

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**

**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**OJO SECO CARACTERIZACIÓN Y PRUEBAS DIAGNÓSTICO**

**TESIS SOMETIDA A LA CONSIDERACIÓN DE LA COMISIÓN DE  
POSTGRADO DE OFTALMOLOGÍA PARA OPTAR AL GRADO DE  
ESPECIALIDAD MÉDICA EN OFTALMOLOGÍA**

**CARLOS BENAVIDES VARGAS**

**CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO, COSTA RICA**

**SEPTEMBRE 2021**

## **Dedicatoria y Agradecimientos**

Le agradezco a Dios por darme la dedicación y perseverancia para haber logrado terminar la residencia en una época que todos sabemos ha sido difícil tanto académica como laboral y emocionalmente.

A mi padre por todo el esfuerzo que hizo para regalarme el más preciado de los regalos como lo es la educación.

A la Dra. Diana Rodriguez por todos sus Buenos consejos, apoyo y ayuda que me dio durante toda la residencia .

A mi madre que desde el cielo guía mis pasos y me ayuda a afrontar las adversidades.

A todos los profesores, personal de oftalmología y sala de operaciones de todos los hospitales en los que rotamos, que siempre nos hicieron sentir como en casa, brindandonos toda la ayuda en lo que necesitaramos.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para optar al grado de Doctorado Académico en Oftalmología.



Dr. Rolando Mora

Profesor Guía



Dr. Rafael García

Coordinador Nacional del Postgrado de Oftalmología



Dr. Carlos Benavides Vargas.

Sustentante

## **Tabla de Contenido**

|  |     |
|--|-----|
| Dedicatoria y Agradecimientos.....               | ii  |
| Hoja de Aprobación.....                          | iii |
| Tabla de contenido .....                         | iv  |
| Resumen .....                                    | v   |
| Abstract.....                                    | vi  |
| Lista de Abreviaturas.....                       | vii |
| Introducción.....                                | 1   |
| Marco Teórico.....                               | 3   |
| 2.1 Conceptos Básicos .....                      | 3   |
| 2.1.1 La Lagrima .....                           | 3   |
| 2.1.2 Superficie Ocular .....                    | 5   |
| 2.1.3 Definición.....                            | 6   |
| 2.1.4 Prevalencia.....                           | 6   |
| 2.1.5 Clasificación .....                        | 8   |
| 2.2 Disfunción Nerviosa.....                     | 8   |
| 2.3 Osmolaridad.....                             | 8   |
| 2.4 Disfunción de las Glándulas de Meibomio..... | 9   |

|   |    |
|---|----|
| 2.5 Métodos Diagnostico.....  | 10 |
| 2.6 Ocular Surface Disease Index .....                                  | 14 |
| 2.7 Tratamiento.....  | 15 |
| 2.7.1 Suplemento de lágrima.....  | 15 |
| 2.7.2 Agentes inactivos .....   | 19 |
| 2.7.3 Sustitutos biológicos de las lágrima.....                         | 20 |
| 2.7.4 Enfoques para la conservación de las lágrimas.....                | 24 |
| 2.7.5 Enfoques para la estimulación lagrimal .....                      | 26 |
| 2.8 Tratamientos para las anomalías del párpado .....                   | 30 |
| 2.9 Disfunción de las glándulas de Meibomio .....                       | 32 |
| 2.10 Tratamientos físicos .....   | 34 |
| 2.11 Lentes de contacto .....   | 36 |
| 2.12 Tratamiento antiinflamatorio .....                                 | 37 |
| 2.13 Modulación inflamatoria con antibióticos sistémicos y tópicos..... | 42 |
| 2.14 Enfoques quirúrgicos .....   | 43 |
| 2.15 Modificaciones en la dieta .....                                   | 45 |
| 2.16. Consideraciones del ambiente local .....                          | 47 |

|   |    |
|---|----|
| 2.17 Medicamentos tópicos crónicos .....                          | 48 |
| 2.18 Medicación sistémica .....                                   | 48 |
| 2.19 Reducción de la frecuencia de parpadeo .....                 | 49 |
| 2.20 Afecciones desecantes y contaminantes medioambientales ..... | 49 |
| CONCLUSIONES .....  | 51 |
| BIBLIOGRAFÍA.....   | 54 |
| ANEXOS .....  | 84 |

## **Resumen**

### **Objetivo:**

Revisar exhaustivamente la literatura actual de la EOS, para valorar las diferentes modalidades diagnósticas y las tecnologías emergentes que ayudan a objetivizar esta patología que es tan común, analizar los múltiples tratamientos que existen hoy en día en la práctica clínica exponer la evidencia que existe de cada uno de ellos.

### **Conclusiones:**

En la práctica clínica la valoración en lámpara de hendidura siempre será el primer paso para diagnosticar la EOS, sin embargo con las nuevas tecnologías contamos con herramientas fundamentales para objetivizar esta patología como es la medida de la osmolaridad de la lágrima, la meibografía, la medida de la altura del menisco lagrimal y el tiempo de ruptura lagrimal, que a la misma vez nos permite enseñarle al paciente los hallazgos y poder contar con los mismos para tener de referencia para comparar en consultas subsecuentes y poder determinar la respuesta a los diferentes tratamientos. Además se pone en evidencia que muchos de los tratamientos clásicos siguen estando indicados de forma adecuada, pero también se evidencia que la gran mayoría de tratamientos emergentes aún necesitan de más estudios para poder ser utilizados en nuestros pacientes.

## Abstract

### Purpose:

To Review thoroughly the current literature of the dry eye disease, to validate de diferent diagnostic modalities and the emergent technologies the can help the clinician to make a more objective this comun pathology, analize the diferent treatments up to date in the medical practice and expose de evidence of each treatment.

### Conclusions

In the daily practice the biomicroscopical evaluation always will remain the first step to diagnose the dry eye disease, nevertheless with the new technology we can count with fundamental tools to make more objective this pathology findings, for example the tear osmolarity, the meibography, the tear meniscus height and the tear break up time, that simultaneously will let us show to the patient the results, and also we can have it for reference for the future and to compare it in and objective way after treatment.

Also there is plenty of evidence that many of the classic treatments for dry eye disease are corrently available ant working properly, but also we found that many of the emergent treatments still need more studies so we can use those in our patients.



## **ABREVIATURAS**

AAT: Acite de Árbol de té  
AA: Ácido araquidónico  
AEP: Ácido eicosapentaenoico  
ADH: Ácido docosahexaenoico  
AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados  
AGL: Ácido gamma-linolénico  
AL: Ácido linolénico  
AH: Ácido Hialurónico  
AGE: Ácidos Grasos Esenciales  
AML: Altura del menisco lagrimal  
CBA: Cloruro de Benzalconio  
CMC: Carboximetil celulosa  
DEWS II: Dry Eye Work Shop  
DGM: Disfunción de glándulas de meibomio  
EOS: Enfermedad de Ojo Seco  
ESO: Enfermedad de la Superficie Ocular  
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado  
EGF: Factor de Crecimiento Epitelial  
FDA: Food and Drug Administration  
GM: Glándulas de Meibomio  
GVHD: Enfermedad de Injerto vs Huesped  
ICAM-1: Molécula 1 de adhesión intercellular  
IL: Interleucina  
ILRA: Antagonista del receptor de Interleucina  
IESO: Índice de Enfermedad de Ojo Seco  
IGF: Factor de crecimiento similar a insulina  
LASEK: Queratomileusis epitelial con Laser  
LFA-1: Antagonista del antígeno-1 asociado a la función linfocitaria  
LPI: Luz Pulsada Intensa  
MMP-9: Matriz de Metaloproteinasa 9  
MUC5AC: Mucina Formadora del gel 5AC  
NGF: Factor de crecimiento nervioso  
OSDA: Ojo Seco por Deficiencia Acuosa  
OSE: Ojo Seco Evaporativo  
OSDI: Ocular Surface Disease Index  
TDL: Tiempo de desintegración lagrimal  
TFOS: Tear Film and Ocular Surface Society  
TRPM8: Transitorio del receptor, subfamilia M, miembro 8

TSG: Factor de Necrosis Tumoral



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Carlos Benavides Vargas, con cédula de identidad 112090391, en mi condición de autor del TFG titulado Ojo Seco Caracterización y Pruebas Diagnósticas.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

  
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no solo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## **CAPITULO I: INTRODUCCION**

### 1.1 Introducción

Con una prevalencia global con un rango entre 20% y 50%, la enfermedad de ojo seco es un problema de salud(1).

