciaron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes mellitus y la severidad del SOS. A su vez, nuestro estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes y el ojo seco de tipo severo.

En un estudio realizado por Gosh S et al¹², reportaron un aumento significativo en la prevalencia de signos de enfermedad de la superficie ocular en población con glaucoma, 70,3% en comparación con grupo control sin la enfermedad, 33%. A sí mismo, en nuestro estudio se encontró una relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de glaucoma y el ojo seco de tipo severo. Es sabido que el número de medicamentos antiglaucomatosos y la frecuencia de las gotas administradas por día aumentan el daño de la superficie ocular en estos pacientes.

En nuestro estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la positividad de la tinción corneal y el ojo seco severo, lo cual concuerda con los reportes de la mayoría de estudios recientes^{4,13,14}.

Aunque una de las limitaciones de nuestro estudio es que no se realizaron cuestionarios para evaluar el SOS desde la parte sintomática, recientes estudios han demostrado que menos del 60% de los pacientes con disfunción de la superficie ocular presenta sintomatología, y que la enfermedad temprana o leve podría no presentarse con síntomas subjetivos¹⁵. Las pruebas no invasivas como test de osmolaridad, la MMP-9, el NITBUT y la meibografía serían las más idóneas

para realizar el diagnóstico de SOS, pero las condiciones del sistema de salud de nuestro país no son buenas por el déficit de recursos y estas pruebas generarían gastos muy altos. Otra de las limitaciones de este estudio es que los pacientes fueron reclutados en 1 centro académico, lo cual podría alterar potencialmente la generalización de nuestros datos. En nuestro estudio, los pacientes fueron evaluados en un punto en el tiempo y es sabido que los trastornos asociados a la superficie ocular pueden ser dinámicos con cambios que podrían pasarse por alto en una sola valoración, lo cual es otra limitación de este estudio.

Este estudio puede servir de base para desarrollar líneas de investigación en las que se realice seguimiento de la película lagrimal y de la superficie ocular en varios momentos en el tiempo para permitir un diagnóstico más preciso, así como estudios que evalúen la disfunción de la superficie ocular y SOS en las consultas pre y post-quirúrgicas de pacientes con cirugía de catarata y su impacto en la función visual.

CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio utiliza técnicas con pruebas objetivas para inestabilidad de la película lagrimal y sugiere que esta condición tiene una alta prevalencia y está poco diagnosticada en los pacientes que se presentan para evaluación de cirugía de cataratas. Además, evidencia los diversos factores de riesgo para SOS en esta población, y reporta la asociación de ciertos factores con la severidad del TBUT.

Está bien establecido que los signos y síntomas del SOS aumentan posterior a la cirugía de cataratas, y esto puede generar insatisfacción, frustración y preocupación del paciente; además se pueden presentar resultados visuales subóptimos que deterioren la calidad de vida del paciente y de su familia. Dado que los pacientes suelen aceptar mejor su diagnóstico y tratamiento para SOS cuando se les informa su condición antes de la cirugía, todos los cirujanos de catarata podrían considerar hacer un examen cuidadoso de la superficie ocular

para lograr mejores resultados visuales y la satisfacción del paciente después de la cirugía.

Bibliografía.

1. Gupta PK, Drinkwater OJ, VanDusen KW, Brissette AR, Starr CE. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation. *J Cataract Refract Surg.* 2018 Sep;44(9):1090-1096. doi:10.1016/j.jcrs.2018.06.026. Epub 2018 Aug 2. PubMed PMID: 30078540.
2. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017 Oct;15(4):802-812. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003. Epub 2017 Aug 8. Review. PubMed PMID: 28797892.
3. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5:93–107
4. Trattler WB, Majmudar PA, Donnenfeld ED, McDonald MB, Stonecipher KG, Goldberg DF. The Prospective Health Assessment of Cataract Patients' Ocular Surface (PHACO) study: the effect of dry eye. *Clin Ophthalmol* 2017; 11:1423–1430
5. Woodward MA, Randleman JB, Stulting RD. Dissatisfaction after multi-focal

- intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:992–997
6. Epitropoulos AT, Matossian C, Berdy GJ, Malhotra RP, Potvin R. Effect of tear osmolarity on repeatability of keratometry for cataract surgery planning. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41:1672–1677
 7. Movahedan A, Djalilian AR. Cataract surgery in the face of ocular surface disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(1):68–72.
 8. Szaka-ts I, Sebesty_en M, To_th E-, Purebl G. Dry eye symptoms, patient-reported visual functioning, and health anxiety influencing patient satisfaction after cataract surgery. *Curr Eye Res* 2017; 42:832–836
 9. Starr CE, Gupta PK, Farid M, Beckman KA, Chan CC, Yeu E, Gomes JAP, Ayers BD, Berdahl JP, Holland EJ, Kim T, Mah FS; ASCRS Cornea Clinical Committee. An algorithm for the preoperative diagnosis and treatment of ocular Surface disorders. *J Cataract Refract Surg*. 2019 May;45(5):669-684. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.03.023. Review. PubMed PMID: 31030780.
 10. Sullivan BD, Crews LA, Sönmez B, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea*. 2012;31(9):1000–1008.
 11. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J*. 1995;21(4):221–232.
 12. Gollogly HE, Hodge DO, St. Sauver JL, Erie JC. Increasing incidence of cataract surgery: population-based study. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:1383–1389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539250/pdf/nihms711323.pdf>. Accessed June 20, 2018
 13. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan S, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15 [XX-XX].
 14. Keratology group of the Ophthalmology branch of the Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of dry

eye. *Zhonghua yan ke za zhi* 2013;49:73–5.

15. Farid M, Agrawal A, Fremgen D, et al. Age-related defects in ocular and nasal mucosal immune system and the immunopathology of dry eye disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:327–47.
16. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and Associated Factors for Dry Eye in a Spanish Adult Population (The Sal- nes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol.* 2009;16(1):15-21.
17. Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares MT. The Association of Meibomian Gland Dysfunction and Other Common Ocular Diseases With Dry Eye: A Population-Based Study in Spain. *Cornea.* 2011;30(1):1-6.
18. Farranda KF, Fridman M, Stillman IÖ, Schaumberg DA. Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older. *Am J Oph- thalmol.* 2017; 182:90-9.
19. KasetuwanN, SatitpitakulV, ChangulT, JariyakosolS. Incidence and pat- tern of dry eye after cataract surgery. *PLoS One.* 2013;8(11): e78657.
20. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Long-term Incidence of Dry Eye in an Older Population. *Optom Vis Sci.* 2008;85(8):668-674.
21. Baudouin C. The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach. *J Fr Oph- thalmol.* 2007;30(3):239-246.
22. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438-510.
23. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-283.
24. 2007 TFOS report of the international dry eye workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007:65e204.
25. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334-365.
26. Anat G, Naresh K, , William F, David J. Environmental Factors Affect the Risk

- of Dry Eye Syndrome in a United States Veteran Population. *Ophthalmology* [Internet] .2014 [citado 2017 abr 23]; 121(4): 972-973. disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0161642013011627.pdf?locale=es_ES
27. Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Definición y clasificación de la enfermedad del ojo seco (2007). *Pubmed*. [internet] 2007 [citado 24 abr 2017]; 5(2): 75-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17508116>
28. Vicente T, Ramírez M, Terradillos G , López G. Síndrome del ojo seco. Factores de riesgo laboral, valoración y prevención. *Semergen* [Internet]. 2014 [citado 20 abr 2017]; 40(2):97-103. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1138359313001263.pdf?locale=es_ES
29. Adam J, Paulsen J, Cruickshanks E, Guan-Hua H, Barbara E, Ronald K. Dry Eye in the Beaver Dam Offspring Study: Prevalence, Risk Factors, and Health- Related Quality of Life. *Am J Ophthalmol* [internet] 2014 [citado 2017 abr 23] 157(4): 799–806. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388838>
30. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig JP. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):539-574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001. Epub 2017 Jul 20. Review. *PubMed* PMID: 28736342
31. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:615–621. Available at: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleidZ413145>. Accessed June 20, 2018
32. Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, Clinch T, Lemp MA, Nelson JD,

