



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESIS DOCTORAL

**INCIDENCIA Y FACTORES DE
RIESGO DEL OJO SECO
EN EL ÁREA SANITARIA DE O
SALNÉS**

Alejandro Millán Rodríguez

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2018



DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

**Incidencia y factores de riesgo
del ojo seco
en el área sanitaria de O Salnés**

D. Alejandro Millán Rodríguez

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, 25 de Noviembre de 2018

Fdo. Alejandro Millán Rodríguez



AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

**Incidencia y factores de riesgo
del ojo seco
en el área sanitaria de O Salnés**

Dña. María Teresa Rodríguez Ares
D. Eloy Viso Outeiriño
D. Francisco Gude Sampedro

INFORMAN:

Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D Alejandro Millán Rodríguez, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 25 de Noviembre de 2018

Fdo. MT Rodríguez Ares

Fdo. Eloy Viso Outeiriño

Fdo. Francisco Gude Sampedro

El doctorando declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.
Las reproducciones realizadas han sido debidamente autorizadas.

A Piti,

*“Success is not final, failure is not fatal:
it is the courage to continue that counts”*

Anónimo

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros del Servicio de Oftalmología del Hospital Provincial con los que comparto mi trabajo diario, en concreto a Alberto Parafita, Noelia Moraña, Alba Feal, Jorge García-Borregón y Toni por su ayuda en el trabajo de campo.

Agradecer a María Teresa Rodríguez Ares y Francisco Gude su tutela y trabajo en esta investigación, siempre desde una óptica positiva y optimista, apoyándome con su experiencia en cada paso hacia delante.

A Eloy Viso, al que quiero agradecer especialmente la oportunidad de realizar con él este proyecto. Su ayuda, su dedicación, su cercanía y su esfuerzo, siempre altruista, hicieron posible el desarrollo de esta tesis.

A mi suegro Andrés Martínez, gran compañero de trabajo, y familia política, porque sin vosotros nunca hubiese sabido vivir con pasión la oftalmología. Juntos el ejercicio de la oftalmología o la óptica se convierten en una forma natural de vivir.

Quiero agradecer a mis padres lo que soy, médico. A mi padre, que con su ejemplo fomentó esta vocación y con el que sigo discutiendo casos clínicos, y a mi madre, por su apoyo incondicional siempre a lo largo de todos estos años.

A mis hijos, Jano, Luis, Paula y Carlos. Desde hace más de 16 años me acompañáis en este camino que es la vida. Gracias a vosotros tiene sentido el trabajo y el esfuerzo diario. Sois mi fuente de energía y los culpables de que cada día intente ser mejor persona. Gracias por vuestra paciencia cuando no estoy o estoy cansado y la alegría que me transmitís en todos y cada uno de los momentos de vuestra vida. Os quiero.

Por último y más importante, a mi mujer, a Piti. Gracias por estar ahí siempre, apoyándome y ayudándome a crecer en cada etapa profesional. Gracias por hacer que hoy sea la persona que soy. Gracias por servirme de guía en cada momento de la vida, por empujarme cuando creo que no puedo más, por ayudarme siempre a buscar la mejor solución. Gracias por ayudarme a sentir y vivir la vida, y vivirla conmigo. Este trabajo que hoy presento aquí no hubiese empezado sin ti, ni lo hubiese escrito y mucho menos terminado, gracias por ayudarme a marcar unos objetivos claros que a veces parecen imposibles, pero tú haces posible lo imposible. Gracias. Te quiero.

ÍNDICE

ÍNDICE	15
ABREVIATURAS	21
ÍNDICE DE TABLAS	23
ÍNDICE DE FIGURAS	25
RESUMEN	27
RESUMO	29
ABSTRACT	31
1 INTRODUCCIÓN	33
1.1 El ojo seco a lo largo de la historia.....	33
1.1.1 El ojo seco en la actualidad: 1995-2018.....	36
1.2 Epidemiología.....	38
1.2.1 Prevalencia.....	38
1.2.2 Incidencia	40
1.3 Factores de riesgo	42
1.3.1 Edad y sexo.....	44
1.3.2 Enfermedades generales	45
1.3.3 Fármacos.....	46
1.3.4 Ansiedad, depresión, enfermedad psicosomática y resiliencia.....	46
1.3.5 Factores oculares.....	47
1.3.6 Factores ambientales	49

1.3.7 Consumo de tabaco y alcohol	49
1.3.8 Dieta	50
1.3.9 Uso de pantallas de visualización	50
1.4 Fisiopatología	50
1.4.1 Anatomía y fisiología de la superficie ocular	51
1.4.2 Homeostasis de la lágrima	52
1.4.3 El círculo vicioso	52
1.5 Clasificación del ojo seco	54
1.5.1 Clasificación etiopatogénica	55
1.5.2 Clasificación del ojo seco en el DEWS II	56
1.6 Diagnóstico	59
1.6.1 Anamnesis: cuestionarios de ojo seco	60
1.6.2 Exploración y pruebas complementarias	61
1.7 Tratamiento del ojo seco	67
1.7.1 Tratamiento de la insuficiencia lagrimal	68
1.7.2 Tratamiento de la patología palpebral asociada	70
1.7.3 Tratamiento antiinflamatorio	71
2 JUSTIFICACIÓN	73
3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75
4 POBLACIÓN Y MÉTODOS	77
4.1 Tipo de Estudio	77
4.2. Población de referencia	77
4.2.1 Marco geográfico	77

4.2.2	Análisis demográfico.....	80
4.3	Selección y tamaño de la muestra.....	83
4.4	VARIABLES ANALIZADAS.....	85
4.4.1	Datos demográficos.....	85
4.4.2	Uso de lentes de contacto	86
4.4.3	Uso de ordenadores.....	86
4.4.4	Hábitos higiénico-dietéticos	86
4.4.5	Menopausia.....	87
4.4.6	Antecedentes patológicos personales.....	87
4.4.7	Cuestionarios de ojo seco	88
4.4.8	Otros cuestionarios.....	89
4.4.9	Pruebas diagnósticas	91
4.4.10	Examen biomicroscópico	93
4.4.11	Fotografía facial.....	94
4.5	Criterios diagnósticos.....	94
4.6	Recogida de datos	95
4.6.1	Primera sesión.....	95
4.6.2	Segunda sesión.....	95
4.7	Consideraciones éticas	96
4.8	Análisis estadístico	96
5	RESULTADOS	99
5.1	Características basales de los grupos	99
5.2	Prevalencia	100
5.3	Incidencia	100
5.4	Factores de Riesgo.....	103

5.4.1 Sociodemográficos.....	103
5.4.2 Oculares.....	104
5.4.3 Enfermedades sistémicas.....	105
5.4.4 Fármacos.....	106
5.4.5 Análisis multivariado de los factores de riesgo	106
5.5 Asociación del ojo seco con factores psicológicos.....	108
5.5.1 Correlación con el perfil psicossomático y la resiliencia.....	108
5.5.2 Asociación con la depresión, ansiedad y enfermedad psicossomática	109
6 DISCUSIÓN.....	111
6.1 Discusión del método.....	111
6.2 Características de los grupos	113
6.3 Prevalencia	114
6.4 Incidencia	115
6.5 Factores de Riesgo.....	118
6.6 Asociación del ojo seco con factores psicológicos.....	120
6.7 Limitaciones y perspectivas futuras.....	122
7 CONCLUSIONES	125
8 BIBLIOGRAFÍA	127
ACTIVIDAD CIENTÍFICA.....	153
Publicación derivada de la tesis.....	155
ANEXO 1	165
Cuaderno de recogida de datos	167

ANEXO 2	179
Autorización comité de ética	181
ANEXO 3	183
Carta informativa	185
ANEXO 4	191
Hoja de información y consentimiento informado.....	193
ANEXO 5	211
Permisos de las reproducciones	213

ABREVIATURAS

ARA-II	Antagonistas de los Receptores de Angiotensina-II
BDES	Beaver Dam Eye Study
BMES	Blue Mountains Eye Study
CD-10	Cuestionario Connor-Davidson 10
CLD	Malestar por lente de contacto (del inglés, Contact Lens Discomfort)
CVSS 17	Escala de síntomas visuales en relación con el ordenador (del inglés, Computer Vision Symptom Scale)
DEQ-5	Cuestionario de ojo seco-5 (del inglés, Dry Eye Questionnaire-5)
DEWS	Taller de ojo seco (del inglés, Dry Eye Workshop)
DGM	Disfunción Glándulas de Meibomio
DREAM	Estudio de evaluación y tratamiento del ojo seco (del inglés, Dry Eye Assessment and Management)
EFG	Factor de crecimiento epidérmico (del inglés, Epidermal Growth Factor)
EGB	Educación General Básica
EICH	Enfermedad Injerto Contra Huésped
EMA	Agencia europea del medicamento (del inglés, European Medical Agency)
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EPS	Epiteliopatía Punctata Superficial
ESO	Educación Secundaria Obligatoria
F	Tinción con fluoresceína
FDA	Administración de alimentos y medicamentos (del inglés, Food and Drug Administration)
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos (del inglés, Fibroblast Growth Factor)
FNT- α	Factor de Necrosis Tumoral- α
FP	Formación Profesional
HDL	Lipoproteína de alta densidad (del inglés, High Density Lipoprotein)
HGF	Factor de crecimiento de hepatocitos (del inglés, Hepatocyte Growth Factor)
IC 95%	Intervalo de Confianza al 95%
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular-1 (del inglés, Intercellular Adhesion Molecule-1)
IDEEL	Cuestionario sobre el impacto del ojo seco en la vida diaria (del inglés, Impact of Dry Eye on Everyday Life)
I-ECAs	Inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina
IGE	Instituto gallego de estadística (del gallego, Instituto Galego de Estatística)

Il-1	Interleuquina-1
LASIK	Laser In Situ Keratomileusis
LC	Lentes de Contaco
LFA-1	Antígeno asociado a la función de los linfocitos-1 (del inglés, Lymphocyte Function-Associated-Antigen-1)
LIPCOF	Pliegues conjuntivales paralelos al párpado (del inglés, Lid Parallel Conjunctival Folds)
MMP	Metaloproteinasas de la Matriz
MUC	Mucinas Glicoproteínas Transmembrana
NEI/VFQ-25	Cuestionario de función visual 25 del Instituto Nacional Ocular (del inglés, National Eye Institute/ Visual Function Questionnaire-25)
NiBUT	Tiempo de rotura de la película lagrimal no invasivo (del inglés, Noninvasive Tear Breakup Time)
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica (del inglés, Optic Coherence Tomography)
OR	Odds Ratio
OSDI	Índice de enfermedad de superficie ocular (del inglés, Ocular Surface Disease Index)
PHQ-15	Cuestionario sobre salud del paciente-15 (del inglés, Patient Health Questionnaire-15)
PIO	Presión Intraocular
PRGF	Plasma Rico en Factores de Crecimiento (del inglés, Plasma Rich in Growth Factors)
PSX	Pseudoexfoliación
RB	Tinción con Rosa de Bengala
RR	Riesgo Relativo
SAOS	Síndrome de Apneas Obstructivas del Sueño
SES	Salnés Eye Study
SiMES	Singapore Malay Eye Study
TBUT	Tiempo de rotura de la película lagrimal (del inglés, Tear Breakup Time)
TFOS	Sociedad de superficie ocular y película lagrimal (del inglés, Tear Film & Ocular Surface Society)
TGF- β	Factor transformador del crecimiento β (del inglés, Transforming Growth Factor- β)
THS	Terapia Hormonal Sustitutiva
UFL	Unidad de Función Lagrimal

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios de prevalencia.....	39
Tabla 2. Factores de Riesgo.....	43
Tabla 3. Clasificación etiopatogénica.....	55
Tabla 4. Clasificación del DEWS II.....	56
Tabla 5. Triage.....	57
Tabla 6. Tasas de crecimiento poblacional.....	81
Tabla 7. Criterios de selección SES 1.....	84
Tabla 8. Cuestionario OSDI.....	88
Tabla 9. Cuestionario de Schein.....	89
Tabla 10. Cuestionario PHQ 15.....	90
Tabla 11. Cuestionario de resiliencia CD-10.....	90
Tabla 12. Clasificación de la tinción corneal con fluoresceína.....	92
Tabla 13. Características basales.....	99
Tabla 14. Prevalencia del ojo seco.....	100
Tabla 15. Incidencia acumulada y anual del ojo seco, síntomas y signos por edad y sexo....	101
Tabla 16. Factores de riesgo sociodemográficos.....	103
Tabla 17. Factores de riesgo oculares.....	104
Tabla 18. Factores de riesgo sistémicos.....	105
Tabla 19. Factores de riesgo farmacológicos.....	106
Tabla 20. Análisis multivariado de los factores de riesgo.....	107
Tabla 21. Prevalencia según criterio diagnóstico en SES 1 y SES 2.....	114
Tabla 22. Estudios de incidencia.....	116

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. El círculo vicioso del ojo seco.....	53
Figura 2. Clasificación del ojo seco según el DEWS II.	58
Figura 3. Protocolo diagnóstico en el ojo seco	59
Figura 4. Áreas sanitarias de Galicia.....	77
Figura 5. Área sanitaria de O Salnés	78
Figura 6. Climograma 2016.....	79
Figura 7. Distribución de la población por edad y sexo en 2005	80
Figura 8. Distribución de la población por edad y sexo en 2017.....	80
Figura 9. Distribución geográfica de la población en el área sanitaria de O Salnés en 2017...81	
Figura 10. Porcentajes de la población mayor de 16 años por niveles de estudios.....	82
Figura 11. Distribución de la población ocupada por sectores en 2001	83
Figura 12. Distribución de la población ocupada por sectores en 2011	83
Figura 13. Perfil del estudio.....	84
Figura 14. Pacientes no elegibles en SES 2.....	85
Figura 15. Incidencia según sexo y criterios diagnósticos	102
Figura 16. Correlación entre cuestionario OSDI y PHQ15	108
Figura 17. Correlación entre cuestionario OSDI y CD-10	108
Figura 18. Correlación entre cuestionario CD-10 y PHQ15.....	108
Figura 19. OSDI en pacientes con depresión.....	109
Figura 20. OSDI en pacientes con carácter melancólico.....	109
Figura 21. OSDI en pacientes con enfermedad psicosomática.....	109
Figura 22. OSDI en pacientes con ansiedad	109

RESUMEN

En este estudio epidemiológico se pretende conocer la incidencia del ojo seco y verificar la existencia de factores de riesgo, así como la asociación del ojo seco con el perfil psicológico.

El Salnés Eye Study (SES) fue un estudio transversal de base poblacional llevado a cabo entre 2005 y 2006 en el que participaron 654 sujetos. Once años después 264 individuos (65,8% de tasa de participación) participaron en el Salnés Eye Study 2 (SES 2). La cohorte de sujetos no diagnosticados de ojo seco en el SES 1 consistió en 209 participantes con una media de edad de 67,6 años (rango: 51-92) de los cuales un 69,4% eran mujeres. El ojo seco se definió como la presencia simultánea de síntomas y al menos un signo. Fueron considerados signos de ojo seco un test de Schirmer ≤ 5 mm, un tiempo de rotura de la película lagrimal ≤ 10 s, una tinción con rosa de bengala ≥ 3 y una tinción con fluoresceína ≥ 1 . El análisis de los factores de riesgo se realizó siguiendo modelos de regresión de Poisson, primero ajustando por edad y luego de forma multivariada.

La incidencia del ojo seco a los 11 años fue del 25,4%, con un intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 19,5-31,3, y la incidencia de síntomas fue del 31,6% (IC95% 25,4-37,8). La incidencia del ojo seco se asoció de forma significativa con la edad ($P < 0,05$). Tras ajustar por edad, encontramos que los estudios secundarios o universitarios eran protectores frente al ojo seco; el tratamiento con ansiolíticos o antidepresivos, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina aumentaban el riesgo de síntomas; mientras que una historia de hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedades autoinmunes aumentaban el riesgo de signos. Además, observamos una correlación positiva entre los síntomas de ojo seco y síntomas psicósomáticos, y una correlación negativa entre los síntomas de ojo seco y la resiliencia. También pudimos determinar que los sujetos con depresión, ansiedad, carácter melancólico o enfermedad psicósomática presentan más síntomas de ojo seco.

Uno de cada cuatro sujetos, mayores de 40 años, desarrolló ojo seco a los once años de seguimiento, con una tasa anual de 2,3 por 100 personas-año. Los factores de riesgo afectaron de forma diferente los síntomas y signos de la enfermedad, además observamos que el perfil psicológico de los sujetos del estudio influía significativamente en la enfermedad.

Palabras clave: España, estudio de base poblacional, factores de riesgo, incidencia, ojo seco.

Como citar: Millán Rodríguez, AC (2018). Incidencia y factores de riesgo del ojo seco en el área sanitaria de O Salnés. Tesis doctoral, Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Universidad de Santiago de Compostela.

RESUMO

Neste estudo epidemiolóxico preténdese determinar a incidencia do ollo seco, comprobar a existencia de factores de risco e de asociación do ollo seco co perfil psicolóxico.

O Salnés Eye Study (SES) foi un estudo transversal de base poboacional que se desenvolveu ó longo de 2005 e 2006 e contou coa participación de 654 suxeitos. Once anos despois 264 suxeitos (65,8% de taxa de participación) participaron no Salnés Eye Study 2 (SES 2). Os 209 suxeitos que non foran diagnosticados de ollo seco no SES 1 conformaron a cohorte incidente, cunha idade media de 67,6 anos (rango: 51-92) e un 69,4% de mulleres. O ollo seco foi definido como a presenza simultánea de síntomas e polo menos un signo. Foron considerados signos de ollo seco un test de Schirmer ≤ 5 mm, un tempo de rotura da película lagrimal ≤ 10 s, unha tinguidura con rosa de bengala ≥ 3 e unha tinguidura con fluoresceína ≥ 1 . A análise dos factores de risco incidentes fíxose seguindo modelos de regresión de Poisson, primeiro axustando pola idade e posteriormente de forma multivariada.

A incidencia aos 11 anos do ollo seco foi de 25,4%, cun intervalo de confianza ó 95% de 19,5 a 31,3, e a incidencia de síntomas foi de 31,6% (IC 95% 25,4-37,8). Atopamos que a incidencia do ollo seco estaba significativamente asociado á idade ($P < 0,05$). Tras axustar pola idade, os estudos secundarios ou universitarios foron protectores para o ollo seco; a toma de ansiolíticos ou antidepressivos, e os inhibidores da enzima conversora de angiotensina aumentaban o risco de síntomas; mentras que unha historia de hipertensión, enfermidade pulmonar obstrutiva crónica ou enfermidades autoinmunes aumentaban o risco de signos. Tamén se observou unha correlación positiva entre a intensidade dos síntomas do ollo seco e os síntomas psicossomáticos e unha correlación negativa entre os síntomas do ollo seco e a resiliencia. Ademais determinouse que os suxeitos con depresión, ansiedade, carácter melancólico ou enfermidade psicossomática presentan máis síntomas de ollo seco.

Un de cada catro individuos, maiores de 40 anos, desenvolveu un ollo seco aos once anos de seguemento, cunha taxa anual de 2,3 por 100 persoas-ano. Os factores de risco afectaron de forma diferente aos síntomas e signos da enfermidade, ademais observamos que o perfil psicolóxico dos suxeitos influíu significativamente na enfermidade.

Palabras chave: España, estudo poboacional, factores de risco, incidencia, ollo seco,

ABSTRACT

In this epidemiological study we aim to estimate the incidence of dry eye and to evaluate risk factors as well as the association of dry eye with the psychological profile.

The Salnés Eye Study (SES) was a cross-sectional population-based study involving 654 subjects and was carried out from May 2005 to March 2006. Eleven years later, 264 individuals (65.8% response rate) participated in the Salnés Eye Study 2 (SES 2). The incidence cohort consisted of 209 subjects, not diagnosed of dry eye in SES 1, with an average age of 67.6 years (range: 51-92; 69.4 % women). Dry eye was defined as the simultaneous presence of symptoms and at least one sign. A Schirmer test score ≤ 5 mm, tear film break up time ≤ 10 seconds, rose bengal staining ≥ 3 , and fluorescein staining ≥ 1 were considered signs of dry eye. Poisson regression models were performed to evaluate risk factors, first adjusting for age and then for multiple variables.

The 11-year incidence of dry eye was 25.4%, with a 95% confidence interval of 19.5-31.3, and the incidence of symptoms was 31.6% (95% CI 25.4-37.8). Dry eye incidence was significantly associated with age ($P < 0.05$). After adjusting for age, we found that secondary or university studies were protective against dry eye; taking anxiolytics or antidepressants and angiotensin-converting enzyme inhibitors increased the risk of symptoms; whereas a history of hypertension, chronic obstructive pulmonary disease or autoimmune diseases increased the risk of signs. We also observed a positive correlation between the severity of dry eye and psychosomatic symptoms, and a negative correlation between dry eye symptoms and resilience. Subjects with depression, anxiety, melancholic character or psychosomatic disease had more dry eye symptoms.

One in four subjects, aged 40 or older, developed dry eye at eleven years of follow-up, with an annual rate of 2.3 per 100 person-years. Risk factors affected symptoms and signs differently. It was also observed that the psychological profile of the subjects was associated with dry eye symptoms.

Key words: Dry eye, incidence, population-based study, risk factors, Spain.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EL OJO SECO A LO LARGO DE LA HISTORIA

El concepto de ojo seco ha ido cambiando a lo largo de la historia y con él han evolucionado su diagnóstico y tratamiento. Para entender esta trayectoria se aborda a continuación un pequeño recorrido histórico centrado principalmente en la oftalmología y concretamente en el ojo seco.

La vista tiene una trascendencia vital, pues conecta a la persona con su mundo, le permite la relación con su medio. Testimonios de esta trascendencia para la vida del ser humano se encuentran desde tiempos antiguos. Hace miles de años, en el primer código escrito de la historia, el código de Hammurabi, quedaron recogidas leyes referidas a los ojos, siendo la más famosa la vulgarmente conocida como “ojo por ojo”. Además, esta ley se puede utilizar para estimar la importancia relativa que se le daba a un ojo, puesto que si el ojo destruido era el de un esclavo, el causante debía pagar la mitad del precio del esclavo.

196. *Si un hombre destruye el ojo de otro hombre, se le debe destruir su ojo. En el caso de que sea un esclavo, se debe pagar la mitad del precio del esclavo.*

Una enfermedad frecuente como es el ojo seco, que presenta una sintomatología limitante,¹ aparece reflejada en tratados médicos desde la antigüedad. Inicialmente para su estudio se atendía más a los signos que a los síntomas, pudiendo atribuirse los síntomas a otras patologías.

El concepto de ojo seco presenta tres momentos claves a lo largo de la historia.² El primero se corresponde con un concepto clásico, la *xeroftalmía* descrita por Hipócrates.³ Este “ojo seco” abarcaba diversas patologías que de forma macroscópica producían una sequedad grave de la superficie ocular y asociaban ceguera corneal. Solamente el ojo seco muy grave podría englobarse en este concepto. Una segunda etapa es la que se inicia a mediados del siglo XIX y llega hasta mediados del siglo XX. Esta etapa está marcada por el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos que permiten diagnosticar mejor las diferentes patologías oculares. Así se logra el conocimiento del ojo seco moderado denominado inicialmente *xerosis epitelial* y más adelante *keratoconjunctivitis sicca*.^{3,4} El síndrome de Sjögren primario o secundario es el prototipo de este ojo seco. En el tercer momento, que llega hasta la actualidad, se amplía el concepto de ojo seco que ahora incluirá formas más leves que las anteriores. Esta nueva concepción se va asentando a lo largo de la segunda mitad del siglo XX. En 1995 el ojo seco se define como “...alteración de la película lagrimal... que ocasiona una lesión de la superficie ocular y que se asocia a síntomas oculares inespecíficos”⁵

Lágrima es el término conocido más antiguo en relación con el ojo seco. Se considera que su aparición se remonta a la Prehistoria. Lágrima se denomina *dakru* en las lenguas

indoeuropeas, término del que derivarían *dacruma* y *lacrima* en latín, *dakry* en griego y *tahar* en germánico. Según Murube³ este término indoeuropeo podría provenir de *uda-r-oku* o “agua que fluye del ojo”, similar a otros términos como *yan-lei* (ojo-agua) en mandarín o *ranu-masu* (agua-ojo) en malgache. Sin embargo, actualmente se piensa que es un término indoeuropeo muy antiguo, original y primitivo, y no un término compuesto.⁶

Se sabe por el papiro de Ebers, que podemos datar en el 1650 a.C., que en el Antiguo Egipto se trataban diferentes problemas oculares como el dolor, el lagrimeo o el pus en el ojo con tratamientos que iban desde la cebolla, pasando por el aceite de castor, hasta las sales de cobre o el opio.⁷ Pero es con Hipócrates donde se puede empezar a hablar del ojo seco, que él llamó *xeroftalmía*. Hipócrates, en el siglo de Pericles (siglo V a.C.), revoluciona la medicina, estableciéndola como una disciplina separada de otros campos con los cuales se había asociado tradicionalmente (principalmente la teúrgia y la filosofía) y convirtiendo el ejercicio de esta en una auténtica profesión. La medicina hipocrática se basaba en el poder curativo de la naturaleza, el cuerpo tenía el poder intrínseco de sanarse o *physis* y cuidarse. Para ello, el reposo y la inmovilidad eran de gran importancia, así como los tratamientos suaves y la limpieza. La escuela hipocrática sostenía que la enfermedad era el resultado de un desequilibrio en el cuerpo entre los cuatro humores, la sangre, la bilis negra, la bilis amarilla y la flema. En el conocimiento de este desequilibrio o *dyscrasia* era importante saber cómo estaba el paciente, es decir, llegar a un correcto diagnóstico, para realmente saber cómo va a evolucionar, es decir, el pronóstico. Este es el motivo por el que a su amparo se desarrolló de forma importante la inspección y observación clínicas y gracias a ello la descripción y tratamiento de un gran número de enfermedades.⁸

Hipócrates diferenciaba entre oftalmías húmedas y secas, siendo estas últimas de mayor gravedad porque determinaban a menudo ulceraciones corneales que abocaban a perforaciones oculares. La oftalmía seca o *xeroftalmía*, de *xérós*, seco, y *ophthalmos*, ojo, de Hipócrates incluiría cuadros de etiología diversa como el pénfigo ocular, tracoma o deficiencias nutricionales. Según este autor, esta oftalmía era debida a la constitución del paciente y al aire. La xeroftalmía se relacionaba con el biotipo biliar combinado con viento del sur en invierno, con tiempo suave y lluvioso, y viento del norte en primavera, con tiempo frío y seco. Además, podía evolucionar a perforación si el viento persistía en verano. Su diagnóstico se basaba en la observación macroscópica de un ojo severamente seco, por lo que probablemente las formas leves o moderadas de ojo seco serían denominadas con otros términos como *myopia*; de *myo*, contracción, y *óps*, cara, que en la Grecia de Hipócrates se debió usar para cualquier condición que obligara a contraer los párpados, como las ametropías u otras enfermedades; o *trachoma*; de *trachys*, áspero, que debió usarse para cualquier problema que produjese roce ocular o sensación de cuerpo extraño.^{3,8}

Celso de Alejandría (siglo I) habla de *lippitudo arida o sicca*, es decir legañosidad u oftalmía seca, y la describe como enfermedad ocular en la que no existe lagrimeo ni tumefacción, caracterizada por el picor, sensación de pesadez, enrojecimiento, adherencia palpebral nocturna y moco. Es la escuela a la que pertenece Celso, la escuela de Alejandría, la que utiliza los primeros colirios para el tratamiento de las enfermedades de los ojos. Estos primeros colirios eran sólidos, una pasta disuelta en agua, aceite, leche, orina o saliva.^{3,9}

Un siglo más tarde, Galeno, quien decía que la Naturaleza no había creado nada defectuoso ni nada en vano, describe el ojo como uno de los órganos más divinos donde se

puede admirar la belleza de la creación. Galeno define la *xeroftalmía* como la condición de prurito y sensación de aspereza del ojo, úlcera cantal, enrojecimiento palpebral y lágrima salada. Y la distingue de la *escleroftalmía*, en la que se observa endurecimiento en las estructuras oculares, enrojecimiento y dificultad para mover los párpados. La referencia a la lágrima salada se puede considerar como la primera alusión a la hiperosmolaridad lagrimal, constante en este síndrome.^{3,9}

Tras la caída del Imperio Romano empezó, al menos en Europa occidental, una época oscura. Solamente en los monasterios se mantenía algo de la luz del conocimiento, pero la Medicina, al igual que otras disciplinas, sufrió un gran retroceso. En el mundo árabe se mantuvieron gran parte de los conocimientos clásicos, que se filtrarían nuevamente a Occidente en el Renacimiento, y donde se registraron avances en campos como la óptica.

Un nuevo período se inicia con los tres grandes hitos de la Medicina del siglo XIX: los descubrimientos de Pasteur en el campo de la bacteriología, el inicio de la antisepsia preconizada por Lister (1869) y la anestesia, usada por primera vez en 1846. En el campo de la oftalmología los avances en métodos diagnósticos permiten progresar nuevamente en el estudio del ojo seco. El invento del oftalmoscopio por Hermann Von Helmholtz en 1850, el descubrimiento de las tinciones vitales, como el uso de la fluoresceína en córnea por Straub en 1888 y la cuantificación de la lágrima, llevaron a una nueva época en el conocimiento del ojo seco. Estos avances permitieron diferenciar una nueva categoría de ojo seco, el ojo seco moderado. Entre los pioneros de los cambios observados a partir de este período destacamos las aportaciones de Reymond, que habla de la xerosis epitelial, y de Leber, que describe en tres pacientes un cuadro, al que denominó *keratitis filamentosa* en 1882, asociado a sequedad, en el que se detectan filamentos adheridos a la córnea.^{2,3} Este cuadro, atribuido en su descripción inicial a la infección por herpes, pronto se comprobó que era común a muchas otras patologías. En 1930, Duke Elder describe con el nombre de *keratitis sicca* el cuadro clínico de un niño de 5 años, constituido por ausencia congénita de secreción lagrimal, fotofobia y lesiones del epitelio corneal.²

En 1933 Sjögren escribe una monografía sobre la *keratoconjunctivitis sicca* en la que define un cuadro clínico que asocia patología ocular con otras manifestaciones sistémicas.⁴ Es Sjögren quien describe la tríada característica del síndrome que llevará su nombre, aunque previamente Gougerot y Houwer habían descrito también, pero de forma parcial, esta enfermedad. A partir de ese momento el cuadro clínico compuesto por *keratoconjunctivitis sicca*, xerostomía y enfermedad del tejido conectivo, típicamente artritis reumatoide, será conocido como síndrome de Sjögren.

Esta primera mitad del siglo XX se caracteriza por el avance en el conocimiento y estudio de la sequedad ocular, principalmente como se describe previamente, en relación con el síndrome de Sjögren. En esta época, el término que se usa de forma habitual para denominar al ojo seco es *keratoconjunctivitis sicca*. El término *xeroftalmía* queda relegado para designar al ojo seco producido exclusivamente por la avitaminosis A. Pero es desde mediados del pasado siglo cuando empieza a extenderse el uso de ojo seco, inicialmente utilizado por Roeth (1950) para denominar al ojo seco por insuficiencia moderada de secreción lagrimal, y más adelante por Wright en 1971, equiparándolo a la *keratoconjunctivitis sicca*.^{2,10}

En 1954 se produce un nuevo avance en el conocimiento de la fisiología de la lágrima y el ojo seco con la descripción de la estructura trilaminar de la película lagrimal constituida, según Wolff, por tres capas perfectamente diferenciadas: mucinosa, acuosa y lipídica, cada una de las cuales con una función específica.¹¹ Este avance permitirá a diferentes autores definir tipos y causas de ojo seco según el componente deficiente de la lágrima, así Lemp en 1971 habla de ojo seco mucodeficiente;¹² Murube de acuodeficiente¹³ y otros autores de lipodeficiente, términos que exponen la variada patogenia del síndrome. Posteriormente se admite la posibilidad de la enfermedad con una producción lagrimal normal, pero en la que la causa del ojo seco es una deficiencia funcional, condicionada por una epiteliopatía hidrofóbica o incongruencia palpebroocular, denominado ojo tantálico por Murube,¹⁴ en el que siendo la lágrima normal cuantitativa y cualitativamente, el problema radica en un defecto de su captación.

1.1.1 El ojo seco en la actualidad: 1995-2018

En 1995 se convocó una reunión de expertos dirigidos por Lemp con 4 objetivos fundamentales: 1- Acordar una definición internacional del ojo seco, 2- Definir los tipos de ojo seco, 3- Reconocer las diferentes causas de ojo seco y por último 4- Determinar los test diagnósticos que se deben usar. El fin último de la reunión era acordar una clasificación y unos criterios comunes en relación con el ojo seco para poder usar en los estudios de investigación.⁵

La definición de la enfermedad consensuada en este taller de estudio fue la siguiente: *“El ojo seco es un desorden motivado por una alteración de la película lagrimal debido a una deficiencia lagrimal o excesiva evaporación del fluido, que ocasiona una lesión de la superficie ocular y que se asocia a síntomas oculares inespecíficos”*.

Esta primera definición identifica las alteraciones de la calidad y la cantidad de la película lagrimal como causas de ojo seco. Sin embargo, se acepta el diagnóstico de ojo seco en determinados casos en los que se puede demostrar una alteración de la película lagrimal responsable de los síntomas, y en otros casos carentes de sintomatología a pesar de presentar lesiones objetivables. Es de destacar que en la definición aún se habla de ojo seco como “desorden” y no “enfermedad”

En 1998, Stern et al.¹⁵ exponen cómo el tratamiento de la inflamación de la superficie ocular en el ojo seco puede normalizar el arco neural reflejo formado por las glándulas lagrimales, la superficie ocular y sus interconexiones nerviosas, dando relevancia a la unidad funcional lagrimal, no sólo para explicar la fisiopatología lagrimal sino también para entender la etiopatogenia del síndrome.

En líneas similares en 2006, una reunión de expertos revisa diversos aspectos de la enfermedad del ojo seco con el método Delphi y proponen una nueva terminología, que destaca nuevamente la relevancia de la calidad y cantidad de la lágrima, siendo denominado como síndrome de disfunción lagrimal.¹⁶ A su vez, se realizó una nueva clasificación, que sirviese de guía para el tratamiento, basada en que la enfermedad presentase, o no presentase, una inflamación evidente.

Gracias a haber asentado unos pilares básicos comunes, a nivel internacional, para la investigación en el ojo seco, se produce una mejora y un incremento de la información sobre esta patología de forma rápida por lo que se convoca de nuevo en 2007 un comité de expertos, el Dry Eye Workshop (DEWS) patrocinado por la Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) para analizar los avances en esta patología. En esta reunión se acuña el concepto de sistema ocular superficial, terminología que alude al conjunto formado por la superficie ocular, las glándulas lagrimales, incluidas las de Meibomio, y el conducto nasolacrimal, de igual procedencia embriológica.

La definición de ojo seco del DEWS tuvo un enfoque diagnóstico y terapéutico, por lo que resaltaba los efectos clínicos y los signos asociados. Según este primer DEWS el *“ojo seco es una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y de la superficie ocular caracterizada por presentar hiperosmolaridad de la lágrima e inflamación de la superficie ocular, que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal, con posible lesión de la superficie ocular”*.¹⁷

En esta nueva definición se concreta la estructura afectada, “la superficie ocular”, no es solamente una enfermedad de la película lagrimal, sino de la superficie ocular. Esta fue la primera vez que al ojo seco se le concede entidad propia, ya no es un trastorno asociado, pues aparece definido como una “enfermedad”. Además, su desarrollo es “multifactorial” y produce como resultado signos y síntomas, asociados con “hiperosmolaridad” e “inflamación de la superficie ocular”. Estas asociaciones fueron interpretadas por muchos como criterios diagnósticos primarios. Además, se reconoce por primera vez la capacidad del ojo seco para producir alteraciones visuales.

En 2007 se realiza un nuevo avance en la comprensión del ojo seco con la descripción del círculo vicioso en la fisiopatología del ojo seco, esta terminología acuñada por Baudouin et al.¹⁸ explica como la inestabilidad y la hiperosmolaridad de la película lagrimal contribuyen a la apoptosis e inflamación celular conectadas de forma cíclica, no excluyentes, haciendo que el ojo seco sea una enfermedad que se autoperpetúa independientemente de las causas iniciales.

En 2015 se inicia el DEWS II, patrocinada también por la TFOS, con los objetivos de: actualizar la definición, clasificación y diagnóstico del ojo seco; y determinar la etiología, patogenia, distribución, impacto y tratamiento de esta enfermedad.¹⁹ Se decide realizar este nuevo taller porque la evidencia publicada desde el primer DEWS se había duplicado en los últimos años.

Durante más de dos años, un comité formado por 156 expertos de 23 países, revisaron la evidencia sobre el ojo seco y elaboraron diferentes revisiones, entre los que cabría destacar, por su relevancia, los relativos a la definición, epidemiología, clasificación, diagnóstico o tratamiento de la enfermedad. La nueva definición TFOS DEWS II, publicada en 2017, dice, que el ojo seco es una:

“Enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y acompañada de síntomas oculares, en la que juegan un papel etiológico la inestabilidad de la película lagrimal y la hiperosmolaridad, el daño e inflamación de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales”.

La inclusión de la frase “pérdida de la homeostasis” es novedosa y da relevancia a la presencia de un círculo vicioso en el ojo seco. Esta nueva definición aclara a su vez que la hiperosmolaridad y la inflamación de la superficie ocular tienen un papel etiológico, y añade la presencia de anomalías sensoriales, que podrían contribuir a la incongruencia entre síntomas y signos.

El concepto de ojo seco ha sufrido variaciones importantes a lo largo de la historia hasta la actualidad, y como vemos sigue evolucionando día a día. Estas mejoras en el conocimiento del ojo seco permiten hoy en día una mejor caracterización de la enfermedad, y una unificación de protocolos, que nos ha otorgado la capacidad de comparar mejor, entre sí, los resultados de diferentes estudios y así avanzar en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

En la práctica clínica diaria de la oftalmología observamos que el ojo seco es una causa frecuente de consulta. Además, es considerado el motivo de consulta más frecuente en este campo.²⁰ Para conocer mejor una enfermedad, sus causas o su evolución, y poder planificar los recursos necesarios para su abordaje es necesario recurrir a los estudios de prevalencia y de incidencia. Determinar la prevalencia de una enfermedad sirve para conocer la frecuencia de esta en una población y los factores a los que se asocia. En cambio, los estudios de incidencia sirven para conocer los casos nuevos de enfermedad que aparecen en un período determinado y las causas que pueden estar relacionadas.

1.2.1 Prevalencia

La prevalencia es la proporción de individuos de un grupo, o de una población, que presentan una característica o un evento determinado en un momento puntual.

Existen abundantes trabajos que han estimado la prevalencia del ojo seco. En la Tabla 1 se pueden observar las características principales de algunos de estos trabajos, donde la prevalencia del ojo seco va desde el 2,0% al 79,6%. La amplia investigación realizada sobre la prevalencia del ojo seco debería permitir conocer la prevalencia real de la enfermedad, pero, como se puede ver en la tabla, estos datos no son directamente comparables porque se utilizaron diferentes cuestionarios para la evaluación de los síntomas, y diferentes valores de corte en la medición de los signos. Es decir, la variabilidad de los criterios diagnósticos, que produce que los resultados sean igualmente variables hace que, en muchos casos, sea complejo comparar los resultados de estos estudios. Esta falta de uniformidad en su estudio puede deberse a la dificultad de diagnosticar el ojo seco en base a un único test diagnóstico por la complejidad de la propia enfermedad. La reciente definición por parte del DEWS, que aúna síntomas y signos, permite avanzar en la unificación de unos criterios que sirvan para diagnosticar la enfermedad.

En el Salnés Eye Study 1 (SES 1) observamos que en sujetos mayores de 40 años la prevalencia de ojo seco, definido como presencia de uno a más síntomas de forma frecuente o

permanente y al menos un signo, ya fuese test de Schirmer ≤ 5 mm, tiempo de rotura de la película lagrimal (TBUT) ≤ 10 segundos, tinción con fluoresceína ≥ 1 o tinción con rosa de bengala ≥ 3 , fue del 11,0% en el área sanitaria de O Salnés. La presencia de solo síntomas fue mayor.^{21,22}

Tabla 1. Estudios de prevalencia

Estudio	Participantes (n)	Criterios diagnósticos	Prevalencia
Salisbury Eye Study 1997²³	2420 ≥ 65 años	Sequedad, arenas, quemazón, ojo rojo, costra en las pestañas y párpados pegados	14,6%
		Schirmer ≤ 5 mm	2,2 %
		Rosa de bengala ≥ 5	2,0%
Melbourne Visual Impairment Project 1998²⁴	926 ≥ 40 años	Malestar, sensación de cuerpo extraño, picor, lagrimeo, sequedad y fotofobia.	5,5%
		Schirmer < 8 mm	16,3%
		Rosa de bengala > 3	10,8%
		TBUT < 8	8,6%
Shimmura 1999 ²⁵	598 20-49 años	Cuestionario	33,0%
Women´s Health Study 2003 ²⁶	36995 ≥ 49 años	Síntomas graves constante o frecuentemente de ojo seco	7,8%
Uchino 2006 ²⁷	113 >60 años	Fluoresceína ≥ 1	39,8%
		TBUT < 5 sg	79,6 %
		Schirmer < 5 mm	39,8%
Physician´s Health Studies I y II 2009 ²⁸	25655 ≥ 50 años	Síntomas graves constante o frecuentemente de ojo seco	4,34 %
Salnes Eye Study 2009²¹	654 ≥ 40 años	Sequedad, Arenas, Quemazón, Ojo rojo, Costra en pestañas o párpados pegados y un signo	11,0 %
		Schirmer ≤ 5 mm	37%
		TBUT ≤ 10 sg	15,6 %
		Fluoresceína ≥ 1	7,0 %
		Rosa de bengala ≥ 3	13,0 %
Beaver Dam Offspring Study 2014 ²⁹	3275 21-84 años	Sequedad, Cuanto le preocupa, Estación peor, Pone lágrimas	14,5%

En negrita los estudios que tuvieron en cuenta signos y síntomas
TBUT: Tiempo de rotura de la película lagrimal.

Entre los estudios de prevalencia que valoran síntomas y signos, el de Salisbury de base poblacional es de los más relevantes. En el Salisbury Eye Study se evaluó a 2520 residentes, de 65 años o mayores, en los que el 14,6% presentaban síntomas de ojo seco, que se

definieron como la presencia de uno o más síntomas de ojo seco de forma frecuente o permanente. La combinación de síntomas y test de Schirmer alterado (≤ 5 mm con anestesia) o tinción con rosa de bengala fue observada en 3,5% de los participantes.²³ En otro trabajo de base poblacional, el Melbourne Visual Impairment Project, se describió un mayor porcentaje de pacientes con test de Schirmer alterado (16,3% ≤ 8 mm) o tinción con rosa de bengala (10,8% ≥ 4), mientras que el porcentaje de pacientes sintomáticos fue menor (5,5%).²⁴

Como se puede observar en la Tabla 1, los trabajos que utilizaron síntomas y signos como criterios diagnósticos contaron con menos participantes que los que utilizaron meramente el criterio sintomático. El Women's Health Study o el Physician's Health Study contaron con 36995 y 25655 participantes, pero, en ambos estudios, la valoración de los síntomas se limitaba a una pregunta. Mientras que el trabajo que contó con una mayor participación en la que se evaluaban síntomas y signos fue el de Schein et al.,²³ en el que participaron 2420 sujetos.

1.2.2 Incidencia

La incidencia acumulada de una enfermedad se define como la proporción de individuos sanos que desarrollan la enfermedad a lo largo de un período determinado. Este resultado permite una estimación de la probabilidad o el riesgo de que un individuo libre de enfermedad la desarrolle durante un período especificado de tiempo. La incidencia de una enfermedad se puede calcular realizando un seguimiento a largo plazo de grupos de individuos representativos de la población, donde en diferentes momentos de ese período los individuos son evaluados para esa enfermedad, u otras, y se estudian los factores de riesgo de interés.

En oftalmología se han llevado a cabo importantes estudios longitudinales de base poblacional como son el BMES,³⁰ Los Angeles Latino Eye Study³¹ o el Chennai Eye Study,³² pero en ellos la incidencia de ojo seco no fue determinada. Existen otros trabajos que estudian la incidencia del ojo seco, pero no son de base poblacional, sino seguimiento de casos para determinar la evolución a síndrome de Sjögren del ojo seco. La realización de una revisión de la literatura reveló que tan sólo se han realizado, hasta la fecha, dos estudios sobre incidencia de ojo seco de base poblacional que son el Beaver Dam Eye Study (BDES)^{33,34} y el Singapore Malay Eye Study (SiMES).³⁵ Estos trabajos aportan datos sobre la incidencia del ojo seco, pero en ellos solo se recogieron los síntomas de la enfermedad y no se valoraron los signos. Además, apenas se estudiaron los factores de riesgo oculares, aunque sí proporcionan resultados en relación con la edad o el sexo, la toma de medicamentos y las enfermedades generales.

Las investigaciones basadas en los registros de sistemas de salud, como el Medicare o el sistema de salud de Taiwan sobre incidencia del ojo seco,^{36,37} estiman la incidencia del síndrome de Sjögren en pacientes con ojo seco. Se basan en el registro nacional de salud, donde obtienen el porcentaje de pacientes de ojo seco que han evolucionado a síndrome de Sjögren sobre la población general.

El BDES^{33,34,38} es un estudio epidemiológico sobre las enfermedades oculares, que no se dedica en exclusiva al estudio del ojo seco, y que abarca entre sus objetivos conocer la prevalencia e incidencia de la catarata, la degeneración macular y la retinopatía diabética. Se

inicia en 1987 con la realización de un censo privado en Beaver Dam, Wisconsin, que identificó 5924 residentes entre 43 y 84 años. Estos individuos fueron examinados una primera vez en 1988, donde no se recogieron datos de ojo seco. Cinco años después, en 1993, se realizó un nuevo examen a los 3684 individuos que participaron en ese momento y se recogieron datos de ojo seco. La presencia de ojo seco se determinó si había una respuesta positiva a la pregunta:

“¿En los últimos tres meses o más, ha tenido los ojos secos?”, aclarando, si era preciso, que los síntomas de ojo seco son la sensación de cuerpo extraño o arenilla, picor o quemazón, no relacionados con alergia.

En este estudio transversal la media de edad fue de 65 (DE: 10 años) años y las mujeres representaban el 57%. La prevalencia del ojo seco fue de 14,4% y se encontró relacionada con la edad, el sexo femenino, la artritis, la diabetes, la enfermedad tiroidea, la gota, la osteoporosis, el tabaquismo y la toma de complejos vitamínicos. La cafeína, y la ratio colesterol Total/ HDL fueron protectores.

A los cinco años del estudio transversal para el ojo seco se realiza una segunda fase en la que se obtienen datos de incidencia. Se realiza un nuevo examen a 2783 sujetos entre los años 1998 y 2000, de los cuales 2414 no referían ojo seco en la fase anterior. En este último grupo de sujetos, o cohorte incidente de ojo seco, se estudiaron los factores presentes en la exploración anterior que pudieron influir en el desarrollo posterior de ojo seco. En esta cohorte la media de edad fue 63 (10) años y un 56% eran mujeres. A los 5 años, un 13,3% de sujetos desarrolló ojo seco y se encontró relación con la edad, la percepción de la propia salud, la alergia y la toma de diuréticos. Los inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina (I-ECAs) resultaron protectores para el desarrollo de ojo seco.