La enfermedad de ojo seco ha sido diagnosticada en aproximadamente 16.4 millones de adultos en Estados Unidos, y 6 millones mas experimentan sintomas sin un diagnostico formal. La enfermedad de ojo seco es mas prevalente en individuos mayores y en mujeres(1).

Durante la presente pandemia se evidenció la importancia de esta patología en el ambito oftalmológico y se le dedicaron una gran cantidad de charlas y webinar a este tema.

Siempre han existido exámenes en la práctica clínica para diagnosticar el ojo seco, pero muchas de estas mediciones son subjetivas y dependen del médico que realiza la valoración, pero con las nuevas tecnologias cada dia existen más estudios de gabinete para poder objetivizar las características que presentan los pacientes con ojo seco.

Actualmente existen diferentes instrumentos como la Meibografía del párpado superior e inferior, la osmolaridad de la lágrima, y la cuantificación de la altura del menisco lagrimal, para a partir de estos datos lograr caracterizar y documentar el tipo de ojo .

Exámenes como la meibografía, interferometría de la capa lipídica, medición de la evaporación y del volumen de la lágrima pueden ayudar a clarificar si el individuo con enfermedad de ojos seco cae en la categoría de evaporativa

o deficiencia acuosa del espectro de clasificación y subtipo enfermedad de ojo seco y así promover la selección de la intervención terapéutica más apropiada(2).

Una herramienta de suma importancia para poder valorar la severidad del ojo seco que presentan los pacientes es mediante el cuestionario del OSDI(Ocular Surface Disease Index) que basado en una serie de 12 preguntas nos da un puntaje, que luego de hacer un cálculo con una fórmula sencilla dependiendo del número de preguntas contestadas se determina la severidad que presenta cada paciente.

En la actualidad existen muchos tratamientos algunos con mayor evidencia que otros para el tratar esta patología tan frecuente.

## 1.2 Justificación

Una revisión del tema del ojo seco basado en estudios de gabinete, con el fin de determinar el tipo de ojo seco que predomina en los pacientes, para determinar la utilidad de exámenes objetivos en una patología que siempre ha sido valorada de forma relativamente subjetiva.

## **CAPITULO II: MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL**

### **2.1 Conceptos Básicos**

#### **2.1.1 La Lagrima**

La lágrima es una secreción, fundamentalmente acuosa, que recubre la superficie ocular. Forma una película lagrimal entre el medio ambiente exterior y la superficie corneconjuntival(3).

Un 70% de esta película lagrimal se distribuye a lo largo del párpado, tanto superior como inferior, formando los meniscos lagrimales. El resto se encuentra en la hendidura palpebral, recubriendo córnea y la conjuntiva bulbar expuesta(4). (Anexo 1)

##### **2.1.1.2 Capa lipídica o superficial.**

Cuenta con un espesor de 0,01 – 0,1  $\mu\text{m}$ , siendo la más delgada de las 3 capas. Es secretada principalmente por las Glándulas de Meibomio y las Glándulas de Zeiss y Moll. Esta capa proporciona una superficie óptica lisa, una barrera hidrofóbica para evitar el desbordamiento de lágrimas y la contaminación por lípidos de la piel que podrían desestabilizar la película lagrimal(5,6) , retarda la evaporación de la capa acuosa, ofrece protección contra agresiones del medio ambiente como son los cambios de temperatura y el viento (7), además de lubricar los párpados (8).

Esta capa está dividida a su vez por dos capas:

La capa anterior o no polar, compuesta por lípidos hidrofóbicos de baja polaridad, principalmente triglicéridos, ésteres de colesterol y cera. Es la responsable de la no evaporación de la lágrima(5).

La capa posterior o polar, compuesta por lípidos de alta polaridad como fosfolípidos, glicolípidos y esfingolípidos(5). Estos forman una monocapa que facilita la extensión de la capa lipídica sobre la capa acuosa (4).

##### **2.1.1.3 Capa acuosa o intermedia.**

Cuenta con un espesor de 6-7  $\mu\text{m}$ , siendo la capa de mayor grosor, formando el 98% del volumen de la película lagrimal (4,8). Es secretada por la glándula lagrimal principal y las accesorias de Krause y Wolfring. En la lágrima basal o fundamental intervienen todas las glándulas lagrimales, tanto principales como accesorias, mientras que la secreción de lágrima refleja es producida únicamente por la glándula principal. Se define como una capa seromucosa, muy fluida y abundante. Está compuesta por agua, oxígeno, proteínas antibacterianas electrolitos como sodio, potasio o magnesio, histamina, enzimas, proteínas como glucosa o urea, así como otras sales orgánicas que nutren la córnea(8).

#### **2.1.1.4 Capa mucínica o interna**

Cuenta con un espesor de 0,02 a 0,05  $\mu\text{m}$ , aunque hay estudios que afirman que esta capa es de 0,6 a 1  $\mu\text{m}$  de espesor sobre córnea y de 5 a 7  $\mu\text{m}$  sobre conjuntiva (8). Es secretada principalmente por las células caliciformes y las criptas mucosas de Henle. Se puede considerar que es parte del epitelio corneal y conjuntival en lugar de la lágrima, pues existe en todos los epitelios de características similares. Además, si el ojo se deseca, permanece adherida al epitelio (8).

Su función es convertir el epitelio corneal de hidrófobo a hidrofílico, para que así se pueda adherir la película lagrimal sobre la córnea, además de la protección inmunológica frente a agentes infecciosos (7).

#### **2.1.1.5 Funciones de la lágrima**

Las funciones generales de la película lagrimal son:

- *Función refractiva:* Regulariza el epitelio corneal haciendo que la córnea sea una superficie óptica lisa y regular. Una ausencia de película lagrimal provocaría visión borrosa. (8).

1. *Función lubricante:* Facilita la extensión de la lágrima gracias al barrido del parpadeo(8).

2. *Función humectante:* La lágrima se extiende sobre el epitelio, manteniendo un ambiente húmedo para las células epiteliales que de

otra forma se resecarían y queratinizarían (9).

3. *Función de limpieza:* Sirve como transporte para la eliminación de detritos epiteliales, así como de cuerpos extraños que quedan flotando en la superficie oleosa o que llegan a pasar a la fase acuosa. Algunos de estos cuerpos extraños pueden estar disueltos en la lágrima o por otro lado ser movidos por el parpadeo hasta eliminarse por el menisco lagrimal y el canto interno (si su tamaño es grande) o por los puntos lagrimales (si su tamaño es pequeño) (9).
4. *Función antimicrobiana:* Es la encargada de defender al ojo frente a gérmenes patógenos de dos maneras: directamente, mediante sus diversos componentes como lisozima e Ig, e indirectamente, ofreciendo condiciones desfavorables para el desarrollo de estos gérmenes como su bajo contenido en glucosa(8).
5. *Función inmunológica:* Defensa más general que la antimicrobiana. Reacciona contra cualquier factor externo que pueda producir un daño tisular (agentes químicos y físicos, cambios metabólicos)(8).
6. *Función metabólica:* La permeabilidad del epitelio corneal a la glucosa es muy baja, por lo que se supone que la glucosa lagrimal influye poco en el metabolismo corneal. Aunque sí que necesita su oxígeno, puesto que la lágrima está en contacto directo con la atmósfera. Cuando la córnea no puede recibir oxígeno, el metabolismo de ésta se hace por vía anaeróbica, aumentando la cantidad de ácido láctico que irá a parar a la lágrima. La córnea también vierte a la película lagrimal anhídrido carbónico procedente de su metabolismo(8).