- Foulks GN, Dana R. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf* 2007; 5:50–57
33. Walt J. Ocular Surface Disease Index (OSDI) Administration and Scoring Manual. Irvine, CA, Allergan, Inc, 2004
34. M.E. Johnson, P.J. Murphy Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index
35. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48 (2007), pp. 4451-4458
36. M.A. Lemp, J.R. Hamill Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol*, 89 (1973), pp. 103-105
37. C. Vitali, H.M. Moutsopoulos, S. Bombardieri The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome *Ann Rheum Dis*, 53 (1994), pp. 637-647
38. G. Cardona, C. Seres, L. Quevedo, M. Auge Knowledge and use of tear film evaluation tests by Spanish practitioners *Optom Vis Sci*, 88 (2011), pp. 1106-1111
39. L.E. Downie, P.R. Keller, A.J. Vingrys An evidence-based analysis of Australian optometrists' dry eye practices *Optom Vis Sci*, 90 (2013), pp. 1385-1395
40. A.W. Turner, C.J. Layton, A.J. Bron Survey of eye practitioners' attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Clin Exp Ophthalmol*, 33 (2005), pp. 351-355
41. J.E. Graham, V.E. McGilligan, D. Berrar, A. Leccisotti, J.E. Moore, A.J. Bron, *et al.* Attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Ophthalmic Res*, 43 (2010), pp. 11-17
42. J. Smith, K.K. Nichols, E.K. Baldwin Current patterns in the use of diagnostic tests in dry eye evaluation. *Cornea*, 27 (2008), pp. 656-662

43. J. Hong, X. Sun, A. Wei, X. Cui, Y. Li, T. Qian, *et al.* Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea*, 32 (2013), pp. 716-721
44. L.E. Downie Automated tear film surface quality breakup time as a novel clinical marker for tear hyperosmolarity in dry eye disease *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 56 (2015), pp. 7260-7268
45. J.P. Craig, I. Singh, A. Tomlinson, P.B. Morgan, N. Efron The role of tear physiology in ocular surface temperatura. *Eye (Lond)*, 14 (Pt 4) (2000), pp. 635-641
46. K.K. Nichols, G.L. Mitchell, K. Zadnik The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*, 23 (2004), pp. 272-285
47. Ghislandi Guilherme Mafra, Lima Gina Carriero. Estudo comparativo entre o teste fenol vermelho e o teste de schirmer no diagnóstico da síndrome do olho seco. *Rev. bras.oftalmol.* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Nov 01] ; 75(6): 438-442. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802016000600438&lng=en.
<http://dx.doi.org/10.5935/0034-7280.20160088>.
48. N. Li, X.G. Deng, M.F. He Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye *Int J Ophthalmol*, 5 (2012), pp. 478-481
49. K. Tsubota, M. Kaido, Y. Yagi, T. Fujihara, S. Shimmura Diseases associated with ocular surface abnormalities: the importance of reflex tearing. *Br J Ophthalmol*, 83 (1999), pp. 89-91
50. K.K. Nichols, G.L. Mitchell, K. Zadnik The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*, 23 (2004), pp. 272-285
51. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the diagnostic methodology subcommittee of the international dry eye WorkShop. *Ocul Surf*, 2007 (5) (2007), pp. 108-152