En una tercera fase, a los 10 años, se realiza un nuevo examen de este grupo de sujetos. En esta ocasión 1679 individuos conforman la cohorte incidente. La incidencia de ojo seco fue del 21,6% y se encontró relacionada con la edad, el sexo, la percepción de la propia salud, la enfermedad tiroidea, el estilo de vida sedentario y la toma de corticoides orales, antidepresivos y diuréticos. El uso de I-ECAs también fue protector.

El SiMES^{35,39} es un estudio realizado en una población de malayos adultos, de entre 40 y 80 años, en Singapur. El estudio de incidencia de ojo seco se realizó en dos fases. Una primera fase en la que se realizó un estudio transversal entre 2004 y 2006, en el que participaron 3280 individuos, de un total de 4168 elegibles, por lo que la tasa de participación fue del 78,7%. Los individuos fueron seleccionados, por medio de un muestreo aleatorizado estratificado por edad, de una lista de adultos malayos proporcionada por el Ministerio de Interior.

El diagnóstico de ojo seco se realizó, siguiendo el cuestionario de Schein et al,²³ como en nuestro estudio, si el individuo presentaba alguno de los siguientes síntomas de ojo seco de forma “frecuente” o “todo el tiempo”. Los síntomas que consideraron como indicativos de ojo seco fueron la sensación de arenas, la sensación de sequedad, la presencia de ardor o quemazón, de costras en los párpados, de ojos pegajosos o la sensación de enrojecimiento ocular.

En el estudio basal del SiMES el rango de edad se encontraba entre 40 y 80 años, no hace referencia a la media de edad, y las mujeres eran el 56% de los participantes. La prevalencia de ojo seco fue del 6,5% y se encontró asociada al tabaquismo, la enfermedad tiroidea, unos ingresos elevados y a una reducida calidad de vida asociada a la función visual.

La segunda fase del SiMES se llevó a cabo entre 2010 y 2013. En esta ocasión participaron 1901 individuos, de los cuales 1687 no habían sido diagnosticados de ojo seco en el estudio basal. En esta cohorte la media de edad fue 56,9 (9,9) años y un 55,4% eran mujeres. La incidencia a los 6 años fue del 5,1%, de los 1687 individuos sólo 86 pacientes desarrollaron ojo seco.

A diferencia del estudio BDES, ni la edad, ni el sexo, se relacionaron con el desarrollo del ojo seco. Pero se observaron diferentes factores de riesgo para ojo seco según el sexo. Se encontró que en los varones aumentaban el riesgo de desarrollar ojo seco el glaucoma y la percepción propia de mala salud, mientras que en las mujeres se incrementaba el riesgo de ojo seco con el uso de lentes de contacto, la presencia de enfermedad tiroidea y la cirugía de catarata.

1.3 FACTORES DE RIESGO

Un factor de riesgo es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de desarrollar o contraer una enfermedad. La mejor forma de evaluar los factores, o causas, que pueden influir en el desarrollo de una enfermedad es mediante un estudio prospectivo de cohortes en el que se realiza un seguimiento temporal.

Rothman en 1987 definió que “la causa de un efecto se define como un suceso, una condición o característica que desempeña un papel esencial en la aparición de dicho efecto”.⁴⁰ Según los criterios clásicos de Bradford y Hill⁴¹ para demostrar que una causa puede producir un efecto se deben cumplir los siguientes requisitos: fuerza de asociación, consistencia, especificidad, secuencia temporal, gradiente biológico o efecto dosis-respuesta, plausibilidad biológica, coherencia, evidencia experimental y analogía. En los estudios de prevalencia se puede encontrar asociación, consistencia y se puede valorar la plausibilidad biológica de dicha asociación, pero no se puede determinar una secuencia temporal.

Se han propuesto multitud de factores de riesgo para el desarrollo de ojo seco, pero los más relevantes y estudiados se pueden observar en la Tabla 2,⁴² agrupados en modificables y no modificables y según el nivel de evidencia. Pueden ser consistentes cuando presentan al menos un estudio bien dirigido publicado en una revista de la especialidad, junto con la existencia de una justificación biológica plausible y corroborada por investigación básica o datos clínicos. Puede ser probable si la información no es concluyente en publicaciones de revistas de la especialidad o limitada para apoyar la asociación, pero no publicada o publicada en algún lugar que no sea una revista de la especialidad. O puede ser no concluyente si la información publicada en revistas de la especialidad es conflictiva, o no concluyente, pero con alguna base para un fundamento biológico.

Tabla 2. Factores de Riesgo

	Consistente	Probable	No concluyente
No modificables	Edad Sexo femenino Raza asiática DGM* Enfermedad del tejido conectivo Enfermedad de Sjögren	Diabetes Rosacea Infección vírica Enfermedad tiroidea Enfermedad psiquiátrica Pterigion	Raza hispana Menopausia Acné Sarcoidosis
Modificables	Déficit de Andrógenos Uso de ordenadores Uso de lentes de contacto THS* Trasplante de células madre hematopoyéticas Ambientales: Polución, Baja humedad, Edificio enfermo Fármacos: Antihistamínicos, Antidepresivos, Ansiolíticos, Isotretinoína	Baja ingesta de ácidos grasos esenciales Cirugía refractiva Conjuntivitis alérgica Fármacos: Anticolinérgicos, Diuréticos, Betabloqueantes	Tabaquismo Consumo de alcohol Embarazo Infestación por Demodex Tratamiento con toxina botulínica Fármacos: Complejos vitamínicos y Anticonceptivos orales

Adaptado de Stapleton et al.⁴² 2017 TFOS DEWS II: Epidemiology Report (Traducción Autorizada)

*DGM: Disfunción de Glándulas de Meibomio; THS: Terapia Hormonal Sustitutiva

En el estudio transversal SES 1 observamos mayor prevalencia de ojo seco según aumentaba la edad y mayor prevalencia de síntomas de ojo seco en mujeres, no así en los signos. Tras controlar por sexo y edad detectamos una asociación con la rosácea y además observamos que el uso de ordenador y la enfermedad autoinmune presentaban una asociación con los signos de la enfermedad pero no con los síntomas.²¹ Describimos una relación de la Disfunción de Glándulas de Meibomio (DGM) con los síntomas y signos de ojo seco, pues un 45,8 % de los sujetos con ojo seco presentaban DGM.⁴³ Igualmente, encontramos una relación del pterigion, el traumatismo, cirugía de catarata, síndrome pseudoexfoliativo y glaucoma, con los signos de ojo seco.⁴³⁻⁴⁵

En el SES 1 encontramos una falta de asociación entre síntomas y signos, observada también en otros estudios.^{23,24} Esto hace que en algunos casos se observen sujetos que presentan síntomas de la enfermedad, pero no signos, y al contrario. En los últimos años se ha observado asociación entre diferentes problemas de salud mental, como la depresión o ansiedad, y el ojo seco.⁴⁶ También se ha descrito asociación entre enfermedades como la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica o el síndrome de intestino irritable y el ojo seco.⁴⁷

1.3.1 Edad y sexo

La edad es considerada como uno de los factores de riesgo más consistentes por el DEWS II. Se observó que en la mayoría de los estudios analizados la prevalencia del ojo seco aumentaba con la edad de forma lineal y significativa. Además, según aumentaba la edad se observaba, de forma general, mayor incremento del diagnóstico basado en signos que en síntomas.⁴²

Los datos con respecto a la edad son consistentes, pues se ha observado relación entre el ojo seco y la edad en diferentes estudios y en diferentes áreas geográficas. Schaumberg et al.^{26,28} describen esta relación tanto en varones como en mujeres en Estados Unidos, Vehof et al.⁴⁷ la observan en mujeres británicas, pero también ha sido descrita en Corea del Sur,⁴⁸ el Tíbet,⁴⁹ Pekín,⁵⁰ o Indonesia.⁵¹ En España, Viso et al.²¹ también observaron esta asociación en varones y mujeres, en el año 2009. De todas formas, existen estudios de prevalencia, como el de Schein et al.²³ o el Shihpai Eye Study⁵² donde esta asociación no fue encontrada.

La relación de la edad con la incidencia de ojo seco no está clara, pues los estudios de incidencia que se conocen, el BDES y el SiMES,³³⁻³⁵ no coinciden. Mientras que en el estudio de Beaver se observa la asociación entre ambos, en el estudio de Singapur no se encontró esta relación. Si se comparan los resultados de ambos trabajos sobre la incidencia con respecto a la edad, teniendo en cuenta que los datos del BDES se refieren a la incidencia acumulada a los 10 años y en el SiMES a 6 años, se puede observar que el BDES encuentra que la incidencia se incrementó de un 17,3% en los sujetos entre 48 a 59 años y hasta un 28,0% en los sujetos mayores de 80 años. Mientras que en el SiMES, la incidencia acumulada a los 6 años de los sujetos entre 40 y 49 años era de 5,46% y en los sujetos mayores de 70 era del 5,21%. Esta asociación del ojo seco con la edad se ha atribuido a una disminución de la producción lagrimal y un aumento de la evaporación asociados al envejecimiento.⁵³

El sexo femenino es otro de los factores de riesgo considerados más consistentes en el desarrollo de ojo seco, generalmente haciéndose más significativo con la edad.⁴² Abundantes trabajos han descrito la asociación entre el sexo femenino y el ojo seco, como los estudios de Norteamérica con 39000 mujeres en el Women's Health Study o con 25000 varones en el Physicians' Health Study, donde las mujeres presentaban un 70% más de riesgo de ojo seco que los varones después de ajustar por la edad.^{26,28} El estudio de Salisbury con 2400 participantes adultos no encontró esta relación.²³ Este estudio, al ser en individuos mayores de 65 años, parecía indicar que las diferencias entre varones y mujeres tienden a atenuarse con la edad.

En Europa, el Alienor Study describió que aproximadamente aumentaba en un 60% la prevalencia del ojo seco sintomático en mujeres.⁵⁴ En España, en el Salnés Eye Study, los síntomas de ojo seco eran más frecuentes en las mujeres que en los varones, pero, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de ojo seco, síntomas y signos, que fue del 11,9% en mujeres y del 9,0% en varones.²¹

La mayor parte de los estudios asiáticos encuentran esta misma asociación. Destacan el trabajo de Hua et al.⁵⁵ o el Beijing Eye Study. En el segundo se observó que en 1957 adultos, las mujeres presentaban un 56% más de riesgo de padecer síntomas de ojo seco que los varones.⁵⁰ De todas formas, se debe recordar que no son escasas las investigaciones en las que

esta asociación no se haya encontrado como en el Henan Eye Study,⁵⁶ en el estudio de Tan et al.⁵⁷ o el de Schein et al.⁵⁸

Existen abundantes trabajos, a su vez, que afirman la plausibilidad biológica de esta asociación como pueden ser los referidos a las diferencias hormonales,⁵⁹ las diferencias en la sensibilidad⁶⁰ o las diferencias en la autoinmunidad.⁶¹

Con respecto a la incidencia según el sexo, ocurre como con la edad. Mientras que el BDES encuentra diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres, con una incidencia acumulada a 10 años del 25,0% para las mujeres y del 17,2% para los varones, en el SiMES no se encuentran diferencias, siendo la incidencia acumulada a los 6 años del 5,06% en varones y del 5,15% en mujeres.³³⁻³⁵

En relación con el sexo, es importante tener en cuenta la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) en las pacientes menopáusicas. Este tratamiento es considerado factor de riesgo con un amplio consenso al respecto. En un estudio realizado en más de 39.000 mujeres la prevalencia del ojo seco era del 5,93% en las mujeres que no tomaban THS, frente al 6,67% de las participantes que sí estaban sometidas a este tratamiento.⁶² En este mismo trabajo, se comprobó prospectivamente, tras un período de seguimiento de 3 años, que la prevalencia del ojo seco aumentaba significativamente en las pacientes sometidas a este tratamiento, con una Odds Ratio (OR) de 1,16 (Intervalo de Confianza al 95% [IC95%] 1,09-1,24).

1.3.2 Enfermedades generales

En el DEWS II las enfermedades del tejido conectivo o el síndrome de Sjögren y el trasplante de células madre hematopoyéticas, fueron consideradas factores de riesgo consistentes para el ojo seco, la enfermedad tiroidea o la diabetes fueron consideradas factores de riesgo probables de ojo seco.⁴²

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por un infiltrado inflamatorio de las glándulas exocrinas, lo que altera su función y produce un ojo seco acuodeficiente. Es el primer factor de riesgo de ojo seco descrito en la historia de la oftalmología.⁴

Un ojo seco grave con gran sintomatología e importante afectación de la superficie ocular es la manifestación ocular más frecuente de la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) que se produce tras el trasplante alogénico de médula ósea. La destrucción de las glándulas lagrimales y la cicatrización conjuntival que se producen, como consecuencia de la sensibilización de los linfocitos T provenientes del donante, ocasiona las deficiencias acuosas, mucínicas y lipídicas detectadas en esta patología.⁶³

Tanto en el BDES como en el SiMES, la enfermedad tiroidea fue descrita como factor de riesgo. En el SiMES se observó que la enfermedad tiroidea incrementaba el riesgo de ojo seco en mujeres, aunque no en varones, con un riesgo relativo (RR) de 2,89 (IC95%, 1,11-7,51), mientras que en el BDES el incremento fue de 1,63 OR (IC95%, 1,16-2,28), pero sólo cuando la enfermedad tiroidea no estaba siendo tratada.³³⁻³⁵

La mayor parte de los estudios de base poblacional de prevalencia, y también los estudios de incidencia,³³⁻³⁵ no encuentran asociación entre ojo seco y diabetes,⁴² aunque en estudios de casos y controles se ha encontrado asociación entre la enfermedad diabética complicada y el ojo seco.⁶⁴⁻⁶⁶ Es de destacar que en un estudio de casos y controles con niños diabéticos tipo 1, el 15,4% de los casos presentaban síntomas de ojo seco, comparado con el 1,9% de los controles, y que el 7,7% de los niños diabéticos presentaban signos de ojo seco frente al 1,0% de los controles.⁶⁷

1.3.3 Fármacos

En el DEWS II fueron considerados como factores de riesgo consistentes los tratamientos con antihistamínicos, antidepresivos, ansiolíticos e isotretinoína; y factores de riesgo probables los tratamientos con anticolinérgicos, diuréticos y beta bloqueantes.⁴²

Los medicamentos generales pueden producir ojo seco a través de múltiples mecanismos como la disminución de la producción lagrimal, alteración de la secreción refleja o inflamación de la glándula lagrimal.⁶⁸ Probablemente, el mecanismo más importante sea la disminución de la producción lagrimal que pueden producir los medicamentos con actividad anticolinérgica⁶⁹ o adrenérgica, como los beta-bloqueantes.⁷⁰ Fármacos que poseen una relevante actividad anticolinérgica son los antihistamínicos, antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos, medicación para el Parkinson y los descongestivos.

Moss et al.^{33,34} en el BDES observaron que el uso de antihistamínicos, ansiolíticos, antidepresivos y corticoides orales incrementaban la incidencia de ojo seco de forma significativa, y los diuréticos mostraban una tendencia estadística. Además, observaron un efecto protector de los I-ECAs. Estos resultados no fueron corroborados posteriormente en el SiMES.³⁵

1.3.4 Ansiedad, depresión, enfermedad psicosomática y resiliencia

Diversos trabajos recientes, de base poblacional, han descrito asociación entre ansiedad o depresión y el ojo seco. Galor et al.,⁷¹ en 2011, encuentran relación entre el ojo seco y el estrés postraumático o depresión, en una población de militares veteranos americanos. También en el Beijing Eye Study se relacionó el ojo seco con los síntomas de depresión en una población adulta.⁷² Además, Wen et al.,⁷³ en 2012, habían observado un incremento de la frecuencia de ojo seco en pacientes psiquiátricos, incluyendo pacientes con depresión y ansiedad. De todas formas, estos trabajos no aclaran qué puede ser más relevante en este tipo de pacientes, si la propia enfermedad o el efecto anticolinérgico de los tratamientos.

Los sujetos que sufren enfermedades psicosomáticas como pueden ser los síndromes de dolor crónico como la fibromialgia, el dolor pélvico o el síndrome de intestino irritable, frecuentemente refieren síntomas que son juzgados como excesivos en relación con los hallazgos médicos objetivos, síntomas, que serían secundarios a un proceso de somatización. Se considera que la somatización es una expresión, en forma de síntomas físicos, del estrés y la ansiedad.⁷⁴ Se ha descrito que la somatización y la sensibilidad al dolor pueden influir en la frecuencia e intensidad de los síntomas de ojo seco.⁷⁵⁻⁷⁷ A diferencia de las enfermedades

psicosomáticas en las que no se puede determinar un sustrato patológico claro, en el dolor neuropático se produce una alteración de la inervación sensitiva que produce estos síntomas.⁷⁸

El ojo seco es una enfermedad poco estudiada desde el punto de vista psicosomático. En otras enfermedades, como la enfermedad de Crohn, se ha observado que los síntomas descritos por los pacientes no se relacionaban tanto con la actividad inflamatoria de la mucosa como con el perfil psicosomático.⁷⁹ Como se ha descrito más arriba, el ojo seco se ha relacionado con enfermedades psicosomáticas, pero no se han llevado a cabo cuestionarios específicos para determinar el perfil psicosomático de estos pacientes.

La resiliencia, del inglés *Resilience* o del latín *Resiliens*, es definida por la Real Academia de la lengua Española como la capacidad de adaptación de un ser vivo frente a un agente perturbador o un estado o situación adversos. Hasta ahora no se había estudiado la resiliencia en los individuos con ojo seco, cuestión interesante ya que se ha observado que una baja resiliencia está asociada con una salud y estado psicológico peores que los individuos con alta resiliencia. De hecho, en un trabajo reciente se describió que los pacientes trasplantados de médula ósea con baja resiliencia presentaban peor evolución y calidad de vida.⁸⁰

En los estudios de incidencia de ojo seco no se describió relación de la ansiedad o depresión con el ojo seco. En cambio, se encontró que la propia percepción de una mala salud incrementaba el riesgo de ojo seco con una OR de 1,48 en el BDES, e incrementaba el riesgo de ojo seco en varones con un RR de 1,63 en el SiMES.³⁵

1.3.5 Factores oculares

El ojo seco presenta unos síntomas inespecíficos que son comunes a otras enfermedades de la superficie ocular o a problemas secundarios al uso de lentes de contacto. No es de extrañar que se haya asociado la presencia de ojo seco a estas patologías, además de a algunas cirugías oculares.

Las glándulas de Meibomio producen los lípidos que permiten mantener la estabilidad de la película lagrimal, su disfunción es un factor de riesgo del ojo seco evaporativo y se ha descrito como el factor de riesgo más importante de este subtipo de ojo seco.⁸¹ Muchos factores de riesgo asociados con la aparición de ojo seco, se ha observado que son comunes a la DGM.⁸¹ Esta asociación entre la DGM y el ojo seco se ha encontrado en estudios clínicos, y también en estudios de base poblacional donde la mitad de los sujetos con ojo seco presentaban DGM. Particularmente, en España, Viso et al.⁴³ encontraron que la prevalencia de la DGM era del 30,5% y estaba presente en el 45,8% de los sujetos con ojo seco. Después de ajustar por edad y sexo, la asociación entre ojo seco y DGM era significativa con una OR de 1,81.

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta los vasos sanguíneos y las unidades pilosebáceas de la parte central de la cara. Se manifiesta con eritema facial, telangiectasias, pápulas y pústulas. La rosácea ha sido considerada un factor de riesgo probable para el ojo seco,⁴² siendo descrita esta asociación en diferentes estudios.^{21,82-84} Como las glándulas de Meibomio son glándulas sebáceas modificadas resultan ser diana

también de esta enfermedad. La DGM asociada a la rosácea es una variante de la DGM a tener en cuenta, ya que habitualmente es una forma más severa con importante inflamación y en ocasiones pocos signos cutáneos.⁸⁴

Otras alteraciones de la superficie ocular como la pinguécula o la estenosis del punto lagrimal se han asociado con ojo seco en estudios clínicos^{85,86} pero no en estudios base poblacional como el de Viso et al.⁴³ en España o el de Chia et al.⁸⁷ en Australia. Esto puede reflejar la capacidad homeostática de la unidad de función lagrimal para responder y adaptarse a los cambios en la superficie ocular.⁸⁸ En el caso del pterigion sí se encontró una relación en el SES 1 con los signos de ojo seco, aunque no con los síntomas,⁴³ pero comparando diferentes estudios de prevalencia encontramos que los resultados con respecto a la asociación del pterigion con el ojo seco no son concluyentes.^{51,85,87}

Algunas enfermedades de la superficie ocular que presentan síntomas similares a los de ojo seco, como la conjuntivitis alérgica, en la mayoría de los estudios no se consideran factores de riesgo de ojo seco, sino enfermedades diferentes.^{24,38}

Se ha descrito que la interacción de la lente de contacto con la superficie ocular produce alteración de la conjuntiva, disfunción de las glándulas de Meibomio, disminución de la producción lagrimal e inestabilidad de la película lagrimal.⁸⁹ Se ha observado que los usuarios de lentes de contacto presentan 4 veces más prevalencia de ojo seco que los no usuarios en los estudios de base poblacional,^{21,29,47,90} y que multiplican por 6 el riesgo de ojo seco en mujeres usuarias a los 6 años.³⁵ También se ha descrito que el ojo seco presenta una prevalencia de entre el 30% y el 80% entre los usuarios de LC en estudios realizados en ópticas.^{91,92}

El creciente interés de la relación entre ojo seco y uso de lentes de contacto (LC) fue evaluado en el “International Workshop on Contact Lens Discomfort”. El discomfort asociado al uso de lentes de contacto (CLD) fue definido como “Condición caracterizada por sensaciones oculares adversas, episódicas o persistentes, relacionadas con el uso de las LC, con presencia o ausencia de afectación visual, siendo el resultado de una reducida compatibilidad entre la LC y la superficie ocular, que puede provocar una disminución o la suspensión del uso de LC”. Este taller resaltó la importancia de la interacción entre ojo seco y CLD y que podía haber solapamiento entre síntomas y signos de ambos. De todas formas el usuario de LC puede tener, o desarrollar, un ojo seco concomitante.^{89,93}

Dentro de la cirugía ocular las más investigadas como posibles factores de riesgo de ojo seco son la cirugía de catarata y la cirugía refractiva LASIK. En ambos casos la denervación corneal y el tratamiento tópico postoperatorio parecen ser los factores de riesgo más frecuentes de ojo seco,⁹⁴ aunque también la presencia de una “Predisposición a ojo seco”, nueva categoría establecida en el DEWS II, aumenta el riesgo de ojo seco.⁹⁵ En el SES 1 se observó asociación entre la cirugía de catarata y un TBUT alterado, aunque no se encontró asociación con los síntomas de ojo seco.⁴³ Además, se ha descrito que la cirugía de catarata produce un aumento de la incidencia de ojo seco en mujeres.³⁵

La aparición del ojo seco en el LASIK se ha propuesto como resultado de un ojo seco neuropático,⁹⁶ por el daño en las terminaciones nerviosas que se produce en la cirugía, con la consecuente reducción de la producción lagrimal y, además, se ha descrito una posible inflamación neurogénica, que podría explicar parte de los síntomas.^{97,98} Por último, se ha

observado que correcciones elevadas o ablaciones profundas empeoran la alteración de la sensibilidad y producen más síntomas de ojo seco.⁹⁹

1.3.6 Factores ambientales

Se han propuesto diversos factores ambientales que pueden influir en el ojo seco como son la contaminación del aire, el viento, la baja humedad o una elevada altitud. Galor et al.¹⁰⁰ en un estudio con veteranos de guerra americanos, estudio de base poblacional con 606.708 sujetos, observó que los habitantes de las áreas metropolitanas presentaban mayor riesgo de ojo seco y que la mayor humedad o la menor velocidad del viento (en presencia de contaminación ambiental) estaban inversamente relacionadas con el ojo seco. Hwang et al.¹⁰¹ en Korea también observaron que un mayor nivel de ozono y una menor humedad estaban significativamente asociados con el ojo seco.

El bajo grado de humedad es el factor ambiental sobre el que probablemente tenemos mayor evidencia. McCulley et al.¹⁰² demuestran que la evaporación lagrimal aumenta al disminuir la humedad relativa del aire. Este mismo factor es al que se atribuye la mayor prevalencia de ojo seco en Wisconsin, en el estudio Beaver, en los meses fríos, cuando los sistemas de calefacción están a pleno rendimiento.³⁸ En los últimos años se ha dado progresiva importancia a la baja humedad en el lugar de trabajo. De particular importancia pueden ser los nuevos sistemas de climatización por aire en los lugares de trabajo. En un estudio con 352 trabajadores de la limpieza, que trabajaban con una humedad menor al 1%, se observó que a los 3 años presentaban un aumento en la prevalencia de ojo seco del 32,8%.^{42,103}

1.3.7 Consumo de tabaco y alcohol

Los datos disponibles sobre hábitos tóxicos como son el consumo de tabaco o el consumo de alcohol con controvertidos. Moss et al.³⁸ relacionaron el ojo seco con el consumo excesivo de alcohol en el pasado, pero no con el consumo reciente, pero sí encontraron relación con el hábito tabáquico. Chia et al.⁸⁷ en cambio, observaron que el consumo moderado de alcohol podía ser un factor protector frente al ojo seco y no encontraron relación entre el ojo seco y el hábito tabáquico. En España, Viso et al.²¹ no observaron asociación entre el consumo de tabaco o alcohol y el ojo seco.

En los estudios de incidencia de ojo seco se observó en el BDES una ausencia de relación entre el ojo seco y el hábito tabáquico, aunque parece que un consumo moderado de alcohol podía disminuir la incidencia de ojo seco. En el SiMES no se encontró relación con el consumo de tabaco ni con el consumo de alcohol.³³⁻³⁵

1.3.8 Dieta

Se debe señalar que diversos factores como son las dietas ricas en ácidos grasos omega 3 o la ingesta de cafeína se comportan como factores protectores en algunos estudios.^{38,104} De todas formas, recientemente en el estudio Dry Eye Assessment and Management (DREAM), que contaba con 500 participantes, no hubo mejoría del ojo seco en pacientes tratados con 3000 mg de omega 3 durante 12 meses.¹⁰⁵

El déficit de vitamina A es un problema de salud mayor en algunas partes del mundo y una causa demostrada de ojo seco. En nuestro entorno alteraciones nutricionales como desórdenes alimentarios (anorexia o bulimia), cirugía bariátrica, dieta vegetariana o síndromes de malabsorción pueden llevar a la presencia de un ojo seco secundario a déficit de vitamina A, además de a otras alteraciones oculares.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

1.3.9 Uso de pantallas de visualización

El uso de pantallas ha aumentado exponencialmente en los últimos años, no sólo en el trabajo, sino también en la población general por el uso de ordenadores, tablets y móviles. Recientemente se ha descrito como en determinadas poblaciones se produce una exposición constante de niños de entre 0 y 4 años a pantallas de dispositivos móviles, pero tanto la influencia de esta exposición como de otras poblaciones jóvenes en el desarrollo de ojo seco requieren mayor investigación.¹⁰⁹ Lo que sí se ha podido constatar en grandes estudios transversales es una alta prevalencia de síntomas de ojo seco en profesionales que trabajan con pantallas, principalmente adultos jóvenes.^{110,111}

Cuando se fija la vista en un punto se produce una disminución del parpadeo, de forma inconsciente. De forma normal se parpadea unas 12-18 veces por minuto, mientras que cuando se fija la vista este parpadeo pasa a ser de unas 4-6 veces por minuto. Pero, además, con las pantallas se puede producir un aumento de la apertura palpebral si la pantalla se encuentra a la altura de nuestra visión o por encima. La lectura o los videojuegos requieren mucha atención por lo que esta disminución del parpadeo o un parpadeo incompleto pueden producir un aumento en la evaporación de la lágrima lo que provoca inestabilidad lagrimal, daño en el epitelio y síntomas de sequedad.^{109,112}

En España Viso et al.²¹ encontraron asociación entre el uso de ordenadores y signos de ojo seco, en concreto la tinción con fluoresceína, pero no observaron asociación con los síntomas de ojo seco.

1.4 FISIOPATOLOGÍA

La película lagrimal y la córnea son el primer elemento refractivo del ojo. Para mantener la calidad óptica, la película lagrimal debe ser continuamente renovada mediante el parpadeo y la secreción lagrimal. La interacción continua entre la superficie ocular y el aparato lagrimal es la que permite mantener la homeostasis de la película lagrimal.

1.4.1 Anatomía y fisiología de la superficie ocular

La superficie ocular es una estructura sin solución de continuidad constituida por los epitelios conjuntival, limbar y corneal y la película lagrimal que los tapiza.¹¹³ Esta capa continua de epitelio abarca la superficie del ojo, córnea y conjuntiva, el tarso y se extiende hasta la unión cutáneo-mucosa en el borde palpebral. Este epitelio, que tiene sus particularidades según en qué parte de la superficie nos encontremos, comparte unas características y unas funciones comunes fundamentales para mantenerse correctamente hidratado. La película lagrimal, que también se considera parte de esta superficie ocular, baña el epitelio y se secreta principalmente en las glándulas lagrimales, con contribución de las células mucínicas (goblet cells) de la conjuntiva y las glándulas de Meibomio del párpado.¹¹⁴

El epitelio de la superficie ocular presenta dos características diferenciales en su ápex, los *microvilli* y *microplicae* que se proyectan en la lágrima e incrementan la superficie de interacción entre la lágrima y la superficie celular, y el glicocálix formado por mucinas transmembrana. Esta capa celular está unida por enlaces fuertes que restringen la entrada de solutos hidrosolubles en el epitelio.¹¹⁵ La fuerte glicosilación de las mucinas del glicocálix, que también actúa como barrera, hace que las membranas plasmáticas, que son hidrofóbicas, se vuelvan hidrofílicas, otorgándoles capacidad de humedecerse. El glicocálix también actúa como lubricante reduciendo la fricción en la superficie ocular y tiene propiedades anti-adhesivas que permiten combatir la colonización bacteriana.^{116,117}

La conjuntiva es una membrana mucosa con una lámina propia (estroma) de tejido conectivo, cubierta de epitelio y permanentemente húmeda. La conjuntiva actúa como una barrera frente al ambiente, secreta componentes de la lágrima e identifica antígenos. Podemos diferenciar la conjuntiva bulbar, palpebral y la del fórnix.

La película lagrimal se reparte en la superficie ocular entre el fórnix, la película corneal y la película bulbar. El parpadeo es el encargado de distribuir la lágrima por la superficie. La película lagrimal corneal consta de una capa superficial lipídica y una capa mucoacuosa. La capa lipídica retrasa la evaporación de la capa acuosa, estabiliza la película lagrimal y actúa como lubricante entre párpados y córnea. La capa mucoacuosa ocupa la mayor parte del espesor e interactúa directamente con el glicocálix del epitelio. La parte acuosa se compone de un 98% de agua y se encuentra entrelazada con la capa mucínica que es hidrofílica gracias al glicocálix. Sus funciones son la lubricación, la limpieza de partículas, la prevención de infecciones y el aporte de oxígeno y nutrientes a la córnea. La película lagrimal es una estructura estable que se desplaza con los movimientos oculares.¹¹⁸

La glándula lagrimal principal es una glándula serosa, compuesta por acinos en un 80%, conductos y células mioepiteliales. Consta de un lóbulo orbitario, más grande, y un lóbulo palpebral que drenan al fornix superior, a través de 6 a 12 orificios.¹¹⁹ Las glándulas accesorias de Wolfring y de Krause, que se encuentran mayoritariamente en el fórnix superior, constituyen el 10% de la masa glandular lagrimal y están inervadas de forma similar a la glándula lagrimal principal.^{120,121} La estimulación de la glándula lagrimal y su consiguiente secreción se produce mediante un arco reflejo que implica la córnea, el nervio trigémino, el tronco encefálico, el nervio facial y la propia glándula.¹¹⁸

Las glándulas de Meibomio, glándulas sebáceas modificadas, son glándulas holocrinas cuyos acinos descargan íntegramente su contenido durante el proceso de secreción. Su secreción, es la grasa meibomiana y es la fuente principal de lípidos de la lágrima, se libera en el borde libre del párpado, anterior a la unión mucocutánea, y se extiende en la película lagrimal en cada parpadeo, estabilizando la lágrima y previniendo su evaporación.¹²² Su estructura es alargada y tienen orificios de apertura en el borde palpebral. Están muy inervadas y su función está regulada por diversos factores, incluyendo hormonas sexuales y factores de crecimiento.¹²²

1.4.2 Homeostasis de la lágrima

La superficie ocular consigue mantener unas condiciones de humedad gracias a un mecanismo homeostático que regula la secreción de la lágrima y su distribución en respuesta a señales de la superficie ocular. En el ojo seco, se produce un fallo de estos mecanismos que llevan a un déficit cuantitativo o cualitativo de la lágrima que induce inestabilidad de la película lagrimal, sequedad y estrés hiperosmolar, aumento de la fricción e irritación mecánica crónica en la superficie ocular. Esto inicia una reacción en cadena con inflamación y daño en la superficie ocular, que caracterizan la enfermedad.¹²³

La Unidad de Función Lagrimal (UFL) comprende la glándula lagrimal, la superficie ocular, los párpados, y el sistema nervioso sensitivo y motor que los conecta.¹⁵ El estímulo sensitivo, que se recibe en la córnea y la conjuntiva o en la mucosa nasal, viaja por el nervio trigémino hasta el núcleo salivador superior del puente que es el encargado de activar la respuesta parasimpática que, al llegar a la glándula lagrimal, células caliciformes de la conjuntiva y glándulas de Meibomio, va a desencadenar la producción de lágrimas. Ésta misma vía sensitiva será la que producirá la activación del nervio facial en el parpadeo. La UFL es una estructura altamente integrada sometida a influencias externas y del medio interno que responde, según diversos estudios, a múltiples estímulos de tipo endocrino, paracrino y neurológico.¹⁵

1.4.3 El círculo vicioso

Los dos mecanismos principales en la patología del ojo seco son la hiperosmolaridad de la lágrima y la inestabilidad de la película lagrimal. Otros mecanismos implicados son la inflamación de la superficie ocular y la apoptosis celular.¹⁸

La osmolaridad es el nivel de concentración de solutos en una solución. Se ha descrito que una osmolaridad mayor de 308mOsm/L en la lágrima indica la presencia de ojo seco,¹²⁴ aunque se ha observado una alta variabilidad. Esta hiperosmolaridad puede ser secundaria a un exceso de evaporación, a una disminución de la producción lagrimal, o a una combinación de ambos.¹¹⁴

La rotura precoz de la película lagrimal, que podemos observar con el estudio del TBUT, es lo característico de la inestabilidad de la película lagrimal que se puede producir con el uso de lentes de contacto, colirios con conservantes, en la DGM, el déficit de vitamina A o la alergia ocular. Aunque habitualmente la hiperosmolaridad suele ser el mecanismo de entrada

en el círculo vicioso del ojo seco, en estas circunstancias la inestabilidad de la película lagrimal puede ser el mecanismo inicial.^{114,125}

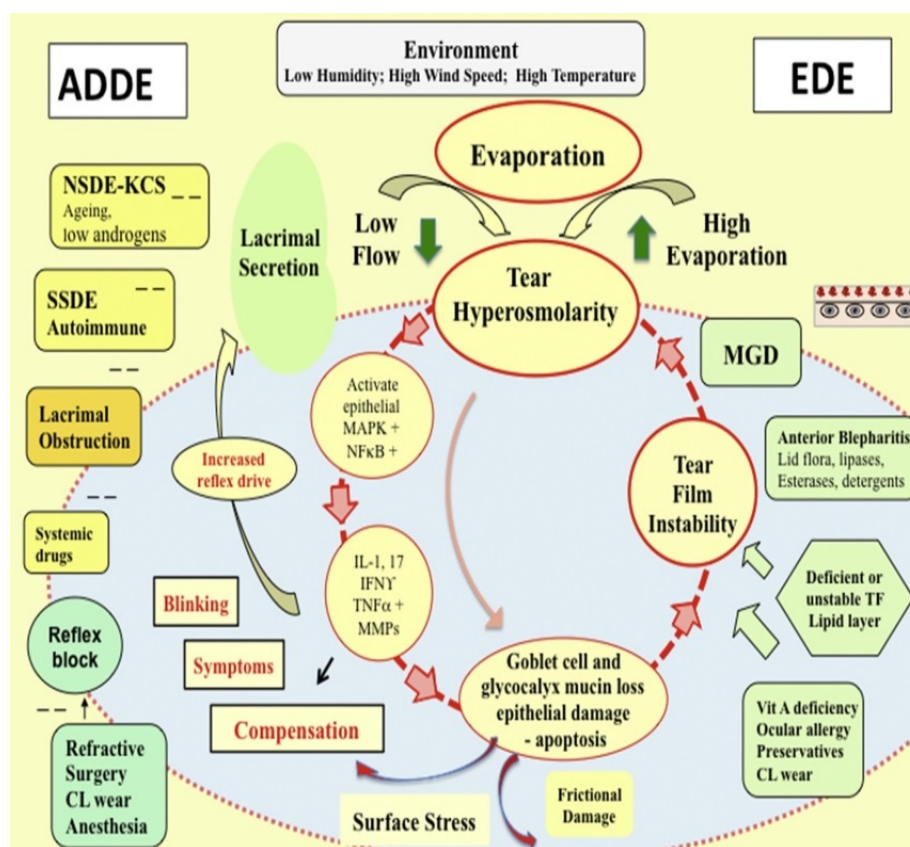


Figura 1. El círculo vicioso del ojo seco.
De TFOS DEWS II Pathophysiology Report. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. *Ocul Surf.* 2017 (Reproducción Autorizada)

La hiperosmolaridad lagrimal es el mecanismo central del círculo vicioso del ojo seco. Esta hiperosmolaridad daña la superficie ocular de forma directa y además de forma indirecta al inducir inflamación. Los mediadores de la inflamación liberados causan pérdida de células epiteliales y de células mucínicas, así como daño en el glicocalix. El resultado es la epitelopatía punteada y la inestabilidad de la película lagrimal que producen una rotura temprana de la película lagrimal. Esto producirá una mayor hiperosmolaridad perpetuando el círculo vicioso.¹¹⁴

En el síndrome de Sjögren, causa frecuente de ojo seco acuodeficiente, se produce una infiltración inflamatoria de la glándula lagrimal.⁴² La inflamación destruye células epiteliales, acinares y ductales de la glándula lagrimal, y provoca un bloqueo neurosecretor reversible. Esta inflamación es favorecida por bajos niveles de andrógenos. La hiperosmolaridad secundaria estimula una cascada de eventos en las células epiteliales de la superficie ocular generando citoquinas inflamatorias como la Interleuquina 1 (IL-1); el Factor de Necrosis Tumoral- α (FNT- α) y proteasas como la Metaloproteinasa de la Matriz 9 (MMP9). Los mediadores inflamatorios unidos a la hiperosmolaridad reducen la expresión de mucinas del

glicocálix y producen apoptosis de células epiteliales y mucínicas (Células de goblet). El daño epitelial y un glicocálix alterado producen síntomas por fricción. Además, la hiperosmolaridad y el daño epitelial estimulan las terminaciones nerviosas y producen síntomas de discomfort, aumento de la frecuencia de parpadeo, alteraciones visuales y, en ocasiones, un lagrimeo reflejo.¹¹⁴ Las terminaciones nerviosas sensibilizadas pueden liberar neuropéptidos que contribuyan a aumentar la inflamación, esto se conoce como inflamación neurogénica.¹²⁶ Mediadores locales de la inflamación, como las prostaglandinas, también pueden provocar esta sensibilización de la inervación.¹²⁶ Además, se ha descrito que la inflamación o el daño de los nervios corneales, secundarios a un traumatismo o a una infección, pueden producir dolor neuropático debido a una activación aberrante de la sensibilidad.¹²⁷

La pérdida mucínica conduce a la disminución del tiempo de rotura lagrimal, tinción con colorantes vitales y pérdida de capacidad humectante de la superficie ocular. Esto va a producir mayor inestabilidad de la película lagrimal con el consiguiente aumento de la hiperosmolaridad lo que completa el círculo vicioso.¹¹⁴

Habitualmente las enfermedades sintomáticas pasan un período subclínico en el cual la enfermedad se encuentra presente pero no muestra síntomas.¹²⁸ En el caso del ojo seco la aparición de los síntomas se ha relacionado con la hiperosmolaridad de la lágrima, puesto que se ha observado que la instilación de gotas hiperosmolares produce dolor con una intensidad que se relaciona con el nivel de hiperosmolaridad de las gotas.¹²⁹ La aparición de estos síntomas también se ha relacionado con los mediadores inflamatorios y la hipersensibilidad de las terminaciones nerviosas.

Independientemente de la causa del ojo seco, se producen diversas alteraciones en la superficie ocular secundarias a la enfermedad, como pueden ser la epitelopatía punteada, la queratitis filamentosa, la queratitis límbica superior, la pérdida de células mucínicas (goblet cells), la alteración del glicocálix, los Lid-Parallel Conjunctival Folds (LIPCOF), los cambios en la línea de Marx y en las glándulas de Meibomio.¹¹⁴

1.5 CLASIFICACIÓN DEL OJO SECO

La clasificación del ojo seco ha ido cambiando en los últimos años. Se ha producido una evolución desde la clasificación etiopatogénica clásica hasta la actual clasificación del ojo seco consensuada en el DEWS II. Esta clasificación pretende ser inclusiva, y aunque se debe seguir clasificando el ojo seco en función de su causa, su fisiopatología o su severidad, en esta nueva clasificación se incorpora un algoritmo que facilita el diagnóstico y el tratamiento. En este algoritmo se contemplan las diferentes causas que se deben tener en cuenta y su tratamiento concreto.¹²⁸

Murube J. et al.¹³⁰ contribuyeron de forma relevante con el desarrollo de la Triple Clasificación de Madrid. Esta clasificación tenía presente la etiología, la histopatología y la gravedad de la enfermedad.

1.5.1 Clasificación etiopatogénica

Partiendo de los dos grupos principales de ojo seco, el acuodeficiente y el evaporativo, el ojo seco se clasifica según la causa principal en subtipos (Tabla 3).¹¹⁴

Tabla 3. Clasificación etiopatogénica

<p>Ojo seco acuo-deficiente o hiposecretor Síndrome de Sjögren: primario o asociado a enfermedades sistémicas Ojo seco no Sjögren <i>Deficiencia lacrimal intrínseca:</i> ablación lagrimal o alacrimia congénita <i>Ojo seco hiposecretor asociado a la edad</i> <i>Infiltración de la glándula lagrimal:</i> sarcoidosis, linfoma, infección vírica o radiación <i>Obstrucción de la glándula lagrimal en la conjuntivitis cicatricial:</i> Stevens-Johnson, penfigoide, EICH, tracoma <i>Estado hiposecretor</i> (Por fallo de la unidad de función lagrimal) - Bloqueo del reflejo aferente Anestesia tópica Daño en el nervio trigémino: cirugía refractiva o queratitis neurotrófica. - Bloqueo secretor: daño parasimpático o inhibición farmacológica - Bloqueo combinado: disautonomía familiar <i>Otros:</i> síndrome de Meige, diabetes, pseudoexfoliación</p> <p>Ojo seco evaporativo Enfermedades de las glándulas de Meibomio <i>Palpebrales</i> - Disfunción de glándula de Meibomio Primaria: seborrea meibomiana, DGM obstructiva Secundaria a enfermedad local: blefaritis, inflamación, uso de lentes de contacto Secundaria a enfermedad sistémica: rosácea, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, ictiosis, psoriasis Secundaria a exposición química: retinoides, bifenoles y antiandrógenos. - Enfermedad de glándula de Meibomio genética Agénesis meibomiana y distiquiasis Displasia anhidrótica ectodérmica Epidermiolisis bullosa Ictiosis folicular Síndrome de Turner <i>Alteraciones de la apertura palpebral, congruencia y dinámica</i> - Relacionadas con el parpadeo: enfermedad de Parkinson</p> <p>Relacionados con la superficie ocular <i>Enfermedad ocular alérgica</i> <i>Déficit de vitamina A</i> <i>Acortamiento del tiempo de rotura lagrimal</i> <i>Yatrogénico</i></p>
--

EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped; DGM: Disfunción de Glándulas de Meibomio

Estos diferentes subtipos de ojo seco no son excluyentes, sino que habitualmente se observan de forma conjunta.

1.5.2 Clasificación del ojo seco en el DEWS II

En el DEWS II la nueva clasificación tiene como objetivo realizar un diagnóstico diferencial de los subtipos de ojo seco y, además, con otras enfermedades de la superficie ocular, con el propósito de orientar el tratamiento.

Para ello establece diferentes categorías que parten, en primer lugar, de los síntomas del paciente. Se establece si la enfermedad es sintomática o no y después se valora si presenta signos asociados. El ojo seco es, en esta clasificación, aquel que aúna síntomas y signos y que tras la realización de las preguntas triaje no se sospecha otra enfermedad de la superficie ocular. En el caso de que el paciente sea asintomático, pero con signos de enfermedad de superficie ocular, estos signos serían debidos a una “predisposición a ojo seco” o una “disminución de la sensibilidad corneal”. En cambio, si el paciente es sintomático, pero sin signos de enfermedad de la superficie ocular, estos síntomas pueden ser secundarios a un “dolor neuropático” o a un “ojo seco pre-clínico”.

De forma esquemática, y como se puede observar en la Tabla 4 y en la Figura 2, las categorías clave son las siguientes.

Tabla 4. Clasificación del DEWS II

<p>Paciente con síntomas y con signos: Triage negativo: enfermedad del ojo seco Triage positivo: otras enfermedades de la superficie ocular</p> <p>Paciente con síntomas y sin signos: Dolor neuropático Ojo seco pre-clínico</p> <p>Paciente sin síntomas y con signos: Disminución de la sensibilidad corneal Predisposición a ojo seco</p>

1.5.2.1 Enfermedad del ojo seco

En concordancia con la definición del ojo seco por el DEWS II, la clasificación de enfermedad de ojo seco reconoce la necesidad de la presencia concomitante de síntomas y signos para hacer el diagnóstico de ojo seco.

1.5.2.2 Otras enfermedades de la superficie ocular

Diferentes enfermedades de la superficie ocular pueden simular o parecer un ojo seco y, de hecho, en ocasiones se presentan de forma concomitante.⁹⁵ Esta superposición de enfermedades se distingue por medio de las preguntas de triaje, que podemos ver en la Tabla 5, y los hallazgos clínicos, que nos sirven para determinar si es un ojo seco o si estos síntomas y signos son secundarios a otra enfermedad de la superficie ocular.