### **2.1.2 Superficie Ocular**

Es una delicada porción de la anatomía del ojo, donde sus componentes constitutivos guardan una estrecha relación entre sí para lograr mantener la homeostasis de la región, lo que sin lugar a dudas establece la presencia de una verdadera unidad anatomofuncional en la cuál el film lagrimal debe



mantener íntegra la salud de los epitelios de la conjuntiva y de la córnea, y a la vez contribuir a la fisiología normal del estroma(10).

### **2.1.3 Definición**

La nueva definición del TFOS DEWS II establece:

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, que es acompañada de síntomas oculares, en los cuales la inestabilidad de la película lagrimal y la hiperosmolaridad, la inflamación de la superficie ocular y el daño, y las anomalías neurosensoriales juegan un rol en la etiología(11). (Anexo 2)

### **2.1.4 Prevalencia**

La prevalencia de la enfermedad de ojo seco, con o sin síntomas, se encuentra en el rango de 5 hasta 50%. La prevalencia de enfermedad de ojo seco basado en los signos solamente, es aún más variable, llegando hasta el 75% en algunas poblaciones(12).

Sin embargo hay un aumento entre los jóvenes también, y estudios recientes reportan enfermedad de ojo seco en 30 a 65 % de los trabajadores de oficina(13,14) y 25% en estudiantes de secundaria. (15,16), los síntomas por enfermedad de ojo seco en individuos jóvenes se ha ligado con el uso de dispositivos digitales(17,18) y tratamientos refractivos, incluyendo el uso de lentes de contacto y cirugía refractive laser. Además, el aumento en concientización de la asociación entre la enfermedad de ojo seco y las enfermedades autoinmunes, los cambios hormonales y las terapias sistémicas han aumentado el reconocimiento los síntomas de la enfermedad

de ojo seco por medicos de otras especialidades(19).

El mecanismo central de la enfermedad de ojo seco es la hiperosmolaridad, que es característica de la enfermedad. Esta daña la superficie ocular directamente y por iniciar la inflamación. Esta secuela lleva a un ciclo de eventos llamados el Circulo Vicioso, que explica como el daño de la superficie ocular inicia y es perpetuado en la enfermedad de ojo seco. La hiperosmolaridad de la lagrima, asi como los mediadores inflamatorios, pueden inducir sintomas de la enfermedad de ojo seco y causar daño de las células epiteliales, microvilli de la superficie, la función de barrera, el glicocalix y las células de goblet. El daño de las células epiteliales, capa lipídica y anormalidades en el parpadeo, glicocalix defectuoso, pérdida de mucina y reducción en el volume de la lágrima pueden resultar en la pérdida de lubricación entre el globo y los párpados, resultando en un aumento de la fricción y también de los síntomas(20).

La hiperosomolaridad causa lesión epitelial en forma directa al producir descamación celular, desaparición completa de capas de células epiteliales superficiales, disminución de la densidad citoplasmática y acumulación de hileras de mucus producto de células mucosecretantes alteradas osmóticamente. Este fenómeno se evidencia generalmente entre los 15 y 30 días del cambio osmolar de la película lagrimal(21).

El ojo seco, es un proceso patológico multifactorial de la superficie ocular producido por una deficiencia en la cantidad y/o en la calidad del film lagrimal que, de esta manera, se hace incapaz de mantener la salud de los epitelios de la córnea y de la conjuntiva(22).

La disfunción de las glándulas de Meibomio y el síndrome de Sjogren y

enfermedad de ojo seco no asociada al síndrome de Sjogren siguen siendo las principales causas de ojo seco evaporativo y por deficiencia de acuoso respectivamente y existen múltiples formas híbridas de enfermedad de ojo seco(23).

### **2.1.5 Clasificación**

La antigua clasificación que básicamente separaba al ojo seco en evaporativo y en hiposecretor ha caído en desuso.

Actualmente se intenta eliminar cualquier percepción de exclusividad en la clasificación del ojo seco al indicar en el sistema que los diagnósticos de déficit acuoso y ojo seco evaporativo existen como un continuo en lugar de como entidades separadas. Se deben considerar los elementos de cada uno en el diagnóstico (24) y en la gestión (25).

### **2.2 Disfunción Nerviosa**

La activación de nociceptores a la exposición de estímulos nocivos y daño celular pueden llevar a una respuesta fisiológica dolorosa conocida como dolor nociceptivo. Un nuevo paradigma en la enfermedad de ojo seco es esto, en adición a información relevante de la superficie ocular, los nervios corneales y conjuntivales se pueden volver disfuncionales y transmitir señales inapropiadas, que también pueden resultar en sensación de dolor ocular(26).

### **2.3 Osmolaridad**

La clasificación más actual del síndrome de disfunción lagrimal está basada en su etiopatogenia y divide la enfermedad en deficiencia acuosa asociada o no a síndrome de Sjogren y enfermedad de tipo evaporativa(27).

La disminución en la producción de lágrimas y/o cambios cualitativos

composicionales, así como el aumento de la evaporación de la película lagrimal favorecen el fenómeno de hiperosmolaridad(28).

Khanal et al compararon los valores de la osmolaridad del film lagrimal en pacientes sanos versus pacientes portadores de ojo seco, demostrando hiperosmolaridad en pacientes con ojo seco y postularon a la medición de la osmolaridad del film como uno de los pilares diagnósticos de ojo seco(29).

De la misma manera, la osmolaridad es una de las pruebas diagnósticas recomendadas por el comité del Instituto Nacional del Ojo de los Estados Unidos de Norteamérica (National Eye Institute)(30). (Anexo 3)

Estudios de laboratorio permitieron demostrar que tan solo un aumento del 1% en la osmolaridad del film es capaz de provocar lesiones epiteliales y alterar el flujo normal de líquidos hacia el estroma(31). Sin lugar a dudas, el ojo seco constituye en la actualidad uno de los problemas más comunmente diagnosticados por los oftalmólogos. El conocimiento de su cascada fisiopatológica y su diagnóstico precoz, nos permitirá un mejor manejo de esta patología. En este sentido, el evaluar la osmolaridad del film en estos pacientes, si bien no nos brinda un diagnóstico etiológico de la enfermedad, nos proporciona una eficaz herramienta de diagnóstico y evaluación de la enfermedad, ya que sus valores son directamente proporcionales con la severidad del cuadro clínico de ojo seco, y esta siempre presente en estos pacientes(32). (Anexo 4)

## **2.4 Disfunción de las Glándulas de Meibomio**

La disfunción de las GM, también llamada blefaritis posterior, es la causa principal de ojo seco de tipo evaportativo. (33,32) y se define como una

anormalidad crónica y difusa de las GM(33).

La disfunción de las GM puede ser de 3 tipos: hipersecretora, hiposecretora y obstructiva, siendo esta última la más frecuente(34,35).

Estudios clínicos y en animales muestran que la obstrucción de las Glándulas de Meibomio son el resultado de una hiperqueratinización del epitelio ductal, lo que produce una obstrucción de los orificios de salida, dilatación quística del conducto y finalmente una atrofia difusa de los acinos, lo que genera pérdida de la glándula, siendo posible identificar los 2 primeros pasos mediante una exploración con lámpara de hendidura mientras que los 2 últimos solo es posible diagnosticarlos mediante estudios de meibografía(36). (Anexo 5)

## **2.5 Métodos Diagnóstico**

La meibografía es una técnica diagnóstica que permite la evaluación *in vivo* de la morfología de las GM, ya que estas no son accesibles a la visualización directa como la mayoría de las estructuras oculares, y se han desarrollado varias técnicas para ello, además de maneras de documentarlas y analizarlas(37,38).