52. I. DeMonchy, G. Gendron, C. Miceli, N. Pogorzalek, X. Mariette, M. Labetoullé. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52 (2011), pp. 5167-5173
53. O.P. van Bijsterveld. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*, 82 (1969), pp. 10-14
54. Versura P, Campos EC. TearLab¹ osmolarity system for diagnosing dry eye. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; 13:119–129
55. Fuentes-Páez G, Herreras JM, Cordero Y, Almaraz A, González MJ, Calonge M. Falta de concordancia entre los cuestionarios y las pruebas diagnósticas en la enfermedad de ojo seco. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2011;86(1):3-7
56. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1168-1176. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304619.
57. Heergaard S, Loumann Knudsen L, van Setten G, et al. *Nordic Guidelines 2016 for Dry Eye Disease*; 2016. <http://www.youblisher.com/p/1517244-Dry-Eye-Disease-Nordic-Guidelines-2016>. Accessed October 20, 2017.
58. R. Potvin, S. Makari, C.J. Rapuano. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literatura *Clin Ophthalmol*, 9 (2015), pp. 2039-2047
59. M.D.P. Willcox, P. Argüeso, G.A. Georgiev, J.M. Holopainen, G.W. Laurie, T.J. Millar, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report *Ocul Surf*, 15 (2017), pp. 366-403
60. A.J. Bron, P. Argüeso, M. Irkeç, F.V. Bright. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations *Prog Retin eye Res*, 44 (2015), pp. 36-61
61. R.P. Feenstra, S.C. Tseng. Comparison of fluorescein and rose bengal staining *Ophthalmology*, 99 (1992), pp. 605-617

62. D. Khan-Lim, M. Berry Still confused about rose bengal? *Curr Eye Res*, 29 (2004), pp. 311-317
63. P. Argueso, A. Tisdale, S. Spur-Michaud, M. Sumiyoshi, I.K. Gipson Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47 (2006), pp. 113-119
64. J. Manning, S.R. Wehrly, G.N. Foulks Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus rose bengal *Ophthalmology*, 102 (1995), pp. 1953-1957
65. J. Kim, G.N. Foulks Evaluation of the effect of lissamine green and rose bengal on human corneal epithelial cells *Cornea*, 18 (1999), pp. 328-332
66. J. Chodosh, R.D. Dix, R.C. Howell, W.G. Stroop, S.C. Tseng Staining characteristics and antiviral activity of sulforhodamine B and lissamine green B *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35 (1994), pp. 1046-1058
67. P. Versura, M. Frigato, M. Cellini, R. Mule, N. Malavolta, E.C. Campos Diagnostic performance of tear function tests in Sjogren's syndrome patients *Eye (Lond)*, 21 (2007), pp. 229-237
68. O.P. van Bijsterveld Diagnostic tests in the Sicca syndrome *Arch Ophthalmol*, 82 (1969), pp. 10-14
69. M.A. Lemp Report of the National eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes *CLAO J*, 21 (1995), pp. 221-232
70. J.T. Barr, K.B. Schechtman, B.A. Fink, G.E. Pierce, C.D. Pensyl, K. Zadnik, *et al.* Corneal scarring in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study: baseline prevalence and repeatability of detection *Cornea*, 18 (1999), pp. 34-46
71. A.J. Bron, V.E. Evans, J.A. Smith Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests *Cornea*, 22 (2003), pp. 640-650
72. K. Miyata, S. Amano, M. Sawa, T. Nishida A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal epithelial permeability *Arch Ophthalmol*, 121 (2003), pp. 1537-1539