Tabla 5. Triage

<p>Las preguntas triaje utilizadas para diferenciar ojo seco de otra enfermedad de la superficie ocular son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Qué importancia tienen las molestias oculares? - ¿Presenta sequedad bucal o hinchazón de glándulas salivares? - ¿Cuánto duran los síntomas? ¿Hubo algún evento que los iniciase? - ¿Nota afectada la visión? ¿Nota si mejora con el parpadeo? - ¿Son los síntomas o el enrojecimiento mucho peores en un ojo que en otro? - ¿Le pican los ojos, los nota hinchados o legañosos? - ¿Usa lentes de contacto? - ¿Ha sido diagnosticado de alguna enfermedad general (incluyendo enfermedades respiratorias recientes) o toma alguna medicación?
--

Como sabemos, muchas enfermedades de la superficie ocular pueden ser comórbidas con el ojo seco, por lo que un diagnóstico escalonado y un tratamiento específico son necesarios.¹³¹

1.5.2.3 Síntomas sin signos: dolor neuropático

Encuadrar a un paciente en la categoría de dolor neuropático correspondería al caso en el que el paciente se presenta con un dolor desproporcionado con respecto a los signos clínicos que se observan. Esto sería secundario a una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial.⁷⁸

1.5.2.4 Síntomas sin signos: ojo seco pre-clínico

La presencia de síntomas sin signos también se puede encuadrar en la categoría de ojo seco pre-clínico. Esta categoría se correspondería con un ojo seco en el que el paciente presenta síntomas, que pueden ser episódicos, pero en el que no se objetivan signos de la enfermedad. De todas formas, el correcto conocimiento de este grupo de pacientes aún depende de la realización de estudios a largo plazo donde se observe la historia natural de la enfermedad.⁴²

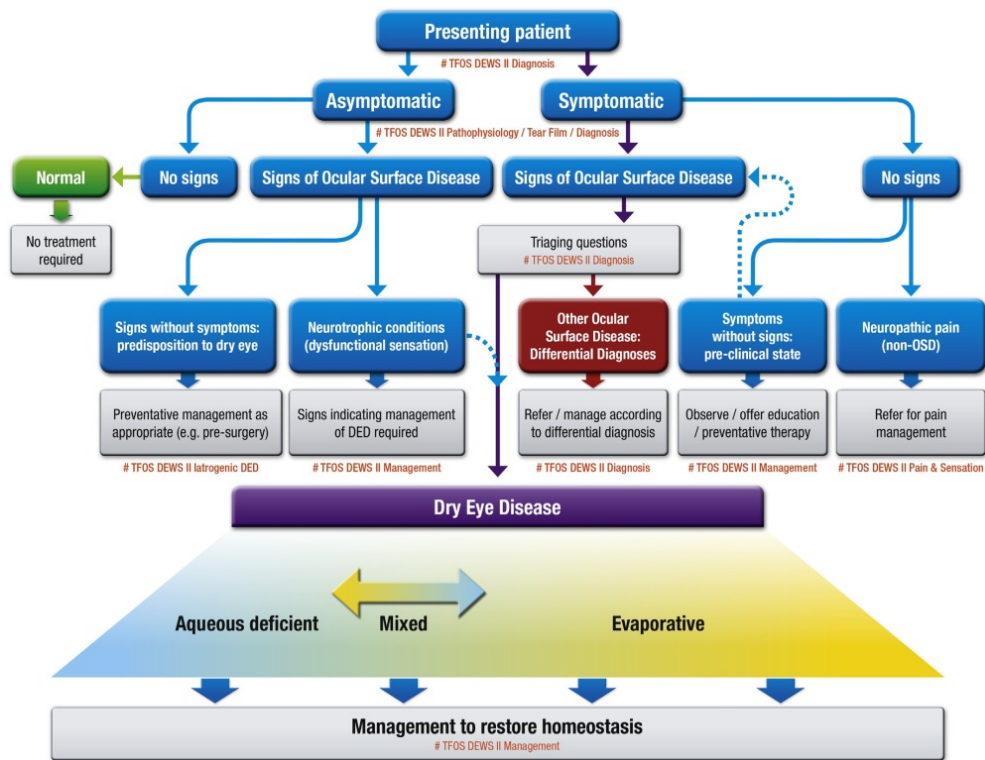


Figura 2. Clasificación del ojo seco según el DEWS II.

De TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-283 (Reproducción Autorizada)

1.5.2.5 Signos sin síntomas: Disminución de la sensibilidad corneal

La presencia de signos de ojo seco sin síntomas se ha observado en pacientes con ojo seco crónico. En estos casos se produce una reducción de la sensibilidad corneal que enmascara las molestias que los signos presentes podrían manifestar. Se debe valorar en estos casos la necesidad de tratamiento, así como, otras posibles causas de esa pérdida de la sensibilidad.¹³²

1.5.2.6 Signos sin síntomas: Predisposición a ojo seco

Esta categoría resulta relevante cuando se va a realizar una intervención que pueda favorecer un ojo seco ya que, en estos casos hay una situación que predispone al desarrollo de este. Por ejemplo, la DGM asintomática presenta una frecuencia en la población del doble que la DGM sintomática,¹³³ y puede favorecer el desarrollo de un ojo seco tras una cirugía de cataratas o cirugía refractiva. En estos casos podría ser útil el tratamiento preventivo en pro de disminuir el riesgo de desarrollar ojo seco.

1.6 DIAGNÓSTICO

La nueva clasificación del ojo seco determina que para el diagnóstico deben existir de forma simultánea signos y síntomas, y haberse descartado otras enfermedades de la superficie ocular.

Además, en el DEWS II encontramos un protocolo según el cual el diagnóstico del ojo seco debe seguir los pasos que observamos en la Figura 3.⁹⁵ Estableciendo que, ante un paciente con síntomas de ojo seco, y realizadas las preguntas triaje para descartar otras enfermedades de la superficie ocular, el ojo seco debe ser diagnosticado si al menos se observa un signo alterado. Si se carece de la tecnología necesaria para realizar todas las pruebas diagnósticas el DEWS II recomienda remitir al paciente, antes de descartar la presencia de ojo seco.

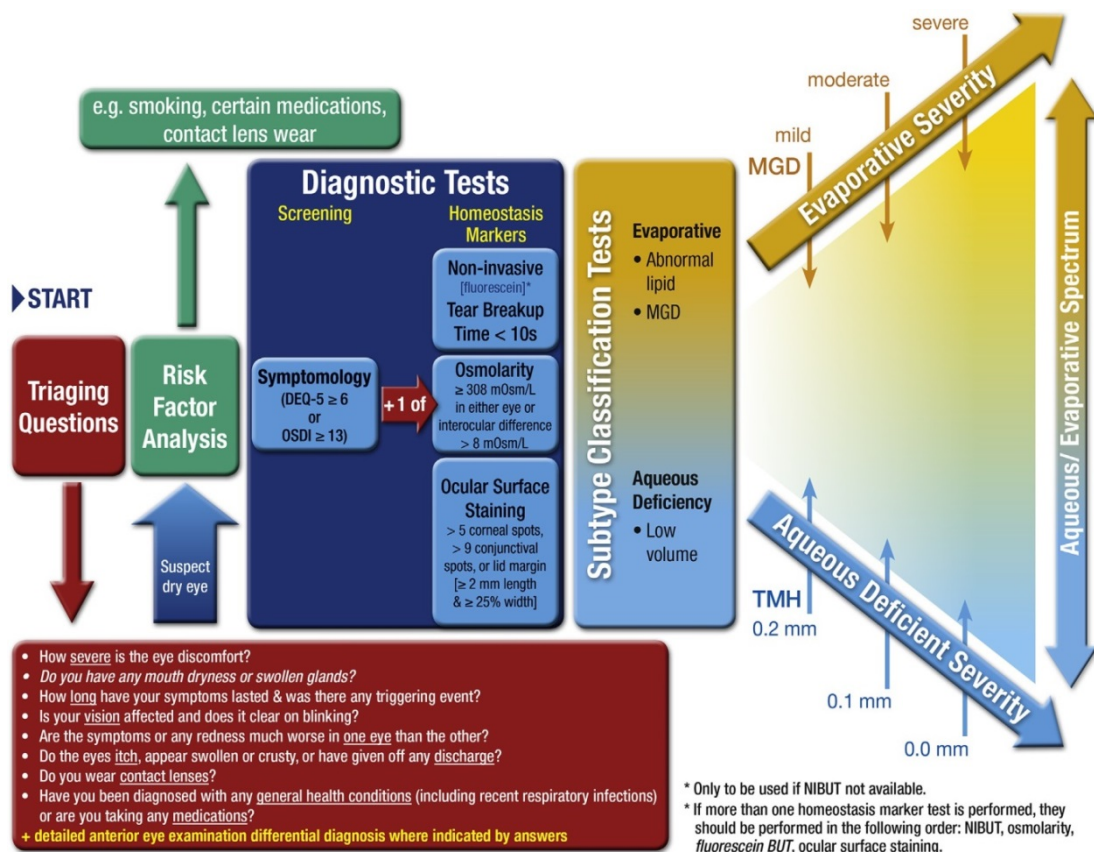


Figura 3. Protocolo diagnóstico en el ojo seco

De TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. *Ocul Surf.* 2017; 15(3):539-574 (Reproducción autorizada)

En referencia a los síntomas, se han utilizado diferentes cuestionarios para su evaluación tanto en la práctica clínica como en investigación. A continuación, se revisan los más conocidos. Con respecto a los signos de ojo seco es importante objetivarlos correctamente mediante protocolos estandarizados y reproducibles.

1.6.1 Anamnesis: cuestionarios de ojo seco

La anamnesis, es ese momento en el que por medio de preguntas se recopila la información necesaria para el correcto diagnóstico y tratamiento del paciente. En el ojo seco es importante para conocer como son los síntomas y su intensidad. Se debe investigar en qué momento del día aparecen y qué factores los exacerban, así como si un ojo está más afectado o si además se notan alteraciones visuales. Además, se debe indagar sobre los antecedentes oculares, tratamientos previos e historial médico.

El ojo seco produce síntomas que se pueden agrupar en diferentes categorías, como son los relacionados con la irritación ocular o las alteraciones visuales. De todas formas, se debe tener en cuenta que la presencia o intensidad de los síntomas no se correlaciona directamente con la presencia de signos.¹³⁴ Estos síntomas, que se recogen en los cuestionarios de la enfermedad, pueden ser referidos a la propia sequedad, como la sensación de sequedad o la sensación de cuerpo extraño, pueden referirse a la afectación de la visión por el ojo seco, como la visión borrosa o la visión que mejora con el parpadeo, o referirse al lagrimeo o más bien la sensación de lagrimeo, pues nota el ojo lleno de agua pero no le caen las lágrimas.

Existen multitud de cuestionarios diferentes que se pueden usar para recopilar la información sobre los síntomas del paciente. Muchos de ellos están validados y han demostrado mayor reproducibilidad que las pruebas para medir los signos. Estos cuestionarios se realizan habitualmente por el propio paciente, o en todo caso con ayuda de un familiar o el investigador si el paciente no reúne la capacidad necesaria. Habitualmente los cuestionarios utilizados en estudios epidemiológicos son más sencillos que los empleados en ensayos clínicos, debido a la complejidad que entraña el mayor número de participantes. La importancia de los cuestionarios radica en que permiten objetivar, de alguna forma, los síntomas subjetivos que presenta el paciente. De esta manera se convierten los síntomas en algo medible.

El Ocular Surface Disease Index (OSDI) es el cuestionario más extendido para su uso en ensayos clínicos. En él se mide la frecuencia de los síntomas, desencadenantes y alteraciones de la calidad de vida relacionadas con la visión. Contiene 6 preguntas relacionadas con la alteración visual o con la función visual. El Dry Eye Questionnaire-5 (DEQ-5) es más corto y tiene una demostrada capacidad de discriminación.¹³⁵ Este cuestionario consta de 4 preguntas relacionadas con la alteración visual, incluyendo la diferencia entra la mañana y la noche y cuanto le preocupa al paciente la fluctuación visual. Así se valora cómo los síntomas empeoran a lo largo del día.¹³⁶ En el DEWS II se recomienda el uso de estos dos cuestionarios para el diagnóstico de los síntomas del ojo seco. En este taller se consideró que un paciente presenta síntomas de ojo seco si presenta un OSDI igual o mayor de 13 o un DEQ-5 igual o mayor de 6.

Los primeros cuestionarios desarrollados se centraban en el despistaje y diagnóstico del ojo seco, por medio de cuestionarios sencillos, de rápida cumplimentación y con pocas preguntas, como eran el de Schein et al.²³ donde se pregunta por la presencia de: sensación de arenas, ardor, sequedad, enrojecimiento, legañas y secreciones pegajosas en los párpados; el

de McCarty et al.²⁴ que analiza la severidad de los síntomas: malestar, sequedad, sensación de arenas, picor, lagrimeo y fotofobia; o el cuestionario de Schaumberg et al.²⁶ que incluía solamente tres preguntas: existencia o no de diagnóstico previo de ojo seco, frecuencia de la sensación de sequedad y frecuencia de la sensación de ojos irritados.

Los cuestionarios más actuales se utilizan para realizar un seguimiento de los pacientes y una evaluación sobre la función visual y la calidad de vida como el OSDI,¹³⁷ el National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI/VFQ-25), con 25 preguntas, frente a las 51 del original, sobre la frecuencia y severidad de los síntomas, y sus efectos en distintas actividades de la vida cotidiana,¹³⁸ entre las que se encuentran la visión general, visión a distancia, visión periférica, conducir, visión cercana, visión de los colores y dolor ocular; y el Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL), específico de ojo seco que, indaga sobre el grado de satisfacción del paciente en función de sus requerimientos funcionales.¹³⁹ Este último contiene 57 preguntas, referidas a las dos últimas semanas, divididas en tres módulos independientes (actividades cotidianas, grado de satisfacción con el tratamiento prescrito y cuantía de la morbilidad sintomática), entre las que se incluyen la preocupación del paciente por la visión borrosa o por la sensibilidad a la luz, al deslumbramiento o al viento.

Debido al aumento progresivo del uso de pantallas de visualización y su influencia en el ojo seco, se han desarrollado nuevos cuestionarios validados que inciden en este problema, como el Computer-Vision Symptom Scale (CVSS17).¹⁴⁰ Este cuestionario explora 15 síntomas diferentes relacionados con el uso de ordenadores, como la fotofobia o el parpadeo frecuente.

1.6.2 Exploración y pruebas complementarias

El estudio de los signos, al igual que los síntomas, se ha desarrollado de forma importante en los últimos años. De tal forma que, desde los procedimientos clásicos de exploración para determinar la presencia de signos de ojo seco, como son las tinciones o el test de Schirmer, a la actualidad, se han desarrollado una batería de pruebas complementarias que permiten evaluar el tiempo de rotura de la película lagrimal de forma no invasiva, la osmolaridad de la lágrima o la presencia en su composición de marcadores inflamatorios.

Según el DEWS II, la primera exploración que se debe realizar es la evaluación de la estabilidad de la película lagrimal por medio de la exploración del tiempo de rotura de la película lagrimal, preferiblemente de forma no invasiva (si se tiene que hacer con fluoresceína se recomienda realizar previamente el estudio de osmolaridad). Tras la evaluación de la película lagrimal se realiza la medición de la osmolaridad, considerando positivo una medición mayor o igual a 308 mOsm/L. Por último, se debe explorar la tinción de la superficie ocular por medio de la tinción con verde lisamina, en la que se considera positiva la presencia de más de 9 puntos conjuntivales, y la tinción con fluoresceína, en la que se considera positiva la presencia de más de 5 puntos corneales. Además, el estudio de las glándulas de Meibomio y del volumen lagrimal nos permitirá clasificar el ojo seco según su tipo y gravedad.

1.6.2.1 Tiempo de rotura de la película lagrimal

El tiempo de rotura de la película lagrimal (TBUT) es el intervalo de tiempo que va desde un parpadeo completo hasta la aparición de la primera rotura en la película lagrimal.¹⁴¹ Un TBUT muy acortado se considera patológico y podemos encontrarlo en el ojo seco y en la DGM.¹⁴²

El TBUT con fluoresceína se realiza tras instilar fluoresceína, con una micropipeta o humedeciendo tiras de fluoresceína,¹⁴³ lo que mejora la visibilidad de la película lagrimal bajo iluminación con luz azul cobalto, pidiéndole al sujeto que parpadee y observando la aparición de la rotura en la lágrima. Se ha descrito que la estabilidad de la película lagrimal se puede ver alterada por la propia fluoresceína, así como por cambios en la concentración o en la cantidad de la fluoresceína instilada.¹⁴⁴

A pesar de su uso habitual en la clínica diaria¹⁴⁵ el TBUT con fluoresceína tiene una alta variabilidad y es poco reproducible.¹⁴⁶ El valor de referencia patológico es de menos de 10s,¹⁴⁷ o menos de 5s cuando se utilizan cantidades de fluoresceína más pequeñas y controladas.¹⁴⁸ Se ha observado una sensibilidad y especificidad del 72,2% y del 61,6%, respectivamente, en pacientes con síndrome de Sjögren,¹⁴⁹ pero se ha observado, a su vez, que los pacientes con ojo seco moderado a grave presentan mayor variabilidad.¹⁵⁰

Buscando una menor variabilidad en el estudio de la estabilidad de la película lagrimal se han desarrollado diferentes sistemas para medir el tiempo de rotura de la película lagrimal de forma no invasiva (NiBUT). Muchas de estas técnicas se basan en la observación del reflejo especular de una iluminación en rejilla sobre la película lagrimal¹⁵¹ o en la observación del reflejo de un disco de Plácido.¹⁵² También se ha desarrollado tanto software específico, como tecnología específica para medir el NiBUT como puede ser con el Keratograph o por medio de la interferometría con sistemas como el TearScience® LipiView® que permite medir el espesor de la capa lipídica.¹⁵³

La medición del NiBUT aún precisa una mayor estandarización y algunos estudios indican que la medida es de media 3,7s más larga que el TBUT con fluoresceína.¹⁵⁴ De todas formas, se ha observado que cuando la inestabilidad es mayor, con menores valores de TBUT, estas diferencias se acortan.¹⁵⁵

1.6.2.2 Medición del volumen lagrimal

El volumen de la lágrima se encuentra principalmente afectado en el ojo seco acuodeficiente. Esta medida, particularmente el test de Schirmer, sigue siendo fundamental en la valoración de los pacientes con síndrome de Sjögren.

1.6.2.2.1 Test de Schirmer

El test de Schirmer se realiza introduciendo una tira de papel de filtro, milimetrada y estandarizada, doblada en la unión de los dos tercios internos y el tercio externo del párpado

inferior. El resultado es la medición de la longitud de la parte humedecida hasta el dobladillo después de cinco minutos.¹⁵⁶ El test de Schirmer sin anestesia tópica es un test estandarizado, y nos da una estimación del volumen lagrimal reflejo, aunque algunos autores han descrito que test de Schirmer con anestesia o estimulación nasal es más objetivo y repetible en la detección del ojo seco.¹⁵⁷

El nivel de corte defendido por Pflugfelder et al.¹⁵⁸ y anteriormente por Van Bijsterveld¹⁵⁹ a partir del cual el test se considera positivo fue establecido en igual o menor que 5mm, pero se han propuesto otros valores de corte, como 10 mm en 5 min.¹⁶⁰ Se ha descrito una sensibilidad del 77% y el 85%; y una especificidad del 70% y el 83%; para un punto de corte de 5mm y 10 mm, respectivamente.^{149,159}

1.6.2.2.2 Test del Hilo Rojo

El test del hilo rojo se realiza con una tira de algodón impregnada de rojo fenol, una tinción sensible al cambio de pH, que se coloca en el párpado de forma similar a la tira de Schirmer y se mantiene durante 15 segundos. A diferencia del test de Schirmer, se considera que hilo rojo al ser de pequeño tamaño disminuye la secreción refleja de la lágrima y mide sólo el volumen de la lágrima.¹⁶¹

En la actualidad los datos sobre la correlación de los resultados del test del hilo rojo y el test de Schirmer son controvertidos. Vashisht et al.¹⁶² encontraron una fuerte correlación y en cambio Masmali A et al.¹⁶³ describieron una correlación débil. Se ha observado que si el punto de corte es de 10 mm la sensibilidad es del 25% y la especificidad del 93%.¹⁶⁴

1.6.2.2.3 Meniscometría

El menisco lagrimal es el volumen de lágrima que se forma entre la córnea y el borde del párpado inferior y funciona como reserva de la película lagrimal. La valoración de este volumen se puede realizar en la lámpara de hendidura, de forma no invasiva. Alturas entre 0,1 y 0,3 mm se consideran normales,¹⁶⁵ aunque su lectura se dificulta en casos en los que el borde libre está alterado, como en la DGM de larga evolución. Esta medida guarda una buena correlación con los resultados de otras pruebas.¹⁶⁶

Se han desarrollado diferentes sistemas de procesamiento de imagen que acoplados a la lámpara de hendidura permiten una evaluación del menisco no dependiente del observador. Estos sistemas, que van desde una aplicación para el iPod hasta la video-meniscometría, mejoran la reproducibilidad de los resultados. De todas formas, el sistema más desarrollado es la meniscometría por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Es un sistema no invasivo con una adquisición de imágenes rápido y simple, pero es necesario desarrollar un software de medición validado que permita un mejor análisis de las imágenes.^{167,168}

1.6.2.3 Composición y osmolaridad lagrimal

Proteínas como la lisozima, la lactoferrina o la inmunoglobulinaE; o lípidos como las lipocalinas, la fosfolipasa A o los ácidos grasos insaturados; así como los mediadores de la inflamación, están siendo estudiados por su posible relación con el ojo seco.^{169,170}

Se ha observado que la osmolaridad lagrimal es el estudio de ojo seco que presenta la mejor correlación con la gravedad del mismo,¹⁷¹ y que de forma aislada es la mejor prueba que se puede hacer para diagnosticar y clasificar el ojo seco.¹²⁴

La osmolaridad normal se encuentra entre $302,2 \pm 8,3$ mOsm/L y habitualmente se incrementa con la gravedad de la enfermedad, pero existe una importante variabilidad individual.^{42,124} Según la osmolaridad se puede clasificar el ojo seco como leve o moderado ($315,0 \pm 11,4$ mOsm/L) y grave ($336,4 \pm 22,3$ mOsm/L). De todas formas, se han propuesto diferentes puntos de corte para el diagnóstico de ojo seco, desde 305 mOsm/L hasta 316 mOsm/L,¹⁷² y se ha observado que cuanto más grave es el ojo seco, mayor es la variabilidad de los resultados.¹⁷³ Con los diferentes puntos de corte se han descrito sensibilidades entre 64% y 91%, especificidades entre 78% y 96% y valores predictivos positivos entre 85% y 98,4%.¹⁷² Está ampliamente aceptado un valor de corte de 316 mOsm/L para diferenciar ojo seco moderado de grave y de 308 mOsm/L para ayudar en el diagnóstico, en la práctica clínica diaria, de un ojo seco leve o moderado.¹²⁴

La medición de la osmolaridad se puede realizar por medio del TearLab®, este sistema es un instrumento portátil que requiere una muestra de lágrima de 50 nl para hacer la medición. Las muestras de lágrima son obtenidas directamente del ojo por una acción capilar pasiva, reduciendo los efectos de la evaporación. El lector del TearLab convierte la información obtenida en un valor cuantitativo, mostrando en una pantalla LCD la medición de la osmolaridad.

1.6.2.4 Exploración del daño de la superficie ocular

A pesar de ser un marcador tardío del ojo seco, el uso de las tinciones vitales se considera la técnica más apropiada para estudiar el daño de la superficie ocular.⁹⁵

1.6.2.4.1 Tinción de la superficie ocular

Los colorantes habituales son la fluoresceína, el rosa de bengala y el verde lisamina. La fluoresceína tiñe las células que tienen alteradas las uniones de membrana o el glicocálix y sirve para observar defectos epiteliales.¹⁷⁴ La tinción, que presenta un color fluorescente amarillo-verdoso, se observa bajo luz azul cobalto. El rosa de bengala tiñe las células que no tienen la protección de la mucina o el glicocálix, están muertas o están degeneradas.¹⁷⁵ El verde lisamina, que es menos tóxico, tiñe de forma parecida al rosa de bengala las células muertas.¹⁷⁶ El uso de una mezcla de fluoresceína con verde lisamina o el uso de ambas de forma secuencial aumenta las posibilidades de observar daño en la superficie ocular.¹⁷⁷

La forma en que se tiñe la superficie ocular puede ayudar al diagnóstico de la causa que está produciendo este daño.¹⁷⁸ La intensidad de la tinción sirve como marcador en el ojo seco grave, pero tiene mala correlación con la gravedad de la enfermedad en el ojo seco leve o moderado.¹⁷¹ Para poder medir y comparar la gravedad de la tinción se han desarrollado múltiples sistemas de gradación, los más conocidos y utilizados son el de Van Bijsterveld,¹⁵⁹ el del National Eye Institute/Industry Workshop,⁵ el esquema de Oxford¹⁷⁹ y el utilizado en el SES 1.²² La ventaja de estos sistemas es que permiten medir la tinción y comparar su evolución en el tiempo.

1.6.2.4.2 Citología de impresión

Esta técnica se realiza mediante la aplicación de un papel de celulosa sobre la superficie ocular, para obtener células de las capas superficiales del epitelio. El análisis de estas células permite evaluar y clasificar la metaplasia escamosa del epitelio.¹⁸⁰ Además, se puede obtener ARN mensajero de estas muestras, técnica mediante la cual se ha observado que la expresión de las mucinas (glicoproteínas transmembranas (MUC)) MUC1, MUC2, MUC4, y MUC5AC, se encontraba disminuida en el epitelio conjuntival de pacientes con ojo seco. Los niveles de expresión de MUC1 presentaron una buena sensibilidad y especificidad como prueba diagnóstica para el ojo seco.¹⁸¹

1.6.2.4.3 Lid Parallel Conjunctival Folds (LIPCOF)

Los LIPCOF son pliegues que se forman en los sectores laterales de la conjuntiva bulbar inferior, paralelos al margen palpebral inferior. Con un origen similar a la conjuntivochalasis, pueden representar una primera etapa de ésta. Se ha observado que los pacientes con un grado elevado de LIPCOF, es decir, más de un pliegue conjuntival fijo, tienen más posibilidades de padecer ojo seco.¹⁸² Los LIPCOF se observan de forma perpendicular a limbo nasal o temporal en la lámpara de hendidura o con OCT.¹⁸³

1.6.2.4.4 Estesiometría

La sensibilidad de la superficie ocular se puede valorar con un hilo de gasa sobre la córnea o conjuntiva. Así se puede descartar una afectación de la sensibilidad de la superficie, de forma grosera, y también puede estudiarse cuadrante por cuadrante.

El estesiómetro de contacto clásico de Cochet-Bonnet es probablemente el más utilizado. La medición con este sistema se realiza al acercar un fino hilo de nylon a la córnea hasta que se observa cómo se dobla. La modificación del grosor o la longitud del hilo sirve para graduar esta sensibilidad.¹⁸⁴ Belmonte et al.¹⁸⁵ han desarrollado un estesiómetro de no contacto que mide la sensibilidad mecánica, química y térmica de la córnea. Esta tecnología permite explorar los diferentes tipos de fibras sensoriales de la córnea, como las fibras sensibles a los cambios mecánicos; las fibras polimodales que responden a estímulos mecánicos, irritantes, temperaturas extremas, y mediadores endógenos de la inflamación; y las fibras sensibles al frío.^{186,187} La ventaja de ser un instrumento de no contacto es que evita el riesgo de producir un daño mecánico en córneas frágiles e insensibles. Además, este estesiómetro ha sido

estudiado en el ojo seco y recientemente se han establecido los niveles de sensibilidad mecánica, química y termal en la córnea central en varones y mujeres sanos de diferentes grupos de edad, que pueden servir como valores de referencia normal para futuros estudios.¹⁸⁸

De todas formas, aunque el estudio de la sensibilidad nos aporta datos importantes en patologías como la queratopatía neurotrófica o las queratitis por herpes, encontramos que tiene una mala correlación con otros estudios para evaluar el ojo seco.¹⁸⁹

1.6.2.4.5 Inflamación de la superficie ocular

Para evaluar la inflamación de la superficie ocular existen diferentes métodos. El más claro y directo es la evaluación de la hiperemia conjuntival, que aunque no es específico de ojo seco, es el signo inflamatorio ocular más frecuente y puede ser evaluado de forma objetiva, además de subjetiva.¹⁹⁰

La medición de MMP, citoquinas y marcadores de inmunidad, como los antígenos mayores de histocompatibilidad, es un campo en desarrollo.^{118,191,192} Su coste y el tiempo que requieren para su utilización hacen que aún no se utilicen en la práctica clínica para medir la inflamación, aunque se ha observado que su medición puede ser útil para predecir el desarrollo de la EICH en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.¹⁹³ De todas formas, el uso de nuevos tratamientos inmunosupresores¹³¹ en el ojo seco hace más necesario una mejor medición de la inflamación.

1.6.2.5 Exploración del párpado: las glándulas de Meibomio

La observación detallada del párpado y borde palpebral es determinante para poder diferenciar el ojo seco de patología como la blefaritis anterior, el ectropión, el entropión, la triquiasis y otros. Estas enfermedades pueden ser la causa de los síntomas o encontrarse de forma asociada al ojo seco.

En la evaluación de los párpados se debe tener en cuenta su conformación, la dinámica del parpadeo, la sensibilidad y el borde libre. La observación de hiperemia del borde libre nos orienta hacia la presencia de inflamación.

La tinción de la conjuntiva del borde libre palpebral con fluoresceína o verde lisamina es característica de la epiteliopatía palpebral en limpiaparabrisas o lid wiper epiteliopathy.¹⁹⁴ En esta patología se produce un aumento de la fricción del párpado con la superficie corneal y es más frecuente en el párpado superior y en sujetos con ojo seco.¹⁹⁵

La meibografía permite la observación de la morfología de las glándulas de Meibomio. Esta morfología se puede observar en lámpara de hendidura de forma básica, pero para un análisis más fino se han desarrollado diferentes sistemas. Arita et al.¹⁹⁶ desarrollaron un sistema de video infrarrojo montado en lámpara de hendidura que proporciona imágenes de calidad de la morfología de las glándulas. Se han propuesto diversas escalas para la evaluación de la meibografía, una de las más empleadas es el meiboscore.⁹⁵

Las glándulas de Meibomio secretan el sebo meibomiano que conforma parte de la capa lipídica de la lágrima. La cantidad, calidad y expresibilidad del sebo meibomiano son un reflejo de la función de la glándula de Meibomio.¹⁹⁷ Esto puede ser evaluado de forma sencilla mediante presión sobre las glándulas de Meibomio a lo largo del párpado.¹⁹⁸ En el párpado sano la secreción de las glándulas de Meibomio es transparente y se expresa con facilidad mientras que en la DGM esta secreción se vuelve viscosa, turbia o de consistencia semisólida (pasta de dientes), o, por el contrario, no es posible su expresión debido a la obstrucción o atrofia de las glándulas.¹⁹⁷

Se ha descrito la medición de la capa lipídica de la lágrima mediante interferometría. La medición con el interferómetro LipiView de esta capa, con un punto de corte de 75 nm, tiene una sensibilidad del 65,8% y especificidad del 63,4% para la detección de la DGM.¹⁵³

En un segundo paso se evalúa la estabilidad de la película lagrimal por medio de la exploración del tiempo de rotura de la película lagrimal, preferiblemente de forma no invasiva (si se tiene que hacer con fluoresceína se recomienda realizar previamente el estudio de osmolaridad). Tras la evaluación de la película lagrimal, se realiza la medición de la osmolaridad, considerando positivo una medición mayor o igual a 308 mOsm/L. Por último, se debe explorar la tinción de la superficie ocular por medio de la tinción con verde lisamina, en la que se considera positiva la presencia de más de 9 puntos conjuntivales, y la tinción con fluoresceína, en la que se considera positiva la presencia de más de 5 puntos corneales. El estudio de las glándulas de Meibomio y del volumen lagrimal nos permitirá clasificar el ojo seco según su tipo y gravedad.

1.7 TRATAMIENTO DEL OJO SECO

El objetivo del tratamiento es recuperar la homeostasis de la superficie ocular, rompiendo el círculo vicioso.¹⁸ El tratamiento del ojo seco debe comenzar con un abordaje de los factores de riesgo modificables, como pueden ser las lentes de contacto o algunas medicaciones tópicas o generales, y una explicación de las medidas preventivas,¹⁹⁹ como evitar corrientes de aire, usar gafas o beber agua a lo largo del día. La disminución del parpadeo, que se puede observar en los usuarios de pantallas de visualización, es un problema en aumento en los últimos años,²⁰⁰ y produce sequedad por exposición y aumento de la evaporación.²⁰¹ Puede ser tratada con dispositivos que inducen el parpadeo,²⁰² realizando descansos o recurriendo al parpadeo forzado, además de adecuando la altura de la pantalla.²⁰³

Dentro de los factores de riesgo modificables se debe tener en cuenta la dieta. En este aspecto resulta relevante presentar una adecuada hidratación corporal, así como, una dieta variada, que cumpla con las necesidades vitamínicas y nutricionales, en la que se ha dado importancia últimamente a la ingesta de ácidos grasos esenciales. Se ha observado, en adultos sanos, que una leve deshidratación con el ejercicio aumenta la osmolaridad lagrimal,²⁰⁴ así como, que individuos con una hidratación deficiente presentan con más frecuencia ojo seco.²⁰⁵ Desde hace años se ha estudiado la influencia de los ácidos grasos esenciales en el ojo seco y concretamente en la DGM. Las observaciones iniciales en las que los suplementos de ácidos grasos omega 3 parecían mejorar la secreción meibomiana, y disminuir la incidencia de ojo seco, abrieron una vía que ha sido ampliamente investigada en los últimos años.¹³¹ De todas formas, un ensayo clínico reciente, multicéntrico y aleatorizado, en el que participaron

pacientes con ojo seco moderado o grave, de los cuales 349 tomaron 3000 mg de ácidos grasos omega 3 de pescado durante 12 meses y 186 sujetos conformaron el grupo control, no se observaron diferencias en los resultados medios del OSDI, la tinción con fluoresceína, el TBUT y el test de Schirmer.¹⁰⁵

El tratamiento del ojo seco, después de haber abordado los factores de riesgo modificables, se puede dividir en tres grupos, interrelacionados, que son el tratamiento de la insuficiencia lagrimal, el tratamiento de los párpados y el tratamiento antiinflamatorio.

1.7.1 Tratamiento de la insuficiencia lagrimal

El tratamiento de la insuficiencia lagrimal se puede realizar de tres formas, aportando lágrimas, mejorando la conservación de las lágrimas o estimulando la producción de lágrimas.

1.7.1.1 Sustitutos de la lágrima

Los sustitutos de la lágrima siguen siendo el tratamiento más empleado en el ojo seco, siendo los más utilizados las lágrimas artificiales. También se emplean sustitutos biológicos, como son los hemoderivados de suero autólogo o los preparados plaquetarios, y el suero de cordón umbilical.

1.7.1.1.1 Lágrimas artificiales

Las lágrimas artificiales presentan una enorme variedad de preparaciones disponibles en el mercado, pero a día de hoy no puede demostrarse la ventaja de ninguna de ellas.²⁰⁶ Esto probablemente esté en relación con el hecho de que no se haya encontrado hasta el momento un auténtico sustituto lagrimal, puesto que ni su composición química ni sus efectos fisiológicos se asemejan a los de la lágrima natural.

El conocimiento de la estructura de la lágrima natural, y del ojo seco, ha permitido desarrollar lágrimas artificiales que mejoran específicamente algún aspecto concreto de la enfermedad. Es el caso del desarrollo de los suplementos lipídicos, de los agentes osmoprotectores y de los antioxidantes. La importancia de los suplementos lipídicos radica en la prevención de la evaporación de la lágrima, función principal de los lípidos naturales de la lágrima.²⁰⁷ Aceites minerales y fosfolípidos, se han ido incorporando a las lágrimas artificiales para ayudar a restaurar la capa lipídica.^{208,209} Los agentes osmoprotectores son un grupo de solutos que protegen las células que se encuentran bajo estrés osmótico, disminuyendo la presión osmótica, sin alterar el metabolismo.²¹⁰ Se ha observado que osmoprotectores como la L-carnitina y el eritritol tienen un efecto beneficioso en el ojo seco debido a que protegen las células del epitelio corneal de la cascada de la apoptosis por hiperosmolaridad.^{211,212} En cuanto a los antioxidantes, la observación de la presencia de radicales libres de oxígeno en pacientes con ojo seco²¹³ llevó al estudio de las posibles aplicaciones en su tratamiento. Se encontró que tanto la acetilcisteína tópica como la vitamina A tenían propiedades beneficiosas para el tratamiento del ojo seco. En concreto, se observó

que la vitamina A mejoraba la visión borrosa, el TBUT, el test de Schirmer y la inflamación.²¹⁴

Pero siguen siendo los potenciadores de la viscosidad los componentes principales de las lágrimas artificiales. Entre ellos encontramos fórmulas que incluyen: carbómero, carboximetilcelulosa, dextrano, ácido hialurónico, HP-guar, hidroxipropil metilcelulosa, alcohol polivinílico y polietilenglicol; de forma aislada, en diferentes concentraciones o mezclados. Los potenciadores de la viscosidad actúan a través de múltiples mecanismos: aumentan el grosor de la lágrima, protegen de la desecación, retienen más tiempo la lágrima, mejoran la densidad de las células mucínicas y alivian los síntomas de ojo seco.^{215,216}

No se han observado diferencias entre los diferentes potenciadores, pero en cambio sí se han encontrado diferencias en cuanto a la viscosidad. Las lágrimas con mayor viscosidad permanecen más tiempo en la superficie ocular, pero en cambio producen mayor borrosidad en la visión. Por esto se recomiendan lágrimas más viscosas por la noche y menos viscosas durante el día.

1.7.1.1.2 Hemoderivados

Desde que por primera vez Fox et al.²¹⁷ describieron el uso de suero autólogo en pacientes con queratoconjuntivitis sicca, su utilización ha ido en aumento. De forma que se ha utilizado también en patologías que provocan lesiones en el epitelio corneal.²¹⁸ El suero autólogo se obtiene de la sangre del propio paciente y se puede utilizar a diferentes concentraciones, es además el hemoderivado que se utiliza con mayor frecuencia como sustituto lagrimal. Su mecanismo de acción se basa en su acción lubricante, pero lo que lo hace especialmente interesante para el tratamiento de alteraciones de la superficie ocular es su mayor concentración en vitaminas A y E, factores de crecimiento (Epidermal Growth Factor [EGF], Transforming Growth Factor [TGF- β], Fibroblast Growth Factor [FGF], Hepatocyte Growth Factor [HGF]), albúmina y fibronectina, nutrientes que promueven el trofismo celular del epitelio corneal interviniendo en su regeneración, favoreciendo, por lo tanto, su crecimiento y viabilidad.^{219,220} Se ha observado que el suero autólogo mejora los síntomas de ojo seco en el 60% de los pacientes de un estudio, en tan sólo 10 días, y como este efecto era mantenido en el tiempo.²²¹

Se ha descrito que el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), un preparado que se obtiene a partir de la sangre del paciente y del que se depuran los leucocitos para evitar su actividad proinflamatoria, posee la capacidad de estimular y acelerar la regeneración tisular al estimular la proliferación y migración de queratocitos y fibroblastos conjuntivales, además reduce e inhibe la diferenciación a miofibroblastos inducida por TGF- β 1. Como aplicación clínica se ha descrito que puede ser una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de los síntomas y los signos de ojo seco, ojo seco evaporativo y en el ojo seco pos-LASIK.²²²⁻²²⁴

1.7.1.2 Conservación de la lágrima

Una mayor conservación de la lágrima se puede obtener con la oclusión del punto lagrimal. Esta oclusión puede ser temporal o definitiva y la indicación principal es cualquier

condición que se beneficie de una mayor disponibilidad de la lágrima, como pueden ser el ojo seco acuodeficiente,²²⁵ el ojo seco relacionado con la cirugía refractiva²²⁶ o la epitelopatía tóxica.²²⁷ El uso de la oclusión del punto en presencia de inflamación es controvertido.²²⁸

1.7.1.3 Estimulación de la lágrima

Para la estimulación de la producción lagrimal existen en el arsenal terapéutico frente al ojo seco los secretagogos tópicos, los orales y la estimulación nasal. Desgraciadamente en España no existe ningún preparado comercial que funcione como secretagogo tópico, como es el Diquafosol tetrasodium (Diquas®; Santen, Osaka, Japón). El Diquafosol es un agonista del receptor P2Y2 purinérgico que estimula la producción de agua y mucina en las células mucínicas y las células epiteliales de la conjuntiva, mejorando la estabilidad de la película lagrimal.²²⁹ En cambio, sí está disponible un preparado comercial de Pilocarpina oral (Salagen®) para el tratamiento del ojo seco en el síndrome de Sjögren. Actúa por medio de la activación de los receptores muscarínicos de las glándulas exocrinas, aumentando la secreción de la lágrima.

El reflejo nasolagrimal aumenta la secreción lagrimal tras una estimulación de la mucosa nasal,²³⁰ también se ha observado que la anestesia de la mucosa nasal reduce la producción basal de lágrima en un 34%.²³¹ Utilizando este fenómeno se ha desarrollado, recientemente, un neuroestimulador nasal que por medio de impulsos eléctricos activa el nervio etmoidal anterior estimulando de forma inmediata la producción natural de lágrima.²³⁰

1.7.2 Tratamiento de la patología palpebral asociada

El párpado, como parte integrante de la superficie ocular, y principalmente el borde libre del párpado, es con frecuencia el causante subyacente del ojo seco, siendo clave en el ojo seco evaporativo.

Anomalías palpebrales como el ectropión, la laxitud o el lagofthalmos producen un ojo seco cuyo mecanismo principal es la evaporación de la lágrima secundaria a la excesiva exposición. El único tratamiento en estos casos será quirúrgico.^{232,233}

La inflamación del borde del párpado puede ser anterior si afecta a la base de las pestañas, o posterior si afecta a las glándulas de Meibomio. En el tratamiento de la blefaritis ocupa un lugar principal la correcta higiene palpebral. Una limpieza correcta del borde palpebral anterior por medio de gasas con champú infantil o toallitas limpiadoras, ampliamente comercializadas, es lo más utilizado.^{131,234} En ocasiones, la blefaritis anterior está causado por una sobrecolonización bacteriana o por infestación por *Demodex folliculorum*. en estos casos puede ser necesario el uso de antibióticos tópicos²³⁵ o aceite del árbol de té,²³⁶ respectivamente.

En la DGM se ha observado una clara mejoría con la utilización de lágrimas artificiales con lípidos,^{208,209} pero el tratamiento principal sigue siendo la higiene mediante el calor local con compresas y la expresión de la grasa meibomiana. El problema de este tratamiento es el bajo cumplimiento.²³⁷ Esto ha favorecido el desarrollo en los últimos años de dispositivos que

buscan facilitar este tratamiento. Existen diferentes dispositivos disponibles en el mercado, que se utilizan para generar calor en el párpado, como son el Blephasteam (Thea Pharmaceuticals, Newcastle under Lyme, UK),²³⁸ un dispositivo en forma de gafas que se carga de forma eléctrica y genera calor; MGDRx Eyebag (The EyeBag Company, West Yorkshire, UK),²³⁹ una bolsa reutilizable que contiene semillas de lino y que se calienta 30s en el microondas; o el EyeGiene (Eyedetec Medical, Danville, CA, USA) que son bolsas desechables que producen calor tras activarse por medio de la presión y sus resultados son similares a los dos anteriores.^{240,241} También se han desarrollado dispositivos que realizan el tratamiento físico de expresión de la grasa meibomiana, como puede ser el Lipiflow (TearScience, Morrisville, NC, USA), el tratamiento con luz pulsada y el sondaje intraductal. La eficacia de estos dispositivos es controvertida.²⁴²⁻²⁴⁴

1.7.3 Tratamiento antiinflamatorio

La inflamación se puede controlar con tratamientos inmunomoduladores tópicos como los corticoides, la ciclosporina o el tacrolimus, y los antagonistas del antígeno asociado a la función de los linfocitos-1(LFA-1) como el lifitegrast Xiidra™ (lifitegrast 5% ophthalmic solution Shire, Lexington, MA, USA); o mediante una modulación inflamatoria con antibióticos tópicos y sistémicos.

El tratamiento con antibióticos orales, como las tetraciclinas, se ha descrito desde hace tiempo para el control de la DGM y la rosácea, actualmente también la Azitromicina ha demostrado potencial para tratar esta patología. Las tetraciclinas, dentro de este grupo las más usadas son la Minociclina y la Doxiciclina, son antibióticos de amplio espectro que inhiben la síntesis de proteínas. Se ha descrito que disminuyen la actividad inflamatoria al disminuir la actividad de la colagenasa y la fosfolipasa A2, y la producción de IL-1 y TNF- α .^{245,246} Se ha observado que las tetraciclinas disminuyen los síntomas y la hiperemia asociada con la rosácea ocular,²⁴⁷ de hecho, la Doxiciclina a una dosis de 40 mg está aprobada para el tratamiento de rosácea durante 16 semanas. La Azitromicina puede ser una buena alternativa a las tetraciclinas para el tratamiento de la DGM por rosácea,²⁴⁸ se considera que sus propiedades antiinflamatorias pueden ayudar en el control de la flora bacteriana y la inflamación palpebral.²⁴⁹ La dosis adecuada para el tratamiento con azitromicina aún no está clara, pero se ha propuesto un tratamiento en 3 ciclos de 500 mg al día durante tres días con 7 días de intervalo.²⁵⁰ Este mismo tratamiento en ciclos se ha propuesto con la azitromicina tópica al 1%.²⁵¹ En dos estudios comparativos con azitromicina y doxiciclina, se observó mejoría de los síntomas en ambos, pero la azitromicina pareció más eficaz en el tratamiento de los signos.²⁴⁸

De todas formas, una revisión reciente en la que se evaluaba la función de los antibióticos orales en el tratamiento del ojo seco relacionado con la DGM concluyó que la evidencia para recomendar el uso de antibióticos orales en la DGM es escasa.²⁵²

Los corticoides suprimen la inflamación actuando en la cascada del ácido araquidónico, en el principio de la cascada, por lo que su efecto antiinflamatorio es máximo y de amplio espectro. En el ojo seco se ha observado que disminuyen la actividad enzimática de la MMP9 y de distintas colagenasas,²⁵³ además preservan las uniones estrechas del epitelio y disminuyen la descamación celular.²⁵⁴ Estas propiedades los convierten en fármacos con

aplicabilidad clínica en el ojo seco, como ponen de manifiesto diversos estudios en los que se demuestra la mayor capacidad de estos compuestos, frente a tratamientos convencionales, para reducir tanto los síntomas como los signos de la enfermedad.²⁵⁵ Su uso clínico, sin embargo, se ve limitado como consecuencia de sus potenciales efectos secundarios cuando se administran de forma prolongada, con la catarata y el glaucoma como máximos exponentes.

La acción de la ciclosporina A y el tacrolimus en el ojo seco es similar. Ambos presentan un efecto inmunomodulador a través de la inhibición de la activación de los linfocitos T y la producción de citoquinas inflamatorias. Este efecto lo consiguen mediante la inhibición de la calcineurina que es la responsable de la activación de la transcripción de la interleuquina 2. Estos fármacos no presentan los efectos secundarios propios de los corticoides, de ahí su gran ventaja. El tratamiento con ciclosporina ha mostrado una reducción de los marcadores inflamatorios²⁵⁶ y de la osmolaridad.¹⁵⁰ Además, está aprobado el tratamiento tópico del ojo seco con ciclosporina por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medical Agency (EMA). El tratamiento tópico con tacrolimus al 0,03% dos veces al día mejoró la tinción con fluoresceína o rosa de bengala, el test de Schirmer y el TBUT.²⁵⁷ Otros tratamientos inmunomoduladores con fármacos biológicos están siendo investigados, pero aunque han sido estudiados en modelos animales faltan ensayos clínicos bien diseñados para definir su rol terapéutico.