La forma más accesible de evaluar las GM es mediante la exploración con lámpara de hendidura; con esta técnica es posible visualizar cambios anatómicos del borde palpebral como la presencia de telangiectasias, hiperemia, engrosamiento vascular, obstrucción de los orificios de salida, remplazo anterior o posterior de la unión mucocutánea, y mediante la expresión de las GM por presión de los párpado es posible evaluar tanto la calidad como la cantidad de la secreción de las glándulas(39), cambios que

se correlacionan de manera adecuada con la disfunción de las GM(40).

La meibografía es un técnica diagnóstica que permite la evaluación *in vivo* de la morfología de las GM(41).

### **2.5.1 Meibografía con luz infrarroja**

Incluye un análisis computacional de las imágenes adquiridas lo que la convierte en una técnica objetiva y reproducible(42).

Meiboscore el cual estadificaba la pérdida de GM en 4 pasos (del 0 al 3) de acuerdo al porcentaje alterado, siendo 0 cuando no hay pérdida, 1 cuando la pérdida es menor a un tercio del área, grado 2 entre 1/3 y 2/3 de pérdida y grado 3 cuando la pérdida es mayor de 2/3 del área estudiada; una vez estadificados el párpado superior e inferior se suman para obtener un marcador final, encontrando una buena correlación entre el marcador y la edad así como las anormalidades del margen palpebral y el tiempo de rotura lagrimal(43).

La meibografía es un estudio *in vivo* que nos permite conocer las alteraciones anatómicas de las GM y su respuesta patológica los que nos puede ayudar a indicar un tratamiento más preciso y monitorizar la respuesta al mismo de forma no invasiva y sin riesgos(44). (Anexo 6)

La valoración de la altura del menisco lagrimal puede aportar información valiosa de la cantidad de lágrima, teniendo en cuenta que el 790 % del volumen total de lágrima está contenido en el menisco lagrimal(45).

La medida objetiva de la altura del menisco lagrimal ha sido objeto de diversos estudios, existiendo discrepancia en la metodología utilizada(46).

Sin embargo, la técnica más asequible para utilizar en clínica consiste en medir la altura del menisco lagrimal de frente al paciente y desde el centro del párpado inferior. Para ello se necesita una lámpara de hendidura con grandes aumentos (40x) y un ocular milimetrado. Sin embargo, dada su dificultad, no suele realizarse en la práctica clínica habitual(47).

Otros estudios, como la meibografía, la interferometría de la capa lipídica, evaporación y medición del volumen lagrimal pueden ayudar a clarificar si el individuo con enfermedad de ojo seco cae en ojo seco evaporativo o en deficiencia acuosa de los subtipos de la clasificación del espectro de enfermedad de ojo seco y promover la selección de las intervenciones terapéuticas apropiadas. Nuevas evaluaciones y mejores instrumentos de validación y técnicas se necesitan para evaluar más críticamente la enfermedad de ojo seco y asociar causas subyacentes de forma individual para ajustar la mejor terapia para el manejo de su enfermedad de ojo seco(48).

### **2.5.2 Test de Schirmer I**

Empleado desde hace cien años(49), es una técnica in-vasiva que consiste en utilizar tiras de papel filtro Whatman No 1. La tira se coloca doblada 'por la ranura y enganchada' sobre el margen inferior palpebral nasal. Al paciente se le indica que mire hacia arriba antes de la inserción de la tira y se contabilizan 5 min. El volumen lagrimal es la longitud (en mm) del área humedecida de la tira medida desde la ranura. El test de Schirmer ha sido ampliamente estudiado(50). El valor considerado como normal según Smolin y Thoft 1(51,52) es igual o mayor a 15 mm en un tiempo de 5 minutos(53) . Este dato corresponde a la secreción total (refleja mas basal). (Anexo 7)

### **2.5.3 Test de Schirmer II**

Es una modificación del Schirmer Test original. Se aplica un anestésico

tópico (proximetacaína al 0,5%), se esperan 10 segundos y se procede igual que el Schirmer I. El valor normal es igual o mayor a 10 mm. Este dato corresponderá a la secreción basal, dada la eliminación de la secreción refleja gracias a la aplicación del anestésico tópico(48).

### **2.5.3 Tiempo de Ruptura Lagrimal**

Es el tiempo en segundos que tarda en aparecer el primer rompimiento (una mancha oscura) después del parpadeo completo. Se instila una gota de fluoresceína(50)(en solución o se pone en contacto con la conjuntiva una tirilla impregnada en fluoresceína previamente humedecida con lágrimas artificiales, y se observa la película lagrimal con la lámpara de hendidura con objetivo de 16X. Al paciente se le indica que parpadee completo y que mantenga el ojo abierto. En este momento se empieza a tomar el tiempo hasta que aparezca la primera mancha oscura indicando el rompimiento. Los valores promedio se consideran en un rango de 10 a 40 segundos; sesiones iguales o menores a 10 segundos son consideradas anormales(49).

### **2.5.4 Tiempo de Ruptura Lagrimal No Invasiva**

Basada en principios de interferometría (la interferencia de dos ondas de luz blanca al chocar sobre una superficie, se reflejan en colores interferenciales generados por longitudes de onda que se anulan, o se superponen, dando franjas de colores conforme al espectro de luz), así, permite evaluar el espesor de la capa lipídica en nanómetros. Para realizarla se ubica el equipo frente al ojo del paciente, se indica al paciente que parpadee una vez y se cronometra el tiempo que toma en aparecer una discontinuidad en la película lagrimal(48). (Anexo 8)

Se considera un valor anormal de rompimiento por debajo de 23 segundos(48).

### **2.5.5 Altura del Menisco Lagrimal**

En el margen del párpado inferior existe un reservorio de lágrimas, el cual es esparcido por el párpado superior. Esta acción hace que la lágrima se distribuya a través de la superficie ocular con cada parpadeo. El espesor de la película lagrimal depende de la evaporación de las lágrimas, del coeficiente de difusión de los distintos componentes a través de la córnea y del volumen lagrimal; la altura del prisma lagrimal es análoga al volumen lagrimal. Lamberts et al. (1979) dio como alturas normales 0,1 – 0,3 mm y alturas < 0,1mm asociados con ojo seco. Otros métodos para medir la altura



han sido propuestos y varían de 0,2mm a 1,0 mm (49). (Anexo 9)

## **2.5.6 Tinciones Corneales**

### **2.5.6.1. Test Rosa de Bengala**

Es un derivado de la fluoresceína que tiñe células degeneradas y muertas así como filamentos mucosos. Es un colorante citotóxico y produce irritación cuando se instila. Tiene una sensibilidad de un 25% y una especificidad del 90%(54). (Anexo 10)

### **2.5.6.2 Test Verde de Lisamina**

Colorante introducido por Norm en 1973. Tiñe las células degeneradas y los filamentos de moco presentes en la película lagrimal, al igual que el rosa de bengala. La ventaja que presenta este test es que no produce escozor para el paciente y además obtenemos mayor contraste de los vasos sanguíneos (54,55). (Anexo 11)

### **2.5.6.3 Test con Fluoresceína**

La fluoresceína es el colorante de primera elección para el diagnóstico del Síndrome del Ojo Seco. Tiñe los espacios intercelulares y permite detectar defectos epiteliales(54). (Anexo 12)

## **2.6 Ocular Surface Disease Index**

El OSDI, desarrollado por el Grupo de Investigación de Resultados en Allergan Inc (Irvine, California), es un cuestionario de 12 ítems diseñado para proporcionar una evaluación rápida de los síntomas de irritación ocular consistentes con la enfermedad de ojo seco y su impacto en la visión relacionada con el funcionamiento(56).