74. J.P. Witcher, C.H. Shiboski, S.C. Shiboski, A.M. Heidenreich, K. Kitagawa, S. Zhang, *et al.* A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry *Am J Ophthalmol*, 149 (2010), pp. 405-415
75. B.D. Sullivan, D. Whitmer, K.K. Nichols, A. Tomlinson, G.N. Foulks, G. Geerling, *et al.* An objective approach to dry eye disease severity *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51 (2010), pp. 6125-6130
76. D.M. Tole, P.A. McKelvie, M. Daniell Reliability of impression cytology for the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia employing the Biopore membrane *Br J Ophthalmol*, 85 (2001), pp. 154-158
77. M. Mrugacz, I. Kasacka, A. Bakunowicz-Lazarczyk, M. Kaczmarek, W. Kulak Impression cytology of the conjunctival epithelial cells in patients with cystic fibrosis *Eye (Lond)*, 22 (2008), pp. 1137-1140
78. F. Zuazo, D. Lopez-Ponce, D. Salinas-Toro, F. Valenzuela, J. Sans-Puroja, M. Srur, *et al.* Conjunctival impression cytology in patients with normal and impaired OSDI scores *Arch Soc Esp Oftalmol*, 89 (2014), pp. 391-396
79. A. Alhatem, B. Cavalcanti, P. Hamrah In vivo confocal microscopy in dry eye disease and related conditions *Semin Ophthalmol*, 27 (2012), pp. 138-148
80. Villani, F. Mantelli, P. Nucci In vivo confocal microscopy of the ocular surface: ocular allergy and dry eye *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 13(2013), pp. 569-576
81. B. Erdelyi, R. Kraak, A. Zhivov, R. Guthoff, J. Nemeth In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245 (2007), pp. 39-44
82. E. Villani, F. Magnani, F. Viola, A. Santaniello, R. Scorza, P. Nucci, *et al.* In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye *Optom Vis Sci*, 90 (2013), pp. 576-586

83. T.H. Wakamatsu, E.A. Sato, Y. Matsumoto, O.M. Ibrahim, M. Dogru, M. Kaido, *et al.* Conjunctival in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with Sjogren syndrome Invest Ophthalmol Vis Sci, 51 (2010), pp. 144-150
84. T. Kojima, Y. Matsumoto, M. Dogru, K. Tsubota The application of in vivo laser scanning confocal microscopy as a tool of conjunctival in vivo cytology in the diagnosis of dry eye ocular surface disease Mol Vis, 16 (2010), pp. 2457-2464
85. A. Labbe, H. Alalwani, C. Van Went, E. Brasnu, D. Georgescu, C. Baudouin The relationship between subbasal nerve morphology and corneal sensation in ocular surface disease Invest Ophthalmol Vis Sci, 53 (2012), pp. 4926-4931
86. D.R. Korb, J.P. Herman, V.M. Finnemore, J.M. Exford, C.A. Blackie An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining Eye Contact Lens, 34 (2008), pp. 61-64
87. Y. Wei, P.A. Asbell The core mechanism of dry eye disease is inflammation Eye Contact Lens, 40 (2014), pp. 248-256
88. M. Raphael, S. Bellefqih, J.C. Piette, P. Le Hoang, P. Debre, G. Chomette Conjunctival biopsy in Sjogren's syndrome: correlations between histological and immunohistochemical features Histopathology, 13 (1988), pp. 191-202
89. A. Acera, G. Rocha, E. Vecino, I. Lema, J.A. Duran Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease Ophthalmic Res, 40 (2008), pp. 315-321
90. H.E. Kaufman The practical detection of mmp-9 diagnoses ocular surface disease and may help prevent its complications Cornea, 32 (2013), pp. 211-216