El lifitegrast o antagonista del LFA-1 actúa también inhibiendo la activación de los linfocitos T, pero en este caso al unirse al LFA-1, receptor de membrana necesario para la activación del linfocito, al simular el ligando de la Molécula de Adhesión Intercelular 1 (ICAM-1) con el LFA-1. Evita así a su vez la migración del linfocito. Se ha observado con este tratamiento una disminución de la tinción corneal y de los síntomas de ojo seco.^{258,259}

2 JUSTIFICACIÓN

El ojo seco es una enfermedad compleja y multifactorial. Se caracteriza por unos síntomas inespecíficos, como son la sensación de cuerpo extraño y el lagrimeo, y se asocia a unos signos sobre la superficie ocular, como el daño epitelial o la inestabilidad de la lágrima entre otros. Esta enfermedad afecta considerablemente a la calidad de vida y,^{46,260,261} además, presenta una creciente importancia debido a que su prevalencia aumenta a consecuencia del progresivo envejecimiento de la población y a los cambios de hábitos relacionados con las nuevas tecnologías, aspectos que provocan un incremento continuado de su impacto económico.⁴² En un estudio de coste-utilidad, los pacientes situaron el impacto sobre la calidad de vida del ojo seco en grado moderado, por encima de patologías como la psoriasis o la ceguera monocular, y el grave, en el mismo plano que el de la angina de pecho inestable o la insuficiencia renal tratada con diálisis.²⁶²

Entre los años 2005 y 2006 se desarrolló el SES 1.²¹ En ese trabajo se investigó la prevalencia y factores asociados del ojo seco y otras enfermedades oculares en la población adulta del área sanitaria de O Salnés. La selección aleatoria y estratificada por edad de los sujetos del estudio confirió a la muestra valor representativo con respecto a la población general. Este estudio generó más de media docena de artículos publicados en revistas especializadas del primer y segundo cuartil. Destacamos su alusión en protocolos como el del ojo seco de la Academia Americana de Oftalmología (Dry Eye Syndrome. Preferred Practice Pattern. American Academy of Ophthalmology. 2013) y su citación, según la base de datos SCOPUS, en más de 200 publicaciones indexadas. La repercusión de estas investigaciones llevó, asimismo, a la participación de nuestro grupo en el último taller internacional sobre el ojo seco (Tear film and ocular Surface Society Dry Eye Workshop II-TFOS-DEWS II).

El SES 1 aportó información epidemiológica que ayuda a entender el impacto del ojo seco en esta área sanitaria. Estos datos y los proporcionados por otros estudios de prevalencia también ayudaron a comprender la enfermedad con mayor profundidad. Sin embargo, aún no sabemos cómo evoluciona el ojo seco a lo largo del tiempo ni cómo influyen en su desarrollo los distintos factores que parecen estar asociados. La información aportada por otras investigaciones en este sentido es escasa, puesto que son muy pocos los estudios longitudinales realizados sobre esta patología. La necesidad de dar respuesta a estos interrogantes fue determinante a la hora de decidir continuar investigando la población estudiada en el SES 1. A esta segunda fase del estudio, realizada con idéntica metodología, la hemos denominado Salnés Eye Study 2 (SES 2).

Solamente conocemos dos estudios de incidencia de base poblacional: el Beaver Dam Eye Study (BDES) y el Singapore Malay Eye Study (SiMES).³³⁻³⁵ Ambos proporcionan datos sobre incidencia y factores de riesgo del ojo seco sintomático.^{33,34} Sin embargo, la valoración de los síntomas, sin tener en cuenta los signos, limita la interpretación de los resultados ya que, los síntomas y los signos se comportan a menudo de manera diferente en esta enfermedad.²¹ Existen otros estudios sobre incidencia del ojo seco basados en los registros de

sistemas de salud, como los que se han realizado desde el Medicare o el sistema de salud de Taiwan,^{36,37} que se basan en el análisis retrospectivo de la categorización de la enfermedad en la práctica clínica.

El SES 2 es una continuación del SES 1, llevado a cabo, once años después, sobre la misma muestra representativa de la población del área sanitaria de O Salnés. En esta segunda fase, además de la exploración realizada en el SES 1, se realizaron dos nuevos cuestionarios, el primero con el objetivo de determinar la resiliencia de los sujetos estudiados, y el segundo para determinar el perfil psicosomático de los sujetos con ojo seco. En el SES 2 se emplean los mismos criterios diagnósticos que en el SES 1 por lo que se tiene en cuenta la presencia concomitante de síntomas y signos para determinar la presencia de ojo seco, como ha sido recomendado por el DEWS II.⁹⁵

Los síntomas de ojo seco no se asocian a los signos ni guardan relación con la gravedad en muchas ocasiones. Esta falta de asociación entre síntomas y signos ha sido ampliamente recogida en diferentes estudios y observado por nuestro grupo en el SES 1.²¹ Esta diferente percepción de los síntomas entre los distintos individuos se ha atribuido a la heterogeneidad de la enfermedad y a trastornos sensoriales. Pero también puede estar influenciado por trastornos afectivos, enfermedades psicosomáticas o la capacidad que pueda tener un individuo de afrontar problemas en su vida. La presencia de síntomas en ausencia de signos se ha observado en pacientes con trastornos cutáneos, neurológicos y digestivos,^{79,263} en los que no se ha podido detectar un mecanismo etiopatogénico o disfunción objetivables, pero en los que sí se han encontrado rasgos de personalidad comunes. Estas enfermedades se denominan actualmente enfermedades psicosomáticas, por las múltiples evidencias que señalan el origen psicológico de los síntomas. Sorprendentemente, a pesar de la alta prevalencia del ojo seco, de su repercusión sobre la calidad de vida y, sobre todo, de sus similitudes clínicas, en algunos casos, con estas patologías, el número de estudios que han analizado el posible componente psicosomático de esta enfermedad es escaso.⁴² Por ello nos parece importante en esta fase del estudio investigar la asociación del ojo seco con estas enfermedades.

El mayor conocimiento del ojo seco en los últimos años, principalmente a partir del primer DEWS y el DEWS II, ha supuesto en la práctica clínica un considerable aumento de casos cuyo diagnóstico, en muchas ocasiones de difícil reconocimiento, era catalogado en el pasado bajo muy diversas patologías. Este incremento de la carga asistencial, a su vez, ha traído consigo implicaciones económicas importantes como consecuencia de la necesidad de dedicar recursos a atender y manejar a los pacientes, y a sufragar los gastos indirectos derivados, entre otros, del absentismo laboral y de la disminución del rendimiento en el trabajo.²⁶⁴

Creemos que este estudio sobre el ojo seco, once años después, completa la investigación iniciada en el SES 1, permitiéndonos obtener nueva información que nos debería permitir conocer la incidencia y los factores de riesgo del ojo seco, así como su historia natural y su relación con factores psicológicos. Estos datos nos darán una idea del impacto de esta enfermedad en nuestra población y de la magnitud de su importancia sanitaria.

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En el SES 1 encontramos una prevalencia del ojo seco del 11,0% y un comportamiento de la enfermedad que parecía depender del efecto de distintos factores. Creemos que el desarrollo del ojo seco va en aumento en nuestra área por el envejecimiento creciente y por otras causas, entre las que destacarían las relaciones con los cambios en los hábitos de la población. Además, opinamos que este desarrollo viene determinado por la influencia de diferentes factores de riesgo y factores protectores que pueden afectar de diversas formas la aparición de los signos y síntomas de la enfermedad.

Por otra parte, consideramos que la discrepancia observada con frecuencia entre signos y síntomas del ojo seco puede explicarse en cierta medida por la concurrencia de patologías como la depresión, la ansiedad o incluso el perfil psicossomático del paciente.

Basándonos en los supuestos expuestos, hemos establecido los siguientes objetivos:

- 1- Conocer la incidencia del ojo seco en la población adulta del área sanitaria de O Salnés.
- 2- Estudiar la existencia de factores de riesgo en el desarrollo de síntomas y signos del ojo seco.
- 3- Establecer si existe asociación del ojo seco con el perfil psicossomático y enfermedades como la depresión o la ansiedad.

4 POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

El Salnés Eye Study 2 (SES 2) es un estudio de cohortes prospectivo que continúa el trabajo iniciado en el SES 1. Éste fue un estudio transversal de base poblacional llevado a cabo entre los años 2005 y 2006, en el que participaron 654 sujetos seleccionados de forma aleatoria y estratificada por edad, y en el que se investigó la prevalencia del ojo seco y de otras enfermedades oculares, así como los factores asociados. El SES 2 se realiza entre los años 2016 y 2017, es decir, 11 años después, sobre este mismo grupo de sujetos. Este diseño de cohortes prospectivo permite evaluar la aparición de uno o varios efectos, como el desarrollo de ojo seco, en sujetos que en el examen basal estaban libres de enfermedad, y la influencia de diferentes factores.

4.2. POBLACIÓN DE REFERENCIA

4.2.1 Marco geográfico

El área sanitaria de O Salnés (Figuras 4 y 5), correspondiente a la población objeto de este estudio, está situada en el noroeste de la provincia de Pontevedra, en el margen

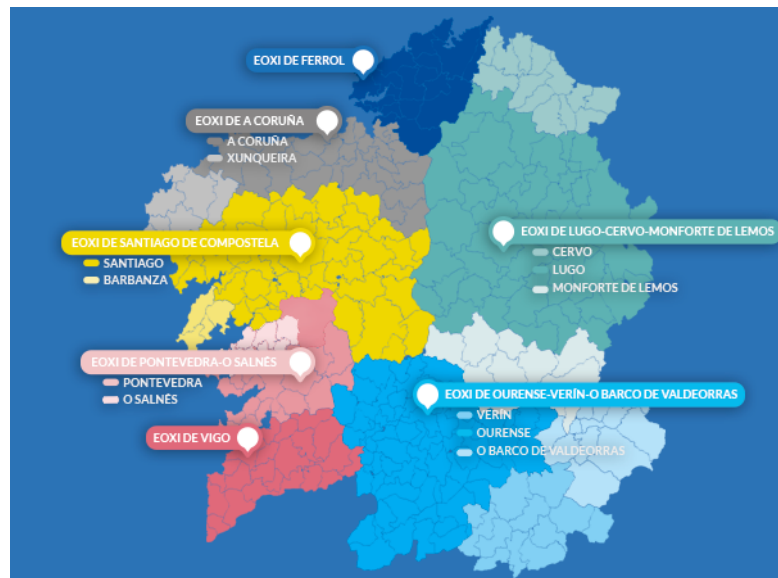


Figura 4. Áreas sanitarias de Galicia
De la Consellería de Sanidade de Galicia

meridional de la ría de Arousa. En la actualidad forma parte del Área de Xestión Integrada Pontevedra e O Salnés. Representa una de las 7 demarcaciones geográficas en las que se estructura territorialmente la sanidad en la Comunidad Autónoma de Galicia según la Ley de salud de Galicia 8/2008, de 10 de julio, (BOE núm. 202 de 21 de agosto).

Abarca una extensión de 169,5 Km² y comprende los municipios de Catoira, Vilagarcía de Arousa, Vilanova de Arousa, Cambados, Ribadumia y A Illa de Arousa, todos ellos pertenecientes a la comarca de O Salnés, salvo Catoira, que forma parte de la comarca de Caldas.



Figura 5. Área sanitaria de O Salnés

La comarca de O Salnés se encuentra entre dos de las principales Rías Baixas, la Ría de Arousa al norte y la Ría de Pontevedra al sur. Entre estas dos rías se forma la península del Salnés cuya orografía está dominada por el valle de O Salnés, depresión tectónica surcada por el río Ulla al que acoge hasta su desembocadura. Rodeando esta llanura se encuentran macizos montañosos de escasa altitud y poco pronunciados que alcanzan la cota máxima, 640 metros, en el monte Xiabre, en el municipio de Vilagarcía de Arousa. En A Illa de Arousa la mayor altitud es de 68 metros. La vegetación está conformada por arbustos, matorrales y pequeños bosques de pinos y eucaliptos con especies arbóreas autóctonas aisladas, esencialmente robles y castaños. La ría, componente paisajístico principal de este entorno natural, está limitada por un litoral con numerosas playas de arena fina y pequeñas ensenadas, y encierra islas e islotes, alguno de los cuales son importantes reservas de fauna, sobre todo de aves, y flora propias del lugar.

El clima en la comarca es atlántico, húmedo (Figura 6), pero con veranos más parecidos al mediterráneo. En invierno la temperatura media ronda los 10 °C y en verano 21,5 °C con máximas en verano de 40 °C y mínimas en invierno de hasta 0° C. Este clima se caracteriza por abundantes lluvias (1300-1600 m³) concentradas en los meses de invierno, y por las suaves temperaturas a lo largo de todo el año. La humedad ambiental es alta, a lo largo del año 2016 el mes más seco fue agosto, con una humedad relativa del 76%, y el más húmedo fue enero, con una humedad relativa del 87%.

La actividad económica, diversificada, muestra un notable dinamismo. La comarca de O Salnés presenta una renta media familiar entre 12500 y 13400 euros por habitante, un poco por debajo de la media de Galicia que se sitúa en 13800 euros/habitante, y bastante por debajo de la media española que está en 15000 euros/habitante (según datos del IGE en 2015). Esto la coloca en la novena posición en renta disponible, con respecto a las comarcas del litoral, cuando es una comarca con el tercer índice turístico más elevado de todo el litoral gallego. Esta situación puede estar relacionada con la presencia de un turismo principalmente estacional, por tanto su generación de riqueza es estival. Si analizamos el número de vehículos comprados para el período 2000/2008 se ha incrementado un 37,2% frente a la media del litoral que ha sido del 28,9%.²⁶⁵

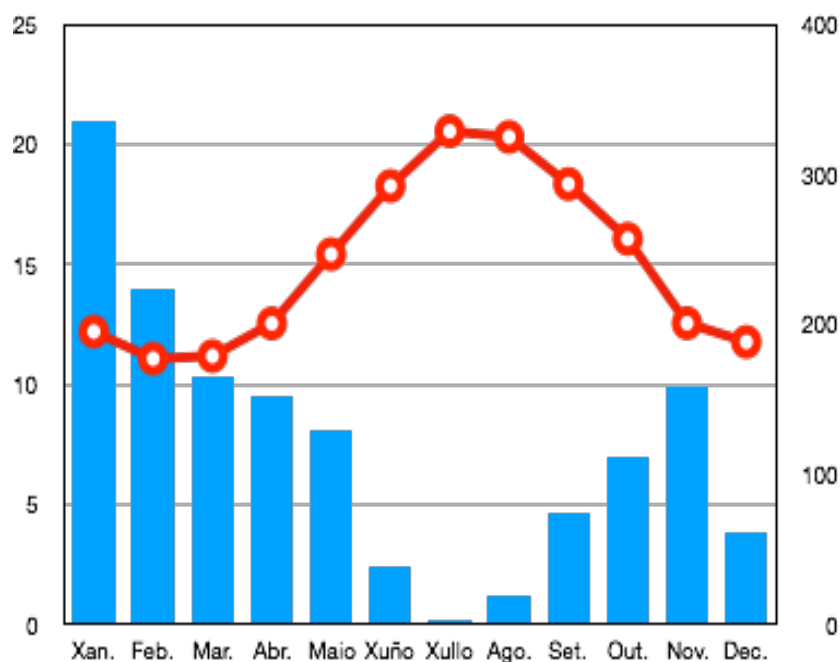


Figura 6. Climograma 2016

Elaboración propia a partir de datos de MeteoGalicia correspondientes a los datos recogidos en la estación meteorológica de Vilagarcía de Arousa en el año 2016.

En círculos rojos las temperaturas en grados centígrados; en columnas azules las precipitaciones en milímetros.

Con respecto a la situación por sectores productivos el sector terciario está representado principalmente en esta área sanitaria por el comercio, la banca, servicios administrativos y el turismo. El turismo es un motor fundamental en esta área puesto que cuenta con grandes atractivos como sus playas, espacios naturales protegidos y villas marineras turísticas como Cambados o Vilagarcía. En el sector secundario, que engloba las actividades que utilizan y transforman las materias primas, destacan la construcción, las fábricas de materiales dedicados a este fin y la industria del mar, protagonizada por las empresas conserveras. El sector primario está integrado por las actividades que aprovechan directamente los recursos naturales. La explotación marítima a través del marisqueo, la pesca y el cultivo de bivalvos en las bateas o viveros flotantes y la producción vinícola, histórica en la comarca y con denominación de origen (Rías Baixas) constituyen los principales exponentes de esta actividad económica.

4.2.2 Análisis demográfico

La población del área de O Salnés, según el padrón municipal de habitantes, era el 1 de enero de 2005 de 72.735 habitantes, el 51% de los cuales estaba representado por las mujeres. En la actualidad la población del área se ha incrementado a 1 de enero de 2017 hasta los 75.126. La densidad demográfica, calculada a partir de estos datos padronales, ascendía desde los 430 habitantes por km² en 2005, hasta los 443 habitantes por km² en la actualidad, siendo superior a las demás áreas sanitarias de Galicia.

En la pirámide por edades y sexo (Figuras 7 y 8), referida a esas mismas fechas, se observa un progresivo envejecimiento de la población, según datos del Instituto Galego de Estatística (IGE). El rango de edad donde se encontraba mayor población en 2005 se situaba de los 20 a los 24 años, en la actualidad se encuentra, 12 años después, entre los 35 y los 44 años. Se observa un marcado envejecimiento de la población, que sin entrar a discutir la importancia de que no se produzca recambio generacional o las implicaciones relativas a la sostenibilidad de la sociedad, tal y como es hoy en día, necesita de una mejor planificación de los recursos para el tratamiento y prevención de las enfermedades y limitaciones propias de la edad. En cuanto al área del Salnés en relación con el resto de Galicia, esta población es relativamente más joven.

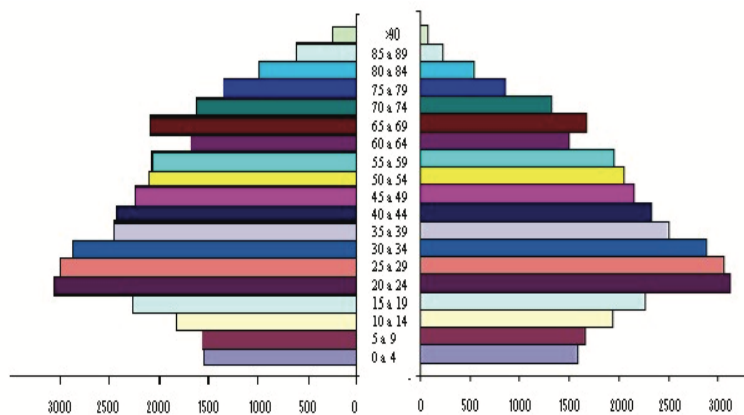


Figura 7. Distribución de la población por edad y sexo en 2005 De Prevalencia del ojo seco en el área sanitaria de O Salnés. Tesis doctoral de Viso Outeiriño E.

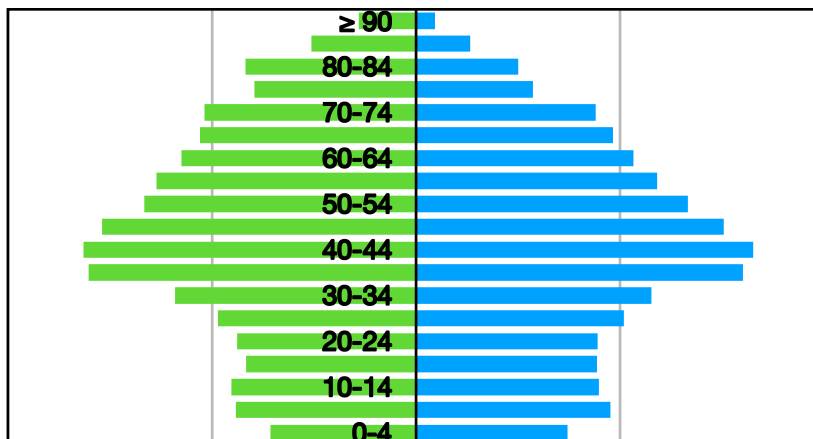


Figura 8. Distribución de la población por edad y sexo en 2017 (Elaboración propia a partir de datos de IGE 2017)

La distribución geográfica de la población sigue siendo desigual, con Vilagarcía como cabecera de la comarca. Entre los dos momentos se observa que la población se ha incrementado levemente en la mayoría de los concellos, excepto en Catoira y Vilanova, donde presenta un ligero retroceso (Figura 9).

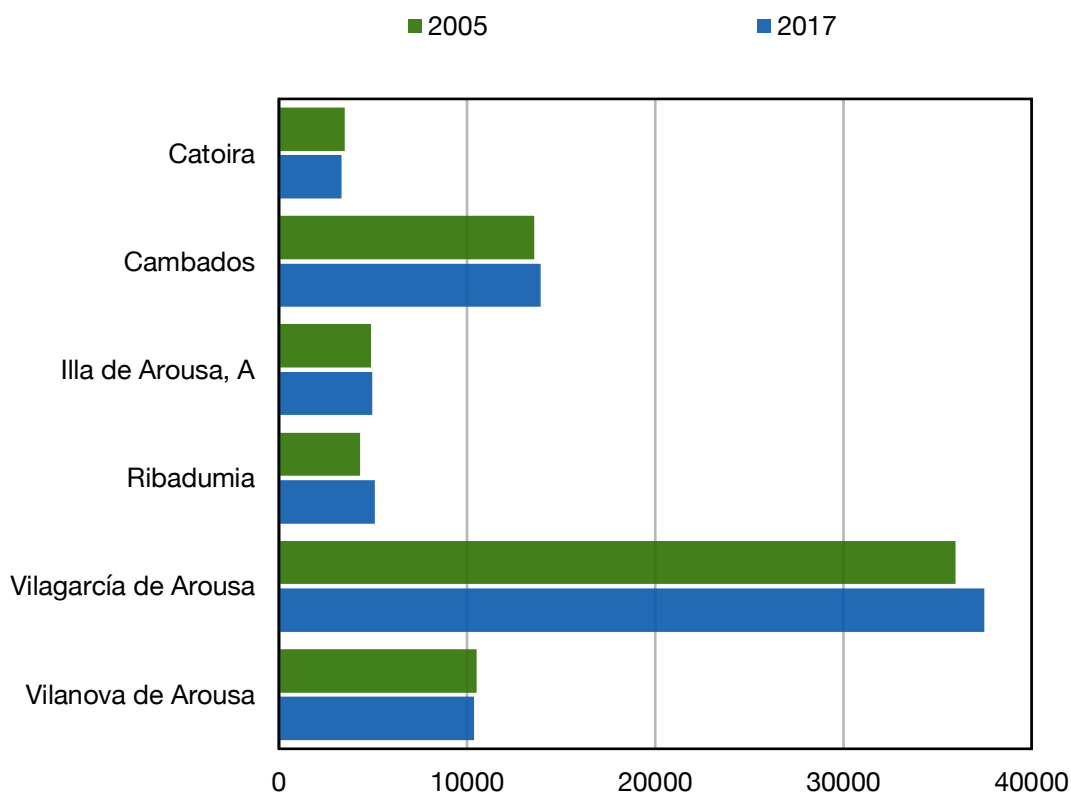


Figura 9. Distribución geográfica de la población en el área sanitaria de O Salnés en 2017. (Elaboración propia a partir de los datos del IGE 2017)

Desde el punto de vista evolutivo, se mantiene la tendencia demográfica, presente ya en 2005, de lento crecimiento poblacional, en clara contraposición con la tendencia general en Galicia de pérdida de población con tasas de crecimiento poblacional negativas. Por lo tanto, mientras que Galicia en los últimos 12 años ha presentado una pérdida de población de casi un 2% y la población de la provincia de Pontevedra se ha mantenido, el área sanitaria de O Salnés ha incrementado su población en un 3,3% (Tabla 6).

Tabla 6. Tasas de crecimiento poblacional

	2005	2017	Tasa de crecimiento
Galicia	2762198	2708339	-1,95 %
Pontevedra	938311	942731	0,47 %
Área do Salnés	72735	75126	3,28 %

En cuanto al nivel de formación y de estudios en el área de O Salnés el grupo mayoritario es el de estudios secundarios (Figura 10). Estos datos, extraídos del IGE han sido analizados según su propia clasificación, excepto que se han agrupado las categorías de analfabetismo y *Primeiro Grao* en Estudios elementales. Las características de estas categorías según el IGE son las siguientes:

- Estudios elementales: se considera una persona analfabeta cuando no sabe leer y escribir en ningún idioma. Se considera una persona que tiene estudios primarios a personas que fueron a la escuela 5 años o más sin completar Educación General Básica (EGB), Educación Secundaria Obligatoria (ESO) o bachillerato elemental.

- *Segundo Grao**: Estudios secundarios. Se considera que una persona tiene estudios de segundo grado cuando terminó ESO, EGB, bachillerato elemental, bachillerato superior, Formación Profesional (FP) de grado medio, oficialía industrial o equivalente, FP de grado superior, maestría industrial o equivalente.

- *Terceiro Grao**: Estudios superiores. Se considera que una persona tiene estudios de tercer grado cuando terminó una diplomatura, arquitectura o ingeniería técnica, tres cursos de una licenciatura, ingeniería o arquitectura, una licenciatura, una ingeniería o un doctorado.

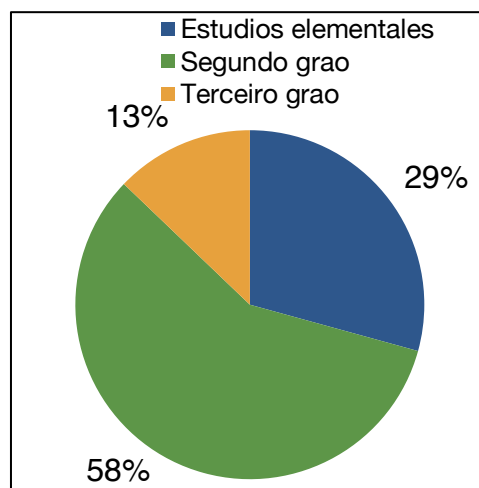


Figura 10. Porcentajes de la población mayor de 16 años por niveles de estudios (IGE 2011)

La distribución por sectores de la población ocupada del área (Figuras 11 y 12), refleja el progresivo aumento de importancia del sector servicios, del que actualmente depende en gran medida la economía del área. Podemos constatar, a su vez, un descenso de la construcción, acorde con la dura crisis que se inició en los años 2007-2008 que afectó de forma muy importante a este sector. También se observa un descenso de la industria, la pesca y la agricultura. De todas formas, los datos más actuales son también de 2011, de los peores años de la crisis, por lo que si se ha producido en la actualidad una recuperación de algún sector estos datos no lo reflejarían.

Como conclusión de este análisis comparativo, entre dos momentos de la población de esta área sanitaria, se puede establecer que el área de O Salnés presenta actualmente una población de aproximadamente 75.000 habitantes distribuida en una superficie de 170 km². Constituye el área sanitaria de mayor densidad demográfica de Galicia, con un comportamiento demográfico positivo en contraposición con la media de Galicia. Esto no evita el progresivo envejecimiento, común a toda la comunidad, pero menos agudo en esta área. Los estudios secundarios son los más frecuentes en esta población. El sector servicios es el más importante, con un crecimiento relevante, en los últimos años, secundario al aumento del turismo. De continuar así, el resto de los sectores representarán en un futuro un papel menos importante en la economía, con los riesgos que conlleva la pérdida de diversidad económica.

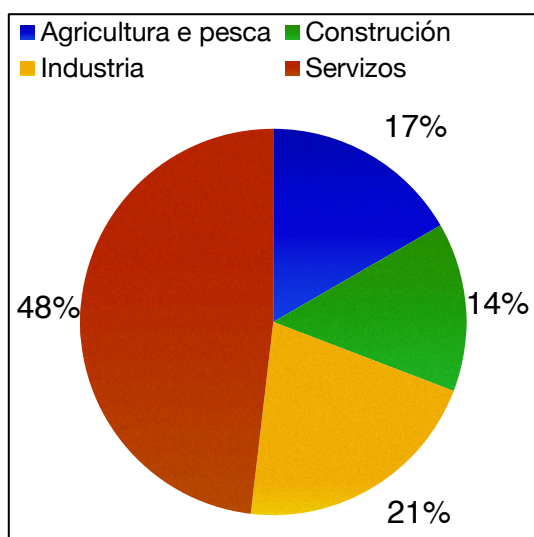


Figura 11. Distribución de la población ocupada por sectores en 2001

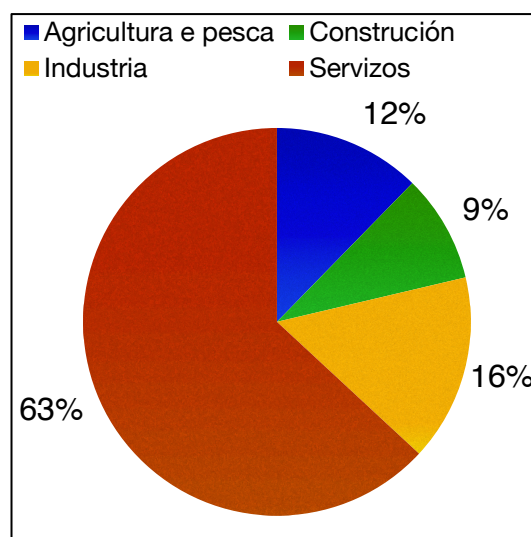


Figura 12. Distribución de la población ocupada por sectores en 2011

4.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

La metodología del SES 1 ha sido publicada previamente.²¹ El SES 1 fue un estudio transversal de base poblacional llevado a cabo entre 2005 y 2006 con el objetivo de medir la prevalencia del ojo seco y otras enfermedades oculares comunes en el área del Salnés. En la Figura 13 se pueden observar los exámenes sucesivos y el seguimiento de la cohorte desde la primera fase en 2005-2006 hasta la fase actual, a lo largo de los años 2016-2017.

En la primera fase se realizó un *muestreo aleatorio estratificado por grupos de edad desde los 40 años* a partir de las listas de tarjeta sanitaria que son actualizadas constantemente, comprenden a más del 95% de la población e incluyen nombre, fecha de nacimiento, dirección y teléfono. Para cada grupo de edad, constituido por décadas, se seleccionó el mismo número de sujetos: 225, a excepción del grupo correspondiente a los mayores de 80 años para el cual se seleccionaron 255 debido a que se trataba de un grupo de mayor amplitud de edad y porque se presuponía una menor tasa de respuesta.

A todos los sujetos seleccionados se les envió una carta en la que se explicaba brevemente en qué consistía el estudio y se les invitaba a participar en él. A fin de confirmar dicha participación y concertar una cita para efectuar las pruebas y exploraciones pertinentes, se intentó contactar telefónicamente con todos ellos, insistiendo un mínimo de cuatro veces y a distintas horas del día en los casos en los que comunicaban o no contestaban.

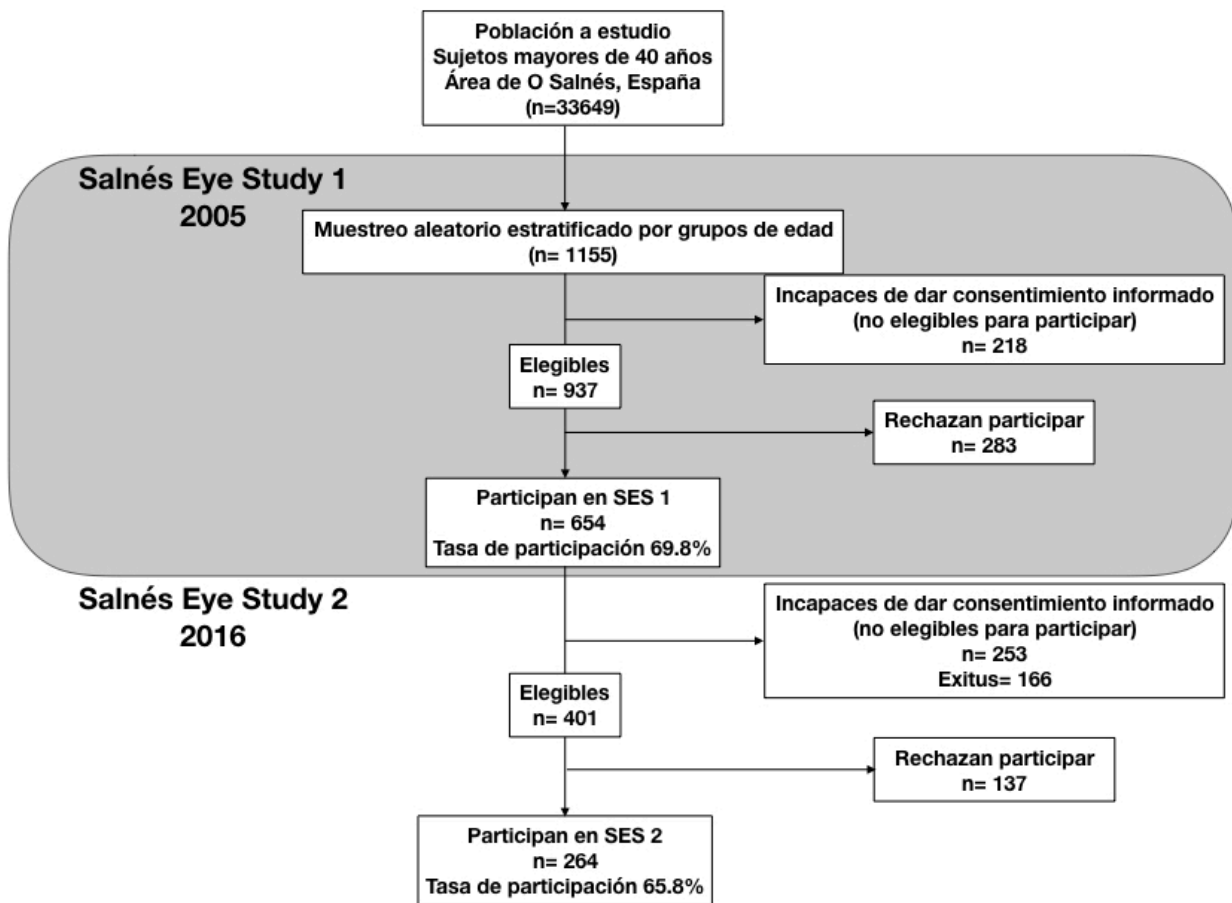


Figura 13. Perfil del estudio

Del total de la muestra, constituida por 1155 sujetos, se excluyeron, al aplicar los criterios de selección (Tabla 7), 76 individuos con deficiencias psíquicas o enfermedades crónicas graves con importantes dificultades para el desplazamiento; 85 sujetos ilocalizables; 36 personas que habían fallecido y 21 que residían fuera del área en el momento del estudio. De los 937 restantes, un total de 654 sujetos, todos españoles caucásicos, aceptaron participar en el estudio, por lo que la tasa de participación fue de 69,8%.

Tabla 7. Criterios de selección SES 1

<p>Criterios de inclusión: Sujetos mayores de 40 años elegidos aleatoriamente Residencia en el área geográfica de O Salnés</p> <p>Criterios de exclusión: Residencia fuera del área en el momento del estudio Incapacidad física o psíquica para participar en el estudio Patología ocular aguda</p>

Once años después se realiza el SES 2. En esta segunda fase 654 individuos serían los potenciales participantes, pues habían completado el estudio basal. En esta ocasión 253 (38,7%) sujetos resultaron excluidos, como se puede observar en la Figura 14, debido a que no pudieron ser localizados o habían emigrado (n= 49), habían desarrollado una enfermedad limitante severa (n= 38) o habían fallecido (n= 166).

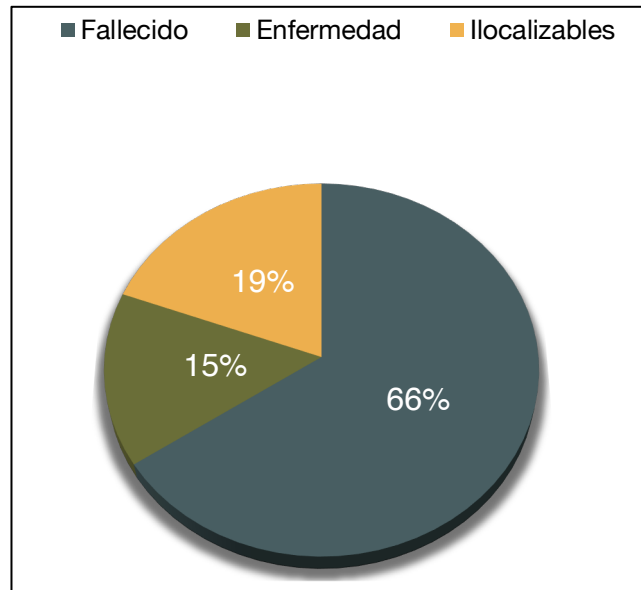


Figura 14. Pacientes no elegibles en SES 2.

De los 401 sujetos elegibles en esta segunda fase, aceptaron participar 264 sujetos, siendo la tasa de participación del 65,8%. Los individuos con los que se contactó y fueron citados, pero no acudieron a la cita, fueron citados al menos cuatro veces. En la cuarta ocasión que no acudieron a la cita, fueron considerados no participantes.

4.4 VARIABLES ANALIZADAS

4.4.1 Datos demográficos

- *Edad* (en años)
- *Sexo* (varón, mujer).
- *Nivel de estudios*

Se registró el nivel de estudios máximo completado por el sujeto, para lo cual se establecieron cuatro categorías:

Sin estudios
Estudios primarios (enseñanza general básica)
Estudios secundarios (bachillerato, formación profesional o similar)
Estudios universitarios

Con el objeto de simplificar y aumentar el tamaño de muestra de los grupos para el análisis, los participantes sin estudios o con estudios primarios fueron agrupados en la categoría “estudios elementales”.

4.4.2 Uso de lentes de contacto

Se registró el tipo de lentes de contacto, el número de horas diarias de porte y la antigüedad de uso, en años.

4.4.3 Uso de ordenadores

Con respecto a la fase anterior del estudio, hace 11 años, los hábitos de trabajo frente a pantallas han cambiado por lo que se ha tenido en cuenta en el estudio actual esta circunstancia cuando la permanencia ante la pantalla del ordenador, o la pantalla de una tablet, superaba las 10 horas semanales.

4.4.4 Hábitos higiénico-dietéticos

Los datos sobre consumo de tabaco e ingesta de bebidas alcohólicas fueron recogidos siguiendo la misma sistemática que el SES 1,²¹ pero se simplificaron las categorías para su clasificación como siguen:

- Consumo de tabaco

Se contemplaron dos categorías:

Fumador
No fumador

Para ser considerado fumador el individuo tenía que haber consumido una o más unidades tabáquicas (cigarrillos, pipa o puros) al día, de forma habitual, durante el último mes.

- Ingesta de bebidas alcohólicas

El consumo étílico se midió en gramos de etanol consumidos al día, teniendo en cuenta que un vaso de vino, una copita de licor y una jarra mediana de cerveza, unidades similares, equivalen a 10 g de etanol cada una. Clasificamos a los participantes en:

No bebedor o bebedor ocasional
Bebedor habitual

Se consideró bebedor habitual cuando el consumo era de 4 unidades o más a la semana.

4.4.5 Menopausia

Se registró la edad a la que se había producido y si estaba o había estado a tratamiento con THS.

4.4.6 Antecedentes patológicos personales

Se recogieron diferentes enfermedades oculares y generales, así como los tratamientos habituales.

- Enfermedades oculares

Se realizó una anamnesis completa sobre cualquier enfermedad ocular que pudiesen padecer los sujetos de estudio y, en todos los casos, se verificaron los diagnósticos previos y la afectación unilateral o bilateral de las patologías e intervenciones que a continuación se detallan.

Glaucoma, causticación, penfigoide ocular, herpes ocular, cirugía refractiva, cirugía de la catarata, cirugía del glaucoma, cirugía menor de la conjuntiva o los párpados.

- Enfermedades generales

Se preguntó a los sujetos si habían sido diagnosticados de alguna patología general, especialmente las indicadas en el siguiente listado:

Alergias

Enfermedad dermatológica: dermatitis seborreica, rosácea, atopia, síndrome de Steven Johnson

Diabetes (con antigüedad del diagnóstico)

Hipertensión

Cardiopatía

Enfermedad Pulmonar: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS)

Enfermedades Neurológicas: enfermedad de Parkinson y parálisis del VII par

Enfermedades autoinmunes:

Enfermedades del tejido conectivo: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo.

Enfermedad tiroidea: tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves Basedow

Vasculitis: poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener o Churg Strauss

Otras: cirrosis biliar primaria, neumonitis intersticial linfocítica, púrpura trombótica trombocitopénica, hipergammaglobulinemia o Raynaud

- Consumo de fármacos

Se recogieron los tratamientos farmacológicos, oculares y de otra índole, de uso habitual y prolongado. Con particular interés en los siguientes grupos de fármacos: ansiolíticos o antidepresivos, antihistamínicos y antihipertensivos, clasificando estos en los diferentes grupos como son: diuréticos, beta-bloqueantes, I-ECAs y antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II).

4.4.7 Cuestionarios de ojo seco

Para evaluar la sintomatología de la enfermedad se realizaron los siguientes cuestionarios.

4.4.7.1 OSDI

El OSDI (Tabla 8), desarrollado por el “Outcomes Research Group” en Allergan Inc. (Irvine, CA), es un cuestionario de 12 preguntas diseñado para evaluar los síntomas y su influencia sobre las actividades relacionadas con la visión durante la última semana.¹³⁷

Tabla 8. Cuestionario OSDI

<p>La presencia de síntomas durante la semana anterior se puntúa en una escala del 0 al 4, donde 0 indica en ningún momento; 1, en algún momento; 2, la mitad del tiempo; 3, la mayor parte del tiempo; y 4, todo el tiempo. La puntuación total del OSDI se calcula mediante la siguiente fórmula:</p> $\text{OSDI} = \frac{\text{sumadelpuntaciones} \times 100}{\text{totaldepreguntasrespondidas} \times 4}$ <p>¿Ha experimentado alguna de las siguientes alteraciones durante la última semana?</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sensibilidad a la luz2. Sensación de arenilla en los ojos3. Dolor de ojos4. Visión borrosa5. Mala visión <p>¿Ha tenido problemas en los ojos que le han limitado o impedido realizar alguna de las siguientes acciones durante la última semana?</p> <ol style="list-style-type: none">6. Leer7. Conducir de noche8. Trabajar con un ordenador o utilizar un cajero automático9. Ver la televisión <p>¿Ha sentido incomodidad en los ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana?</p> <ol style="list-style-type: none">10. Viento11. Lugares con baja humedad (Muy secos)12. Zonas con aire acondicionado
--

4.4.7.2 Cuestionario de Schein et al.²³

Este cuestionario incluye 6 preguntas, referidas a la última semana, con 5 posibles respuestas (Tabla 9).

Tabla 9. Cuestionario de Schein

<p>1. ¿Tiene sensación de arenas en los ojos? 2. ¿Tiene sensación de sequedad en los ojos? 3. ¿Tiene sensación de ardor en los ojos? 4. ¿Se le enrojecen los ojos? 5. ¿Se le forman costras en las pestañas? 6. ¿Se le pegan los párpados?</p> <p>Para cada pregunta los sujetos de estudio debían elegir una de las siguientes respuestas:</p> <p>1) Nunca 2) Raramente (al menos una vez cada 3-4 meses) 3) Algunas veces (al menos una vez cada 2-4 semanas) 4) Con frecuencia (al menos una vez a la semana) 5) Todo el tiempo</p> <p>Se consideró sintomático al sujeto que presentara al menos uno de los seis síntomas de forma frecuente o todo el tiempo.</p>

Para verificar la idoneidad de este cuestionario la comprensión de las preguntas fue sometida a valoración en una población aleatorizada, con resultados positivos.

4.4.8 Otros cuestionarios

4.4.8.1 Patient Health Questionnaire (PHQ 15)²⁶⁶

Este cuestionario incluye 15 síntomas por aparatos y mide su gravedad. Es un cuestionario validado, tanto en su versión original en inglés como en la traducida al castellano, sencillo y rápido de cumplimentar. No es necesario ningún entrenamiento específico para su correcta implementación.

Este cuestionario consta de 15 apartados y abarca un intervalo de tiempo que incluye las cuatro semanas previas al momento de la entrevista. Cada síntoma tiene tres posibles respuestas a las que se asigna un valor numérico: no preocupado (0), un poco preocupado (1) y muy preocupado (2). El cuestionario completo se puede ver en la siguiente tabla (Tabla 10). De esta manera, con la suma total de la puntuación se obtiene la siguiente correlación con el nivel de psicopatización: mínimo de 0-4, bajo de 5-9, medio de 10-14 y alto de 15-30.

Tabla 10. Cuestionario PHQ 15

Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuanto le HAN PREOCUPADO cada uno de los siguientes problemas?

- 1.- Dolor de estómago.
- 2.- Dolor de espalda.
- 3.- Dolor en los brazos, piernas o articulaciones.
- 4.- Dolores menstruales u otros problemas con el período (solo para mujeres)
- 5.- Dolores de cabeza.
- 6.- Dolor en el pecho.
- 7.- Vértigos.
- 8.- Síncopes o desvanecimientos.
- 9.- Palpitaciones o taquicardias.
- 10.- Sensación de falta de aire.
- 11.- Dolor o problemas durante las relaciones sexuales.
- 12.- Estreñimiento, movimientos intestinales o diarrea.
- 13.- Náuseas, gases o indigestión.
- 14.- Sentirse cansado o con poca energía.
- 15.- Tener dificultades para dormir.

4.4.8.2 Cuestionario Connor-Davidson²⁶⁷ de resiliencia

Para evaluar esta capacidad de sobreponerse a la adversidad de los participantes se utilizó el cuestionario Connor-Davidson de 10 ítems (CD-10) validado en castellano.²⁶⁷ La respuesta de los sujetos a cada ítem evaluado se puntúa en una escala del 0 al 4, donde 0 indica nunca; 1, rara vez; 2, a veces; 3, a menudo; y 4, casi siempre. Las capacidades evaluadas en el cuestionario fueron las que se pueden ver en la Tabla 11.

Tabla 11. Cuestionario de resiliencia CD-10

- 1.- Soy capaz de adaptarme cuando ocurren cambios
- 2.- Puedo enfrentarme a cualquier cosa
- 3.- Intento ver el lado divertido de las cosas cuando me enfrento con problemas
- 4.- Enfrentarme a las dificultades puede hacerme más fuerte
- 5.- Tengo tendencia a recuperarme pronto tras enfermedades, heridas u otras privaciones
- 6.- Creo que puedo lograr mis objetivos, incluso si hay obstáculos
- 7.- Bajo presión me centro y pienso claramente
- 8.- No me desanimo fácilmente con el fracaso
- 9.- Creo que soy una persona fuerte cuando me enfrento a los retos y dificultades de la vida
- 10.- Soy capaz de manejar sentimientos desagradables y dolorosos como tristeza, temor y enfado

La puntuación del cuestionario se calcula sumando los valores obtenidos en cada uno de los apartados y se clasifica en las siguientes tres categorías:

- Baja resiliencia: Primer cuartil (0-9)
- Resiliencia Moderada: Segundo y Tercer cuartil (10-29)
- Alta resiliencia: Cuarto cuartil (30-40)

4.4.8.3 Cuestionario sobre ansiedad, depresión o enfermedad psicosomática

Para conocer los antecedentes de depresión, ansiedad o enfermedad psicosomática de los participantes se realizaron las siguientes preguntas, donde el sujeto solamente podía responder “Sí” o “No”.