El OSDI también demostró excelente validez al discriminar de manera efectiva los grados de severidad de la enfermedad de superficie ocular y su afectación en la calidad de vida de los pacientes entre normal, leve a

moderada y severa determinada por la escala de color y puntuación(57,58).  
(Anexo 13)

## **2.7 Tratamiento**

### **2.7.1 Suplemento de lágrima:**

#### **2.7.1.1 Lubricantes**

El término “lágrimas artificiales” es un nombre poco apropiado para la mayoría de productos que se identifican a si mismos como tales, porque no mimetizan la composición de las lágrimas humanas. La mayoría de ellos funcionan como lubricantes, aunque algunas formulaciones más recientes mimetizan la composición electrolítica de las lágrimas humanas(59,60).

Los lubricantes oculares se caracterizan por ser soluciones tampón hipotónicas o isotónicas que contienen electrolitos, surfactantes y varios tipos de agentes viscosizantes. En teoría, el lubricante artificial ideal no debe tener conservantes, debe contener potasio, bicarbonato y otros electrolitos, y tener un sistema polimérico para incrementar su tiempo de retención(61).

#### **2.7.1.2 Suplementación acuosa**

Mientras que la osmolaridad, la viscosidad y el pH de las fórmulas de los lubricantes oculares pueden variar, la mayoría comparten similitudes en sus principales componentes. El componente más abundante en los colirios lubricantes es la base acuosa. Para mejorar la lubricación y prolongar el tiempo de conservación en la superficie ocular, con frecuencia se incorporan agentes optimizadores de la viscosidad(62).

#### **2.7.1.3 Agentes optimizadores de la viscosidad**

Los optimizadores de la viscosidad se consideran beneficiosos para la superficie ocular en la EOS por medio de diversos mecanismos notificados. Estos incluyen el aumento del grosor de la película lagrimal, la protección frente a la desecación, el fomento de la conservación de lágrimas en la superficie ocular, la protección de la superficie ocular, el mantenimiento del grosor fisiológico corneal, la mejora de la densidad de las células calciformes y el alivio de los síntomas del ojo seco(63,64).

Las diferencias en la viscosidad de las gotas pueden influir en su uso. Los colirios con una gran viscosidad pueden aumentar el tiempo de conservación en la superficie ocular, pero también pueden causar trastornos visuales temporales y provocar residuos no deseados en los párpados y las pestañas, que provocan una tolerancia y un cumplimiento menores. Los colirios con una viscosidad muy alta suelen recomendarse para su uso durante la noche, mientras que los colirios con una baja densidad se utilizan durante el día(62).

#### **2.7.1.4 Agentes osmóticos.**

Desde la publicación del primer informe de TFOS DEWS, se han publicado varios ejemplos de tratamiento de seguimiento del ojo seco con osmolaridad lagrimal. Un estudio que investiga los efectos de un tratamiento de combinación de metilprednisolona y AH al 0,1 % sin conservante cuatro veces al día demostró una reducción significativa de la osmolaridad a las ocho semanas, que igualó las reducciones significativas de IL-1 $\beta$  y IL-8, así como del tiempo de desintegración lagrimal (TDL) y de las tinciones corneal y conjuntival. Los autores concluyeron que medir los cambios en los niveles de citocina y en la osmolaridad lagrimal podría evaluar objetivamente los efectos antiinflamatorios de la metilprednisolona tópica aplicada en el

tratamiento de pacientes con síndrome de ojo seco de moderado a grave(65).

#### **2.7.1.5 Osmoprotectores.**

Los osmoprotectores (p. ej., L-carnitina y betaína) son un grupo de solutos compatibles que protegen las células bajo un estrés osmótico extremo equilibrando la presión osmótica sin alterar el metabolismo celular. El efecto osmoprotector depende de la cantidad de captación del fármaco y de su tiempo de conservación, y las combinaciones de osmoprotectores con distintas cinéticas farmacéuticas puede funcionar mejor que los osmoprotectores individuales(62).

#### **2.7.1.6 Antioxidantes.**

La presencia de radicales libres de oxígeno en las lágrimas de pacientes con EOS ha provocado la exploración de la posible aplicación de antioxidantes para la gestión de la EOS(66).

Visomitin es el primer fármaco registrado con propiedades antioxidantes que actúa sobre el estrés oxidativo en las mitocondrias, y está disponible como fármaco tópico en Rusia. Un reciente estudio clínico, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo demostró que un ciclo de 6 semanas de Visomitin tópica redujo la tinción corneal y mejoró los síntomas de 240 sujetos con EOS (67).

#### **2.7.1.7 Conservantes.**

Los lubricantes artificiales multidosis normalmente requieren un conservante para prevenir el crecimiento microbiano, mientras que los viales de dosis unitaria que se desechan después de un solo uso no lo requieren. Sin

embargo, los viales de dosis unitaria son más caros y pueden ser más difíciles de abrir para personas menos diestras. Ahora hay disponibles varios productos nuevos que utilizan dispensadores con válvulas unidireccionales incorporadas que permiten que los frascos multidosis no lleven conservantes(60).

El cloruro de benzalconio (CBA) es el conservante utilizado con más frecuencia en los preparados de colirios. Existen numerosos estudios in vitro e in vivo que demuestran que el CBA puede inducir la apoptosis de las células epiteliales corneales y conjuntivales, daño en los nervios corneales, retraso de la curación de las heridas de la córnea, intervenir en la estabilidad de la película lagrimal y causar pérdida de células calciformes (68,69).

Existe suficiente evidencia para confirmar que los pacientes con EOS, en especial aquellos con EOS grave que requieren la administración frecuente de lubricantes o que utilizan lubricantes oculares junto con otros tratamientos tópicos crónicos como los medicamentos para el glaucoma, deben evitar el uso de lubricantes oculares conservados con CAB (70).

Para evitar problemas relacionados con una exposición a largo plazo a conservantes, se han desarrollado nuevas variantes de conservantes diseñados para tener un menor impacto sobre la superficie ocular, incluidos conservantes oxidativos (clorito sódico: Purite® y OcuPure™, y perborato sódico: GenAqua™), polyquaternium-1 (Polyquad®) y Sof-Zia™(70).

Los colirios sin conservantes han demostrado una mayor efectividad que los colirios con conservantes en la reducción de la inflamación de la superficie ocular y en el aumento del contenido antioxidante en las lágrimas de pacientes con EOS(71).

## **2.7.2 Agentes inactivos**

### **2.7.2.1 Tampones**

La estabilidad de las soluciones oftalmológicas más frecuentemente utilizadas se controla en gran medida mediante el pH de su entorno. Además de la estabilidad, el pH puede influir en la comodidad, la seguridad y la actividad del producto. Los productos para el ojo seco contienen una amplia variedad de tampones para controlar el pH, incluidos tampones de citrato, fosfato y borato(72).

### **2.7.2.2 Excipientes**

Debido a la delicada estructura de los tejidos oculares, la cantidad de excipientes aceptables para los colirios es limitada y consiste principalmente en agentes isotónicos iónicos y no iónicos(73).

### **2.7.2.3 Electrolitos**

La película lagrimal precorneal es un entorno complejo que es rico en electrolitos, incluidos sodio, potasio, cloro, magnesio y calcio(74).

Al secretarse, las lágrimas son isotónicas con respecto al suero, aunque las proporciones de iones son algo distintas, especialmente en el caso del potasio. En la EOS, la concentración de electrolitos de la película lagrimal normalmente aumenta debido a la evaporación y/o la reducción de la producción acuosa. (75,76).

### **2.7.2.4 Suplementación lipídica.**

La capa lipídica de la película lagrimal tiene un papel importante que

desempeñar en la prevención de la evaporación lagrimal (77).