91. Messmer EM, von Lindenfels V, Garbe A, Kampik A. Matrix metalloproteinase 9 testing in dry eye disease using a commercially available point-of-care immunoassay. *Ophthalmology* 2016; 123:2300–2308
92. J.V. Jester, L. Rife, D. Nii, J.K. Luttrull, L. Wilson, R.E. Smith *In vivo* biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 22 (1982), pp. 660-667
93. J.B. Robin, J.V. Jester, J. Nobe, N. Nicolaides, R.E. Smith *In vivo* transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study *Ophthalmology*, 92 (1985), pp. 1423-1426
94. R. Arita, K. Itoh, K. Inoue, S. Amano *Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population Ophthalmology* (2008/05/03), pp. 911-915
95. J.J. Nichols, D.A. Berntsen, G.L. Mitchell, K.K. Nichols *An assessment of grading scales for meibography images Cornea*, 24 (2005), pp. 382-388
96. D. Finis, P. Ackermann, N. Pischel, C. König, J. Hayajneh, M. Borrelli, *et al.* Evaluation of meibomian gland dysfunction and local distribution of meibomian gland atrophy by non-contact infrared meibography *Curr Eye Res*, 40 (2015), pp. 982-989
97. R. Arita, K. Itoh, S. Maeda, K. Maeda, A. Furuta, S. Fukuoka, *et al.* Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction *Ophthalmology*, 116 (2009) 2058–63 e1
98. R. Arita, N. Morishige, S. Koh, R. Shirakawa, M. Kawashima, T. Sakimoto, *et al.* Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: a multicenter cross-sectional study *Ophthalmology*, 122 (2015), pp. 925-933
99. A.J. Bron, L. Benjamin, G.R. Snibson *Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes Eye (Lond)*, 5 (Pt 4) (1991), pp. 395-411

100. E. Knop, N. Knop, A. Zhivov, R. Kraak, D.R. Korb, C. Blackie, *et al.* The lid wiper and muco-cutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study *J Anat*, 218 (2011), pp. 449-461
101. Nebbioso M, Del Regno P, Gharbiya M, Sacchetti M, Plateroti R, Lambiase A. Analysis of the Pathogenic Factors and Management of Dry Eye in Ocular Surface Disorders. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 13;18(8). pii: E1764. doi: 10.3390/ijms18081764. Review. PubMed PMID: 28805710; PubMed Central PMCID:PMC5578153.
102. Ahn JH, Choi YH, Paik HJ, Kim MK, Wee WR, Kim DH. Sex differences in the effect of aging on dry eye disease. *Clin Interv Aging*. 2017 Aug 22;12:1331-1338. doi: 10.2147/CIA.S140912. eCollection 2017. PubMed PMID: 28860734; PubMed Central PMCID: PMC5573045.
103. Millán A, Viso E, Gude F, Parafita-Fernández A, Moraña N, Rodríguez-Ares MT. Incidence and Risk Factors of Dry Eye in a Spanish Adult Population: 11-Year Follow-Up From the Salnés Eye Study. *Cornea*. 2018 Dec;37(12):1527-1534. doi:10.1097/ICO.0000000000001713. PubMed PMID: 30067536.
104. Ma A, Mak MS, Shih KC, Tsui CK, Cheung RK, Lee SH, Leung H, Leung JN, Leung JT, Van-Boswell MZ, Wong MT, Ng AL, Lee CH, Jhanji V, Tong L. Association of long-term glycaemic control on tear break-up times and dry eye symptoms in Chinese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Aug;46(6):608-615. doi: 10.1111/ceo.13146. Epub 2018 Feb 23. PubMed PMID: 29345402.
105. Rodriguez-Garcia A, Loya-Garcia D, Hernandez-Quintela E, Navas A. Risk factors for ocular surface damage in Mexican patients with dry eye disease: a population-based study. *Clin Ophthalmol*. 2018 Dec 21;13:53-62. doi:10.2147/OPHTH.S190803. eCollection 2019. PubMed PMID: 30613133; PubMed Central PMCID: PMC6306075.
106. Castro JS, Selegatto IB, Castro RS, Miranda ECM, de Vasconcelos JPC, de Carvalho KM, Arieta CEL, Alves M. Prevalence and Risk Factors of self-reported dry eye in Brazil using a short symptom questionnaire. *Sci Rep*. 2018 Feb 1;8(1):2076. doi: 10.1038/s41598-018-20273-9. PubMed PMID: 29391426; PubMed Central PMCID: PMC5794758.