La primera y la segunda pregunta se realizaron para conocer si el sujeto padecía depresión en el momento actual o presentaba un carácter melancólico.

- 1.- ¿Padece depresión o toma tratamiento para la misma?
- 2.- ¿Durante el pasado año ha sentido durante su vida diaria desesperanza o abatimiento durante más de dos semanas contiguas?

La tercera pregunta se realiza para conocer si el sujeto padece ansiedad en el momento actual.

- 3.- ¿Padece ansiedad o toma tratamiento para la misma?

La cuarta y última pregunta de este apartado busca indagar, específicamente, en la posible presencia de enfermedad psicosomática manifiesta en los sujetos estudiados.

- 4.- ¿Padece fibromialgia, síndrome de intestino irritable o síndrome de fatiga crónica?

4.4.9 Pruebas diagnósticas

4.4.9.1 Test de *Schirmer*

El test de Schirmer se realizó siguiendo el siguiente procedimiento: en primer lugar, se instiló una gota de colirio de fluoresceína al 0,5% y oxibuprocaina al 0,4% en el fondo de saco inferior. Esta solución se obtiene añadiendo 0,5 ml de fluoresceína a un envase de 3 ml con 2,5 mg de fluoresceína y 4 mg de oxibuprocaina (Colircusí Fluotest®, Alcon, España).

Tras cinco minutos se colocaron unas tiras de papel de filtro estandarizadas (Schirmer plus®, Gecis, Francia) en la unión del tercio externo con los dos tercios internos del párpado inferior, emplazamiento en el que permanecieron, igualmente, durante cinco minutos.

Una vez cumplido el tiempo señalado, las tiras de papel de filtro se retiraron y se midió la porción humectada (en mm), resultado del test de Schirmer. Durante el intervalo en que la tira permaneció en el párpado se pidió a los participantes que mantuviesen los ojos abiertos parpadeando normalmente, con la mirada dirigida hacia delante y ligeramente hacia arriba. En los casos en los que se observó lagrimeo excesivo, de carácter irritativo, se interrumpió la prueba para repetirla más tarde.

4.4.9.2 Tiempo de rotura de la película lagrimal (TBUT)

Se emplearon tiras impregnadas con 0,6 mg de fluoresceína (Fluo-Plus®, Medical Mix, Spain), que una vez humedecidas con solución salina balanceada y puestas en contacto con la superficie de la conjuntiva palpebral inferior, liberan el colorante en el fondo de saco inferior. Después de que el sujeto, a requerimiento del oftalmólogo, parpadease varias veces, se realizaba la medición -bajo control biomicroscópico y con luz azul cobalto- del tiempo transcurrido desde la apertura de los párpados hasta la detección de las primeras manchas de desecación en la película lagrimal. Finalmente, se procede a registrar la media de tres de estas medidas efectuadas sucesivamente tras la instilación de una única gota de colorante.

4.4.9.3 Tinción con fluoresceína

Se observó la tinción con fluoresceína inmediatamente después de la realización del TBUT, bajo control biomicroscópico, con luz azul cobalto, y se interpretó según el esquema utilizado por McCarty et al. (Tabla 12).²⁴

Tabla 12. Clasificación de la tinción corneal con fluoresceína

Clasificación de la tinción corneal con fluoresceína: (1) Nula o ausente (2) Leve, cuando abarcaba menos de un tercio de la superficie corneal (3) Moderada, si se extendía entre un tercio y la mitad (4) Severa, si ocupaba al menos la mitad de dicha superficie.
--

También se registró el patrón de tinción en casos de epitelopatía punteada superficial, como inferior, interpalpebral, superior o difuso.

4.4.9.4 Tinción con rosa de bengala

Se emplearon tiras impregnadas con 1,5 mg de rosa de bengala (Rose Glo™, HUB Pharmaceuticals, USA), que una vez humedecidas, con solución salina balanceada, y puestas en contacto con la superficie de la conjuntiva palpebral inferior, liberan el colorante. Tras la tinción se realizó una exploración con luz aneritra que facilitaba la visualización de las áreas coloreadas.

Para evaluar los resultados de la tinción se utilizó la puntuación de van Bijsterveld.¹⁵⁹ Esta clasificación considera tres segmentos diferentes en la superficie ocular expuesta: córnea, conjuntiva nasal y conjuntiva temporal, a los que otorga de 0 a 3 puntos según la intensidad de las lesiones. El resultado de la prueba, valor numérico entre 0 y 9, representa la suma de las puntuaciones expuestas por cada uno de los segmentos señalados.

4.4.10 Examen biomicroscópico

Se realizó un examen biomicroscópico de la superficie ocular con una lámpara de hendidura Haag Strait, BQ 900, y se exploraron las siguientes estructuras.

4.4.10.1 Párpados

La exploración palpebral siguió el siguiente protocolo. Se inició con la evaluación de las posibles alteraciones morfológicas o funcionales del párpado, para luego evaluar el borde libre y las pestañas en busca de signos de blefaritis anterior. Posteriormente se analizó el estado de los puntos lagrimales para en último lugar estudiar los signos de DGM.

Las variables recogidas fueron las siguientes:

-Alteraciones morfológicas o funcionales de los párpados: ectropión, entropión, hiperlaxitud, dermatochalasia, proptosis, lagofthalmus, fenómeno de Bell y pérdida de sustancia.

-Signos de blefaritis anterior: collarettes, costras, eccema, aglutinación de las pestañas, hiperemia del borde libre, madarosis y triquiasis.

-Estado de los puntos lagrimales: patentes, epitelizados o evertidos.

-Signos de DGM: fueron cuidadosamente analizados mediante la exploración del borde libre del párpado, los orificios de las glándulas de Meibomio y la secreción meibomiana. Esta secreción fue evaluada, según su calidad y densidad, tras la realización de una presión moderada en la zona central del párpado (donde se encuentran alrededor de 16 orificios glandulares). Se recogió la presencia de secreción seboreica o pastosa, tapones, atrofia o chalazión, y telangiectasias en el borde libre.

4.4.10.2 Conjuntiva

Los signos contemplados en este apartado fueron:

-La presencia de cicatrización subtarsal, simbléfaron, hiperemia, quemosis y depósitos de calcio. También fueron registrados los casos con pterigión o pinguéculas.

-Estudio de los surcos nasolagrimales, evaluando el borramiento específico de cada surco, por lo que así se diferenció entre el borramiento del surco carúnculo-plical, del surco plico-bulbar y el borramiento de ambos surcos.

-Se realizó también la evaluación de la presencia de conjuntivochalasis, determinada por el borramiento del menisco lagrimal, con fluoresceína, secundario a la protrusión conjuntival. La conjuntivochalasis fue descrita como afectación de conjuntiva temporal, central, nasal, combinación de dos o completa.

4.4.10.3 Córnea

Se verificó la presencia de neovascularización, distrofia endotelial, queratopatía en banda, además de epitelopatía punctata superficial (EPS), alteración recogida a través de la prueba de tinción con fluoresceína.

Se realizó una nueva observación en esta segunda fase correspondiente a la evaluación de la presencia o no de áreas de tinción negativa o “Black Spot”. Esta se determinó ante la presencia de tinción negativa de fluoresceína en área habitual y en una córnea, por otro lado, aparentemente normal. Esta tinción negativa fue clasificada también según su localización en paracentral inferior o superior.

4.4.10.4 Otras exploraciones

Se practicó una exploración dirigida de la pseudoexfoliación (PSX), buscando la presencia de depósitos de material pseudoexfoliativo en el iris, borde de la pupila y en la cápsula anterior del cristalino, en condiciones normales y bajo dilatación pupilar.

Se midió la presión intraocular (PIO) mediante tonómetro de aplanación de Goldmann tras instilación de combinación fija de fluoresceína y anestésico tópico (Colircusí Fluotest®, Alcon, España).

Tras dilatación pupilar se revisó el fondo del ojo y se registró la presencia de signos de degeneración macular asociada a la edad como son las drusas duras, las drusas blandas, la presencia de atrofia o de membrana neovascular. Asimismo, en los sujetos diabéticos se buscó durante la exploración la presencia de signos de retinopatía o edema macular clínicamente significativo.

4.4.11 Fotografía facial

Se realizó un retrato fotográfico a través del cual dos dermatólogos, sin conocer los datos demográficos ni los resultados anteriores, ni la evaluación del otro dermatólogo, categorizaron a los sujetos en función del fototipo cutáneo, en las siguientes 5 categorías: fototipo I, piel muy blanca; fototipo II, piel blanca; fototipo III, piel morena clara; fototipo IV, piel morena; y fototipo V, piel morena-negra; y en función de la presencia o no de dermatitis seborreica o rosácea.

4.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los sujetos fueron considerados sintomáticos cuando al menos uno de los síntomas analizados en el cuestionario de Schein et al.²³ (sensación de arenas, sequedad, ardor/quemazón, costras en los párpados, enrojecimiento, ojos pegajosos) se presentaba con frecuencia o todo el tiempo.

Las pruebas clínicas fueron consideradas positivas cuando presentaron los siguientes resultados:

- Test de Schirmer ≤ 5 mm
- Test de rotura de la película lagrimal ≤ 10 segundos
- Tinción con rosa de bengala ≥ 3 puntos
- Tinción con fluoresceína ≥ 1 punto

Se estableció el diagnóstico de ojo seco ante la presencia simultánea de síntomas y al menos un signo de la enfermedad.

Se realizó el diagnóstico de DGM en los sujetos en los que se observaron uno o más de los siguientes signos: secreción ausente, viscosa o pastosa; dos o más telangiectasias en el borde libre; tapones en dos o más orificios de las glándulas de Meibomio. La blefaritis anterior fue diagnosticada cuando se determinó la presencia de uno de los siguientes signos: escamas seborreicas, collarettes en base de pestañas, aglutinación de pestañas o eczema palpebral.

4.6 RECOGIDA DE DATOS

Las pruebas y exploraciones se realizaron en dos sesiones.

4.6.1 Primera sesión

Los sujetos convocados para su primera sesión, en torno a quince, eran reunidos en una sala del Hospital Provincial de Pontevedra, donde se les daban las explicaciones con respecto a las características del estudio y las exploraciones que se pretendían llevar a cabo. Luego se les solicitaba su autorización para la realización de la investigación.

A los sujetos que, tras estas explicaciones, decidían participar, se les entregaban los cuestionarios. Primero se realizaban los relativos a los síntomas de ojo seco, es decir el cuestionario de Schein et al. y el OSDI. Posteriormente, se llevaban a cabo los cuestionarios para evaluar el perfil psicológico, el PHQ 15 y el CD-10. Estos cuestionarios eran realizados directamente por el propio participante, aunque previamente se realizaba una explicación detallada sobre cómo se debían cumplimentar. En ocasiones, cuando se percibía una especial dificultad para la cumplimentación de los mismos, el sujeto era ayudado por alguno de los investigadores con el objetivo de facilitar la comprensión. Tras la realización del cuestionario se llevaba a cabo el test de Schirmer en la misma sala.

4.6.2 Segunda sesión

Se iniciaba la visita con una entrevista personal sobre los datos demográficos y los antecedentes personales.

A continuación, se llevaba a cabo el examen biomicroscópico con la realización de las pruebas en orden de menor a mayor invasibilidad, este examen era realizado en todos los casos por el investigador responsable del estudio, empezando por la medida del menisco lagrimal y la exploración de los párpados y del segmento anterior del globo. A continuación, se realizaban las tinciones con fluoresceína primero, para medir el tiempo de rotura de la película lagrimal, y después con rosa de bengala para evaluar, junto con el primer colorante, el grado de lesión epitelial. Finalmente, como parte integrante de toda exploración oftalmológica, se realizaba una medición de la PIO y se revisaba el fondo de ojo. En último lugar, se realizaba un retrato fotográfico.

Esta segunda sesión se realizaba de forma ciega, es decir, sin información alguna acerca de los resultados obtenidos en las pruebas practicadas en la primera visita: cuestionario y test de Schirmer.

4.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se desarrolló de acuerdo a los principios éticos en investigación en seres humanos de la Declaración de Helsinki y fue previamente autorizado por el Comité de Ética de Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense con fecha 25 de Enero de 2016, teniendo en cuenta los requisitos legales aplicables de la ley 14/2007 sobre investigación biomédica.

El consentimiento, en castellano y en gallego, fue recabado tras explicar al sujeto el objetivo del estudio, las pruebas a las que iba a ser sometido y el carácter voluntario de su participación. Para la realización del retrato fotográfico se solicitó un consentimiento específico.

Al finalizar la exploración se comunicaban los resultados del examen y se entregaba un pequeño informe con los datos más relevantes. Finalmente, el traslado de datos a la base estadística se realizaba de forma codificada para mantener la confidencialidad de los datos de los pacientes.

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La prevalencia fue calculada como el número de individuos enfermos dividido por la población, y se expresa en porcentajes con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

La incidencia acumulada fue calculada como el número de personas que desarrollaron ojo seco durante el período de seguimiento dividido entre el número de sujetos en riesgo al inicio del período, es decir, entre el número de sujetos que no habían sido diagnosticados de ojo seco en el SES 1 y se expresa en porcentajes (IC95%).

La tasa de incidencia anual se obtuvo dividiendo la incidencia acumulada por el número de años del período de seguimiento. Las tasas de incidencia ajustadas por edad fueron estimadas por el método directo.²⁶⁸

Para evaluar si existían diferencias entre grupos, se utilizó la prueba de Chi Cuadrado en caso de variables cualitativas, y la *t* de Student o el análisis de la varianza para la comparación de variables cuantitativas entre grupos.

Los Riesgos Relativos (RR) y sus IC95% de los factores de riesgo se estimaron a partir de coeficientes obtenidos en los modelos de regresión de Poisson y logísticos, tanto en el plano univariado como multivariado.

Se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson para estimar la relación entre los cuestionarios OSDI, PHQ15 y CD-10. Valores de *P* menores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. El análisis estadístico fue realizado con el programa STATA 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS GRUPOS

Se analizaron variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel educativo y hábitos tóxicos), presencia de enfermedades sistémicas relevantes y diagnóstico del ojo seco entre los participantes (N=264), los no participantes (N=137) y los no elegibles (N= 253) para estudiar la homogeneidad de los diferentes grupos (Tabla 13).

Tabla 13. Características basales

Características basales	Participantes (N= 264)	No Participantes (N=137)	No elegibles (N= 253)	
Edad, años	56,8 (55,6-58,1)	58,8 (56,8-60,8)	73,0 (71,2-74,7)	<0,001
Mujeres	177 (67,3)	84 (61,3)	150 (59,1)	0,140
Nivel Educativo				<0,001
Elemental	63 (24,0)	34 (25,8)	137 (54,2)	
Secundario	158 (60,3)	73 (55,3)	87 (34,4)	
Universitario	41 (15,6)	25 (18,9)	29 (11,5)	
Hábitos tóxicos				
Bebedor habitual	144 (55,0)	64 (48,5)	138 (54,5)	0,434
Fumador	45 (17,2)	23 (17,4)	22 (8,7)	0,037
Enfermedad Sistémica				
Hipertensión	81 (30,9)	40 (30,3)	137 (54,2)	<0,001
Diabetes	34 (13,0)	12 (9,1)	49 (19,4)	0,015
Cardiopatía	31 (11,8)	14 (10,6)	72 (28,5)	<0,001
Ojo seco	29 (11,0)	9 (6,7)	37 (14,8)	0,055

Las cifras representan el número de sujetos con los porcentajes entre paréntesis, excepto para la edad que es la media con el intervalo de confianza al 95% entre paréntesis.

Los resultados estadísticamente significativos se presentan en negrita.

No se observaron diferencias entre los participantes y los no participantes. Aunque sí con los no elegibles, que eran de mayor edad, tenían menor nivel educativo y padecían más enfermedades.

5.2 PREVALENCIA

La prevalencia de ojo seco, definido como la presencia de síntomas y al menos un signo, en el SES 2 fue de 28,1% (IC 95% 22,2-33,8). En la Tabla 14 se muestran los resultados de la prevalencia según el criterio diagnóstico empleado. Destaca la alta prevalencia de síntomas (37,3%, IC95% 31,5-43,1) y de TBUT \leq 10 (47,9%, IC95% 41,6-54,3) en esta muestra. De los 264 sujetos que participaron en el SES 2, 28 sólo realizaron el cuestionario, algunos sujetos debido a que no pudieron acudir a la exploración (N= 15) y se les realizó de forma telefónica y otros no acudieron a la segunda visita (N= 13).

Tabla 14. Prevalencia del ojo seco

	Prevalencia	Casos/Población
Ojo seco	28,1 % (22,3-33,8)	66/235
Síntomas	37,3 % (31,5-43,1)	98/263
Schirmer \leq 5	27,8 % (22,2-33,4)	69/248
TBUT \leq 10	47,9 % (41,6-54,3)	113/236
Fluoresceína \geq 1	23,4 % (18,0-28,8)	56/239
Rosa de bengala \geq 3	8,9 % (5,3-12,5)	21/237

Las cifras representan porcentajes, con el intervalo de confianza al 95% entre paréntesis, y número de casos dividido por el total de población (Casos/Población)

5.3 INCIDENCIA

La cohorte incidente para estudio de la aparición del ojo seco estaba compuesta de 209 sujetos “en riesgo”. Esta cohorte se obtiene, partiendo de los 264 participantes en el SES 2, de los sujetos que no habían sido diagnosticados de ojo seco en el estudio basal y que, además, presentan una exploración completa de síntomas y signos. De los 264 participantes, 29 sujetos habían sido diagnosticados de ojo seco en el SES 1. La edad media de los 209 sujetos fue de 67,6 años (10,1) (rango, 51-92). Un total de 145 eran mujeres (69,4%) y 64 eran varones (30,6%).

En la Tabla 15 se pueden observar los diferentes resultados de incidencia según síntomas o signos y se puede comprobar como las cohortes de sujetos “en riesgo” son diferentes para cada criterio empleado, pues están formadas por los sujetos que no presentaban síntomas o signos en el estudio basal.

Tabla 15. Incidencia acumulada y anual del ojo seco, síntomas y signos por edad y sexo

	Ojo seco	Síntomas	Schirmer ≤ 5	TBUT ≤ 10	Fluo	RB
Incidencia	25,4%	31,6%	20,1%	47,9%	21,0%	8,1%
	(19,5-31,3)	(25,4-37,8)	(13,9-26,4)	(39,6-54,3)	(15,6-26,4)	(4,4-11,8)
	2,3%	2,9%	1,8%	4,3%	1,9%	0,7%
	53/209	68/215	32/159	84/179	46/219	17/209
Mujeres	28,2%	36,0%	22,6%	51,3%	19,2%	9,0%
	(20,8-35,6)	(28,0-43,8)	(14,7-30,6)	(42,3-60,2)	(12,8-25,6)	(4,4-13,7)
	2,6%	3,3%	2,0%	4,6%	1,7%	0,8%
	40/142	51/142	24/106	61/119	28/146	13/144
Varones	19,7%	23,6%	15,4%	38,3%	24,7%	6,1%
	(10,1-29,3)	(13,8-33,4)	(5,6-25,2)	(26,0-50,6)	(14,8-34,5)	(0,3-12,0)
	1,8%	2,1%	1,4%	3,5%	2,2%	0,5%
	13/66	17/72	8/52	23/60	18/73	4/65
Grupos de Edad*						
40-49	18,9%	29,0%	8,3%	43,9%	9,3%	4,0%
	(8,3-29,4)	(17,7-40,3)	(-0,7-17,4)	(28,7-59,1)	(1,5-17,0)	(-1,43-9,43)
	1,7%	2,6%	0,7%	4,0%	0,8%	0,4%
	10/53	18/62	3/36	18/41	5/54	2/50
50-59	19,1%	26,1%	24,1%	51,0%	15,6%	6,3%
	(9,8-28,5)	(15,5-36,8)	(12,7-35,5)	(37,3-64,7)	(6,7-24,5)	(0,3-12,4)
	1,7%	2,4%	2,2%	4,6%	1,4%	0,6%
	13/68	17/65	13/54	26/51	10/64	4/63
60-69	36,4%	40,3%	23,7%	46,3%	26,2%	6,8%
	(23,6-49,1)	(27,6-53,1)	(10,2-37,2)	(33,0-59,6)	(15,2-37,3)	(0,4-13,2)
	3,3%	3,7%	2,1%	4,2%	2,4%	0,6%
	20/55	23/57	9/38	25/54	16/61	4/59
≥ 70	30,3%	33,3%	23,3%	45,4%	37,5%	18,9%
	(14,6-46,0)	(16,5-50,2)	(8,2-38,5)	(28,5-62,4)	(22,5-52,5)	(6,3-31,5)
	2,7%	3,0%	2,1%	4,1%	3,4%	1,7%
	10/33	10/30	7/30	15/33	15/40	7/37

Las cifras representan la tasa de incidencia acumulada en 11 años expresada en porcentajes, con el intervalo de confianza al 95% entre paréntesis, las tasas anuales y el número de casos dividido por el total de individuos en riesgo (casos/sujetos en riesgo). * Grupos de edad en el Salnés Eye Study 1
Fluo: tinción con fluoresceína ≥ 1 ; RB: tinción con rosa de bengala ≥ 3

El ojo seco fue diagnosticado en 53 sujetos en riesgo, lo que equivale a una incidencia acumulada a 11 años del 25,4% (IC95% 19,5-31,3). Asumiendo una relación lineal incidencia-tiempo de ojo seco, la incidencia anual fue de 2,3% (IC95% 1,8-2,8). La incidencia de los síntomas fue de 31,6% (IC95% 25,4-37,8), con una incidencia anual de 2,9% (IC95% 2,3-3,4).

No se encuentran diferencias entre la incidencia de ojo seco y la incidencia de síntomas, test de Schirmer alterado y tinción con fluoresceína. En cambio, la incidencia de TBUT ≤ 10 es elevada (47,9%, IC95% 39,6-54,3) y la tinción con rosa de bengala es la más baja (8,1%, IC95% 4,4-11,8). Pero, en general, la incidencia del ojo seco y de síntomas del ojo seco es mayor que la de los signos, excepto para el TBUT.

Encontramos que la edad aumentaba la incidencia de ojo seco y la tinción con fluoresceína ($P=0,041$ y $0,004$, respectivamente), pero no encontramos asociación entre el sexo y la incidencia de ojo seco. Únicamente el sexo femenino mostró una tendencia a aumentar el riesgo de síntomas (RR 1,92, IC95% 0,99-3,73, $P = 0,051$).

En la Tabla 15 se observan los diferentes resultados de la incidencia según edad y sexo. La incidencia de ojo seco y de tinción con fluoresceína se incrementó de forma significativa con la edad. La incidencia de ojo seco, a los 11 años, se incrementó desde un 18,9% (IC95% 8,3-29,4), en el grupo de entre 40 y 49 años, hasta un 30,3% (IC95% 14,6-46,0) en el grupo mayor de 70 años, y la de la tinción con fluoresceína se incrementó del 9,3% (IC95% 1,5-17,0), en sujetos entre 40 y 49 años, al 37,5% (IC95% 22,5-52,5), en sujetos mayores de 70 años. En cuanto al resto de estudios diagnósticos evaluados, aunque no se observó asociación, encontramos un pico de incremento de síntomas de ojo seco en el grupo de entre 60 y 69 años (40,3%, IC95% 27,6-53,1). Además, también se observó un incremento en la incidencia de test de Schirmer alterado y tinción con rosa de bengala con la edad. En cambio, la incidencia de TBUT ≤ 10 s permanece estable.

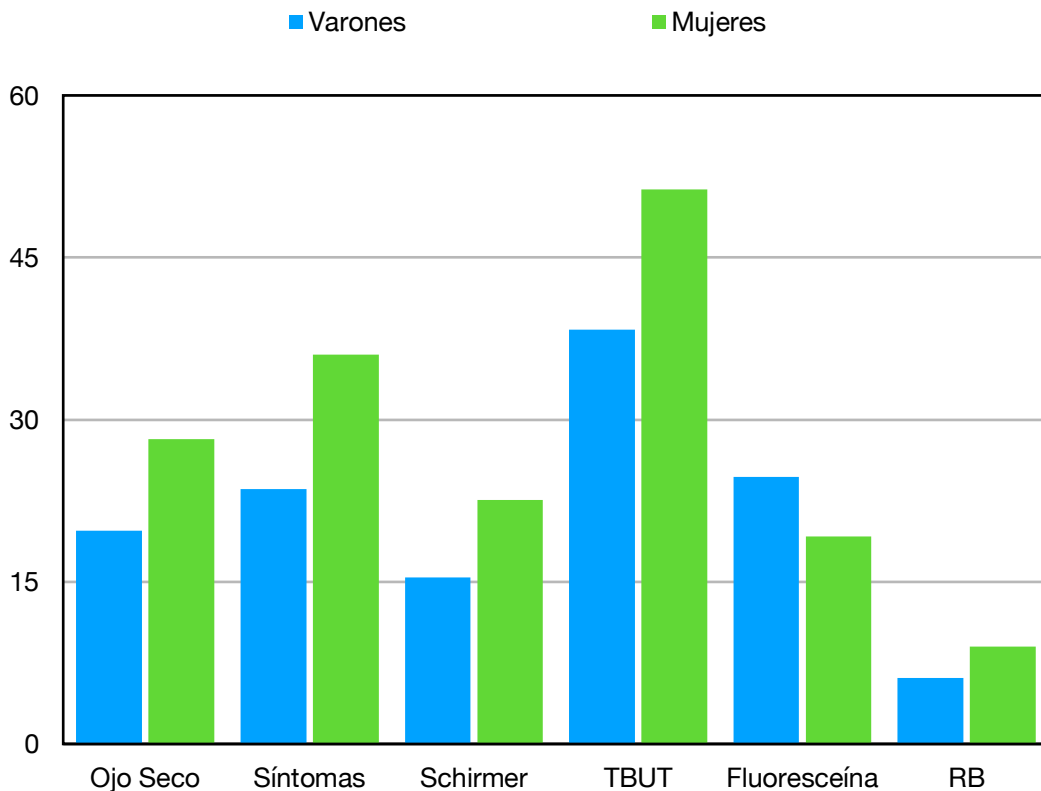


Figura 15. Incidencia según sexo y criterios diagnósticos

TBUT: Tiempo de rotura de la película lagrimal
 RB: Rosa de bengala

Las diferencias de incidencia de ojo seco entre varones y mujeres no fueron estadísticamente significativas. La incidencia de ojo seco en mujeres fue de 28,2% (IC95%

20,8-35,6), y 19,7% (IC95% 10,1-29,3) en varones. Con respecto a los síntomas, las mujeres presentaron un 36,0% (IC95% 28,0-43,8) frente al 23,6% (IC95% 13,8-33,4) de los varones.

Como se puede observar en la Figura 15, en la mayor parte de los estudios diagnósticos realizados la incidencia en mujeres era mayor que en los varones, excepto para la tinción con fluoresceína que fue de 24,7% (IC95% 14,8-34,5) en varones y de 19,2% (IC95% 12,8-25,6) en mujeres.

5.4 FACTORES DE RIESGO

Los diferentes factores de riesgo evaluados se han agrupado bajo las siguientes categorías: sociodemográficos, oculares, sistémicos y uso de fármacos.

5.4.1 Sociodemográficos

La edad incrementó el riesgo de ojo seco y de tinción con fluoresceína (RR 1,03, IC95% 1,00-1,05, $P=0,041$ y 1,04, IC95% 1,01-1,07, $P=0,004$) como se puede observar en la Tabla 16. El sexo no aumentó el riesgo de ojo seco, pero se observó una tendencia estadística de mayor riesgo de síntomas de ojo seco en mujeres (RR 1,92, IC95% 0,99-3,73, $P=0,051$).

Tabla 16. Factores de riesgo sociodemográficos

	Ojo seco	Síntomas	Schirmer ≤ 5	TBUT ≤ 10	Fluo	RB
Edad	1,03 (1,00-1,05)	1,01 (0,99-1,04)	1,02 (0,98-1,05)	0,99 (0,98-1,02)	1,04 (1,01-1,07)	1,04 (0,99-1,09)
Sexo femenino	1,85 (0,89-3,87)	1,92 (0,99-3,73)	1,87 (0,74-4,72)	1,80 (0,95-3,41)	0,84 (0,42-1,70)	1,61 (0,50-5,21)
Nivel Educativo						
Secundario	0,42 (0,24-0,74)	0,46 (0,27-0,76)	0,68 (0,33-1,43)	0,74 (0,45-1,21)	0,61 (0,33-1,13)	1,62 (0,46-5,67)
Universitario	0,40 (0,16-0,97)	0,48 (0,22-1,01)	0,50 (0,14-1,77)	0,99 (0,53-1,86)	0,25 (0,07-0,85)	0,43 (0,04-4,18)
Uso de ordenadores	0,86 (0,37-2,00)	0,93 (0,46-1,87)	0,75 (0,23-2,46)	0,89 (0,43-1,84)	No válido	0,46 (0,06-3,47)
Bebedor habitual	0,93 (0,54-1,60)	1,06 (0,85-1,71)	0,98 (0,49-1,97)	0,96 (0,62-1,47)	1,55 (0,84-2,84)	0,70 (0,27-1,81)
Fumador	0,99 (0,49-2,00)	0,83 (0,42-1,65)	1,07 (0,43-2,68)	0,92 (0,52-1,62)	0,80 (0,35-1,82)	0,96 (0,27-3,39)

Las cifras representan riesgos relativos, con el IC95% entre paréntesis.

Los resultados estadísticamente significativos se presentan en negrita.

TBUT: Tiempo de rotura de la película lagrimal; Fluo: tinción con fluoresceína ≥ 1 ; RB: tinción con rosa de bengala ≥ 3 .

Se evaluó, además, el nivel de estudios, el uso de ordenadores y lentes de contacto, y hábitos tóxicos como el consumo de tabaco y alcohol. Los individuos con niveles de estudios secundario o universitario presentaron un riesgo menor de desarrollar ojo seco (RR 0,42, IC95% 0,24-0,74, $P = 0,003$ y 0,40, IC95% 0,16-0,97, $P=0,043$). Observamos que la incidencia de los síntomas era menor en los individuos con estudios secundarios y la tinción con fluoresceína con los estudios universitarios ($P = 0,003$ y 0,026).

El uso de ordenadores o el uso de lentes de contacto no se relacionaron con el desarrollo de ojo seco. Con respecto al consumo de tabaco o alcohol tampoco se encontró asociación con el ojo seco, síntomas o signos.

5.4.2 Oculares

Tabla 17. Factores de riesgo oculares

	Ojo seco	Síntomas	Schirmer ≤ 5	TBUT ≤ 10	Fluo	RB
DGM	1,11 (0,74-1,67)	1,45 (0,99-2,10)	0,6 (0,35-1,04)	0,94 (0,64-1,39)	1,45 (0,97-2,17)	1,01 (0,53-1,91)
Blefaritis anterior	2,09 (0,92-4,75)	2,54 (1,11-5,40)	1,34 (0,47-3,79)	0,89 (0,39-2,03)	3,09 (1,35-7,09)	0,74 (0,16-3,51)
Estenosis de punto	1,01 (0,28-3,54)	0,50 (0,15-2,34)	0,52 (0,11-2,49)	0,62 (0,17-2,28)	2,39 (0,73-7,79)	0,66 (0,08-5,60)
Borramiento pliegues lacunares	1,33 (0,65-2,73)	1,13 (0,55-2,30)	1,64 (0,69-3,88)	0,73 (0,36-1,45)	2,24 (1,08-4,65)	0,77 (0,26-2,31)
Pinguécula	1,56 (0,81-3,01)	1,16 (0,64-2,09)	0,99 (0,45-2,19)	1,37 (0,75-2,48)	1,24 (0,63-2,42)	1,24 (0,45-3,45)
Pterigium	1,23 (0,30-5,01)	0,87 (0,22-3,50)	1,46 (0,27-7,97)	4,71 (0,52-43,06)	3,41 (0,85-13,78)	2,79 (0,53-14,60)
Glaucoma	0,53 (0,05-5,05)	1,78 (0,34-9,35)	2,40 (0,38-15,26)	0,75 (0,12-4,69)	1,30 (0,22-7,68)	1,69 (0,18-15,95)
PSX	1,89 (0,24-4,74)	2,64 (0,40-17,23)	0,35 (0,04-3,20)	1,64 (0,33-8,05)	0,59 (0,11-3,23)	No válido
Cirugía de catarata	2,70 (0,40-18,12)	1,51 (0,19-11,88)	1,37 (0,21-8,99)	0,75 (0,11-5,07)	1,70 (0,30-9,59)	3,67 (0,53-25,53)

Las cifras representan riesgos relativos, con el IC95% entre paréntesis.

Los resultados estadísticamente significativos se presentan en negrita.

TBUT: Tiempo de rotura de la película lagrimal; Fluo: tinción con fluoresceína ≥ 1 ; RB: tinción con rosa de bengala ≥ 3 ; DGM: disfunción de glándulas de Meibomio; PSX: pseudoexfoliación.

La mayor parte de las enfermedades oculares no produjeron un aumento de la incidencia de ojo seco, síntomas o signos (Tabla 17). Se observó un aumento significativo de la incidencia de la fluoresceína en sujetos que presentaban borramiento de pliegues lacunares (RR 2,24, IC95% 1,08-4,65, $P=0,029$). Además, se encontró una tendencia estadística, con un riesgo relativo elevado, para el desarrollo de tinción con fluoresceína en sujetos con pterigion diagnosticado en el SES 1 (RR 3,41, IC95% 0,85-13,78, $P=0,084$).

Con respecto a la patología palpebral la DGM no aumentó el riesgo de ojo seco de forma estadísticamente significativa. En cambio, se observó una mayor incidencia de síntomas y tinción con fluoresceína en los sujetos que presentaban blefaritis anterior (RR 2,54, IC95% 1,11-5,40, $P=0,026$ y RR 3,09, IC95% 1,35-7,09, $P=0,008$).

5.4.3 Enfermedades sistémicas

La incidencia de la tinción con rosa de bengala fue mayor en sujetos con hipertensión y con antecedentes de enfermedad autoinmune (RR 2,84, IC95% 1,08-7,45, $P=0,034$ y 5,44, IC95% 1,24-23,80, $P=0,024$, respectivamente), y la incidencia de tinción con fluoresceína fue mayor en individuos con EPOC (RR 2,35, IC95% 1,10-5,04, $P=0,028$). La rosácea, diabetes, cardiopatía y la enfermedad tiroidea no estaban asociadas al desarrollo de ojo seco (Tabla 18).

Tabla 18. Factores de riesgo sistémicos

	Ojo seco	Síntomas	Schirmer ≤ 5	TBUT ≤ 10	Fluo	RB
Hipertensión	1,63 (0,95-2,82)	1,24 (0,75-2,06)	1,83 (0,92-3,67)	0,77 (0,47-1,26)	1,57 (0,88-2,81)	2,84 (1,08-7,45)
Diabetes	1,17 (0,53-2,58)	1,38 (0,72-2,64)	1,22 (0,50-2,96)	0,83 (0,43-1,61)	1,13 (0,51-2,53)	0,42 (0,05-3,17)
Cardiopatía	1,64 (0,80-3,37)	1,39 (0,69-2,81)	1,10 (0,38-3,14)	1,19 (0,64-2,19)	1,97 (0,98-3,98)	1,73 (0,50-6,03)
EPOC	1,17 (0,49-2,94)	1,05 (0,42-2,60)	1,15 (0,35-3,76)	0,88 (0,36-2,17)	2,35 (1,10-5,04)	No válido
Enfermedad autoinmune	1,32 (0,32-5,42)	1,58 (0,38-6,46)	1,43 (0,34-5,98)	1,23 (0,45-3,35)	1,20 (0,29-4,94)	5,44 (1,24-23,80)
Enfermedad tiroidea	1,57 (0,62-3,94)	1,48 (0,59-3,69)	1,71 (0,52-5,62)	0,88 (0,36-2,17)	1,94 (0,47-8,02)	No válido
Rosácea	0,84 (0,42-1,68)	1,16 (0,65-2,07)	1,05 (0,45-2,44)	1,30 (0,81-2,10)	1,49 (0,80-2,77)	1,27 (0,45-3,60)

Las cifras representan riesgos relativos, con el IC95% entre paréntesis.

Los resultados estadísticamente significativos se presentan en negrita.

TBUT: Tiempo de rotura de la película lagrimal; Fluo: tinción con fluoresceína ≥ 1 ; RB: tinción con rosa de bengala ≥ 3

5.4.4 Fármacos

Los individuos que estaban a tratamiento ansiolítico o antidepresivo presentaron mayor incidencia de síntomas (RR 1,91, IC95% 1,10-3,30, $P = 0,021$). También el tratamiento con I-ECAs aumentó el riesgo de síntomas (RR 3,07, IC95% 1,07-8,70, $P = 0,036$). En cambio, otros tratamientos de la hipertensión no se asociaron con riesgo de ojo seco (Tabla 19).

Tabla 19. Factores de riesgo farmacológicos

	Ojo seco	Síntomas	Schirmer ≤ 5	TBUT ≤ 10	Fluo	RB
Tratamiento ansiolítico o antidepresivo	1,62 (0,85-3,08)	1,91 (1,10-3,30)	1,29 (0,49-3,34)	1,13 (0,62-2,04)	1,46 (0,72-2,94)	0,71 (0,16-3,11)
I-ECA	1,96 (0,67-5,76)	3,07 (1,07-8,70)	3,25 (0,89-11,81)	0,70 (0,22-2,28)	0,29 (0,06-1,36)	2,95 (0,80-10,85)
Diuréticos	1,86 (0,60-5,82)	2,37 (0,75-7,51)	0,90 (0,17-4,76)	0,53 (0,15-1,90)	2,13 (0,67-6,75)	0,73 (0,09-6,17)
ARA II	0,97 (0,28-3,32)	0,82 (0,26-2,53)	1,34 (0,33-5,49)	0,84 (0,28-2,57)	2,44 (0,87-6,87)	1,26 (0,25-6,32)

Las cifras representan riesgos relativos, con el IC95% entre paréntesis.

Los resultados estadísticamente significativos se presentan en negrita.

TBUT: Tiempo de rotura de la película lagrimal; Fluo: tinción con fluoresceína ≥ 1 ; RB: tinción con rosa de bengala ≥ 3 ; I-ECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina-II.

5.4.5 Análisis multivariado de los factores de riesgo

Tras evaluar los diferentes factores de riesgo ajustados por edad se realizó un análisis multivariado (Tabla 20). En este análisis se confirmó la asociación protectora entre el mayor nivel de estudios y la disminución en la incidencia de ojo seco y de síntomas de ojo seco ($P = 0,016$ y $0,012$, respectivamente). El aumento de la incidencia en la tinción con rosa de bengala observada en sujetos con hipertensión o enfermedad autoinmune también fue confirmado en este análisis ($P = 0,024$ y $0,022$).

Con respecto a la patología ocular tras el análisis multivariado, se observó aumento del riesgo de tinción con fluoresceína en los sujetos que presentaban estenosis de punto lagrimal y borramiento de los pliegues lacunares (RR 2,81, IC95% 1,11-7,13 $P = 0,029$; y RR 2,06, IC95% 1,13-3,76 $P = 0,019$). Además, la cirugía de catarata, que no presentó asociación en el análisis ajustado por edad, aumentó el riesgo de tinción con rosa de bengala (RR 8,54, IC95% 1,66-43,83 $P = 0,010$).

Tabla 20. Análisis multivariado de los factores de riesgo

	Ojo seco	Síntomas	Schirmer ≤ 5	TBUT ≤ 10	Fluo	RB
Sexo femenino	1,54 (0,72-3,26)	1,31 (0,69-2,51)	1,86 (0,73-4,77)	1,35 (0,76-2,40)	0,96 (0,47-1,98)	2,22 (0,55-8,93)
Estudios Secundarios	0,41 (0,20-0,85)	0,43 (0,22-0,83)	0,83 (0,33-2,05)	0,69 (0,39-1,23)	0,80 (0,39-1,64)	2,69 (0,64-11,28)
Estudios Universitarios	0,36 (0,11-1,14)	0,38 (0,14-1,04)	0,56 (0,12-2,63)	0,92 (0,41-2,04)	0,38 (0,09-1,58)	0,64 (0,04-9,07)
Hipertensión	1,31 (0,71-2,43)	0,92 (0,51-1,66)	1,87 (0,83-4,21)	0,69 (0,40-1,18)	1,07 (0,54-2,11)	3,99 (1,20-13,29)
EPOC	0,88 (0,34-2,34)	0,88 (0,34-2,28)	1,31 (0,38-4,57)	0,72 (0,28-1,87)	1,74 (0,75-4,00)	No válido
Enfermedad autoinmune	1,66 (0,37-7,31)	1,46 (0,33-6,40)	1,77 (0,39-8,05)	0,96 (0,34-2,73)	1,65 (0,38-7,22)	7,61 (1,33-43,45)
DGM	0,93 (0,46-1,87)	1,32 (0,72-2,44)	0,54 (0,21-1,38)	0,99 (0,57-1,72)	1,11 (0,57-2,17)	1,85 (0,62-5,50)
Blefaritis Anterior	1,53 (0,77-3,04)	1,62 (0,85-3,08)	1,03 (0,40-2,66)	0,88 (0,46-1,67)	2,00 (1,00-4,00)	0,38 (0,08-1,86)
Estenosis de punto	1,13 (0,39-3,28)	0,94 (0,29-3,06)	0,72 (0,16-3,14)	0,80 (0,29-2,22)	2,81 (1,11-7,13)	1,05 (0,12-8,78)
Borramiento de pliegues lacunares	1,46 (0,83-2,58)	1,24 (0,73-2,10)	1,51 (0,72-3,16)	0,86 (0,53-1,40)	2,06 (1,13-3,76)	0,77 (0,26-2,28)
Pterigion	1,14 (0,35-3,73)	0,82 (0,25-2,67)	1,22 (0,28-5,37)	1,71 (0,62-4,73)	2,19 (0,76-6,33)	3,41 (0,75-15,55)
Cirugía de Catarata	2,29 (0,68-7,73)	1,24 (0,29-5,36)	1,77 (0,38-8,26)	0,96 (0,23-4,05)	1,75 (0,50-6,10)	8,54 (1,66-43,83)
Tratamiento ansiolítico o antidepresivo	1,76 (0,77-4,01)	2,54 (0,89-5,61)	1,08 (0,33-3,51)	1,50 (0,61-3,65)	1,38 (0,57-3,37)	0,52 (0,11-2,56)
I-ECA	1,60 (0,50-5,08)	2,23 (0,71-6,97)	3,54 (0,91-13,82)	0,72 (0,21-2,48)	0,23 (0,045-1,19)	3,83 (0,95-15,44)

Las cifras representan riesgos relativos con el IC95% entre paréntesis.

Los resultados estadísticamente significativos se presentan en negrita.

TBUT: Tiempo de rotura de la película lagrimal; Fluo: tinción con fluoresceína ≥ 1 ; RB: tinción con rosa de bengala ≥ 3 ; DGM: disfunción de glándulas de Meibomio; I-ECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina.

5.5 ASOCIACIÓN DEL OJO SECO CON FACTORES PSICOLÓGICOS

5.5.1 Correlación con el perfil psicossomático y la resiliencia

Se observó que la puntuación entre el cuestionario OSDI y el PHQ 15 presentaban una correlación positiva estadísticamente significativa (Figura 16). El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,22 ($P= 0,009$). Además, el OSDI presentó una correlación negativa con el cuestionario CD-10 de resiliencia (Figura 17). En este caso el coeficiente de correlación de Pearson fue de -0,20 ($P= 0,001$), y entre el CD-10 y el PHQ15 (Figura 18), el coeficiente de correlación fue de -0,34 ($P < 0,001$).

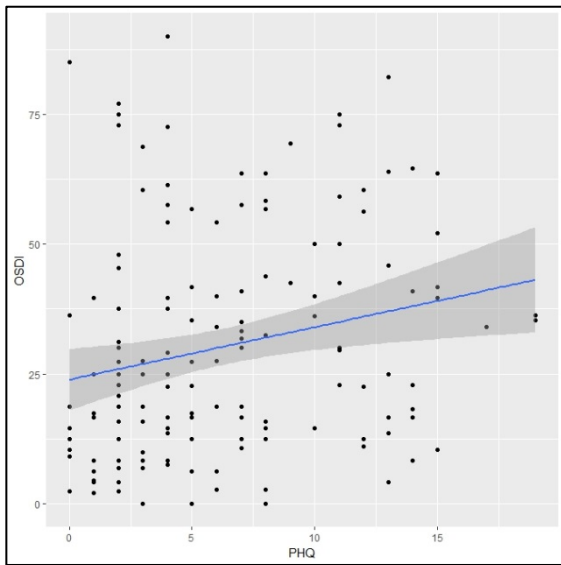


Figura 16. Correlación entre cuestionario OSDI y PHQ15

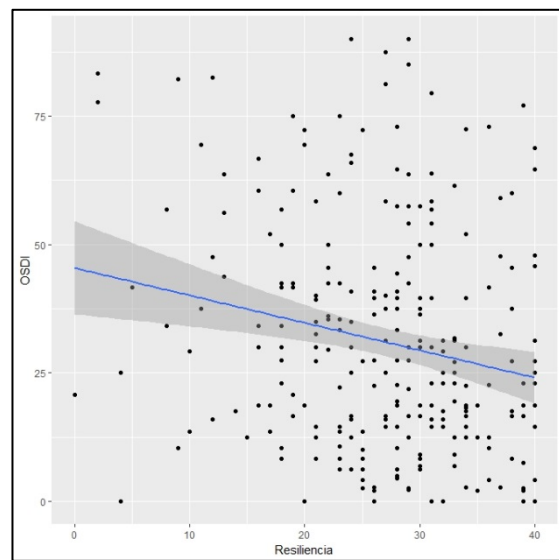


Figura 17. Correlación entre cuestionario OSDI y CD-10

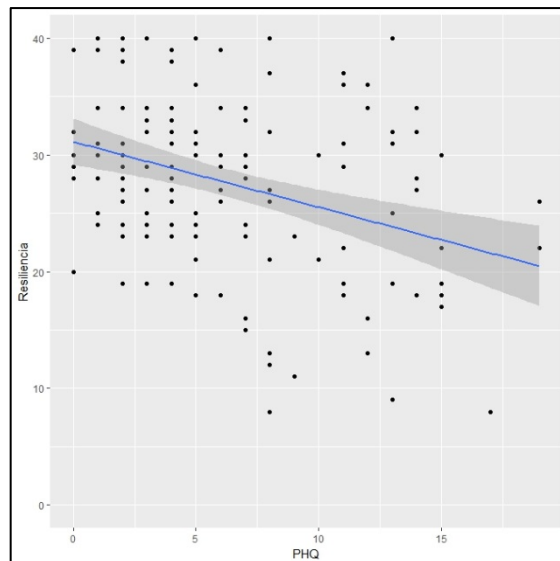


Figura 18. Correlación entre cuestionario CD-10 y PHQ15

5.5.2 Asociación con la depresión, ansiedad y enfermedad psicosomática

En cuanto a la presencia de depresión, ansiedad o enfermedad psicosomática y relación con los síntomas de ojo seco encontramos, como se puede observar en los siguientes diagramas de cajas (Figuras 19, 20, 21 y 22), que los sujetos con depresión y carácter melancólico presentaron 42,37 y 39,96 de media en la puntuación de OSDI. Esta puntuación fue más alta de forma estadísticamente significativa que en los sujetos que no referían depresión o carácter melancólico cuya puntuación media fue de 29,55 y 29,12 respectivamente ($P= 0,001$ y $P= 0,002$). Los participantes con ansiedad también obtuvieron una puntuación mayor que los sujetos que no la presentaban (36,86 frente a 29,79 de media, $P= 0,033$). Por último, los individuos con enfermedades psicosomáticas presentaban mayor puntuación en el OSDI. La puntuación media en estos individuos fue de 41,13 frente a 30,42 en los sujetos que no padecían estas enfermedades ($P= 0,019$).