Los colirios que contienen lípidos están creciendo tanto en disponibilidad como en popularidad(78,79).

principalmente debido al aumento de la atención que se presta a la DGM y al déficit lipídico. Varios aceites, como los aceites minerales y los fosfolípidos, se han incorporado a las fórmulas de lubricantes oculares para ayudar a restaurar la capa lipídica de la película lagrimal, (80,81) las nanoemulsiones tienen gotas de entre 10 y 100 nm, incluso en ausencia de un principio activo, se ha observado que estas nanoemulsiones catiónicas de aceite con agua en estudios preclínicos tienen un beneficio inherente sobre la superficie ocular(82,83).

Se han propuesto distintos tipos de lípidos para intentar imitar de la mejor forma posible el meibum natural. Los tipos de lípidos utilizados incluyen fosfolípidos, ácidos grasos saturados e insaturados y triglicéridos(84).

Se han descrito el aceite mineral en distintas concentraciones, el aceite de ricino, el aceite de oliva, los carbómeros de glicerina, el aceite de coco, el aceite de soja y la lecitina, en combinación con varios agentes emulsionantes y surfactantes (85,86).

Múltiples estudios han demostrado que las gotas basadas en lípidos y los sprays liposomales pueden mejorar los signos y síntomas del ojo seco (87,88,89).

### **2.7.3 Sustitutos biológicos de las lágrimas**

#### **2.7.3.1 Suero autólogo**

El suero es el componente líquido de la sangre que permanece tras la coagulación. Aunque el uso tópico de suero autólogo se describió en la década de 1970 (90) solo se popularizó para la gestión de la EOS grave tal como la asociada a las quemaduras químicas, al síndrome de Stevens-Johnson y, muchos años más tarde, al síndrome de Sjögren(91,92,93).

Más recientemente, también se ha utilizado para varias afecciones menos graves, incluido el posoperatorio de queratomileusis epitelial con láser (LASEK), las erosiones corneales recurrentes, las pústulas supurantes de aparición tardía tras trabeculectomía o necrosis tisular tras implantes orbitarios(94-96).

La ventaja del suero autólogo es que muchas de sus características bioquímicas, incluidos pH, contenido de nutrientes, vitaminas, fibronectina y factores de crecimiento como el factor de crecimiento epitelial (epithelial growth factor, EGF) o el factor de crecimiento nervioso (nerve growth factor, NGF) son similares a las de las lágrimas humanas. Varios estudios in vitro e in vivo han demostrado que el suero y otros derivados de la sangre mejoran la curación de las heridas epiteliales de la córnea, probablemente debido a estos factores(97-101).

En un estudio de Nivel 3, el suero autólogo mejoró los síntomas del ojo seco en 10 días en aproximadamente el 60 % de los pacientes y en dos meses en el 79 % de los pacientes. Este efecto se mantuvo durante un seguimiento de 12 meses utilizando diversos cuestionarios sobre los síntomas(102).

Estudios prospectivos y comparativos de cohortes demostraron que el suero autólogo era menos eficaz en pacientes que fueron clasificados históricamente con síndrome de Sjögren secundario en comparación con el



primario y que era más probable que reapareciera la ESO crónica que la ESO aguda tras la interrupción del suero autólogo(103-105).

El tratamiento con suero autólogo durante 3-4 meses provocó una reducción significativa de la gravedad de los síntomas y mejoras sustanciales en diversos parámetros nerviosos. Estos hallazgos respaldan los efectos positivos notificados para el suero autólogo en la queratopatía neurotrófica(106).

El suero autólogo apoya directamente la proliferación y la migración de células epiteliales o mejora de manera indirecta la viabilidad epitelial mediante la unión y la neutralización de las citocinas inflamatorias. La mayoría de los ensayos clínicos y las series de casos que estudian el suero autólogo sugieren que puede ser eficaz en la gestión de la ESO secundaria a la EOS, probablemente debido a sus funciones antiinflamatorias, epiteliotróficas y neurotróficas, que mejoran de forma significativa los signos y síntomas en unas pocas semanas(60).

### **2.7.3.2 Suero alogénico de adulto.**

Ha surgido inquietud acerca del uso de suero autólogo cuando los pacientes presentan inflamación sistémica activa o temen la venopunción, así como en bebés, personas muy ancianas o personas con anemia crónica(107).

En una serie de 16 pacientes con enfermedad de injerto contra huésped (graft versus host disease, GVHD), se observaron mejoras en los síntomas medidos por el IESO, la tinción corneal con fluoresceína, el TDL, la densidad de células calciformes y la osmolaridad lagrimal después del tratamiento con

colirio de suero alogénico al 20 % preparado a partir del cónyuge del paciente o donantes relacionados y utilizado 6-8 veces al día durante 4 semanas(105).

#### **2.7.3.4 Suero del cordón umbilical.**

El suero del cordón umbilical tiene ventajas similares al suero alogénico, ya que se puede preparar en grandes cantidades (hasta 250 ml) a partir de un único donante y se puede usar para muchos pacientes. Además, resulta útil en pacientes con inflamación sistémica, anemia o enfermedades crónicas, que pueden no ser candidatos ideales para colirios de suero autólogo. Para preparar el suero del cordón umbilical, se toma sangre de la vena el cordón umbilical después del parto. Después del centrifugado, el suero se diluye a una concentración del 20 % y se administra de 4 a 6 veces al día(106).

El suero de cordón umbilical generó menores puntuaciones de los síntomas y de la tinción corneal con fluoresceína en EOS grave y una mayor densidad de células calciformes en el síndrome de Sjögren que el suero autólogo lo cual se cree que es debido a una mayor concentración de factores de crecimiento y citocinas(107).

#### **2.7.3.5 Preparados plaquetarios.**

En un estudio prospectivo, Alio y asociados notificaron que el uso de plasma rico en plaquetas de 4 a 6 veces al día en 18 pacientes con EOS produjo una mejora en los síntomas en el 89 % de los pacientes y redujo la tinción corneal en el 72 % de los pacientes después de 1 mes(108).

### **2.7.3.6 Mucolíticos.**

Los mucolíticos son un grupo de sustancias que despolimerizan la mucina(109).

Se ha notificado que otro colirio mucolítico, acetilcisteína, que también presenta propiedades antioxidantes(110), tiene un mejor efecto en la reducción de los síntomas subjetivos de EOS que las lágrimas artificiales, pero no tuvo efecto en los signos objetivos (111).

Además, los mucolíticos se pueden usar para el tratamiento paliativo de la queratitis filamentaria, que es una posible complicación de la EOS (112).

### **2.7.4 Enfoques para la conservación de las lágrimas**

#### **2.7.4.1 Oclusión del conducto lagrimal**

El concepto de oclusión temporal o permanente de uno de los conductos lagrimales o de ambos, es la retención de lágrimas en la superficie ocular mediante el bloqueo de su drenaje(60).

Cualquier afección que pudiese obtener beneficios de la retención acuosa en la superficie ocular es una indicación razonable para la oclusión unilateral (113). o bilateral del conducto lagrimal(114).

Estas afecciones incluyen el uso sintomático de lentes de contacto (115,116), ojo seco relacionado con cirugía refractiva(117-119) , OSDA secundario a una variedad de enfermedades sistémicas (incluidos síndrome de Sjögren, GVHD, enfermedades autoinmunes) (120,121) , ojo seco asociado

a un TDL rápido (122) , medicamentos sistémicos que reducen la producción de película lagrimal, queratoconjuntivitis límbica superior (123), cualquier irregularidad corneal o cicatriz que afecte a la estabilidad lagrimal, parálisis del párpado o anomalías en el cierre del párpado, y epitelopatía tóxica(124).