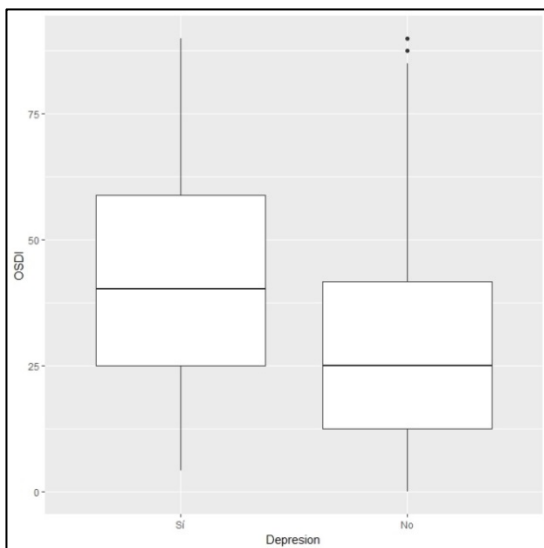


Figura 19. OSDI en pacientes con depresión

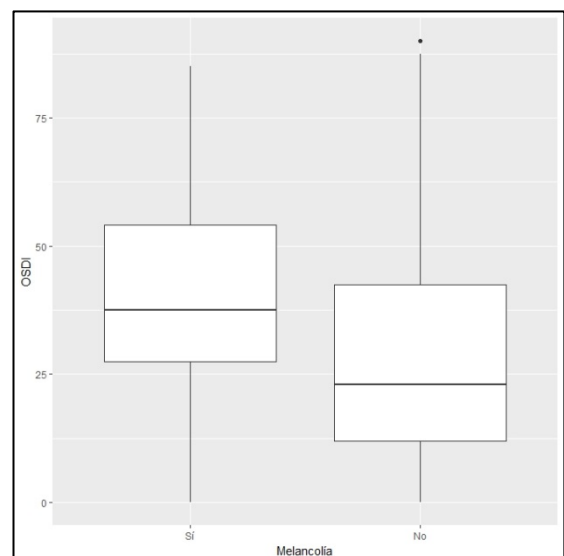


Figura 20. OSDI en pacientes con carácter melancólico

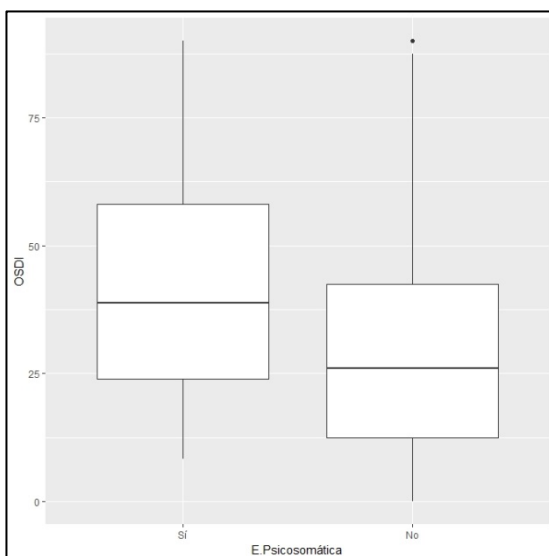


Figura 21. OSDI en pacientes con enfermedad psicosomática

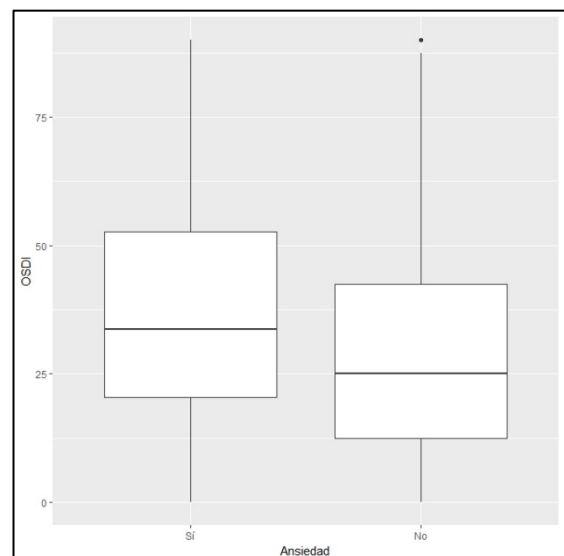


Figura 22. OSDI en pacientes con ansiedad

6 DISCUSIÓN

El SES 2 es un estudio de incidencia del ojo seco. En este trabajo se realiza un seguimiento a los 11 años de los sujetos participantes en el SES 1. Este primer examen basal era un estudio de prevalencia, de base poblacional, que sirvió para determinar que el 11,0% de la población mayor de 40 años, del área sanitaria de O Salnés, padecía ojo seco. Además, permitió determinar la presencia de factores asociados a la enfermedad, como la edad o la DGM,⁴³ la mayor prevalencia de síntomas de ojo seco en mujeres, o de signos de ojo seco con el uso de ordenador y con diferentes problemas oculares como traumatismos oculares, la cirugía de catarata, el síndrome pseudoexfoliativo, el glaucoma o el pterigion.⁴³⁻⁴⁵

El principal hallazgo del SES 2 es que el ojo seco presenta una incidencia de 2,3 por 100 personas-año en la población mayor de 40 años. El riesgo de ojo seco aumentó con la edad. El riesgo de desarrollar síntomas o signos fue diferente según el factor estudiado. La incidencia de síntomas se incrementó en sujetos en tratamiento con ansiolíticos o antidepresivos, I-ECAs o en aquellos que presentaban blefaritis anterior, mientras que la hipertensión, el EPOC o la enfermedad autoinmune, y la presencia de blefaritis anterior o el borramiento de los pliegues lacunares aumentaron la incidencia de signos. Además, se observó una asociación protectora con los estudios secundarios o universitarios, que presentaron una disminución en la incidencia del ojo seco.

6.1 DISCUSIÓN DEL MÉTODO

Éste es un estudio de cohortes prospectivo, en el que se realiza una nueva exploración de los sujetos participantes en el SES 1. La exploración sigue el mismo protocolo original, consistente en una exhaustiva anamnesis sobre los antecedentes médicos y tratamientos, y la evaluación de síntomas y signos de ojo seco. Además, el uso de una metodología conocida aporta una mayor fortaleza a los resultados.^{21,43} Hasta el momento, que nosotros sepamos, es el primer estudio de incidencia que incluye el análisis de síntomas y signos para determinar la presencia del ojo seco, presentes ambos en la nueva definición del DEWS II.¹²⁸ Esto permite conocer los factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de síntomas y signos de ojo seco, y si, como hemos podido observar, se afectan de forma diferente.

Los estudios de cohortes prospectivos permiten evaluar el riesgo de desarrollar una enfermedad en sujetos susceptibles, es decir, libres de enfermedad, en relación con la exposición a un factor de riesgo. Esto permite calcular tasas de incidencia de la enfermedad para sujetos expuestos y no expuestos porque ambas representan poblaciones con un riesgo determinado de enfermedad que se siguen en el tiempo para observar la aparición de la enfermedad. Además, podemos examinar muchos efectos de una misma exposición y observar la secuencia temporal entre la exposición y el efecto de forma evidente, lo que refuerza la causalidad de la asociación.

Es un estudio de base poblacional, pues la selección de la muestra inicial se había realizado mediante un muestreo aleatorio estratificado por décadas de la vida. Este es el método utilizado habitualmente cuando se pretende que una muestra sea representativa de la población de referencia. La fijación no proporcional en cada estrato mejora las estimaciones de cada etapa de la vida. Para estudiar los datos realizamos un análisis con una aproximación que tiene en cuenta el diseño empleado, teniendo en consideración la estratificación y la desigual probabilidad de selección de los sujetos. Esta selección inicial presenta el inconveniente de que limita la participación en el SES 2, pues, en esta segunda parte sólo pueden participar los sujetos que ya habían participado en la primera. Sabemos que una mayor participación implica mayor peso de los resultados. En nuestro estudio esto no se puede mejorar porque está limitado a la participación en el SES 1. En todo caso, procuramos aumentar la participación citando a los sujetos, que referían disposición a acudir a la exploración, hasta en cuatro ocasiones, o realizando los cuestionarios de forma telefónica cuando no estaban dispuestos a acudir, pero consentían participar.

Nuestro trabajo ha seguido a una muestra representativa de sujetos mayores de 40 años del área sanitaria de O Salnés. Esto lo diferencia de gran número de estudios realizados que han trabajado con muestras seleccionadas.^{269,270} Se realiza un seguimiento a los 11 años, que consideramos es un período de seguimiento suficiente para la evaluación de la aparición de la enfermedad, puesto que como se había observado en el SES 1, el ojo seco es una enfermedad frecuente. Este largo período de seguimiento tiene sus inconvenientes debido a que se produce pérdida de sujetos a lo largo del tiempo y esta pérdida puede conllevar una disminución de representatividad de la muestra. La participación en el SES 1 fue del 69,8% y en el SES 2 fue del 65,8%, pero la pérdida de sujetos a lo largo de los 11 años fue del 38,7%. La causa más importante de incapacidad para participar nuevamente en el estudio fue la muerte del individuo o el desarrollo de una enfermedad limitante, sin relación aparente con la enfermedad a estudio. Sin embargo, estos sujetos con mayor comorbilidad presentan en diversos estudios mayor asociación con el ojo seco.²⁷¹ El resto de los sujetos, que incluye al grupo de participantes y los no participantes, no presentaron diferencias relevantes en cuanto a las características basales (Tabla 13). Esto disminuye la probabilidad de un tipo de sesgo de selección, como es el sesgo de seguimiento, pues es importante que el abandono se produzca de forma aleatoria, ya que, si se relaciona con la variable a estudio, podría disminuir la validez de los resultados.

Para la detección del ojo seco, además de una valoración de los síntomas a través de cuestionarios utilizados en otros estudios,²³ realizamos varias pruebas clínicas como son el test de Schirmer, el TBUT y las tinciones vitales con fluoresceína y rosa de bengala, tal y como se había realizado en el SES 1. La valoración de la sintomatología, a través de cuestionarios, presenta mayor reproducibilidad que las pruebas utilizadas para valorar signos,²⁷² aunque su aplicación puede estar sometida a diversos sesgos como puede ser el sesgo potencial de la no coincidencia de campos semánticos entre la versión original, en inglés, y sus diversas traducciones. En nuestro trabajo utilizamos el cuestionario de Schein et al.²³ porque era el que nos permitía mayores posibilidades de comparación con otros estudios, a pesar de contar en castellano con el cuestionario validado por Donate et al.²⁷³

Los estudios de prevalencia del ojo seco han empleado diferentes criterios diagnósticos con sus diferentes puntos de corte, lo que implica mayor dificultad a la hora de comparar los

resultados.^{23,26,29,42} También se debe recordar que estos resultados además de estar influidos por los diferentes puntos de corte, se ven afectados por las diferencias en la recogida de datos, pues la determinación de los signos puede estar influida por el observador, circunstancia que no debe alterar la evaluación, por medio de cuestionario, de los síntomas.²⁷² De todas formas, en la recogida de los síntomas resulta relevante la colaboración del sujeto, ya que si este no colabora correctamente, los resultados pueden quedar invalidados, en mayor medida si el cuestionario es autoadministrado, y puede ser necesario que realice el cuestionario ayudado por una persona.²⁷²

El test de Schirmer fue realizado con anestesia con los ojos abiertos y parpadeando libremente. Se utilizó un nivel de corte igual o menor que 5 mm. Aunque el test de Schirmer sin anestesia tópica es un test estandarizado y nos da una estimación del volumen lagrimal reflejo, algunos autores han descrito que test de Schirmer con anestesia es más objetivo y repetible en la detección del ojo seco.¹⁵⁷ Ajustándonos al protocolo original seguimos utilizando la tinción con rosa de bengala, a pesar de su peor tolerancia. Del mismo modo, el nivel de corte del TBUT y el procedimiento de lectura de la tinción con fluoresceína se establecieron según los métodos más frecuentemente utilizados.

Las exploraciones fueron efectuadas en dos sesiones, siguiendo el protocolo, para evitar interferencias entre ellas. Como en el SES 1, en esta ocasión, el observador también llevó a cabo la segunda exploración sin conocer los datos de la primera.

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS

En este estudio longitudinal se tuvieron en cuenta los 654 participantes en el SES 1, agrupados en participantes (N= 264), no participantes (N= 137) e incapaces de participar o no elegibles (N= 253). El lapso entre los dos momentos del estudio fue de 11 años. La causa más importante de incapacidad para participar nuevamente en el estudio fue la muerte del individuo o el desarrollo de una enfermedad limitante (N= 166 y N= 38, respectivamente). Este grupo, donde se incluyen los individuos ilocalizables, resultó ser de mayor edad, con peor nivel educativo y con mayor presencia de enfermedades sistémicas como la diabetes, la hipertensión o cardiopatía. En este grupo, con mayor mortalidad que los otros, el índice de fumadores era menor, pero esto lo atribuimos al hecho de que era un grupo de mayor edad, que habitualmente tienden a fumar menos que los jóvenes.

Los otros dos grupos, el de los participantes y los no participantes en la segunda fase del estudio, eran relativamente homogéneos (Tabla 13). Las diferencias entre las características basales de los dos grupos no fueron estadísticamente significativas, aunque observamos, con una diferencia de alrededor de 5 puntos porcentuales, que en el grupo de los participantes la proporción de mujeres era mayor, así como la de sujetos bebedores o diagnosticados de ojo seco en el SES 1.

Nuestra cohorte presentaba una edad media (56,8 años) similar a la del SiMES (56,9 años) y algo menor que la del BDES (63,6 años). La proporción de mujeres era mayor en nuestro estudio que en los citados (67,3% frente al 57,7% del BDES o el 55,4% del SiMES).^{33,35} El origen de este predominio del sexo femenino debe asociarse a la fijación no

proporcional por estratos y al alto porcentaje de mujeres en esta población (según datos del IGE).

6.3 PREVALENCIA

En comparación con el SES 1²¹ observamos que la prevalencia en el SES 2 de ojo seco es mayor para todos los criterios, excepto para el test de Schirmer, que es menor, y la tinción con rosa de bengala, que no cambia (Tabla 21).

Tabla 21. Prevalencia según criterio diagnóstico en SES 1 y SES 2

	Prevalencia SES 1 ²¹	Prevalencia SES 2
Ojo seco	11,0% (8,6-13,3)	28,1 % (22,3-33,8)
Síntomas	18,4% (15,4-21,3)	37,3 % (31,5-43,1)
Schirmer \leq 5	37,0% (33,2-40,7)	27,8 % (22,2-33,4)
TBUT \leq 10	15,6% (12,7-18,5)	47,9 % (41,6-54,3))
Tinción con fluoresceína \geq 1	7,0% (4,9-8,9)	23,4 % (18,0-28,8)
Tinción con rosa de bengala \geq 3	13,0% (10,3-15,6)	8,9 % (5,3-12,5)

Las cifras representan porcentajes, con el intervalo de confianza al 95% entre paréntesis.
TBUT: Tiempo de rotura de la película lagrimal

La mayor edad de los sujetos de estudio y la mayor proporción de mujeres probablemente se encuentren entre los factores más importantes responsables de las diferencias observadas en la mayoría de las pruebas. El cambio de hábitos asociado a las nuevas tecnologías también podría contribuir a los resultados observados en este estudio. La menor prevalencia del test de Schirmer \leq 5 en el SES 2 puede estar relacionado con la disminución del drenaje lagrimal asociado al envejecimiento.²⁷⁴

En otros estudios que han empleado el cuestionario de Schein et al.²³ para evaluar la prevalencia de ojo seco los resultados han presentado una alta variabilidad. Tong et al.³⁹ en el SiMES 1 observaron una prevalencia de 6,5% en individuos malayos de entre 40-80 años en Singapur, una prevalencia de síntomas de las más bajas publicadas. Los estudios de Jie et al.⁵⁰ o Tian et al.⁴² en 2009 en China observaron una prevalencia del 21,0% y del 32,8%, respectivamente. Estas prevalencias son similares a la observada en el SES 1, la obtenida por Schein et al.²³ en el estudio de Maryland (14,6%) o por Chia et al.⁸⁷ en el BMES (16,6%). Se han descrito prevalencias mucho más altas como la observada por Guo et al.⁵⁶ en 2010 que era del 50,1%.

¿Cómo se puede explicar tanta variabilidad en las estimaciones de la prevalencia, si además en estos estudios se está empleando el mismo cuestionario? En algunos casos una mayor edad o una mayor prevalencia de sexo femenino puede explicar parte de la diferencia,

ya que una mayoría de trabajos coinciden en que tanto la edad como el sexo femenino se asocian con una mayor presencia de síntomas de ojo seco.⁴² Pero es posible que otros factores como la contaminación, las diferencias raciales o la altitud también influyan. En los estudios realizados en el sureste asiático, a excepción del estudio en Singapur de Tong et al.³⁹ (SiMES 1), es donde se ha observado una prevalencia de síntomas de ojo seco más elevada. Tanto en el Beijing Eye Study como en un estudio en Shangai se ha relacionado con la contaminación en zonas urbanas.^{42,50} Pero es en el Henan Eye Study de Guo et al.⁵⁶ en el que se observa una prevalencia más elevada, lo que se atribuyó a la altitud, el clima seco y la radiación solar.⁵⁶ De todas formas, debemos tener en cuenta que las diferencias en la realización del cuestionario es posible que influyan en el resultado, debido a que es diferente que el cuestionario sea auto-completado o que una persona ayude al sujeto en la realización del mismo. En nuestro estudio, se explicaba de forma detallada como se debía cumplimentar el cuestionario y, si era necesario, una persona guiaba al participante en el momento de su realización. Con esto buscábamos evitar una mejor definición del ojo seco y un menor sesgo de información.

Los distintos estudios arrojan resultados variables para los signos.⁴² La prevalencia del ojo seco determinada por la presencia de un test de Schirmer ≤ 5 s se encuentra entre el 19,9% y el 37,0%, el TBUT ≤ 10 s se ha observado entre el 15,6% y el 85,6% y la tinción con fluoresceína entre un 5,8% y un 77,0%. Como se puede observar en la Tabla 21, los resultados que hemos obtenido sobre la prevalencia de los signos en el SES 2 se encuentran dentro de estos límites, lo que refuerza la coherencia externa de los mismos. De forma similar al estudio de la prevalencia de síntomas, en los signos también se produce una importante variabilidad de resultados entre los diferentes estudios. En este caso la variabilidad se ha atribuido al uso de diferentes puntos de corte, diferencias en la recogida de datos o cambios de observador.^{42,95,150}

6.4 INCIDENCIA

No disponemos de trabajos publicados con los que comparar nuestros resultados de incidencia según otros criterios diagnósticos que no sean los meramente sintomáticos. En nuestro trabajo, la incidencia de ojo seco, definido como la presencia de síntomas y al menos un signo, fue de 2,3% personas-año en sujetos mayores de 40 años. La incidencia de síntomas del ojo seco fue mayor. Casi 3 personas (2,9%) desarrollaron ojo seco sintomático cada año, que como vemos en la Tabla 22 es una incidencia similar a la observada en el BDES.^{33,34}

Las tasas de incidencia según el test de Schirmer ≤ 5 mm y la tinción con fluoresceína fueron de alrededor de 2% personas-año, similares a las del ojo seco, mientras que, la tasa de incidencia más baja la obtuvimos en la tinción con rosa de bengala que fue de un 0,7% personas-año. La incidencia más elevada fue la alteración del TBUT. La alta prevalencia de DGM descrita en esta población podría explicar esta elevada incidencia,^{43,133} pero es posible que también esté relacionado con la baja reproducibilidad de las pruebas diagnósticas.⁹⁵

Tabla 22. Estudios de incidencia

Autor	Tipo de estudio	País	N	Edad (años)	Sexo (M:F)	Prevalencia/Incidencia	Factores Asociados o de Riesgo
Moss 2000 BDES ³⁸	Transversal	USA	3722	48-91 (65±10)	43:57	14,4% síntomas en cuestionario autoadministrado	Edad, Sexo Femenino, Artritis, Diabetes, Enfermedad Tiroidea, Gota, Osteoporosis, Tabaco, Vitaminas. Protector: Cafeína, Ratio Colesterol total/HDL
Moss 2004 BDES ³³	Cohortes (5 años)		2827 (2414 en riesgo)		44:56	Incidencia de síntomas a 5 años de 13,3% 2,7 por 100 personas-año	Edad, Percepción de enfermedad, Alergia y Diuréticos. Protector: I-ECA
Moss 2008 BDES ³⁴	Cohortes (10 años)		1679 en riesgo			Incidencia de síntomas a 10 años de 21,6% 2,2 por 100 personas-año	Edad, Sexo femenino, Percepción de enfermedad, Enfermedad tiroidea, Corticoides orales, Antidepresivos, Diuréticos y vida sedentaria. Protector: I-ECA.
Tong 2009 SiMES-1 ³⁹	Transversal	Sing	3280	40-80	48:52 (1576:1704)	6,5 % uno o más síntomas frecuentes o todo el tiempo	Tabaco, Enfermedad tiroidea, Altos ingresos y reducción de la calidad de vida relacionada con la función visual
Man 2017 SiMES-2 ³⁵	Cohortes (6 años)		1901 (1682 en riesgo)	(56,9 ±9,9)	44,6:55,4 (750:932)	Incidencia de síntomas a 6 años de 5,1% 0,8 por 100 personas-año	Varones: Glaucoma, Percepción de enfermedad Mujeres: Uso de lentes de contacto, cirugía de catarata y enfermedad tiroidea
Viso 2009 SES 1 ²¹	Transversal	Esp	654	40-96 (63,6 ±14,4)	37,2:62,8 (243:411)	11,0% Síntomas y un signo 18,4% Síntomas 37,0% Schirmer ≤ 5 15,6% TBUT ≤ 10 7,0% F ≥ 1 13,0% RB ≥ 3	Edad, sexo femenino y rosácea Enfermedad tiroidea, rosácea y uso de ordenadores asociados con signos
Millán 2018 SES 2 ²⁷⁵	Cohortes (11 años)		264 (209 en riesgo)	51-92 (67,6 ±10,1)	31,8:67,8 (84:179)	Incidencia a los 11 años 25,4% Síntomas y signos 2,3 por 100 personas-año 31,6% Síntomas 2,9 por 100 personas-año 20,1% Schirmer ≤ 5 47,9% TBUT ≤ 10 21,0% F ≥ 1 8,1% RB ≥ 3	Ojo seco: Edad Síntomas: Ansiolíticos o antidepresivos e I-ECA F: Edad y EPOC RB: Hipertensión y enfermedad autoinmune Protector: Estudios secundarios y universitarios

BDES: Beaver Dam Eye Study; SiMES: Singapore Malay Eye Study; SES: Salnés Eye Study; Sing: Singapur; Esp: España

En estos trabajos de incidencia de base poblacional se observan diferencias en la participación y el tamaño muestral de los estudios (Tabla 22). Se debe tener en consideración

que la complejidad de realizar una exploración oftalmológica completa dista mucho, en cuanto a tiempo y necesidad de infraestructura, de la mera realización de una pregunta en el contexto de una investigación en otro campo.

Si analizamos los resultados de incidencia del ojo seco por grupos de edad, en estos estudios de incidencia y nuestro trabajo, podemos observar que la evolución fue similar entre el BDES y el SES 2.^{33,34} En el BDES la incidencia se incrementó de forma progresiva con la edad (de forma parecida en el BDES a los 5 y a los 10 años). En este estudio, el grupo de 50-59 años presentaba una tasa de incidencia anual cercana a 2,0% personas-año, que subía a cerca del 3,0% personas-año en los mayores de 70. En nuestro trabajo encontramos una tasa de incidencia de ojo seco, síntomas y signos, de 2,4% personas-año que aumentó hasta el 3,0% en los mismos grupos de edad. Este incremento de la incidencia con la edad también fue significativo para la tinción con fluoresceína en el SES 2. En cambio, en el SiMES la incidencia, que fue de 0,8% personas-año, no varió con la edad.³⁵

La incidencia de ojo seco aumentaba en el sexo femenino según el BDES,³³ no siendo así en el SiMES³⁵ o en el SES 2. La tasa de incidencia anual de síntomas de ojo seco en varones en el SiMES era de 0,8% personas-año y de 0,9% en mujeres. En cambio, en el BDES a 10 años la tasa de incidencia en varones fue de 1,7% personas-año y en las mujeres de 2,5%. En el SES 2 esta diferencia en la incidencia de síntomas de ojo seco entre varones y mujeres fue mayor. La tasa de incidencia en varones fue de 2,1% personas-año, mientras que en mujeres fue de 3,3%, pero esta diferencia, aunque presentó una tendencia estadística ($P= 0,051$), no fue significativa, por lo que no podemos establecer si la incidencia difiere según el sexo.

En cuanto a los signos, aunque tan sólo la incidencia de tinción con fluoresceína se relacionó de forma significativa con la edad, todos los signos, a excepción de TBUT ≤ 10 s, aumentan de incidencia con la edad en el SES 2. Esto es coherente con lo descrito en otros trabajos donde se observa que la presencia de los signos de ojo seco aumenta con la edad.^{21,26,28,47-51}

En el análisis de estos signos, en nuestro trabajo, encontramos que el 24,1% de los sujetos que en el SES 1 tenían entre 50-59 años presentan, once años después, un Schirmer alterado. Esto concuerda con lo observado en el SES 1 donde la mayor prevalencia de test de Schirmer ≤ 5 mm lo encontrábamos también en la década de los 60-69 años.²¹ Este cambio observado en los dos estudios, en el mismo rango de edad, puede relacionarse con el hecho de que nuestra muestra presenta una mayor proporción de mujeres y puede estar en relación con los cambios hormonales propios de las mujeres en este grupo de edad.

Con respecto a la incidencia de TBUT que hemos obtenido, se observa en la Tabla 15 como se mantiene estable a lo largo de los años. Esto es algo que también habíamos descrito en el SES 1,²² pero en este caso con respecto a la prevalencia del signo. Aún así esta observación no es coherente con los resultados del metanálisis realizado en el DEWS II en el que el TBUT también presentaba un incremento con la edad.⁴²

De todas formas, coincidiendo con el metanálisis realizado en el DEWS II,⁴² observamos en nuestro trabajo que la influencia de la edad es mayor en los signos que en los síntomas. En este metanálisis se observó un incremento de los síntomas por década de edad con un

coeficiente de correlación de 2,0, mientras que el incremento de los signos por década de edad llegó a cuadruplicar el de los síntomas. El test de Schirmer presentó un coeficiente de correlación de 10,5, el TBUT de 9,7 y la tinción corneal de 7,6.

6.5 FACTORES DE RIESGO

Se considera la edad uno de los factores de riesgo más consistentes para el ojo seco,^{21,26,28,42,47-51} aunque en los estudios de incidencia llevados a cabo hasta el momento la asociación entre la edad y la incidencia de ojo seco sintomático es controvertida.³³⁻³⁵ Nosotros no encontramos esta asociación. De todas formas, aunque la edad no era un factor de riesgo para los síntomas, sí incrementaba la incidencia de la presencia simultánea de síntomas y signos, y de la tinción con fluoresceína.

La asociación entre la edad y el ojo seco ha sido descrita en múltiples trabajos en diferentes áreas geográficas.^{26,28,47-51} El envejecimiento, reduce la producción de lágrima⁵³ y disminuye la sensibilidad corneal en los pacientes con ojo seco.^{276,277} Esta reducción del volumen lagrimal, por otra parte, puede ser parcialmente compensada con cambios asociados al envejecimiento tales como la eversión, inversión o estenosis puntal, que pueden ayudar a restituir la homeostasis de la película lagrimal debido a la disminución del drenaje lagrimal a través del punto.^{128,274} La disminución del volumen lagrimal y la disminución de la sensibilidad corneal pueden explicar la mayor asociación de la edad con una mayor incidencia de signos, aunque no de síntomas, observada en nuestro estudio.

El sexo femenino se ha asociado con el ojo seco en grandes estudios epidemiológicos.^{26,28,42,50,54,55} Esta asociación también fue descrita por nuestro grupo en el SES 1,²¹ donde encontramos que el sexo femenino incrementaba el riesgo de síntomas de ojo seco en un 70%. En el estudio de incidencia BDES se describió el sexo femenino como un factor de riesgo que aumentaba en un 30% la probabilidad de desarrollar ojo seco a los 10 años.³⁴

A nivel biológico, la mayor prevalencia de síntomas de ojo seco en mujeres podría explicarse por la disminución de la secreción lagrimal en la menopausia, que produce síntomas de ojo seco,⁵⁹ pero puede resultar insuficiente para producir signos, y el aumento de la sensibilidad al dolor en las mujeres descrito por algunos autores.^{60,278} De todas formas la asociación entre la incidencia de ojo seco y el sexo femenino no está clara.³³⁻³⁵ Nuestro estudio no aporta nueva evidencia en este sentido, pues no observamos asociación entre el ojo seco y el sexo.

Se ha demostrado una alta prevalencia de síntomas de ojo seco en trabajadores con pantallas de visualización,^{90,110} pero no hay evidencia en estudios de incidencia.³³⁻³⁵ En el SES 1 se había descrito una asociación entre los signos de ojo seco y el uso de ordenadores,²¹ pero esta asociación no fue encontrada en el estudio actual. Durante el uso de pantallas se produce una disminución de la frecuencia del parpadeo y un parpadeo incompleto que contribuye al daño epitelial y los síntomas de ojo seco.²⁷⁹ Una posible explicación de la falta de asociación entre el uso de ordenadores y el ojo seco en nuestra cohorte puede ser debido a que el uso de pantallas se ha relacionado predominantemente con el ojo seco en poblaciones jóvenes,¹¹⁰ y la

nuestra es mayor. El incremento global del uso de pantallas convierte este hecho en un factor importante a considerar para futuros estudios de incidencia.

Encontramos un efecto protector entre el nivel de estudios y el ojo seco, los síntomas de ojo seco y la tinción con fluoresceína. Además, tras el análisis multivariado siguieron presentando un efecto estadísticamente significativo. Puede haber diferentes factores que contribuyan a explicar este efecto. Tener un mejor conocimiento de la enfermedad puede permitir una mejor prevención de manera natural y eficaz al utilizar gafas, beber más agua o poner lágrimas artificiales cuando los ojos están irritados. Es probable que una mejor educación influya en la importancia que el sujeto le dé al cuidado de la propia salud, haciendo que los hábitos de vida con respecto a la dieta y al ejercicio sean más saludables.²⁸⁰ Se ha descrito que algunos suplementos nutricionales pueden mejorar el ojo seco y que algunas deficiencias vitamínicas pueden causar ojo seco.²⁸¹⁻²⁸³

En el análisis de los factores de riesgo oculares encontramos que las enfermedades propiamente oculares no influyeron en la incidencia del desarrollo de ojo seco. La presencia de pinguécula, pterigion, glaucoma, PSX o cirugía de catarata no aumentó la incidencia de ojo seco, síntomas o signos, en el análisis ajustado por edad. Sólo el antecedente de cirugía de la catarata, en el examen basal, aumentaba de forma significativa (RR= 8.54, $P= 0.010$) la incidencia de tinción con rosa de bengala en el análisis multivariado.

El borramiento de los pliegues lacunares presentó una asociación con una mayor incidencia de tinción con fluoresceína, con un RR de 2,24 ($P= 0,029$). Esta asociación no está descrita en ningún estudio de incidencia pero sí había sido observada en el SES 1,²⁸⁴ donde se relacionó con la prevalencia de síntomas y signos de ojo seco, excepto con el test de Schirmer que era normal. También Murube et al.²⁸⁵ habían descrito el borramiento precoz de los pliegues lacunares en pacientes con síndrome de Sjögren y penfigoide cicatricial, considerando que el borramiento precoz de los pliegues lacunares es un signo de retracción conjuntival bastante preciso.

La patología palpebral presentó asociación con la incidencia del ojo seco. Aunque la relación de la DGM, en el examen basal, con la incidencia de síntomas y signos de ojo seco no fue concluyente, la presencia de blefaritis anterior sí produjo un incremento de la incidencia de síntomas y de tinción con fluoresceína (RR 2,54, $P= 0,026$ y RR 3,06, $P= 0,008$). A pesar de que en la clínica diaria observamos como la blefaritis anterior produce con frecuencia síntomas de ojo seco, es habitual la sensación de cuerpo extraño o arenilla en esta patología, la relación entre la blefaritis anterior y el ojo seco ha sido poco estudiada.²⁸⁶ Se ha descrito que el 50% de los pacientes con blefaritis estafilocócica presentan ojo seco.²⁸⁷ En este tipo de blefaritis es posible que la disminución de lisozimas y de los niveles de inmunoglobulinas que se producen de forma habitual en el ojo seco puedan predisponer a su desarrollo.²⁸⁸ Además, se ha observado que entre el 25% y el 40% de los pacientes con blefaritis seborreica y DGM también presentan ojo seco.²⁸⁷ En estos casos es más bien la evaporación de la lágrima la causante del ojo seco, como hemos visto previamente. En nuestro trabajo hemos definido la presencia de blefaritis anterior como la observación de escamas seborreicas, collaretes en la base de pestañas, eczema palpebral o aglutinación de pestañas. Esta definición creemos es correcta para abarcar la presencia de blefaritis seborreica, estafilocócica y atópica.

La hipertensión, EPOC o enfermedad autoinmune presentaron una asociación estadísticamente significativa con los signos de ojo seco. En cambio, la asociación de la rosácea con los signos y la enfermedad tiroidea con los síntomas no fue significativa, aunque la rosácea había presentado asociación con el ojo seco en el SES 1,²¹ y la enfermedad tiroidea ha sido relacionada, tanto en el BDES como en el SiMES, con la incidencia de síntomas de ojo seco.^{34,35} Esta falta de asociación puede deberse a una baja potencia estadística, como podemos observar en el hecho de tener unos intervalos de confianza anchos. Tampoco la diabetes, que había sido asociada con signos de ojo seco,²⁸⁹ la encontramos relacionada con la incidencia de ojo seco en esta fase del estudio.

La incidencia de tinción corneal se asoció con EPOC e hipertensión. Es difícil determinar una relación causal plausible en estas asociaciones. Es importante resaltar el incremento de riesgo que se produce de tinción con rosa de bengala en presencia de historia de enfermedad autoinmune (RR 5,44). Esto puede deberse al desarrollo de síndrome de Sjögren secundario en enfermedades autoinmunes como la Artritis Reumatoide, que representa el 50% de las enfermedades autoinmunes de nuestra cohorte.

Cabe destacar que en los trabajos de incidencia de ojo seco se encontró que la propia percepción de una mala salud incrementaba el riesgo de ojo seco con una OR de 1,48 en el BDES,³³ e incrementaba el riesgo de ojo seco en varones con un RR de 1,63 en el SiMES.³⁵ Es probable que esta asociación se deba a la patología concomitante que puede acompañar a esta percepción de enfermedad o mala salud, que además puede producir ojo seco o aumentar la incidencia a largo plazo del ojo seco, como observamos en el aumento de incidencia de signos de ojo seco con diferentes enfermedades.

Determinados fármacos, como los antihistamínicos, antidepresivos, ansiolíticos o la isotretinoína se han asociado con el ojo seco.⁴² Los corticoides orales, los diuréticos y los antidepresivos incrementaban el riesgo de síntomas de ojo seco en el BDES,³⁴ mientras que los I-ECAs fueron protectores. En nuestro trabajo, observamos que el tratamiento con ansiolíticos o antidepresivos aumentaba el riesgo de desarrollar síntomas de ojo seco, aunque no el de los signos. Estudios recientes han mostrado una relación entre el ojo seco y los trastornos afectivos, siendo la ansiedad y la depresión los más frecuentemente relacionados.^{72,290} En este trabajo, el aumento de síntomas de ojo seco probablemente no se deba a la disminución lagrimal propia del efecto anticolinérgico de estos fármacos,²⁹¹ sino que pueda estar más en relación con la personalidad del sujeto. En cuanto a los I-ECAs encontramos que aumentaban el riesgo de síntomas de ojo seco, al contrario de lo observado en el BDES,³⁴ por lo que se hace necesaria más investigación que nos permita ampliar la información al respecto.

6.6 ASOCIACIÓN DEL OJO SECO CON FACTORES PSICOLÓGICOS

En los últimos años han surgido diferentes estudios que abordan la relación del ojo seco con enfermedades de la esfera afectiva, como la ansiedad y la depresión, y con enfermedades psicosomáticas. En nuestro trabajo encontramos una correlación positiva entre la puntuación del cuestionario OSDI y la puntuación del cuestionario PHQ 15 y una correlación negativa entre la puntuación del cuestionario OSDI y la obtenida en el cuestionario Connor-Davidson

sobre resiliencia. También, los sujetos con depresión o ansiedad, carácter melancólico o enfermedad psicosomática presentaban más puntuación en el OSDI.

Vehof et al.⁴⁷ observaron que los síndromes de dolor crónico como el dolor pélvico, el síndrome de intestino irritable y el síndrome de dolor generalizado, o fibromialgia, presentaban una fuerte asociación con el ojo seco. Estas enfermedades pueden presentar somatización o síntomas psicosomáticos y se han relacionado con la depresión.^{75,292} La presencia en nuestro estudio de una correlación positiva entre los síntomas de ojo seco y los síntomas psicosomáticos aporta mayor evidencia en la línea de considerar que, en ocasiones, los síntomas de ojo seco tienen un origen psicosomático. Esta asociación también nos hace pensar que, en ocasiones, los síntomas del ojo seco y los trastornos psicosomáticos posiblemente comparten mecanismos fisiopatológicos, por lo que el enfoque terapéutico del ojo seco debería ser diferente al convencional cuando se sospecha que esto es así.

Si entendemos la resiliencia como la capacidad de sobreponerse a los problemas, parece lógico que una persona con baja resiliencia no sea capaz de enfrentarse a una enfermedad. Se ha descrito que la resiliencia influye en el tratamiento y evolución de enfermedades crónicas como la psoriasis o la enfermedad inflamatoria intestinal, en las que habiendo una base física el componente psicosomático es relevante.^{293,294} En nuestro estudio, observamos como los sujetos con más síntomas de ojo seco son los que menos resiliencia tienen. Por otra parte, observamos que los individuos con mayor resiliencia presentan menos síntomas psicosomáticos. Estos hallazgos nos hacen pensar en posibles formas de mejorar el tratamiento de nuestros pacientes mediante estrategias para fortalecer la resiliencia. Esto se puede conseguir si les ayudamos a asumir su patología a través de la mejora del conocimiento de su enfermedad, explicándoles la naturaleza de la misma en cuanto a sus síntomas, su tratamiento y evolución.²⁹⁵

La depresión se ha asociado con síntomas de ojo seco en diferentes estudios, pero no se ha relacionado con los signos.^{72,296} El hecho de que la incidencia de síntomas, pero no de los signos, aumentase en pacientes con tratamiento ansiolítico o antidepresivo apoya esta observación. La asociación de la ansiedad, la depresión o el carácter melancólico con los síntomas de ojo seco, observada en este estudio, se puede explicar por un incremento en la percepción de los síntomas de ojo seco en los individuos con estas patologías, o, a la inversa, por un incremento de la ansiedad o la depresión debido al propio ojo seco. Además, la depresión y el ojo seco comparten la influencia de las hormonas sexuales como factor de riesgo.^{297,298} Otro factor contribuyente puede ser el incremento de citoquinas inflamatorias que se produce en la depresión crónica que puede empeorar el ojo seco al favorecer el proceso inflamatorio de la superficie ocular asociado a esta enfermedad.²⁹⁶

Probablemente, como ya hemos apuntado anteriormente, estos hallazgos en relación con los síntomas de ojo seco ayudan a ampliar la visión del ojo seco como una enfermedad multifactorial y puede que ayuden en el tratamiento de este. Esto puede servir para entender por qué en algunos de nuestros pacientes los síntomas de ojo seco no mejoran con el tratamiento habitual, y que, en cambio, si enfocamos el tratamiento hacia la mejora de su resiliencia o de otros problemas como pueden ser la ansiedad, la depresión o su enfermedad psicosomática sea cuando el ojo seco mejore.

6.7 LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Debemos considerar la influencia de diversas limitaciones en este trabajo. Probablemente el tamaño de la muestra limite la potencia del estudio, esto se puede observar en los intervalos de confianza anchos que obtenemos en el cálculo de determinados factores de riesgo. Este hecho puede explicar por qué algunos factores no presentan asociación con la incidencia del ojo seco o se quedan al límite de esta, como ocurre en el análisis de la asociación entre incidencia de síntomas de ojo seco y el sexo femenino ($P= 0,051$). El tamaño muestral se encuentra limitado por el diseño del propio estudio, que permite estudiar la evolución de la enfermedad en once años y la causalidad de los factores de riesgo, pero determina que los potenciales participantes puedan ser solamente los que participaron en el SES 1, que además sufren una pérdida de alrededor de 200 sujetos por enfermedad o muerte. Esta pérdida podría determinar sesgos en las estimaciones de la incidencia.

Con respecto a la recogida de datos debemos tener en cuenta que muchos de los datos son recogidos a partir de la anamnesis, como los antecedentes médicos, hábitos tóxicos, uso de lentes de contacto o uso de ordenadores y otros, como los cuestionarios. Estos datos estarán influidos por la subjetividad del sujeto. Sin embargo, al hacerse las mismas preguntas a todos los participantes, podemos suponer que esto afectaría por igual a los grupos de estudio. Asimismo, los resultados de los test diagnósticos se ven influidos por su baja reproducibilidad, esto podría explicar, en parte, el inesperado incremento en la incidencia del TBUT.

El análisis de los factores de riesgo se encuentra limitado a las mismas variables recogidas en el estudio basal, pues las que no hubieran sido recogidas en ese momento no serían comparables actualmente. Esto ocurre con los datos recogidos con respecto al perfil psicossomático o la resiliencia, en los que se puede estudiar asociación, pero carecen de demostración de la secuencia temporal entre exposición y enfermedad. Además, debemos tener presente que debido al número de asociaciones analizadas algunos resultados estadísticamente significativos pueden ser debidos al azar.

En este trabajo hemos realizado un estudio sobre incidencia de ojo seco, síntomas y signos, y factores de riesgo. Hemos realizado una exploración oftalmológica de los participantes en dos momentos en el tiempo. Esta investigación se podría ampliar llevando a cabo un estudio aleatorizado de base poblacional con más fases: estudio basal, a los cinco años, a los diez años y sucesivos, con mayor tamaño muestral. Sin embargo, dicho trabajo a pesar de ser más completo podría presentar sesgos y limitaciones. Estos trabajos de base poblacional sirven para conocer las características de una enfermedad o patología en la población general, de forma que sus resultados sean representativos. El conocimiento real de las enfermedades no es el que obtenemos de los pacientes que vemos en la consulta todos los días, que es una población seleccionada, sino aquel que se podría obtener si estudiásemos a toda la población. Esto no sería eficiente, pero sí nos proporcionaría de forma íntegra el espectro clínico de las diferentes enfermedades. El trabajo ideal sería, por lo tanto, aquel que incluyese el mayor número de sujetos posible, con el objetivo de evitar sesgos de selección, y en el que se definieran unos criterios objetivos para el diagnóstico de las enfermedades que no dependieran del observador.

En definitiva, este trabajo nos ha permitido ser capaces de conocer mejor el ojo seco, nos ha enseñado a realizar una anamnesis y una exploración protocolizada de los síntomas y los signos de la enfermedad. Hemos conocido la incidencia de esta patología, que puede servir para realizar una correcta planificación sanitaria y estimar gastos directos e indirectos relacionados. Además, hemos identificado factores de riesgo y, con ello, sujetos en riesgo de desarrollar la enfermedad, por lo que susceptibles de responder a la aplicación de diferentes medidas preventivas que eviten que puedan desarrollar la patología. Aunque esto sería otro interesante trabajo.

7 CONCLUSIONES

- 1- En nuestro estudio de 11 años de seguimiento, realizado en una muestra representativa de los sujetos residentes en el área sanitaria de O Salnés mayores de 40 años que fueron seleccionados de forma aleatoria, la incidencia anual de ojo seco es de 2,3%, con un intervalo de confianza al 95% entre 1,8 y 2,8.
- 2- La incidencia anual de síntomas de ojo seco es de 2,9%, intervalo de confianza al 95% entre 2,3 y 3,4, mientras que la incidencia de signos oscila entre el 0,7% del rosa de bengala y el 4,3% del tiempo de rotura de la película lagrimal.
- 3- La edad es un factor de riesgo asociado de forma significativa con el desarrollo del ojo seco. El nivel de estudios, secundario y superior, es un factor de protección asociado de forma significativa a una menor incidencia de la enfermedad.
- 4- La incidencia de síntomas de ojo seco se asocia al tratamiento con fármacos antidepresivos, ansiolíticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- 5- La incidencia de signos de ojo seco se asocia con la hipertensión arterial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las enfermedades autoinmunes.
- 6- La depresión, la ansiedad y la enfermedad psicósomática se asocian con los síntomas de ojo seco. Además, los sujetos con síntomas de ojo seco presentan mayor nivel de somatización y menor resiliencia.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Mertzanis P, Abetz L, Rajagopalan K, et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a U.S. normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(1):46-50.
2. Murube J. *Ojo seco-Dry eye*. Tecnimedia Editorial; 1997.
3. Murube J. *History of the dry eye*. Berlin ; New York: Springer-Verlag; 1992.
4. Sjögren H. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol*. 1933;Suppl 2:1-151.
5. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J*. 1995;21(4):221-232.
6. Fortson BW. *Indo-european language and culture : an introduction*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
7. Andersen SR. The eye and its diseases in Ancient Egypt. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(3):338-344.
8. Lain Entralgo P. *La Medicina Hipocrática*. Madrid: Revista de Occidente; 1970.
9. Wheeler JR. History of ophthalmology through the ages. *Br J Ophthalmol*. 1946;30(5):264-275.
10. Wright P. Diagnosis and management of dry eyes. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1971;91:119-128.
11. Wolff E. *Anatomy of Eye and Orbit*. New York: Blakiston Co.; 1954.
12. Lemp MA, Dohlman CH, Kuwabara T, Holly FJ, Carroll JM. Dry eye secondary to mucus deficiency. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1971;75(6):1223-1227.
13. Murube del Castillo J. *Dacryología básica*. 2a. ed. Madrid: s.n.; 1982.

14. Murube J, Benítez del Castillo JM, Chenzhuo L, Berta A, Rolando M. The Madrid triple classification of dry eye. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003;78(11):587-593; 595-601.
15. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*. 1998;17(6):584-589.
16. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea*. 2006;25(8):900-907.
17. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75-92.
18. Baudouin C. [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. *J Fr Ophthalmol*. 2007;30(3):239-246.
19. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II introduction. *Ocul Surf*. 2017;15(3):269-275.
20. Stapleton F, Garrett Q, Chan C, Craig J. *Dry Eye: A Practical Approach*. Berlin: Springer-Verlag; 2015.
21. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol*. 2009;16(1):15-21.
22. Viso Outeiriño E. *Prevalencia del ojo seco en el área sanitaria de O Salnés*. Tesis doctoral. Santiago de Compostela: Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Universidade de Santiago de Compostela; 2008.
23. Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(6):723-728.
24. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology*. 1998;105(6):1114-1119.
25. Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea*. 1999;18(4):408-411.
26. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(2):318-326.

27. Uchino M, Dogru M, Yagi Y, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci.* 2006;83(11):797-802.
28. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(6):763-768.
29. Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(4):799-806.
30. Joachim ND, Mitchell P, Kifley A, Wang JJ. Incidence, progression, and associated risk factors of medium drusen in age-related macular degeneration: findings from the 15-year follow-up of an Australian cohort. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(6):698-705.
31. Jiang X, Varma R, Wu S, et al. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 2012;119(11):2245-2253.
32. Vijaya L, Asokan R, Panday M, et al. Six-year incidence and baseline risk factors for pseudoexfoliation in a South Indian population: the Chennai Eye Disease Incidence Study. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1158-1164.
33. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(3):369-373.
34. Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci.* 2008;85(8):668-674.
35. Man REK, Veerappan AR, Tan SP, et al. Incidence and risk factors of symptomatic dry eye disease in Asian Malays from the Singapore Malay Eye Study. *Ocul Surf.* 2017;15(4):742-748.
36. Ellwein LB, Urato CJ. Use of eye care and associated charges among the Medicare population: 1991-1998. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):804-811.
37. Yen JC, Hsu CA, Li YC, Hsu MH. The prevalence of dry eye syndrome's and the likelihood to develop Sjögren's syndrome in Taiwan: a population-based study. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(7):7647-7655.
38. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(9):1264-1268.

39. Tong L, Tongg L, Saw SM, et al. A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and lid margin disease in an Asian population. *Ophthalmic Epidemiol.* 2009;16(1):31-37.
40. Rothman KJ. *Modern epidemiology.* 1st ed. Boston: Little, Brown; 1986.
41. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295-300.
42. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334-365.
43. 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.
44. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome among adult Spanish in the Salnés eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010;17(2):118-124.
45. Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares MT. Prevalence of pinguecula and pterygium in a general population in Spain. *Eye (Lond).* 2011;25(3):350-357.
46. Na KS, Han K, Park YG, Na C, Joo CK. Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women: a population-based study. *Cornea.* 2015;34(7):733-738.
47. Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(12):1712-1717.
48. Um SB, Kim NH, Lee HK, Song JS, Kim HC. Spatial epidemiology of dry eye disease: findings from South Korea. *Int J Health Geogr.* 2014;13:31.
49. Lu P, Chen X, Liu X, et al. Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population-based study in China. *Cornea.* 2008;27(5):545-551.
50. Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond).* 2009;23(3):688-693.
51. Lee AJ, Lee J, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(12):1347-1351.
52. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology.* 2003;110(6):1096-1101.

53. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea*. 1996;15(3):229-234.
54. Malet F, Le Goff M, Colin J, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor Study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(6):e429-436.
55. Hua R, Yao K, Hu Y, Chen L. Discrepancy between subjectively reported symptoms and objectively measured clinical findings in dry eye: a population based analysis. *BMJ Open*. 2014;4(8):e005296.
56. Guo B, Lu P, Chen X, Zhang W, Chen R. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010;17(4):234-241.
57. Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clin Exp Optom*. 2015;98(1):45-53.
58. Schein OD, Tielsch JM, Muñoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology*. 1997;104(9):1395-1401.
59. Smith JA, Vitale S, Reed GF, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(2):151-156.
60. Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, et al. Relationship between dry eye symptoms and pain sensitivity. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(10):1304-1308.
61. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ*. 2015;6:19.
62. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA*. 2001;286(17):2114-2119.
63. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*. 2003;22(7 Suppl):S19-27.
64. Achtsidis V, Eleftheriadou I, Kozanidou E, et al. Dry eye syndrome in subjects with diabetes and association with neuropathy. *Diabetes Care*. 2014;37(10):e210-211.
65. Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, Shoja MR. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol*. 2008;8:10.

66. Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013;27(5):459-462.
67. Akinci A, Cetinkaya E, Aycan Z. Dry eye syndrome in diabetic children. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(6):873-878.
68. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Chambers WA. *Clinical ocular toxicology : drugs, chemicals, and herbs*. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2008.
69. Apostol S, Filip M, Dragne C, Filip A. Dry eye syndrome. Etiological and therapeutic aspects. *Oftalmologia*. 2003;59(4):28-31.
70. Jaanus SD. Ocular side effects of selected systemic drugs. *Optom Clin*. 1992;2(4):73-96.
71. Galor A, Feuer W, Lee DJ, et al. Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(3):377-384.e372.
72. Labbé A, Wang YX, Jie Y, Baudouin C, Jonas JB, Xu L. Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(11):1399-1403.
73. Wen W, Wu Y, Chen Y, et al. Dry eye disease in patients with depressive and anxiety disorders in Shanghai. *Cornea*. 2012;31(6):686-692.
74. Kroenke K, Spitzer RL, deGruy FV, Swindle R. A symptom checklist to screen for somatoform disorders in primary care. *Psychosomatics*. 1998;39(3):263-272.
75. Vehof J, Zavos HM, Lachance G, Hammond CJ, Williams FM. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain*. 2014;155(8):1562-1568.
76. Galor A, Zlotcavitch L, Walter SD, et al. Dry eye symptom severity and persistence are associated with symptoms of neuropathic pain. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(5):665-668.
77. Chen CH, Yang TY, Lin CL, et al. Dry eye syndrome risks in patients with fibromyalgia: a national retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2607.
78. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):404-437.

79. Gracie DJ, Williams CJ, Sood R, et al. Poor correlation between clinical disease activity and mucosal inflammation, and the role of psychological comorbidity, in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):541-551.
80. Rosenberg AR, Syrjala KL, Martin PJ, et al. Resilience, health, and quality of life among long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2015;121(23):4250-4257.
81. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1930-1937.
82. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1863-1867.
83. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea*. 2003;22(3):230-233.
84. Viso E, Millán A, Rodríguez-Ares MT. Rosacea-associated meibomian gland dysfunction – An epidemiological perspective. *European Ophthalmic Review*. 2014;8(1):13-16.
85. Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea*. 2006;25(10):1162-1167.
86. Bukhari A, Ajlan R, Alsaggaf H. Prevalence of dry eye in the normal population in Jeddah, Saudi Arabia. *Orbit*. 2009;28(6):392-397.
87. Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003;31(3):229-232.
88. Arita R, Morishige N, Koh S, et al. Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: a multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology*. 2015;122(5):925-933.
89. Nichols JJ, Willcox MD, Bron AJ, et al. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(11):TFOS7-TFOS13.
90. Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2361-2367.

91. Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y, et al. Prevalence of dry eye in Japanese eye centers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(9):555-558.
92. Begley CG, Caffery B, Nichols K, Mitchell GL, Chalmers R, group Ds. Results of a dry eye questionnaire from optometric practices in North America. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506(Pt B):1009-1016.
93. Nichols KK, Redfern RL, Jacob JT, et al. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(11):TFOS14-19.
94. Lyne A. Corneal sensitivity after surgery. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1982;102 (pt 2):302-305.
95. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):539-574.
96. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf*. 2014;12(1):32-45.
97. Nettune GR, Pflugfelder SC. Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia. *Ocul Surf*. 2010;8(3):135-145.
98. Konomi K, Chen LL, Tarko RS, et al. Preoperative characteristics and a potential mechanism of chronic dry eye after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(1):168-174.
99. Tuisku IS, Lindbohm N, Wilson SE, Tervo TM. Dry eye and corneal sensitivity after high myopic LASIK. *J Refract Surg*. 2007;23(4):338-342.
100. Galor A, Kumar N, Feuer W, Lee DJ. Environmental factors affect the risk of dry eye syndrome in a United States veteran population. *Ophthalmology*. 2014;121(4):972-973.
101. Hwang SH, Choi YH, Paik HJ, Wee WR, Kim MK, Kim DH. Potential importance of ozone in the association between outdoor air pollution and dry eye disease in South Korea. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(5):503-510.
102. McCulley JP, Aronowicz JD, Uchiyama E, Shine WE, Butovich IA. Correlations in a change in aqueous tear evaporation with a change in relative humidity and the impact. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(4):758-760.
103. Cho HA, Cheon JJ, Lee JS, Kim SY, Chang SS. Prevalence of dry eye syndrome after a three-year exposure to a clean room. *Ann Occup Environ Med*. 2014;26(1):1. <https://doi.org/10.1186/s40557-014-0026-z>

104. Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(4):887-893.
105. Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, et al. n-3 Fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1681-1690.
106. Lee WB, Hamilton SM, Harris JP, Schwab IR. Ocular complications of hypovitaminosis a after bariatric surgery. *Ophthalmology.* 2005;112(6):1031-1034.
107. Cooney TM, Johnson CS, Elner VM. Keratomalacia caused by psychiatric-induced dietary restrictions. *Cornea.* 2007;26(8):995-997.
108. Parafita-Fernández A, Escalona-Fermín MM, Sampil M, Moraña N, Viso E, Fernández-Vila PC. Acquired night blindness due to bad eating patterns. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(6):752-754.
109. Marshall SJ, Gorely T, Biddle SJ. A descriptive epidemiology of screen-based media use in youth: a review and critique. *J Adolesc.* 2006;29(3):333-349.
110. Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1982-1988.
111. Kaido M, Kawashima M, Yokoi N, et al. Advanced dry eye screening for visual display terminal workers using functional visual acuity measurement: the Moriguchi study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(11):1488-1492.
112. Chu CA, Rosenfield M, Portello JK. Blink patterns: reading from a computer screen versus hard copy. *Optom Vis Sci.* 2014;91(3):297-302.
113. Thoft RA, Friend J. Biochemical transformation of regenerating ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16(1):14-20.
114. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438-510.
115. Nichols B, Dawson CR, Togni B. Surface features of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24(5):570-576.
116. Ricciuto J, Heimer SR, Gilmore MS, Argüeso P. Cell surface O-glycans limit *Staphylococcus aureus* adherence to corneal epithelial cells. *Infect Immun.* 2008;76(11):5215-5220.
117. Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, et al. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(10):4509-4518.

118. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II tear film report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):366-403.
119. Fernández-Valencia R, Gómez Pellico L. Functional anatomy of the human saccus lacrimalis. *Acta Anat (Basel).* 1990;139(1):54-59.
120. Allansmith MR, Kajiyama G, Abelson MB, Simon MA. Plasma cell content of main and accessory lacrimal glands and conjunctiva. *Am J Ophthalmol.* 1976;82(6):819-826.
121. Seifert P, Spitznas M. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) innervation of the human eyelid glands. *Exp Eye Res.* 1999;68(6):685-692.
122. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1938-1978.
123. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):409-416.
124. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(5):792-798.e791.
125. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(3):300-306.
126. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):513-525.
127. Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J, Gallar J. What causes eye pain? *Curr Ophthalmol Rep.* 2015;3(2):111-121.
128. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-283.
129. Liu H, Begley C, Chen M, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(8):3671-3679.
130. Murube J, Németh J, Hüh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15(6):660-667.

131. Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):575-628.
132. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):511-538.
133. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubiña B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):2601-2606.
134. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(11):4753-4761.
135. Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010;33(2):55-60.
136. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL, Group DEIDS. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea.* 2002;21(7):664-670.
137. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(5):615-621.
138. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(11):1496-1504.
139. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health.* 2005;8(2):168-174.
140. González-Pérez M, Susi R, Antona B, Barrio A, González E. The Computer-Vision Symptom Scale (CVSS17): development and initial validation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(7):4504-4511.
141. Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1969;47(4):865-880.
142. Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: a review. *Exp Eye Res.* 2013;117(12):28-38.

143. Johnson ME, Murphy PJ. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(10):4451-4458.
144. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res.* 1985;4(1):9-12.
145. Turner AW, Layton CJ, Bron AJ. Survey of eye practitioners' attitudes towards diagnostic tests and therapies for dry eye disease. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33(4):351-355.
146. Vanley GT, Leopold IH, Gregg TH. Interpretation of tear film breakup. *Arch Ophthalmol.* 1977;95(3):445-448.
147. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol.* 1973;89(2):103-105.
148. Abelson MB, Ousler GW, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506(Pt B):1121-1125.
149. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(10):637-647.
150. 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.
151. Wang MT, Murphy PJ, Blades KJ, Craig JP. Comparison of non-invasive tear film stability measurement techniques. *Clin Exp Optom.* 2018;101(1):13-17.
152. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology.* 1999;106(5):939-943.
153. Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea.* 2013;32(12):1549-1553.
154. Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, Saracino M, Mitchell GL. Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. *Optom Vis Sci.* 2002;79(6):363-369.

155. Cho P, Douthwaite W. The relation between invasive and noninvasive tear break-up time. *Optom Vis Sci.* 1995;72(1):17-22.
156. Serin D, Karsloğlu S, Kyan A, Alagöz G. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea.* 2007;26(8):903-906.
157. Li N, Deng XG, He MF. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol.* 2012;5(4):478-481.
158. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea.* 1998;17(1):38-56.
159. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1969;82(1):10-14.
160. De Monchy I, Gendron G, Miceli C, Pogorzalek N, Mariette X, Labetoulle M. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for diagnosis of ocular dryness associated with Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5167-5173.
161. Cho P. The cotton thread test: a brief review and a clinical study of its reliability on Hong Kong-Chinese. *Optom Vis Sci.* 1993;70(10):804-808.
162. Vashisht S, Singh S. Evaluation of phenol red thread test versus Schirmer test in dry eyes: a comparative study. *Int J Appl Basic Med Res.* 2011;1(1):40-42.
163. Masmali A, Alqahtani TA, Alharbi A, El-Hiti GA. Comparative study of repeatability of phenol red thread test versus Schirmer test in normal adults in Saudi Arabia. *Eye Contact Lens.* 2014;40(3):127-131.
164. Pult H, Purslow C, Murphy PJ. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye (Lond).* 2011;25(4):502-510.
165. Lamberts DW, Foster CS, Perry HD. Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(6):1082-1085.
166. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res.* 1996;15(6):653-661.
167. Akiyama R, Usui T, Yamagami S. Diagnosis of dry eye by tear meniscus measurements using anterior segment swept source optical coherence tomography. *Cornea.* 2015;34 Suppl 11:S115-120.

168. Poh S, Lee R, Gao J, et al. Factors that influence tear meniscus area and conjunctivochalasis: The Singapore Indian eye study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2018;25(1):70-78.
169. Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):291-299.
170. Glasson M, Stapleton F, Willcox M. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res.* 2002;25(4):227-235.
171. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4309-4315.
172. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res.* 2010;35(7):553-564.
173. Keech A, Senchyna M, Jones L. Impact of time between collection and collection method on human tear fluid osmolarity. *Curr Eye Res.* 2013;38(4):428-436.
174. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology.* 1992;99(4):605-617.
175. Khan-Lim D, Berry M. Still confused about rose bengal? *Curr Eye Res.* 2004;29(4-5):311-317.
176. Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. *Eye Contact Lens.* 2008;34(1):61-64.
177. Yoon KC, Im SK, Kim HG, You IC. Usefulness of double vital staining with 1% fluorescein and 1% lissamine green in patients with dry eye syndrome. *Cornea.* 2011;30(9):972-976.
178. Bron AJ, Argüeso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin Eye Res.* 2015;44:36-61.
179. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003;22(7):640-650.
180. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(12):1869-1872.

181. Corrales RM, Narayanan S, Fernández I, et al. Ocular mucin gene expression levels as biomarkers for the diagnosis of dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8363-8369.
182. Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. [Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye]. *Ophthalmologe*. 1995;92(6):802-808.
183. Veres A, Tapasztó B, Kosina-Hagyó K, Somfai GM, Németh J. Imaging lid-parallel conjunctival folds with OCT and comparing its grading with the slit lamp classification in dry eye patients and normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(6):2945-2951.
184. Cochet P, Bonnet R. Corneal esthesiometry. Performance and practical importance. *Bull Soc Ophthalmol Fr*. 1961;6:541-550.
185. Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 esthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(2):513-519.
186. Belmonte C, Giraldez F. Responses of cat corneal sensory receptors to mechanical and thermal stimulation. *J Physiol*. 1981;321:355-368.
187. Chen X, Belmonte C, Rang HP. Capsaicin and carbon dioxide act by distinct mechanisms on sensory nerve terminals in the cat cornea. *Pain*. 1997;70(1):23-29.
188. Tesón M, Calonge M, Fernández I, Stern ME, González-García MJ. Characterization by Belmonte's gas esthesiometer of mechanical, chemical, and thermal corneal sensitivity thresholds in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):3154-3160.
189. Cox SM, Nichols JJ. Association between meibomian gland testing and ocular surface sensitivity. *Cornea*. 2015;34(10):1187-1192.
190. Papas EB. Key factors in the subjective and objective assessment of conjunctival erythema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):687-691.
191. Epstein SP, Gadaria-Rathod N, Wei Y, Maguire MG, Asbell PA. HLA-DR expression as a biomarker of inflammation for multicenter clinical trials of ocular surface disease. *Exp Eye Res*. 2013;111(6):95-104.
192. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Durán JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res*. 2008;40(6):315-321.

193. Cocho L, Fernández I, Calonge M, et al. Prehematopoietic stem cell transplantation tear cytokines as potential susceptibility biomarkers for ocular chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(11):4836-4846.
194. Korb DR, Greiner JV, Herman JP, et al. Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J.* 2002;28(4):211-216.
195. Li W, Yeh TN, Leung T, Yuen T, Lerma M, Lin MC. The relationship of lid wiper epitheliopathy to ocular surface signs and symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(5):1878-1887.
196. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology.* 2008;115(5):911-915.
197. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea.* 2008;27(10):1142-1147.
198. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond).* 1991;5 (Pt 4):395-411.
199. Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME. *Dry eye and ocular surface disorders.* New York: Marcel Dekker; 2004.
200. Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(4):759-766.
201. Fenga C, Aragona P, Cacciola A, et al. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye (Lond).* 2008;22(1):91-95.
202. Miura DL, Hazarbassanov RM, Yamasato CK, Bandeira e Silva F, Godinho CJ, Gomes J. Effect of a light-emitting timer device on the blink rate of non-dry eye individuals and dry eye patients. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(8):965-967.
203. Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol.* 2005;50(3):253-262.
204. Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, et al. Tear fluid osmolarity as a potential marker of hydration status. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(8):1590-1597.
205. Walsh NP, Fortes MB, Raymond-Barker P, et al. Is whole-body hydration an important consideration in dry eye? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10):6622-6627.

206. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009729.
207. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci.* 1997;74(1):8-13.
208. Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci.* 2005;82(7):594-601.
209. Scaffidi RC, Korb DR. Comparison of the efficacy of two lipid emulsion eyedrops in increasing tear film lipid layer thickness. *Eye Contact Lens.* 2007;33(1):38-44.
210. Garrett Q, Xu S, Simmons PA, Vehige J, Flanagan JL, Willcox MD. Expression and localization of carnitine/organic cation transporter OCTN1 and OCTN2 in ocular epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(11):4844-4849.
211. Corrales RM, Luo L, Chang EY, Pflugfelder SC. Effects of osmoprotectants on hyperosmolar stress in cultured human corneal epithelial cells. *Cornea.* 2008;27(5):574-579.
212. Chen W, Zhang X, Li J, et al. Efficacy of osmoprotectants on prevention and treatment of murine dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(9):6287-6297.
213. Augustin AJ, Spitznas M, Kaviani N, et al. Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995;233(11):694-698.
214. Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(2):206-213.e203.
215. Wegener AR, Meyer LM, Schönfeld CL. Effect of viscous agents on corneal density in dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(8):504-508.
216. Yu F, Liu X, Zhong Y, et al. Sodium hyaluronate decreases ocular surface toxicity induced by benzalkonium chloride-preserved latanoprost: an in vivo study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3385-3393.
217. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):459-461.
218. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(11):1467-1474.

219. Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Hernáez-Moya R, Durán JA, Morales MC. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea*. 2014;33(6):614-620.
220. Akyol-Salman I. Effects of autologous serum eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits. *Cornea*. 2006;25(10):1178-1181.
221. Mondy P, Brama T, Fisher J, et al. Sustained benefits of autologous serum eye drops on self-reported ocular symptoms and vision-related quality of life in Australian patients with dry eye and corneal epithelial defects. *Transfus Apher Sci*. 2015;53(3):404-411.
222. Merayo-Llodes J, Sanchez-Avila RM, Riestra AC, et al. Safety and efficacy of autologous plasma rich in growth factors eye drops for the treatment of evaporative dry eye. *Ophthalmic Res*. 2016;56(2):68-73.
223. Sanchez-Avila RM, Merayo-Llodes J, Fernandez ML, et al. Plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye after LASIK surgery. *Ophthalmic Res*. 2018;60(2):80-86.
224. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2011;30(12):1312-1317.
225. Yaguchi S, Ogawa Y, Kamoi M, et al. Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(11):1465-1469.
226. Alfawaz AM, Algehedan S, Jastaneiah SS, Al-Mansouri S, Mousa A, Al-Assiri A. Efficacy of punctal occlusion in management of dry eyes after laser in situ keratomileusis for myopia. *Curr Eye Res*. 2014;39(3):257-262.
227. Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea*. 2002;21(2):135-139.
228. Tong L, Beuerman R, Simonyi S, Hollander DA, Stern ME. Effects of punctal occlusion on clinical signs and symptoms and on tear cytokine levels in patients with dry eye. *Ocul Surf*. 2016;14(2):233-241.
229. Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, Yamada M. Diquafosol tetrasodium increases the concentration of mucin-like substances in tears of healthy human subjects. *Curr Eye Res*. 2015;40(9):878-883.
230. Gumus K, Pflugfelder SC. Intranasal tear neurostimulation: an emerging concept in the treatment of dry eye. *Int Ophthalmol Clin*. 2017;57(2):101-108.

231. Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea*. 1997;16(6):645-648.
232. Geerling G, Borrelli M. Adnexal surgery for severe ocular surface disease. *Semin Ophthalmol*. 2005;20(2):101-112.
233. Hintschich C. Correction of entropion and ectropion. *Dev Ophthalmol*. 2008;41:85-102.
234. McCulley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea*. 2000;19(5):650-658.
235. Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. *Can J Ophthalmol*. 2009;44(4):385-394.
236. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, et al. In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(11):1468-1473.
237. Alghamdi YA, Camp A, Feuer W, Karp CL, Wellik S, Galor A. Compliance and subjective patient responses to eyelid hygiene. *Eye Contact Lens*. 2017;43(4):213-217.
238. Pult H, Riede-Pult BH, Purslow C. A comparison of an eyelid-warming device to traditional compress therapy. *Optom Vis Sci*. 2012;89(7):E1035-1041.
239. Bilkhu PS, Naroo SA, Wolffsohn JS. Randomised masked clinical trial of the MGDRx EyeBag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(12):1707-1711.
240. Sim HS, Petznick A, Barbier S, et al. A randomized, controlled treatment trial of eyelid-warming therapies in meibomian gland dysfunction. *Ophthalmol Ther*. 2014;3(1-2):37-48.
241. Wang MT, Jaitley Z, Lord SM, Craig JP. Comparison of self-applied heat therapy for meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci*. 2015;92(9):e321-326.
242. Blackie CA, Carlson AN, Korb DR. Treatment for meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(4):306-313.
243. Gupta PK, Vora GK, Matossian C, Kim M, Stinnett S. Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Can J Ophthalmol*. 2016;51(4):249-253.

244. Nakayama N, Kawashima M, Kaido M, Arita R, Tsubota K. Analysis of meibum before and after intraductal meibomian gland probing in eyes with obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2015;34(10):1206-1208.
245. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(9):2544-2557.
246. Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2006;82(4):588-596.
247. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med*. 1997;90(3):144-150.
248. Kashkouli MB, Fazel AJ, Kiavash V, Nojomi M, Ghiasian L. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomised double-masked open-label clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):199-204.
249. Voils SA, Evans ME, Lane MT, Schosser RH, Rapp RP. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother*. 2005;39(1):86-94.
250. Igami TZ, Holzchuh R, Osaki TH, Santo RM, Kara-Jose N, Hida RY. Oral azithromycin for treatment of posterior blepharitis. *Cornea*. 2011;30(10):1145-1149.
251. Luchs J. Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis. *Adv Ther*. 2008;25(9):858-870.
252. Wladis EJ, Bradley EA, Bilyk JR, Yen MT, Mawn LA. Oral antibiotics for meibomian gland-related ocular surface disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2016;123(3):492-496.
253. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):2847-2856.
254. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res*. 2006;83(3):526-535.
255. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(4):593-602.

256. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(1):90-95.
257. Moscovici BK, Holzchuh R, Sakassegawa-Naves FE, et al. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: prospective double-blind randomized study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015;38(5):373-378.
258. Tauber J, Karpecki P, Latkany R, et al. Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% versus placebo for treatment of dry eye disease: results of the randomized phase III OPUS-2 Study. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2423-2431.
259. Donnenfeld ED, Karpecki PM, Majmudar PA, et al. Safety of Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% in patients with dry eye disease: A 1-year, multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Cornea.* 2016;35(6):741-748.
260. Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):409-415.
261. Benítez-Del-Castillo J, Labetoulle M, Baudouin C, et al. Visual acuity and quality of life in dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf.* 2017;15(2):169-178.
262. Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, Doyle JJ, Lebovics G, Sumner W. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1412-1419.
263. Arima M, Shimizu Y, Sowa J, et al. Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological test. *J Dermatol.* 2005;32(3):160-168.
264. Reddy P, Grad O, Rajagopalan K. The economic burden of dry eye: a conceptual framework and preliminary assessment. *Cornea.* 2004;23(8):751-761.
265. Caixa L. Anuario de estudios económicos de la Caixa. In:2009.
266. Zijlema WL, Stolk RP, Löwe B, et al. How to assess common somatic symptoms in large-scale studies: a systematic review of questionnaires. *J Psychosom Res.* 2013;74(6):459-468.
267. Blanco V, Guisande MA, Sánchez MT, Otero P, Vázquez FL. Spanish validation of the 10-item Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC 10) with non-professional caregivers. *Aging Ment Health.* 2017:1-6.
268. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions.* New York ; London: Wiley; 1973.

269. Bower KS, Sia RK, Ryan DS, Mines MJ, Dartt DA. Chronic dry eye in photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: manifestations, incidence, and predictive factors. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(12):2624-2634.
270. Chen L, Pi L, Fang J, Chen X, Ke N, Liu Q. High incidence of dry eye in young children with allergic conjunctivitis in Southwest China. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(8):e727-e730.
271. Wang TJ, Wang IJ, Hu CC, Lin HC. Comorbidities of dry eye disease: a nationwide population-based study. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(7):663-668.
272. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea.* 2004;23(3):272-285.
273. Donate J, Benítez del Castillo JM, Fernández C, García Sánchez J. [Validation of a questionnaire for the diagnosis of dry eye]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2002;77(9):493-500.
274. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence and associations of external punctal stenosis in a general population in Spain. *Cornea.* 2012;31(11):1240-1245.
275. 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;37(12):1527-1534.
276. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea.* 1996;15(3):235-239.
277. Toker E, Asfuroğlu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy. *Cornea.* 2010;29(2):133-140.
278. Vehof J, Sillevs Smitt-Kamminga N, Nibourg SA, Hammond CJ. Sex differences in clinical characteristics of dry eye disease. *Ocul Surf.* 2018;16(2):242-248.
279. Argilés M, Cardona G, Pérez-Cabré E, Rodríguez M. Blink rate and incomplete blinks in six different controlled hard-copy and electronic reading conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(11):6679-6685.
280. Sano K, Kawashima M, Takechi S, Mimura M, Tsubota K. Exercise program improved subjective dry eye symptoms for office workers. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:307-311.
281. Barabino S, Horwath-Winter J, Messmer EM, Rolando M, Aragona P, Kinoshita S. The role of systemic and topical fatty acids for dry eye treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2017;61:23-34.

282. Molina-Leyva I, Molina-Leyva A, Bueno-Cavanillas A. Efficacy of nutritional supplementation with omega-3 and omega-6 fatty acids in dry eye syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(8):e677-e685.
283. Mayo-Wilson E, Imdad A, Herzer K, Yakoob MY, Bhutta ZA. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;343:d5094.
284. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Bóveda FJ, Touriño R, Gude F. Prevalence of conjunctival shrinkage and its association with dry eye disease: results from a population-based study in Spain. *Cornea.* 2014;33(5):442-447.
285. Murube J, Chenzhuo L, Murube E, Rivas L, Shalaby O. Measuring the lacunar sulci as a new indicator of shrinkage of the ocular surface. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11(3):227-232.
286. Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment. *Ocul Surf.* 2009;7(2 Suppl):S1-S14.
287. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology.* 1982;89(10):1173-1180.
288. Bowman RW, Dougherty JM, McCulley JP. Chronic blepharitis and dry eyes. *Int Ophthalmol Clin.* 1987;27(1):27-35.
289. DeMill DL, Hussain M, Pop-Busui R, Shtein RM. Ocular surface disease in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(7):924-928.
290. Van der Vaart R, Weaver MA, Lefebvre C, Davis RM. The association between dry eye disease and depression and anxiety in a large population-based study. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(3):470-474.
291. Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med.* 1999;159(12):1359-1363.
292. Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med.* 2007;69(9):855-859.
293. Crosta ML, De Simone C, Di Pietro S, et al. Childhood trauma and resilience in psoriatic patients: A preliminary report. *J Psychosom Res.* 2018;106:25-28. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.01.002>.

294. Sirois FM, Hirsch JK. A longitudinal study of the profiles of psychological thriving, resilience, and loss in people with inflammatory bowel disease. *Br J Health Psychol.* 2017;22(4):920-939.
295. Ma LC, Chang HJ, Liu YM, et al. The relationship between health-promoting behaviors and resilience in patients with chronic kidney disease. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:1-7. <https://doi.org/10.1155/2013/124973>.
296. Kim KW, Han SB, Han ER, et al. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):7954-7958.
297. Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf.* 2004;2(2):92-123.
298. Fernández-Guasti A, Fiedler JL, Herrera L, Handa RJ. Sex, stress, and mood disorders: at the intersection of adrenal and gonadal hormones. *Horm Metab Res.* 2012;44(8):607-618.

ACTIVIDAD CIENTÍFICA

COMUNICACIONES ORALES

Autor: Alejandro Millán Rodríguez, Eloy Viso Outeiriño, Francisco Gude Sampedro, María Teresa Rodríguez Ares.

Título: Incidencia y factores de riesgo de ojo seco en una población adulta gallega
Congreso: VI Encontro Mocidade Investigadora en Ciencias da Saúde. Santiago de Compostela, 12-13 Junio 2018.

Autor: Alejandro Millán Rodríguez, Eloy Viso Outeiriño, Francisco Gude Sampedro, María Teresa Rodríguez Ares.

Título: Incidence and risk factors of dry eye
Congreso: VI International Congress of Research in Retina and Vision. Madrid, 29-30 Junio 2018.

PUBLICACIONES

Autor: Alejandro Millán Rodríguez, Eloy Viso Outeiriño, Francisco Gude Sampedro, Alberto Parafita Fernández, Noelia Moraña Borrageiros, María Teresa Rodríguez Ares.

Título: Incidence and risk factors of dry eye in a Spanish adult population: 11-year follow-up from the Salnés Eye Study

Revista: Cornea 2018;37(12):1527-1534

Incidence and Risk Factors of Dry Eye in a Spanish Adult Population: 11-Year Follow-Up From the Salnés Eye Study

Alejandro Millán, MD,* Eloy Viso, MD, PhD,* Francisco Gude, MD, PhD,†
Alberto Parafita-Fernández, MD,* Noelia Moraña, MD,* and María Teresa Rodríguez-Ares, MD, PhD‡§

Purpose: To estimate the incidence of dry eye (DE) and to evaluate risk factors in an adult cohort in Spain.

Methods: The Salnés Eye Study (SES) was a cross-sectional population-based study of 654 subjects conducted from 2005 to 2006. After 11 years, 264 individuals (65.8% response rate) participated in SES 2. The incidence cohort consisted of 209 subjects not diagnosed with DE in SES 1 [mean age (SD) 67.6 years (± 10.1), range: 51–92, women 69.4%]. DE was defined as the simultaneous presence of symptoms and at least 1 sign. A Schirmer test score ≤ 5 mm, tear film breakup time ≤ 10 seconds, rose bengal staining ≥ 3 , and fluorescein staining ≥ 1 were considered indicative of signs. Poisson regression models were performed to evaluate risk factors.

Results: The 11-year incidence of DE was 25.4% (95% confidence interval, 19.5–31.3) and that of symptoms was 31.6% (confidence interval, 25.4–37.8). DE incidence was significantly associated with age ($P < 0.05$). After adjusting for age, secondary or university studies were protective factors for DE; taking anxiolytics or antidepressants and angiotensin-converting enzyme inhibitors increased the risk of symptoms; a history of hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, or autoimmune diseases increased the risk of signs.

Conclusions: The annual incidence of DE, symptoms, and signs, was found to be 2.3 per 100 person-years. The incidence of symptoms was higher than that reported in similar studies. This study suggests that some factors may increase the risk of symptoms, whereas other factors may increase the risk of signs.

Key Words: dry eye, incidence, population-based study, risk factors, Spain

(*Cornea* 2018;37:1527–1534)

Received for publication April 13, 2018; revision received June 17, 2018; accepted June 25, 2018. Published online ahead of print July 31, 2018.

From the *Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, Spain; †Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain; ‡Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain; and §Departamento de Oftalmología, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

Supported in part by a grant from Spain's Carlos III Institute of Health (Preventive Activity & Health Promotion Research Network, RD16/0007/0006) and the European Regional Development Fund.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Correspondence: Alejandro Millán, MD, Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, 36003 Pontevedra, Spain (e-mail: janoft@yahoo.es).

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Dry eye (DE) has recently been defined as a “multifactorial disease of the ocular surface characterized by loss of homeostasis of the tear film and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles.”¹

DE is a common disease with a prevalence rate ranging from 5% to 50%.² Its importance is increasing as a result of aging, its growing economic impact,^{3,4} and associated reduced quality of life.^{5,6} A utility assessment has estimated that severe DE symptoms are as debilitating as severe angina.⁷ In Salnés Eye Study 1 (SES 1), we found a prevalence of DE, defined as 1 symptom and at least 1 sign, of 11.0% among individuals aged 40 years and above. Age, female sex, and rosacea were found to be factors associated with DE symptoms and signs, whereas autoimmune diseases, cataract surgery, and computer use were associated only with signs.⁸ However, these associations and others must be corroborated in longitudinal analyses, which, unlike prevalence studies, can establish causal relationships. Unfortunately, we are aware of only 2 incidence population-based studies conducted so far. The Beaver Dam Eye Study (BDES) and the Singapore Malay Eye Study (SiMES) analyzed the incidence of symptoms and the influence of different factors. However, the rates found were somewhat different, and there were inconsistencies with respect to main risk factors such as age and sex.^{9–11}

There is a need for more incidence studies to clarify the role of both symptoms and signs in the natural history of the disease and to determine the risk factors that would identify populations at risk that could benefit from prevention measures and intervention programs. This study is a sequel to SES 1 and aims to estimate the incidence and determine the risk factors for DE and symptoms and signs of DE.

METHODS

Study Design and Population

The methodology of SES 1 was published previously.⁸ In brief, SES 1 was a cross-sectional population-based study conducted from 2005 to 2006 to measure the prevalence of DE and other common eye diseases in the O Salnés area of northwestern Spain. Figure 1 presents the subsequent examination and follow-up history of this cohort through the 2005 to 2006 and 2016 to 2017 study examination phases. An age-stratified random sample of a population aged 40 years and

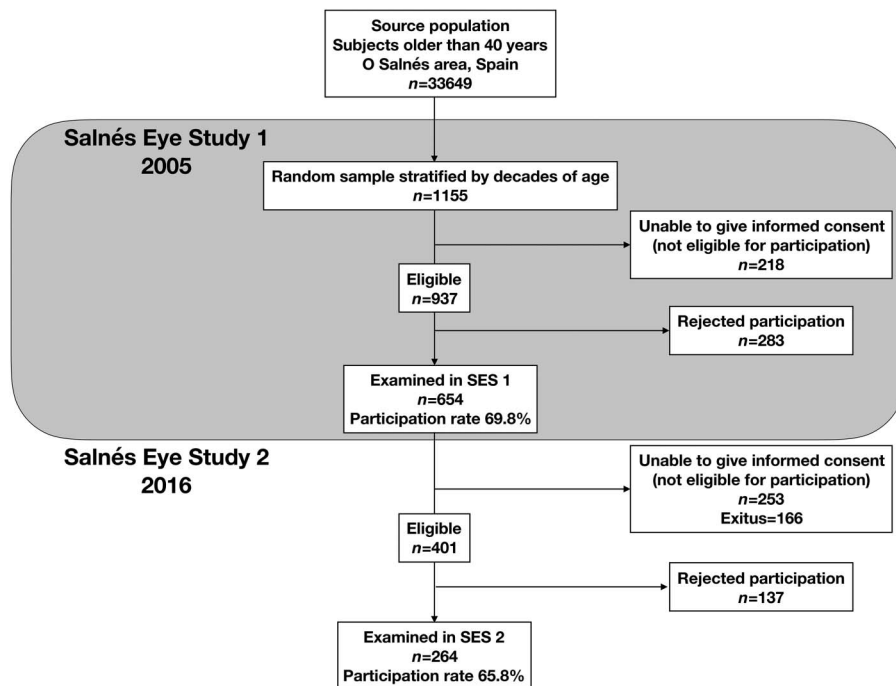


FIGURE 1. Study profile of the SES.

above was drawn from the National Health Service Registry, which covers more than 95% of the population. This sample comprised 1155 individuals who were invited to participate by a personal letter and further contacted by phone. Those unable to give informed consent were considered ineligible to participate in the study. From the remaining eligible 937 individuals, a total of 654 subjects, all of them Spanish whites, agreed to participate in the study (overall participation rate: 69.8%). After 11 years, 253 (38.7%) were not eligible to participate in the follow-up examination (SES 2) because they could not be contacted or no longer lived in the area (n = 49), had developed mental or severe organic diseases (n = 38), or had died (n = 166). Of the remaining 401 eligible participants, 264 (65.8%) individuals participated in SES 2.

Data Collection

Subjects were successively convened for evaluation in 2 sessions, which occurred on 2 different dates to avoid interference among the tests. The first session included an interviewer-administered questionnaire and the Schirmer test. In the second session, the rest of the diagnostic procedures [tear film breakup time (TBUT), fluorescein staining, rose bengal staining, and a systematic biomicroscopic examination] were performed.

A structured questionnaire was administered by trained physicians. It included 1) basic demographic data; 2) educational level divided into 3 categories: none or elementary (6–11 years old), secondary (12–18 years old), and university studies; 3) alcohol consumption and smoking; 4) history of systemic diseases; and 5) DE symptoms.

Alcohol intake was registered in each subject by adding the total number of standard drink units (1 bottle of beer, 1

glass of wine, or 1 unit of spirit, all of them approximately equivalent to 10 g of ethanol) habitually consumed per week. According to alcohol intake, subjects were classified into 2 groups as follows: 1) abstainers or occasional drinker (less than 3 units per week) and 2) regular drinker (4 units or more per week).

Tobacco smoking was recorded for each subject as the number of cigarettes regularly consumed per day. Subjects were classified according to their smoking habits into 2 groups as follows: 1) nonsmokers and 2) smokers. Subjects who had stopped smoking during the previous 12 months after years of tobacco consumption were still considered to be smokers.

A history of any previously confirmed systemic diagnosis [including autoimmune diseases, diabetes, allergies, rosacea, hypertension, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)] was collected. A DE questionnaire, which had been previously used by Schein et al,¹² was administered by trained physicians. It included 6 questions: 1) Do your eyes ever feel dry? 2) Do you ever feel a gritty or sandy sensation in your eyes? 3) Do your eyes ever have a burning sensation? 4) Are your eyes ever red? 5) Do you notice much crusting on your lashes? and 6) Do your eyelids ever get stuck? For each question, participants were asked to choose among the following answers: never, rarely, sometimes, often, or all the time.

A comprehensive clinical examination included the Schirmer test, TBUT, fluorescein staining, rose bengal staining, and a slit-lamp examination. The Schirmer test was performed on both eyes during the first visit. Five minutes after instillation of 1 drop of oxybuprocaine hydrochloride 0.4%, a precalibrated standard filter strip was placed in the lower temporal fornix, where it remained for 5 minutes. During this time, the participants were instructed

to look slightly upward and blink normally. After removing the strip, the length of wetting was measured.

The rest of the examinations were performed in order from least to most invasive on the second visit. These were performed without knowledge of either the results of the questionnaire or the Schirmer test score. The first test performed was a slit-lamp examination of the anterior segment. Then, TBUT was measured after instillation of 1 drop of sodium fluorescein 1% in the lower conjunctival sac. The tear film was observed using a slit lamp with a cobalt-blue filter after asking the patient to blink several times. The time, in seconds, between the last blink and the first desiccation spot was recorded. The mean of 3 of these recordings, taken after single instillation of a drop of fluorescein, was registered as the TBUT.

Fluorescein staining of the cornea, which was performed as a continuation of TBUT, was graded as 0 (no staining); 1 (mild staining, limited to <1/3 of the corneal surface); 2 (moderate staining, between 1 and 3); and 3 (severe staining, occupying half or more of the corneal surface).¹³ Finally, rose bengal staining was performed after touching the inferior fornix with a 1.5 mg rose bengal strip wetted with preservative-free sterile saline solution. The exposed interpalpebral portions of the nasal and temporal conjunctiva and the cornea were graded on a scale from 0 (no staining) to 3 (confluent staining) according to the van Bijsterveld method (score range: 0–9). A score ≥3, using this grading method, was considered positive.¹⁴ All examinations were conducted at the Pontevedra Hospital, the reference hospital for the Salnés area, by the same examiner, at the same place and with the same instrumentation. All the evaluations followed the same protocol in SES 1 and SES 2.

Diagnostic Criteria

DE was defined as the simultaneous presence of symptoms and at least 1 sign. Subjects were considered symptomatic when at least one of the symptoms on the questionnaire was experienced often or all the time. Objective tests were considered indicative of signs in the following instances: Schirmer test score ≤5 mm, TBUT ≤10 seconds, fluorescein staining score ≥1, and rose bengal score ≥3. These criteria had to be met in at least 1 eye.

Ethical Considerations

Informed written consent was obtained from all participants; it clearly indicated that subjects could choose to participate or not and that they would receive all the services they usually received regardless of whether they chose to participate or not. The study conformed to the principles of the Declaration of Helsinki and was reviewed and approved by the Regional Research Ethics Committee.

Statistical Analysis

All analyses were performed using STATA 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX). Chi-square tests and analysis of variance were used to test for statistical signifi-

cance among groups of participants. Cumulative incidence [95% confidence interval (CI)] was calculated as the number of persons who had developed DE at follow-up divided by the total number of individuals at risk (individuals not diagnosed with DE in SES 1). The annual incidence rate was obtained by dividing the cumulative incidence by the number of years in the follow-up period. Age-adjusted incidence rates were estimated by the direct method.¹⁵ Poisson regression models were first used to estimate risk ratios (RR) and the 95% CI for risk factors associated with the incidence of DE adjusted by age. Then, Poisson regression models were used to examine the association of several covariates in a multivariate model. Two-tailed *P* values lower than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Of the 264 subjects who participated in the 11-year follow-up examination, 29 had been diagnosed with DE at baseline, and 28 had missing data. Mean age (SD) of the remaining 209 subjects was 67.6 years (10.1) (range: 51–92). A total of 145 were women (69.4%) and 64 were men (30.6%).

Baseline demographic characteristics were similar between participants and nonparticipants, but there were significant differences with those who were unable to give informed consent; they were older, had a lower level of education, and had poor health. They also smoked less, but there were no differences among the groups with respect to alcohol consumption (Table 1).

TABLE 1. Characteristics of Participants, Nonparticipants, and Ineligible Subjects in SES 2

Characteristics in 2005 Examination	Participants (N = 264)	Nonparticipants (N = 137)	Ineligible (N = 253)	<i>P</i>
	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	
Age, yr	56.8 (55.6–58.1)	58.8 (56.8–60.8)	73.0 (71.2–74.7)	<0.001
	Participants N (%)	Nonparticipants N (%)	Ineligible N (%)	<i>P</i>
Women	177 (67.3)	84 (61.3)	150 (59.1)	0.140
Educational level				<0.001
Elementary	63 (24.0)	34 (25.8)	137 (54.2)	
Secondary	158 (60.3)	73 (55.3)	87 (34.4)	
University	41 (15.6)	25 (18.9)	29 (11.5)	
Toxic habits				
Regular drinker	144 (55.0)	64 (48.5)	138 (54.5)	0.434
Current smoker	45 (17.2)	23 (17.4)	22 (8.7)	0.037
Systemic disease				
Hypertension	81 (30.9)	40 (30.3)	137 (54.2)	<0.001
Diabetes	34 (13.0)	12 (9.1)	49 (19.4)	0.015
Cardiopathy	31 (11.8)	14 (10.6)	72 (28.5)	<0.001
Dry eye	29 (11.0)	9 (6.7)	37 (14.8)	0.055

Statistically significant *P* values are in bold.

The prevalence of DE in SES 2 was 28.0% (95% CI: 22.3–34.2). This included 53 subjects with new-onset disease, and 13 subjects who had already been diagnosed in SES 1. Of the 29 SES 2 participants who had been diagnosed with DE in SES 1, only 13 retained the DE diagnosis. Four had only symptoms of the disease, 6 had only signs, 3 had neither symptoms nor signs, and 3 had missing data.

The 11-year cumulative incidence rates of DE and DE symptoms and signs by age and sex are presented in Table 2. DE was diagnosed in 53 at-risk subjects, which was equivalent to a cumulative 11-year incidence of 25.4% (95% CI: 19.5–31.3). Assuming a linear incidence of DE, the annual incidence was 2.3 (95% CI: 1.8–2.8) per 100 person-years. The incidence of symptoms was 31.6% (CI: 25.4–37.8), and the annual incidence was 2.9 (95% CI: 2.3–3.4) per 100 person-years. The incidence of signs was lower, with the exception of TBUT, which was 47.9% (CI: 39.6–54.3). The incidence of DE was 28.2% (CI: 20.8–35.6) in women and 19.7% (CI: 10.1–29.3) in men. The incidence of fluorescein staining increased from 9.3% (95% CI: 1.5–17.0) in subjects 40 to 49 years to 37.5% (95% CI: 22.5–52.5) in those 70 years or older.

Age was found to be a risk factor for the incidence of DE and fluorescein staining ($P = 0.041$ and 0.004 , respectively). An age-adjusted analysis of risk factors for the incidence of DE and DE symptoms and signs was performed. Female sex showed a trend toward increased risk of symptoms and TBUT (RR: 1.92, CI: 0.99–3.73, $P = 0.051$, and RR: 1.80, CI: 0.95–3.41, $P = 0.072$). Secondary

educational level and university studies were protective for incidence of DE (RR: 0.42, CI: 0.24–0.74, $P = 0.003$, and RR: 0.40, CI: 0.16–0.97, $P = 0.043$). Additionally, secondary educational level was protective for symptoms, and university studies were protective for the incidence of fluorescein staining ($P = 0.003$ and 0.026). Computer use and alcohol and tobacco consumption were not associated with the occurrence of DE. Subjects on anxiolytics or antidepressants were found to have more symptoms (RR: 1.91, CI: 1.10–3.30, $P = 0.021$). The use of steroids or antihypertensive medication was not associated with the risk of DE (data not shown). However, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors did increase the risk of symptoms (RR: 3.07, CI: 1.07–8.70, $P = 0.036$). The incidence of rose bengal staining was higher in subjects with a history of hypertension (RR: 2.84, CI: 1.08–7.45, $P = 0.034$) and that of fluorescein staining was higher in individuals with a history of COPD (RR: 2.35, CI: 1.10–5.04, $P = 0.028$). A history of autoimmune diseases increased the incidence of rose bengal staining (RR: 5.44, CI: 1.24–23.80, $P = 0.024$). Rosacea, diabetes, cardiopathy, and thyroid disease were not associated with increased DE incidence (Table 3).