#### **2.7.4.2 Oclusión del conducto lagrimal con tapones.**

La manera más frecuente de realizar la oclusión del conducto lagrimal es utilizando tapones lagrimales. El tapón se puede colocar al nivel de la abertura del conducto lagrimal o a nivel más profundo en el canalículo. Aunque es relativamente sencillo entender la justificación para usar tapones lagrimales para el OSDA, su uso para la gestión del OSE sigue siendo controvertido y los resultados son equívocos en lo que respecta a su efectividad para la mejora del estado de la glándula de Meibomio y la inestabilidad de la capa lipídica(125-127).

Los tapones lagrimales se dividen en dispositivos absorbibles y no absorbibles.

Los dispositivos absorbibles son inserciones temporales que normalmente se utilizan como dispositivos “de prueba” para determinar la eficacia de la oclusión antes de realizar una oclusión permanente. Los tapones a base de colágeno, que se absorben en entre 1 y 16 semanas, son los que se utilizan con más frecuencia (128,129,130).

#### **2.7.4.3 Oclusión quirúrgica del conducto lagrimal.**

Existe una amplia variedad de métodos quirúrgicos (131), incluida la cauterización térmica total o parcial (132-134), oclusión del conducto

lagrimal con un colgajo conjuntival(135), injerto conjuntival (136), sutura del tapón del conducto lagrimal(137), destrucción total (extirpación) del canalículo (138)y ligadura canalicular (139).

Series de casos comparativos han demostrado que el cierre permanente de los conductos lagrimales mediante cauterización mejora significativamente los síntomas, la puntuación Schirmer, la tinción corneal con fluoresceína, las puntuaciones de rosa bengala y el TDL en pacientes con GVHD y síndrome de Stevens-Johnson (140-141).

#### **2.7.4.4 Gafas con cámara de humedad y humidificadores**

Las gafas con cámara de humedad son gafas especialmente diseñadas para ralentizar la evaporación de las lágrimas proporcionando un entorno húmedo y minimizando el flujo de aire sobre la superficie ocular. Hay disponibles varios de estos dispositivos. Pese a que la eficacia clínica de las gafas con cámara de humedad se ha notificado en casos prácticos (142,143) , hasta la fecha ningún estudio de alto nivel ha investigado el valor terapéutico de estos dispositivos, pero parece que pueden revelarse como un posible complemento al tratamiento prescrito, especialmente en entornos adversos(144).

#### **2.7.5 Enfoques para la estimulación lagrimal**

##### **2.7.5.1. Secretagogos tópicos**

###### **2.7.5.1.1 Secretagogos acuosos.**

El dicuafosol tetrasodio (Diquas®; Santen, Osaka, Japón) está aprobado como una solución oftalmológica a una concentración al 3 % en Japón y

Corea del Sur para el tratamiento del ojo seco. Se trata de un agonista del receptor purinérgico P2Y2 que estimula la secreción de agua y mucina de las células epiteliales conjuntivales y de las células calciformes, que conduce a una mejor estabilidad de la película lagrimal en el ojo seco (145,146). Varios ensayos aleatorizados y controlados han demostrado que la aplicación de dicuafosol tópico mejora de forma significativa marcadores objetivos de la EOS, como la tinción corneal y conjuntival con fluoresceína y, en algunos estudios, del TDL y de las puntuaciones Schirmer(147,148).

Recientemente, Byun et al. demostraron que el dicuafosol es efectivo en el fomento de la curación de las heridas epiteliales corneales y que este efecto puede ser el resultado de la proliferación celular estimulada por cinasas y regulada por el receptor del factor de crecimiento epidérmico o por señales extracelulares y de la migración celular por medio de la elevación del calcio intracelular mediada por el receptor de P2Y2 (149).

La lacritina es una glicoproteína que tiene actividad prosecretora en la glándula lagrimal y actividad mitogénica en el epitelio corneal y se reduce en las lágrimas de pacientes con síndrome de Sjögren(150) y otras formas de ojo seco(151).

#### **2.7.5.1.2 Estimulación lipídica**

El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) tiene efectos estimuladores de los lípidos en las células de la glándula de Meibomio in vitro(152).

Los resultados de ensayos clínicos de fase II muestran que el tratamiento de pacientes con DGM con testosterona tópica mejora la calidad de las

secreciones de la glándula de Meibomio y reduce las molestias oculares (153).

#### **2.7.5.2 Secretatogos orales**

Dos agonistas colinérgicos administrados oralmente, pilocarpina y cevimelina, están disponibles en el mercado para el tratamiento del ojo seco asociado al síndrome de Sjögren. Las personas con síndrome de Sjögren tienen autoanticuerpos que se unen a los receptores muscarínicos de acetilcolina en las glándulas exocrinas, y la pilocarpina y la cevimelina son agonistas del receptor muscarínico de acetilcolina (parasimpatomiméticos) que tienen como objetivo anular este efecto(60).

La pilocarpina oral fue capaz de aumentar la altura del menisco lagrimal (AML) en personas con síndrome de Sjögren. (154).

Los pacientes que tomaron cevimelina tres veces al día tuvieron mejoras significativas en la evaluación subjetiva de la sequedad ocular, la boca seca y un aumento de las tasas de flujo salival y lagrimal(155).

La eficacia de los secretagogos orales parece ser mayor en el tratamiento de la sequedad oral que de la sequedad ocular(156,157).

Se ha determinado que los pacientes con síndrome de Sjögren tienen más probabilidad de continuar con cevimelina que con pilocarpina a largo plazo, debido a que los efectos secundarios notificados con cevimelina son menores. El fracaso terapéutico de un secretagogo no predijo resultados similares con el otro, donde los usuarios que repiten el uso tienen más probabilidad de continuar con el tratamiento a largo plazo(158).

### **2.7.5.3 Neuroestimulación nasal**

El reflejo nasolagrimal regula al alza la producción lagrimal tras la estimulación química o mecánica de la mucosa nasal(159,160).

El arco reflejo nasolagrimal comienza en los nervios sensoriales que recubren la cavidad nasal (el brazo aferente) y termina con la inervación parasimpática de los principales tejidos objetivo que contribuyen a la producción lagrimal (el brazo eferente) (161).

Se ha desarrollado un neuroestimulador lagrimal intranasal para inducir la producción lagrimal normal por medio de la estimulación del reflejo nasolagrimal. El neuroestimulador lagrimal intranasal permite la autoadministración de corrientes eléctricas mínimas al nervio etmoidal anterior, estimulando así la producción lagrimal natural inmediata en pacientes con EOS (162).

El neuroestimulador lagrimal intranasal TrueTear™ (Allergan, Parkway Parsippany, NJ, EE. UU.) recibió recientemente la aprobación de la FDA con una indicación aprobada para proporcionar un aumento temporal en la producción lagrimal durante la neuroestimulación en pacientes adultos(163,164).

### **2.7.5.4 Varios métodos de estimulación lagrimal**

La respiración abdominal durante 3 minutos, que supuestamente aumentaron el volumen del menisco lagrimal en mujeres sanas (165).

La existencia del canal catiónico del potencial transitorio del receptor, subfamilia M, miembro 8 (TRPM8) en las terminaciones nerviosas de los



termorreceptores fríos de la córnea es coherente con el hallazgo de que su estimulación con mentol y temperaturas frescas podría aumentar la producción lagrimal (166,167).

Finalmente, la cafeína, probablemente la sustancia psicoactiva que más se consume, parece estimular la secreción lagrimal en sujetos sanos sin ojo seco (168).

## **2.8 Tratamientos para las anomalías del párpado**

### **2.8.1 Higiene del párpado**

Si se emplea debidamente, puede reducir los derivados lipídicos y bacterias lipolíticas asociadas a estas afecciones(169-173).