After controlling for multiple variables, the association between a decreasing incidence of DE and DE symptoms and an increasing level of education was confirmed ($P = 0.016$ and 0.012 , respectively). The increased incidence of rose bengal staining that was observed in patients with a history of hypertension or autoimmune diseases ($P = 0.024$ and 0.022) was also confirmed. The association between treatment with anxiolytics or

TABLE 2. Eleven-Year Cumulative Incidence of DE and DE Symptoms and Signs by Age and Sex

	Dry Eye	Symptoms	Schirmer ≤ 5	TBUT ≤ 10	F/S ≥ 1	RB ≥ 3
Incidence	25.4% (19.5–31.3) 53/209	31.6% (25.4–37.8) 68/215	20.1% (13.9–26.4) 32/159	47.9% (39.6–54.3) 84/179	21.0% (15.6–26.4) 46/219	8.1% (4.4–11.8) 17/209
Women	28.2% (20.8–35.6) 40/142	36.0% (28.0–43.8) 51/142	22.6% (14.7–30.6) 24/106	51.3% (42.3–60.2) 61/119	19.2% (12.8–25.6) 28/146	9.0% (4.4–13.7) 13/144
Men	19.7% (10.1–29.3) 13/66	23.6% (13.8–33.4) 17/72	15.4% (5.6–25.2) 8/52	38.3% (26.0–50.6) 23/60	24.7% (14.8–34.5) 18/73	6.1% (0.3–12.0) 4/65
Age groups*						
40–49	18.9% (8.3–29.4) 10/53	29.0% (17.7–40.3) 18/62	8.3% (–0.7 to 17.4) 3/36	43.9% (28.7–59.1) 18/41	9.3% (1.5–17.0) 5/54	4.0% (–1.43 to 9.43) 2/50
50–59	19.1% (9.8–28.5) 13/68	26.1% (15.5–36.8) 17/65	24.1% (12.7–35.5) 13/54	51.0% (37.3–64.7) 26/51	15.6% (6.7–24.5) 10/64	6.3% (0.3–12.4) 4/63
60–69	36.4% (23.6–49.1) 20/55	40.3% (27.6–53.1) 23/57	23.7% (10.2–37.2) 9/38	46.3% (33.0–59.6) 25/54	26.2% (15.2–37.3) 16/61	6.8% (0.4–13.2) 4/59
≥ 70	30.3% (14.6–46.0) 10/33	33.3% (16.5–50.2) 10/30	23.3% (8.2–38.5) 7/30	45.4% (28.5–62.4) 15/33	37.5% (22.5–52.5) 15/40	18.9% (6.3–31.5) 7/37

Figures are percentages, with 95% confidence intervals within parenthesis, and number of cases divided by the total number of individuals at risk (number of cases/individuals at risk).

*Age groups in SES 1.

F/S, fluorescein staining; RB, rose bengal staining.

TABLE 3. Age-Adjusted Analysis of Risk Factors for Incident Dry Eye and Dry Eye Symptoms and Signs

	Dry Eye	Symptoms	Schirmer ≤ 5	TBUT ≤ 10	F/S ≥ 1	RB ≥ 3
Age, yr	1.03 (1.00–1.05)	1.01 (0.99–1.04)	1.02 (0.98–1.05)	0.99 (0.98–1.02)	1.04 (1.01–1.07)	1.04 (0.99–1.09)
Female sex	1.85 (0.89–3.87)	1.92 (0.99–3.73)	1.87 (0.74–4.72)	1.80 (0.95–3.41)	0.84 (0.42–1.70)	1.61 (0.50–5.21)
Educational level						
Elementary						
Secondary	0.42 (0.24–0.74)	0.46 (0.27–0.76)	0.68 (0.33–1.43)	0.74 (0.45–1.21)	0.61 (0.33–1.13)	1.62 (0.46–5.67)
University	0.40 (0.16–0.97)	0.48 (0.22–1.01)	0.50 (0.14–1.77)	0.99 (0.53–1.86)	0.25 (0.07–0.85)	0.43 (0.04–4.18)
Computer use	0.86 (0.37–2.00)	0.93 (0.46–1.87)	0.75 (0.23–2.46)	0.89 (0.43–1.84)	Not valid	0.46 (0.06–3.47)
Regular drinker	0.93 (0.54–1.60)	1.06 (0.85–1.71)	0.98 (0.49–1.97)	0.96 (0.62–1.47)	1.55 (0.84–2.84)	0.70 (0.27–1.81)
Smokers	0.99 (0.49–2.00)	0.83 (0.42–1.65)	1.07 (0.43–2.68)	0.92 (0.52–1.62)	0.80 (0.35–1.82)	0.96 (0.27–3.39)
Systemic drugs						
Anxiolytics or antidepressants treatment	1.62 (0.85–3.08)	1.91 (1.10–3.30)	1.29 (0.49–3.34)	1.13 (0.62–2.04)	1.46 (0.72–2.94)	0.71 (0.16–3.11)
ACE inhibitor use	1.96 (0.67–5.76)	3.07 (1.07–8.70)	3.25 (0.89–11.81)	0.70 (0.22–2.28)	0.29 (0.06–1.36)	2.95 (0.80–10.85)
Systemic disease						
Hypertension	1.63 (0.95–2.82)	1.24 (0.75–2.06)	1.83 (0.92–3.67)	0.77 (0.47–1.26)	1.57 (0.88–2.81)	2.84 (1.08–7.45)
Diabetes	1.17 (0.53–2.58)	1.38 (0.72–2.64)	1.22 (0.50–2.96)	0.83 (0.43–1.61)	1.13 (0.51–2.53)	0.42 (0.05–3.17)
Cardiopathy	1.64 (0.80–3.37)	1.39 (0.69–2.81)	1.10 (0.38–3.14)	1.19 (0.64–2.19)	1.97 (0.98–3.98)	1.73 (0.50–6.03)
COPD	1.17 (0.49–2.94)	1.05 (0.42–2.60)	1.15 (0.35–3.76)	0.88 (0.36–2.17)	2.35 (1.10–5.04)	Not available
Autoimmune disease	1.32 (0.32–5.42)	1.58 (0.38–6.46)	1.43 (0.34–5.98)	1.23 (0.45–3.35)	1.20 (0.29–4.94)	5.44 (1.24–23.80)
Thyroid disease	1.57 (0.62–3.94)	1.48 (0.59–3.69)	1.71 (0.52–5.62)	0.88 (0.36–2.17)	1.94 (0.47–8.02)	Not available
Rosacea	0.84 (0.42–1.68)	1.16 (0.65–2.07)	1.05 (0.45–2.44)	1.30 (0.81–2.10)	1.49 (0.80–2.77)	1.27 (0.45–3.60)

Figures are relative risks and 95% confidence intervals (within parentheses).
F/S, fluorescein staining; RB, rose bengal staining.

antidepressants and the incidence of symptoms was no longer statistically significant ($P = 0.092$) in this analysis.

DISCUSSION

In this study, the incidence of DE was found to be 2.3 per 100 person-years, and the incidence of symptoms was 2.9 per 100 person-years in individuals aged 40 years and above. The incidence of DE was significantly associated with age; the incidence of symptoms was associated with the use of anxiolytics or antidepressants and ACE inhibitors; and the incidence of signs was associated with a history of hypertension, COPD, and autoimmune diseases. Secondary or university studies were associated with a decrease in the incidence of DE.

The prevalence of DE has been analyzed in many studies, but there are only 2 published studies that focus on the incidence and risk factors of DE (Table 4).^{9–11} BDES reported a 5-year and 10-year incidence of symptomatic DE of 13.5% and 21.6%, respectively, and SiMES reported a 6-year incidence of 5.1%; annual rates were 2.7, 2.2, and 0.8 per 100 person-years, respectively. These rates are slightly lower than those reported in our study. In contrast to these studies, we also analyzed the incidence of signs and the simultaneous presence of symptoms and signs. The most incident sign was TBUT, which could indicate a high incidence of meibomian gland dysfunction in this population. This is consistent with the strong association found between DE and meibomian gland dysfunction in this and other populations.^{18–20}

The association between age and the incidence of symptoms is controversial.^{9–11} We did not find this associ-

ation. However, although age was not found to be a risk factor for symptoms in our study, it was associated with an increased incidence of the simultaneous presence of both symptoms and signs and of fluorescein staining. Age is considered to be one of the most consistent risk factors for DE²; we did find this association in SES 1.⁸ Aging, which is increasingly becoming a challenge in modern societies, is associated with reduced tear production²¹ and has been reported to lead to changes in corneal sensitivity in individuals with DE.^{22,23} The reduction in the tear volume can be partly alleviated to preserve or restore the homeostasis of the tear film,¹ with different natural mechanisms such as the decrease in lacrimal drainage due to stenosis of the punctum.²⁴ A reduction in the tear volume and decreased corneal sensitivity may explain the greater association of age with the incidence of signs instead of symptoms observed in our study.

Eleven years after SES 1, only half of the individuals diagnosed with DE at the time of the initial study still fulfilled the criteria for the disease. Additionally, the number of subjects with only signs was higher than that with only symptoms in this group. This is consistent with the previous observation that age was a risk factor for signs, and it indicates that DE is a complex disease that changes over time, rather than a static lifelong condition.

Female sex has been associated with DE in large epidemiologic studies²; we described this association with DE symptoms in SES 1.⁸ The higher prevalence of DE symptoms in women, as has been hypothesized by Vehof et al,^{25,26} could be related to the increased corneal sensitivity described in women and to a higher general pain sensitivity observed. However, the association between female sex and

TABLE 4. Population-Based Dry Eye Incidence Studies

Author	Class of Study and year	Country	N	Age (mean ± SD)	Sex (M:F)	Prevalence/Incidence	Associated Factors/Risk Factors
Moss 2000, BDES ¹⁶	Cross-sectional, 1993–1995	USA	3722	48–91 (65 ± 10)	43:57	14.4% self-administered questionnaire	Age, women, arthritis, diabetes, thyroid disease, gout, osteoporosis, smoker, and multivitamins Protector: caffeine and total/HDL cholesterol ratio
Moss 2004, BDES ⁹	5-year follow-up cohort study, 1998–2000		2827 (2414 at risk)		44:56	5-year symptoms incidence of 13.3% 2.7 per 100 person-yr	Age, self-rated health, allergy, and diuretics Protector: I-ECA
Moss 2008, BDES ¹⁰	10-year follow-up cohort study, 2003–2005		1679 at risk			10-year symptoms incidence of 21.6% 2.2 per 100 person-yr	Age, sex (hormone therapy), self-rated health, thyroid disease, oral steroids, antidepressants, diuretics, and sedentary lifestyle Protector: ACE int
Tong 2009, SiMES-1 ¹⁷	Cross-sectional, 2004–2006	Singapore	3280	40–80	48:52 (1576:1704)	6.5% one or more symptoms often or all the time	Cigarette smoking, thyroid disease, higher income, and reduced visual function-related quality of life.
Man 2017, SiMES-2 ¹¹	6-year follow-up cohort study, 2010–2013		1901 (1682 at risk)	(56.9 ± 9.9)	44.6:55.4 (750:932)	6-year symptoms incidence 5.1% 0.8 per 100 person-yr	Men: glaucoma and reduced self-rated health Women: contact lens wear, cataract surgery, and thyroid disease
Viso E 2009 SES 1 ⁸	Cross-sectional 2005	Spain	654	40–96 (63.6 ± 14.4)	37.2:62.8 (243:411)	11.0% symptoms and 1 sign 18.4% one or more symptoms often or all the time 37.0% Schirmer test score ≤5 15.6% TBUT ≤10 7.0% F/S ≥ 1 13.0 RB ≥ 3	Age, women, acne rosacea Autoimmune disease, acne rosacea, and computer use associated with signs
Millan A, SES 2	11-year follow-up cohort study, 2016		264	51–92 (67.6 ± 10.1)	31.8:67.8 (84:179)	11-year incidence 25.4% symptoms and 1 sign 2.3 per 100 person-yr 31.6% one or more symptoms often or all the time 2.9 per 100 person-yr 20.1% Schirmer test score ≤5 47.9% TBUT ≤10 21.0% F/S ≥ 1 8.1% RB ≥ 3	DE: age Symptoms: anxiolytics or antidepressants and ACE inhibitors F/S: Age, COPD RB: hypertension and autoimmune disease Protector: secondary or university studies

DE incidence has been equivocal.^{9–11} Our study does not shed light on this subject because we found that the association between DE symptoms and female sex showed a trend but was not statistically significant.

Similarly, although computer use was associated with signs of DE in SES 1⁸ it was no longer statistically significant in this study. However, a high prevalence of DE symptoms among visual display workers has been demonstrated,^{27,28} although there is no evidence in incidence studies. It is supposed that during visual display use, a diminished blink frequency rate and incomplete blinking can contribute to epithelial damage and DE symptoms.²⁹ The increase in visual display use around the world makes it important to consider this factor for future incidence studies. A possible explanation for the lack of association between computer use and DE in our cohort may be that computer or visual display use has been predominantly related to DE in young populations,²⁷ and ours is older.

Several classes of drugs, including antihistamines, antidepressants, anxiolytics, and isotretinoin, have been associated with DE.² Oral steroids, diuretics, and antidepressants were reported to be risk factors for DE in BDES, and ACE inhibitors were protective.¹⁰ We found that treatment with anxiolytics or antidepressants was a risk factor for the development of symptoms, but not signs, of DE. This could be due to the personality of the subject and not to the drying properties of the drugs previously described.³⁰ Recent studies have shown a relationship between DE and affective disorders, with anxiety and depression being the most frequently reported.^{31,32} In the case of ACE inhibitors, we found an increased risk of symptoms. This is contradictory to BDES, and a lack of additional evidence shows the need for further research. We found no associations between DE and diuretics, oral steroids, or angiotensin II receptor antagonists.

With regard to systemic diseases, statistically significant associations of DE signs with a history of hypertension, COPD, and autoimmune diseases were detected. Nevertheless, the associations of rosacea with signs and thyroid disease with symptoms were not statistically significant, although rosacea was associated with the presence of DE at the baseline examination of the SES⁸ and thyroid disease was associated with the incidence of DE symptoms in both BDES and SiMES.^{10,11} This lack of associations can be due to a relatively low statistical power, as shown by the wide confidence intervals. Similarly, diabetes, which has previously been associated with DE signs,³³ did not show a relationship in our study.

As we mentioned above, the incidence of signs was increased in different systemic diseases. Fluorescein and rose bengal staining were associated with COPD and hypertension. A causal explanation for these associations is difficult to address. It is noteworthy that there is a significant increase in rose bengal staining associated with a history of autoimmune diseases (RR: 5.44); this may be due to the development of secondary Sjögren syndrome with DE in autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, which represents 50% of autoimmune diseases in our cohort.

Interestingly, we found a protective effect of higher educational levels in DE, symptomatic DE, and fluorescein

staining, which remained statistically significant after multivariate analysis. There can be different contributing factors that could explain this finding. From the perspective of prevention, having better knowledge of the disease may lead to natural and effective preventive measures, such as using glasses, drinking more water, or using artificial tears when the eyes are stressed. Additionally, self-awareness of one's own health may lead to healthier life habits of diet and exercise.³⁴ It has been proposed that some nutritional supplements may improve DE and that some vitamin deficiencies can cause DE.^{35–37} Therefore, a healthier diet in participants with higher educational levels may protect them against DE.

Our study has several strengths. A complete examination, including medical history and current medications, and an evaluation of symptoms and signs of DE allow us to have a comprehensive understanding of the disease. To our knowledge, this is the first study of DE incidence that includes an evaluation of both symptoms and signs of DE. This allows us to observe the factors that may influence the likelihood of developing symptoms or signs of DE before its occurrence, as in the causal pathway. Additionally, the use of a known methodology gives our results more value.^{8,18}

However, several limitations of our study also merit consideration. The main limitation is the size of our sample, which could explain the lack of association with factors such as female sex. The low reproducibility of the tests to evaluate signs could affect the results, as seen with the incidence of TBUT, which showed an unexpected increase. Finally, it should be noted that because of the number of associations examined, some statistically significant results may be a result of chance.

In conclusion, DE is a common and multifactorial disease that fluctuates over time with an incidence of 2.3 per 100 person-years in individuals aged 40 years and above. Its multifactorial nature may explain why some subjects develop DE whereas others do not. Risk factors affected the incidence of DE symptoms and signs. Taking anxiolytics or antidepressants, and ACE inhibitors increased the risk of symptoms; a history of hypertension, COPD, or autoimmune diseases increased the risk of signs. The incidence of DE, symptoms and at least 1 sign, increased with age but decreased with secondary or university studies. Future longitudinal studies are warranted to confirm whether populations at a higher risk for DE, such as older individuals with lower educational levels, could benefit from receiving detailed information about how to prevent and treat DE. This is important information needed to design strategies and allocate resources in an aging society. More incidence studies are needed to confirm the risk factors and to establish a risk profile that allows eye care professionals to better understand who may require intervention.

REFERENCES

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf*. 2017;15:276–283.
2. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf*. 2017;15:334–365.
3. Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea*. 2011;30:379–387.

4. McDonald M, Patel DA, Keith MS, et al. Economic and humanistic burden of dry eye disease in Europe, North America, and Asia: a systematic literature review. *Ocul Surf*. 2016;14:144–167.
5. Na KS, Han K, Park YG, et al. Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women: a population-based study. *Cornea*. 2015;34:733–738.
6. Benítez-Del-Castillo J, Labetoulle M, Baudouin C, et al. Visual acuity and quality of life in dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf*. 2017;15:169–178.
7. Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, et al. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology*. 2003;110:1412–1419.
8. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol*. 2009;16:15–21.
9. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:369–373.
10. Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci*. 2008;85:668–674.
11. Man REK, Veerappan AR, Tan SP, et al. Incidence and risk factors of symptomatic dry eye disease in Asian Malays from the Singapore Malay Eye Study. *Ocul Surf*. 2017;15:742–748.
12. Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:723–728.
13. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne. *Aust Ophthalmol*. 1998;105:1114–1119.
14. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969;82:10–14.
15. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York, NY: John Wiley & Sons Inc; 1973:162–164.
16. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:1264–1268.
17. Tong L, Saw SM, Lamoureux EL, et al. A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and lid margin disease in an Asian population. *Ophthalmic Epidemiol*. 2009;16:31–37.
18. 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;30:1–6.
19. Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS, et al. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3449–3454.
20. Amano S, Inoue K. Clinic-based study on meibomian gland dysfunction in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:1283–1287.
21. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea*. 1996;15:229–234.
22. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea*. 1996;15:235–239.
23. Tokar E, Asfuroğlu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy. *Cornea*. 2010;29:133–140.
24. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence and associations of external punctal stenosis in a general population in Spain. *Cornea*. 2012;31:1240–1245.
25. Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, et al. Relationship between dry eye symptoms and pain sensitivity. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1304–1308.
26. Vehof J, Sillevius Smitt-Kamminga N, Nibourg SA, et al. Sex differences in clinical characteristics of dry eye disease. *Ocul Surf*. 2018;16:242–248.
27. Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology*. 2008;115:1982–1988.
28. Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: koumi study. *Ophthalmology*. 2011;118:2361–2367.
29. Argiles M, Cardona G, Perez-Cabre E, et al. Blink rate and incomplete blinks in six different controlled hard-copy and electronic reading conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6679–6685.
30. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med*. 1999;159:1359–1363.
31. Van der Vaart R, Weaver MA, Lefebvre C, et al. The association between dry eye disease and depression and anxiety in a large population-based study. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:470–474.
32. Labbé A, Wang YX, Jie Y, et al. Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1399–1403.
33. DeMill DL, Hussain M, Pop-Busui R, et al. Ocular surface disease in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:924–928.
34. Sano K, Kawashima M, Takechi S, et al. Exercise program improved subjective dry eye symptoms for office workers. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:307–311.
35. Barabino S, Horwath-Winter J, Messmer EM, et al. The role of systemic and topical fatty acids for dry eye treatment. *Prog Retin Eye Res*. 2017;61:23–34.
36. Molina-Leyva I, Molina-Leyva A, Bueno-Cavanillas A. Efficacy of nutritional supplementation with omega-3 and omega-6 fatty acids in dry eye syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:e677–e685.
37. Mayo-Wilson E, Imdad A, Herzer K, et al. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;343:d5094.

ANEXOS

ANEXO 1

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

**ÁREA INTEGRADA PONTEVEDRA-SALNÉS
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
PONTEVEDRA**

Etiqueta identificativa

FILIACIÓNEdad: Sexo: 1 H 2 M

Profesión:

ANTECEDENTES PERSONALES (1: sí, 2: NO)

(A cumplimentar por el investigador)

Menopausia..... 1 2 Edad añosTerapia hormonal sustitutiva.... 1 2 Nombre del tratamiento.....Usa ordenadores..... 1 2 Horas de uso.....Portador de lentes de contacto..... 1 2

Tipo de lentes de contacto

Horas de uso

1. Patología ocular

	OD		OI	
Glaucoma	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Causticación	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Traumatismo	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Steven-Johnson	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Penfigoide Ocular	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Herpes	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Parálisis VII pc	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Cirugía refractiva	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Cirugía de Catarata	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Cirugía de glaucoma	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>

2. Enfermedades que padece:

Dermatológicas

Rosácea 1 2

Dermatitis Seborreica 1 2

Atopia 1 2

Otras

Alergia ambiental 1 2

Diabetes 1 2 Antigüedadaños

Trat: Dieta Insulina ADO

Hipertensión 1 2

Graves-Basedow 1 2

Parkinson 1 2

EPOC 1 2

SAOS 1 2

Cardiopatía 1 2

Enfermedades autoinmunes 1 2

Artritis reumatoide 1 2

Lupus eritematoso sistémico 1 2

Esclerodermia 1 2

Dermatomiositis 1 2

Enfermedad mixta del tejido conectivo 1 2

Poliarteritis nodosa 1 2

Enfermedad de Wegener 1 2

Tiroiditis de Hashimoto 1 2

Cirrosis hepatobiliar crónica 1 2

Neumonitis intersticial lifocítica 1 2

Púrpura trombocitopénica 1 2

Hipergammaglobulinemi 1 2

Raynaud 1 2

Nefritis intersticial 1 2

Otras (especificarlas).....

¿Padece depresión o toma tratamiento para la misma? 1 2

¿Durante el pasado año ha sentido durante su vida diaria desesperanza o abatimiento durante más de dos semanas contiguas? 1 2

¿Padece ansiedad o toma tratamiento para la misma? 1 2

¿Padece fibromialgia, síndrome de intestino irritable o síndrome de fatiga crónica? 1 2

Tabaco:

-¿Fuma?

Si: ¿Cuánto fuma?:

No: ¿Cuándo dejó de fumar?

-Alcohol

¿Bebe algo de vino con la comida? O cerveza o licores?

Tratamientos que toma (Recoger todos los tratamientos que toma)

EXPLORACIÓN

Agudeza visual

	Corrección lejos	A.V.
O.D.		
O.I.		

Test diagnósticos

1) Test de Schirmer modificado

OD: ... mm OI: ... mm

2) Tiempo de rotura de la película lagrimal (TBUT)

OD: ... seg. OI: ... seg.

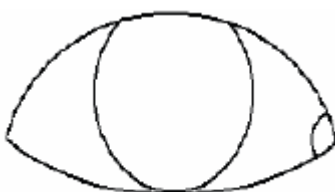
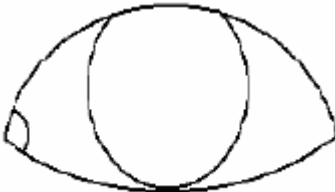
3) Tinción con fluoresceína

OD: Leve Interpalpebral
 Moderada Limbar inferior
 Severa Difusa

OI: Leve Interpalpebral
 Moderada Limbar inferior
 Severa Difusa

4) Tinción con rosa de bengala

OD: ... puntos OI: ... puntos

OD												OI															
Conjuntiva temporal				Córnea				Conjuntiva nasal				Conjuntiva temporal				Córnea				Conjuntiva nasal							
A				B				C				C				B				A							
																											
A				B				C				C				B				A							
0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puntuación total= A+B+C=												Puntuación total= C+B+A=															

<u>Biomicroscopia</u>		OD	OI
PELÍCULA LAGRIMAL	Lipídica	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Detritus	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Espumosa	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
PÁRPADOS	Ectropion	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Entropion	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Hiperlaxitud	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Proptosis	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Dermatochalasia	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Lagoftalmus	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	<i>Fen. de Bell</i>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Pérdida de sustancia	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Madarosis	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Triquiiasis	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Collaretes	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Costras o escamas seborreicas	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Eccema	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Agglutinación pestañas	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Hiperemia borde libre	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
<u>DGM</u>	Seborrea	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Sec. Pastosa	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Tapones	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Atrofia	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Telangiectasias	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
2 anomalías en el mismo párpado	Chalacion	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>

PUNTOS LAGRIMALES	Patentes	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Estenosados	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Epitelizados	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Evertidos	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>

CONJUNTIVA	Surcos lacunares (Borramiento del 50% O más)	Plico bulbar 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
		Carúnculo plical 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
		Ambos 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Cicatriz subtarsal	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Papilas	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Folículos	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Conjuntivocalasia (Ausencia de menisco con fluo)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>

Nasal/Media/Temp Nasal/Media/Temp

CONJUNTIVA	Hiperémica	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Quemótica	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Depósitos calcio	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Pterigium	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Pinguécula	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	Simbléfaron	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>

CORNEA	EPS interpalpebral	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	EPS limbar inferior	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
	EPS difusa	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>

Pseudoexfoliación 1 depósitos aislados
2 depósitos discontinuos en la pupila y/o cápsula sin formar anillo ni membranas
3 depósitos continuos (no necesariamente un anillo completo y/o membranas en la

cápsula crist)

O.D: 1 2 3

O.I.: 1 2 3

Color OD: marrón verdoso azulado
 OI : marrón verdoso azulado

Tonometría: **OD: mm Hg****OI: mm Hg****Oftalmoscopia:****Papila:**

E/P OD:

E/P OI:

Retina:

DMAE OD : 1 2 d. duras d. blandas atrófica exudativa
 OI : 1 2 d. duras d. blandas atrófica exudativa

R.D. 1 2 leve moderada severa proliferante

CUESTIONARIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE OJO SECO

¿Ha notado alguno de estos síntomas durante la última semana?:

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	La mitad del tiempo	Alguna vez	Nunca	NS/NC
1. Ojos sensibles a la luz						
2. Sensación de “arenillas”						
3. Dolor o molestar ocular						
4. Visión borrosa que mejora con el parpadeo						
5. Mala visión						
6. Dolor agudo (pinchazos en los ojos)						
7. Enrojecimiento						
8. Borde de párpados inflamados						
9. Escamas o costras en párpados						
10. Ojos pegados al levantarse						
11. Secreciones (legañas)						
12. Sequedad de ojo						
13. sensación de cuerpo extraño						
14. Ardor/quemazón						
15. Picor						
16. Lagrimeo						
17. Ojos llorosos						
18. Cansancio de ojos o párpados						
19. Sensación de pesadez ocular o palpebral						

¿Ha tenido problemas en sus ojos que dificultasen alguna de las siguientes actividades durante la última semana?

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	La mitad del tiempo	Alguna vez	Nunca	NS/NC
20. Lectura						
21. Conducir de noche						
22. Usar el ordenador						
23. Mirar la televisión						

¿Ha tenido molestias en sus ojos en cualquiera de las siguientes situaciones durante la última semana?

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	La mitad del tiempo	Alguna vez	Nunca	NS/NC
24. Con el viento						
25. Ambientes secos						
26. Aire acondicionado.						

(1:SI; 2:NO)

27. ¿Usa lágrimas artificiales? 1 2

28. ¿Tiene conjuntivitis frecuentes en sus ojos? 1 2

29. ¿Tiene dificultades para masticar sin beber agua? 1 2

ESCALA DE RESILIENCIA

	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Casi siempre
30 Soy capaz de adaptarme cuando ocurren cambios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31 Puedo enfrentarme a cualquier cosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32 Intento ver el lado divertido de las cosas cuando me enfrento con problemas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33 Enfrentarme a las dificultades puede hacerme más fuerte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34 Tengo tendencia a recuperarme pronto tras enfermedades, heridas u otras privaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35 Creo que puedo lograr mis objetivos, incluso si hay obstáculos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36 Bajo presión me centro y pienso claramente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37 No me desanimo fácilmente con el fracaso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38 Creo que soy una persona fuerte cuando me enfrento a los retos y dificultades de la vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39 Soy capaz de manejar sentimientos desagradables y dolorosos como tristeza, temor y enfado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

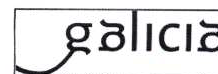


ANEXO 2

AUTORIZACIÓN COMITÉ DE ÉTICA



Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE

Víctor del Campo, vicesecretario del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 19/01/2016 el estudio:

Título: Estudio de la Incidencia del Ojo Seco en el área sanitaria de O Salnés y factores de riesgo

Promotor: Alejandro Millán Rodríguez

Código de Registro: 2015/648

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y el la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
Área de Xestión Integrada Pontevedra-O Salnés	Alejandro Millán Rodríguez

En Vigo, a 25 de enero de 2016
El vicesecretario

Víctor del Campo Pérez

Comité Ética Investigación VPO



ANEXO 3

CARTA INFORMATIVA

Pontevedra, a ___ de ___ de 2015

Estimado/a Sr./Sra. :

Nos dirigimos a usted para informarle de la continuación del estudio epidemiológico en el que participó voluntariamente hace 10 años en el Servicio de Oftalmología y que pretendemos actualizar y renovar. Para ello solicitamos de nuevo su colaboración para que pueda llevarse a cabo.

Se trata de un estudio de incidencia del ojo seco. Como ya se le informó el ojo seco es una enfermedad frecuente que presenta unos síntomas inespecíficos como picor, sensación de arenilla o enrojecimiento motivados por una alteración de la lágrima.

Los resultados de la primera parte del estudio nos han permitido conocer la frecuencia del ojo seco en nuestra población, así como establecer asociaciones con otros problemas oculares. En esta nueva fase nuestro objetivo es conocer la evolución de la enfermedad así como los factores que influyen en su desarrollo.

El estudio seguirá un proceso similar al anterior en el que a todos los participantes del estudio se les efectuará una exploración oftalmológica completa y se les entregará un cuestionario en el que deberán responder a una serie de preguntas relacionadas con los síntomas de esta enfermedad.

En próximas fechas nos pondremos en contacto telefónico con usted a fin de concertar una cita, si lo desea, para comentar cualquier cuestión relacionada con el estudio y para realizar dichas exploraciones.

Esperamos poder contar con su colaboración, que de antemano le agradecemos.

Saludos cordiales

Dr. Millán Rodríguez, A

Servicio de Oftalmología

Pontevedra, o ___ de ___ de 2015

Estimado/a Sr./Sra.:

Dirixímonos a vostede para informalo/a da continuación do estudo epidemiolóxico no que participo voluntariamente hai 10 anos e que pretendemos actualizar e renovar. Para iso solicitamos de novo a súa colaboración para que poida ser realizado.

Trátase dun estudo da incidencia do Ollo Seco. Como xa se lle informou o O Ollo Seco é unha enfermidade frecuente que presenta uns síntomas inespecíficos como o proído, a sensación de areas no ollo ou arrobamento, motivados por unha alteración da bágua.

Os resultados da primeira parte do estudo permitiron coñecer a frecuencia do Ollo Seco na nosa poboación, e establecer asociacións con outros problemas oculares. Nesta nova fase o noso obxectivo é coñecer a evolución da enfermidade e os factores que inflúen na súa evolución.

O estudo seguirá un proceso similar ó anterior no que a todos os participantes se lles efectuará unha exploración oftalmolóxica completa e se lles entregará un cuestionario no cal deberán responder unha serie de preguntas relacionadas cos síntomas desta enfermidade.

En vindeiras datas porémonos en contacto telefónico con vostede co fin de concertar unha cita, se o desexa, para comentar calquera cuestión relacionada co estudo e para realizar as ditas exploracións.

Esperamos poder contar coa súa colaboración, que de antemán lle agradecemos.

Saúdos cordiais

Dr. Millán Rodríguez, A

Servizo de Oftalmoloxía

ANEXO 4

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL/LA PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio de la Incidencia del ojo seco en el área sanitaria de O Salnés y factores de riesgo

INVESTIGADOR Alejandro Millán Rodríguez

CENTRO: Área integrada Pontevedra-O salnés

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Se así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participa o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Ud. puede decidir no participar o, se acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El propósito del estudio es conocer el número de individuos nuevos que desarrollan ojo seco en la población normal en once años. Así como los factores que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad. Conocer los factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad es clave a la hora de programar el tratamiento de esta enfermedad, así como prevenir su desarrollo. La única forma de conocer como se desarrolla la enfermedad es con la participación de las personas que ya nos ayudaron con su participación en el anterior estudio.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Usted es invitado a participar en la continuación del estudio epidemiológico en el que participó voluntariamente hace 11 años y que pretendemos actualizar y renovar. Para eso solicitamos nuevamente su colaboración para que pueda ser realizado.

¿En que consiste mi participación?

A todos los participantes se les entregará un cuestionario en el cual deberán responder una serie de preguntas relacionadas con los síntomas de esta enfermedad y se les realizará una exploración oftalmológica general con especial atención a la busca de indicios de esta patología. Además, haremos uso de su historia clínica para conocer las enfermedades y tratamientos del participante.

Como novedad con respecto al estudio previo se realizará un cuestionario para conocer su perfil psicológico, en relación a diferentes trastornos como pueden ser la ansiedad o la depresión o a su capacidad a sobreponerse a la adversidad. También se realizará una fotografía digital que englobe los ojos, párpados, cejas y mejillas que permita la evaluación de posible presencia de dermatitis. El tratamiento de la imagen será confidencial y con su uso limitado a éste estudio. El participante puede rechazar la realización de la fotografía.

Su participación tendrá una duración total estimada de 30 minutos repartidos en dos visitas programadas.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación?

Todos los participantes en el estudio tendrán que dedicar unos 30 minutos repartidos en dos visitas para completar el estudio. Se les realizará una exploración oftalmológica general con especial atención a la busca de indicios de ojo seco. Durante esta exploración se emplearán colirios de uso habitual en la práctica asistencial que aún que excepcionalmente puedan originar reacciones alérgicas importantes, normalmente solo producen leves molestias como picor, arenilla o fotofobia.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Ud. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre el ojo seco. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para a su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, Ud. podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos, solicitando ante el investigador.

Solamente el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

Sus datos serán recogidos y conservados hasta terminar el estudio de modo:

- **Codificados**, que quiere decir que poseen un código con el que el equipo investigador podrá conocer a quien pertenece.

El responsable de la custodia de los datos es *Alejandro Millán Rodríguez*. Al terminar el estudio los datos serán anonimizados

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Esta investigación es promovida por Alejandro Millán Rodríguez.

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

Ud. no será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, Ud. no participará de los beneficios económicos originados.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Ud. puede contactar con Alejandro Millán Rodríguez en el teléfono 986807046 o el correo electrónico janoft@yahoo.es

Muchas Gracias por su colaboración

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio: Estudio de la Incidencia del ojo seco en el área sanitaria de O Salnés y factores de riesgo

Yo,.....

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

En relación con la realización de la fotografía:

- Acepto
- Rechazo

Fdo.: El/la participante,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y Apellidos:

Nombre y Apellidos:

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTIGOS PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (para los casos en que el participante no puede leer/escribir)

El testigo imparcial ha de identificarse y ser una persona ajena al equipo investigador.

TÍTULO del estudio: Estudio de la Incidencia del ojo seco en el área sanitaria de O Salnés y factores de riesgo

Yo,....., como testigo imparcial, afirmo que en mi presencia:

- Se le leyó a..... la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se le entregó, y pudo hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendió que a su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accede a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presta libremente su conformidad para participar en este estudio.

En relación con la realización de la fotografía:

- Acepto
- Rechazo

Fdo.: El/la testigo,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos:

Nombre y Apellidos:

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio: Estudio de la Incidencia del ojo seco en el área sanitaria de O Salnés y factores de riesgo

Yo, _____, representante legal de _____

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que su participación es voluntaria, y que pueden retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.

En relación con la realización de la fotografía:

- Acepto
- Rechazo

Fdo.: El/la representante legal,
consentimiento

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el

Nombre y apellidos:

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

FOLLA DE INFORMACIÓN AO/Á PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DO ESTUDO: Estudo da Incidencia do Olló Seco na área sanitaria de O Salnés e factores de risco

INVESTIGADOR Alejandro Millán Rodríguez

CENTRO: Área integrada Pontevedra-O salnés

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un **estudo de investigación** no que se lle invita a participar. Este estudo foi aprobado polo Comité de Ética da Investigación de Galicia.

Se decide participar no mesmo, debe recibir información personalizada do investigador, **ler antes este documento** e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consúltalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudo é completamente **voluntaria**. Vd. pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación co seu médico nin á asistencia sanitaria á que Vd. ten dereito.

Cal é o propósito do estudo?

O propósito do estudo é coñecer o número de novos individuos que desenvolven olló seco na poboación normal en dez anos. Así como os factores que poden influír no desenvolvemento da enfermidade. Coñecer os factores que influen no desenvolvemento da enfermidade é clave á hora de programar o tratamento de esta enfermidade, así como previr o seu desenvolvemento. A única forma de coñecer como se desenvolve a enfermidade é coa participación das persoas que xa nos axudaron coa súa participación no anterior estudo.

Por que me ofrecen participar a min?

Vostede é convidado a participar na continuación do estudo epidemiolóxico no que participou voluntariamente hai 10 anos e que pretendemos actualizar e renovar. Para iso solicitamos de novo a súa colaboración para que poida ser realizado.

En que consiste a miña participación?

A todos os participantes se lles entregará unha enquisa na cal deberán responder unha serie de preguntas relacionadas cos síntomas desta enfermidade e efectuaranlles unha exploración oftalmolóxica xeral con especial atención á busca de indicios desta patoloxía. Ademais farase uso da súa historia clínica para coñecer as enfermidades e tratamentos do participante.

Como novidade con respecto ó estudo previo realizarase un cuestionario para coñecer o seu perfil psicolóxico, en relación a diferentes trastornos como poden ser a ansiedade ou a depresión ou a súa capacidade de sobreporse á adversidade. Tamén realizarase unha fotografía dixital que englobe os ollos, pálpebras, as cellas e meixelas que permitan a avaliación da posible presenza de dermatitis. O tratamento da imaxe será confidencial e co seu uso limitado a éste estudo. O participante pode rechazar a realización da fotografía.

A súa participación terá unha duración total estimada de 30 minutos repartidos en dúas visitas programadas.

Que molestias ou inconvenientes ten a miña participación?

Todos os participantes no estudo terán que adicar uns 30 minutos repartidos en dúas visitas para completar o estudo. Efectuaranlles unha exploración oftalmolóxica xeral con especial atención á busca de indicios do ollo seco. No curso desta exploración emplearánse colirios de uso habitual na practica asistencial que aínda que excepcionalmente poidan orixinar reaccións alérxicas importantes, normalmente só producen leves molestias como proído, arenilla ou fotofobia.

Obterei algún beneficio por participar?

Non se espera que Vd. obteña beneficio directo por participar no estudo. A investigación pretende descubrir aspectos descoñecidos ou pouco claros sobre o Olló Seco. Esta información poderá ser de utilidade nun futuro para outras persoas.

Recibirei a información que se obteña do estudo?

Se Vd. o desexa, facilitaráselle un resumo dos resultados do estudo.

Publicaranse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán remitidos a publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos participantes.

Como se protexerá a confidencialidade dos meus datos?

O tratamento, comunicación e cesión dos seus datos farase conforme ao disposto pola Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal. En todo momento, Vd. poderá acceder aos seus datos, corríxilos ou cancelalos, solicitando ante o investigador.

So o equipo investigador, e as autoridades sanitarias, que teñen deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos polo estudo. Poderase transmitir a terceiros a información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección dos datos equivalente, como mínimo, ao esixido pola normativa do noso país.

Os seus datos serán recollidos e conservados até rematar o estudo de modo:

- **Codificados**, que quere dicir que posúen un código co que o equipo investigador poderá coñecer a quen pertencen.

O responsable da custodia dos datos é *Alejandro Millán Rodríguez*. Ao rematar o estudo os datos serán anonimizados.

Existen intereses económicos neste estudo?

Esta investigación é promovida por Alejandro Millán Rodríguez.

O investigador non recibirá retribución específica pola dedicación ao estudo.

Vd. non será retribuído por participar. É posible que dos resultados do estudo se deriven produtos comerciais ou patentes. Neste caso, Vd. non participará dos beneficios económicos orixinados.

Como contactar co equipo investigador deste estudo?

Vd. pode contactar con Alejandro Millán Rodríguez no teléfono 986807046 ou enderezo electrónico janoft@yahoo.es

Moitas grazas pola súa colaboración.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA A PARTICIPACIÓN NO ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO do estudo: **Estudo da Incidencia do Ollo Seco na área sanitaria de O Salnés e factores de risco**

Eu, _____

- Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con: _____ e facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podo retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para participar neste estudo.

En relación coa realización da fotografía:

- Acepto
- Rechazo

Asdo.: O/a participante,

Asdo.:O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos:

Nome e apelidos:

Data:

Data:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTEMUÑAS PARA A PARTICIPACIÓN NO ESTUDO DE INVESTIGACIÓN (para os casos no que o participante non pode ler/escribir)

A testemuña imparcial terá que identificarse e ser una persoa allea ao equipo investigador.

TÍTULO do estudo: **Estudo da Incidencia do Olo Seco na área sanitaria de O Salnés e factores de risco**

Eu, _____, como testemuña imparcial, afirmo que na miña presenza:

- Se lle leu a _____ a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se lle entregou, e puido facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Compredeu que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos seus coidados médicos.
- Accede a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presta libremente a súa conformidade para participar neste estudo.

En relación coa realización da fotografía:

- Acepto
- Rechazo

Asdo.: O/a testemuña,

Asdo.:O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos:

Nome e apelidos:

Data:

Data:

DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA A PARTICIPACIÓN NO ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO do estudo: **Estudo da Incidencia do Ollo Seco na área sanitaria de O Salnés e factores de risco**

Eu, _____, representante legal de _____

- Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con: _____ e facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprendo que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos seus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para que participe neste estudo.

En relación coa realización da fotografía:

- Acepto
- Rechazo

Asdo.: O/a representante legal,

Asdo.: O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos:

Nome e apelidos:

Data:

Data:

ANEXO 5

PERMISOS DE LAS REPRODUCCIONES

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 21, 2018

This Agreement between Dr. Alejandro Millan ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4413680280747
License date	Aug 21, 2018
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Ocular Surface
Licensed Content Title	TFOS DEWS II Definition and Classification Report
Licensed Content Author	Jennifer P. Craig, Kelly K. Nichols, Esen K. Akpek, Barbara Caffery, Harminder S. Dua, Choun-Ki Joo, Zuguo Liu, J. Daniel Nelson, Jason J. Nichols, Kazuo Tsubota, Fiona Stapleton
Licensed Content Date	Jul 1, 2017
Licensed Content Volume	15
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	8
Start Page	276
End Page	283
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Original figure numbers	Figure 3. Classification of Dry Eye Disease
Title of your thesis/dissertation	Incidencia de ojo seco en O Salnés y factores de riesgo
Expected completion date	Sep 2018
Estimated size (number of pages)	215
Requestor Location	Dr. Alejandro Millan Gutiérrez Mellado 4 2ºB Pontevedra, Pontevedra 36001 Spain Attn: Dr. Alejandro Millan
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 21, 2018

This Agreement between Dr. Alejandro Millan ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4413680809359
License date	Aug 21, 2018
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Ocular Surface
Licensed Content Title	TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report
Licensed Content Author	James S. Wolffsohn,Reiko Arita,Robin Chalmers,Ali Djalilian,Murat Dogru,Kathy Dumbleton,Preeya K. Gupta,Paul Karpecki,Sihem Lazreg,Heiko Pult,Benjamin D. Sullivan,Alan Tomlinson,Louis Tong,Edoardo Villani,Kyung Chul Yoon,Lyndon Jones et al.
Licensed Content Date	Jul 1, 2017
Licensed Content Volume	15
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	36
Start Page	539
End Page	574
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Original figure numbers	Figure 5. DED diagnostic test battery.
Title of your thesis/dissertation	Incidencia de ojo seco en O Salnés y factores de riesgo
Expected completion date	Sep 2018
Estimated size (number of pages)	215
Requestor Location	Dr. Alejandro Millan Gutiérrez Mellado 4 2ºB Pontevedra, Pontevedra 36001 Spain Attn: Dr. Alejandro Millan
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 21, 2018

This Agreement between Dr. Alejandro Millan ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4413680608459
License date	Aug 21, 2018
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Ocular Surface
Licensed Content Title	TFOS DEWS II Epidemiology Report
Licensed Content Author	Fiona Stapleton, Monica Alves, Vatinee Y. Bunya, Isabelle Jalbert, Kaevalin Lekhanont, Florence Malet, Kyung-Sun Na, Debra Schaumberg, Miki Uchino, Jelle Vehof, Eloy Viso, Susan Vitale, Lyndon Jones
Licensed Content Date	Jul 1, 2017
Licensed Content Volume	15
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	32
Start Page	334
End Page	365
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Languages	Spanish
Original figure numbers	Table 3. Risk factors for dry eye disease
Title of your thesis/dissertation	Incidencia de ojo seco en O Salnés y factores de riesgo
Expected completion date	Sep 2018
Estimated size (number of pages)	215
Requestor Location	Dr. Alejandro Millan Gutiérrez Mellado 4 2ºB Pontevedra, Pontevedra 36001 Spain Attn: Dr. Alejandro Millan
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 21, 2018

This Agreement between Dr. Alejandro Millan ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4413670739783
License date	Aug 21, 2018
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Ocular Surface
Licensed Content Title	TFOS DEWS II pathophysiology report
Licensed Content Author	Anthony J. Bron,Cintia S. de Paiva,Sunil K. Chauhan,Stefano Bonini,Eric E. Gabison,Sandeep Jain,Erich Knop,Maria Markoulli,Yoko Ogawa,Victor Perez,Yuichi Uchino,Norihiko Yokoi,Driss Zoukhri,David A. Sullivan
Licensed Content Date	Jul 1, 2017
Licensed Content Volume	15
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	73
Start Page	438
End Page	510
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Original figure numbers	Figure 5. The vicious Circle of Dry Eye Disease. Pg 454.
Title of your thesis/dissertation	Incidencia de ojo seco en O Salnés y factores de riesgo
Expected completion date	Sep 2018
Estimated size (number of pages)	215
Requestor Location	Dr. Alejandro Millan Gutiérrez Mellado 4 2ºB Pontevedra, Pontevedra 36001 Spain Attn: Dr. Alejandro Millan
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment

terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately

- via their non-commercial person homepage or blog
- by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
- via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
- directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
- for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above:

Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. **Thesis/Dissertation:** If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third

party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.9

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