El limpiador específico para párpados mostró niveles reducidos de MMP-9 en la superficie ocular, una mayor calidad de la capa lipídica y una mejor tolerancia. Además, se encontró que el champú para bebés estaba asociado a una reducción de los niveles de MUC5AC de la superficie ocular, lo que sugiere que el champú para bebés puede tener un efecto adverso en la función de las células calciformes. (174).

Sin embargo, el cumplimiento con el seguimiento de las instrucciones de higiene del párpado es notablemente deficiente. (175).

### **2.8.2 Sobrecolonización bacteriana**

Se ha recomendado una dosis corta de antibióticos tópicos en informes basados en el consenso (176).

### **2.8.3 Infestación por Demodex.**

Es un factor causante en muchos casos de blefaritis intratable y a menudo se asocia a síntomas del ojo seco (177).

Se ha encontrado una gestión apropiada con el uso de productos tópicos que contienen aceite del árbol del té o ivermectina oral (178-183).

### **2.8.4 Aceite de árbol del té. (AAT)**

Tiene propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antifúngicas y antivirales(184) y es tóxico para el Demodex. Un frotado semanal del párpado con AAT al 50 % acompañado de un frotado diario del párpado con champú del árbol del té fue más efectivo en la erradicación del Demodex ocular que el frotado diario del párpado con un champú para bebés con una concentración del 50 % (185). Sin embargo, el AAT puede ser tóxico para el ojo y causa escozor e irritación oculares si se utiliza en su forma pura (186,187).

Hasta la fecha, existe información muy limitada sobre el impacto positivo del AAT sobre los síntomas y signos del ojo seco (188).

### **2.8.5 Ivermectina.**

Una dosis oral de ivermectina ha demostrado reducir con éxito el número de Demodex encontrados junto a las pestañas de pacientes con blefaritis (189,190).

El rendimiento ha mejorado al combinar el uso de la ivermectina con metronidazol (191), o con crema de permetrina(192).

## **2.9 Disfunción de las glándulas de Meibomio**

La importancia de la obstrucción de los conductos terminales en la DGM (193), que ha fomentado el uso de tratamientos para eliminar la obstrucción del conducto terminal y del sistema de conductos de las glándulas de Meibomio. Por tanto, existe un papel significativo para los tratamientos convencionales en el tratamiento de la DGM, incluidos los lubricantes oculares, la higiene del párpado y las compresas calientes (60).

### **2.9.1 Lubricantes oculares**

Diversos estudios han descubierto una mejora de los signos y síntomas con el uso de colirios a base de lípidos para tratar el ojo seco (194-199).

### **2.9.2 Compresas calientes**

Evidencias preliminares de múltiples estudios han señalado un rango de puntos de fusión (32°C-45 °C) para el contenido de las glándulas de Meibomio (200-205).

Puede ser necesario calentar la glándula de Meibomio individual a una temperatura de  $\geq 40$  °C para lograr un tratamiento óptimo con compresas calientes (206-208).

Un calentamiento repetido del párpado con un dispositivo no húmedo mejoró la función de la película lagrimal en personas normales y puede tener efectos beneficiosos tanto en la película lagrimal como en la función de la glándula de meobomio en pacientes con DGM. Concluyeron que se requería un calentamiento repetido no húmedo durante 2 o 4 semanas para lograr una mejora estable en personas normales y con DGM, respectivamente (209) .

Una superficie húmeda mejoraba la transmisión del calor a través del párpado y se debe emplear frente a los tratamientos secos (210).

### **2.9.3 Blephasteam.**

Se asemeja a unas gafas de natación y se conecta a una toma eléctrica para suministrar calor latente, sin presión, a los párpados. Se coloca una inserción humedecida en cada cámara sellada herméticamente para proporcionar un entorno caliente y de humedad elevada sobre cada ojo(210).

Una mejoría de los síntomas en pacientes con DGM(211,212).

### **2.9.4 MGDRx EyeBag®.**

La bolsa para los ojos MGDRx EyeBag® (The EyeBag Company, West Yorkshire, Reino Unido) es una compresa caliente reutilizable, formada por un algodón y una bolsa de seda que contiene semillas de linaza, que se calienta en un microondas durante 30 s. Estudios realizados en ojos normales determinaron que la bolsa para los ojos MGDRx EyeBag® logró temperaturas oculares superiores que otra máscara de calentamiento(213), y también mantiene el calor más tiempo que un sencillo paño para la cara calentado en estudios tanto in vitro como in vivo(214,215).

### **2.9.5 Máscara EyeGiene®**

La máscara EyeGiene® tenía una eficacia similar a una toalla caliente, pero no era tan efectiva como Blephasteam® (216), ni tan efectiva en la elevación de la temperatura ocular como una máscara ocular a base de semillas de linaza (217).

### **2.9.6 Dispositivo de compresión caliente con infrarrojos**

Una máscara ocular con dos parches rígidos sobre los ojos. Cada parche tiene 19 diodos luminosos que emiten radiación casi infrarroja de 850 a 1050 nm, con un pico a 940 nm. Las puntuaciones totales de los síntomas subjetivos mejoraron y también se produjo una mejora significativa en las tasas de evaporación lagrimal durante el parpadeo forzado, la tinción con fluoresceína y con rosa de bengala y la puntuación de la obstrucción de los orificios glandulares(218).

## **2.10 Tratamientos físicos**

El objetivo de aplicar tratamiento físico a las glándulas de Meibomio consiste en mejorar y/o restaurar la función de las glándulas mejorando o eliminando la obstrucción de los conductos, permitiendo así que las glándulas vuelvan a ser plenamente funcionales (219).

### **2.10.1 Exprimido forzado**

El número de glándulas exprimibles, la calidad de la secreción y el grosor de la capa lipídica mejoraron de forma significativa y todos los pacientes notificaron una mejora del confort y una disminución de los síntomas asociados a la EOS (220).

### **2.10.2 LipiFlow**

Se diseñó para evitar los impedimentos de la transferencia de calor a través del tejido del párpado y al mismo tiempo evacuar el contenido glandular, a la vez que se calientan las glándulas a niveles terapéuticos de 42,5 °C (221,222).

LipiFlow® funciona al menos tan bien como el régimen riguroso de higiene,

calor y masaje y que los efectos del tratamiento único con LipiFlow® se mantuvieron durante seis meses (223).

Un estudio observacional no controlado y de un único centro detectó una mejora significativa y sostenida de la función de la glándula de Meibomio y de los síntomas durante un máximo de 3 años después de un único tratamiento (224).

### **2.10.3 Luz pulsada intensa (LPI)**

Mejoría en la calidad de la película lagrimal y una reducción de los síntomas (225).

El tratamiento con LPI era un tratamiento seguro y eficaz para el EOS (226).

### **2.10.4 Exploración intraductal.**

El tiempo de desintegración, el dolor y la fotofobia mejoraron a la semana y a los 6 meses después del tratamiento (227).

Los datos notificados sugieren que la exploración intraductal puede ofrecer alivio a los pacientes de DGM que no respondan al tratamiento convencional(60).

### **2.10.5 Raspado de desbridamiento.**

A medida que el material queratinizado se acumula en torno al orificio y en su interior, la glándula se obstruye y no puede suministrar meibum a la película lagrimal. Esta técnica funciona eliminando mecánicamente los restos acumulados y las células queratinizadas del margen del párpado para permitir un mayor flujo de meibum a la película lagrimal . Un mes después

del raspado de desbridamiento, los sujetos notificaron mejoras de los síntomas, se redujo la tinción ocular y se demostró el restablecimiento de la función de la glándula de Meibomio (228).

## **2.11 Lentes de contacto**

### **2.11.1 Lentes de contacto blandas terapéuticas (lentes de tipo venda).**

La finalidad de las lentes de contacto de tipo venda es mejorar el confort ocular y reducir los efectos de un entorno adverso. La disponibilidad de materiales de lentes blandas de hidrogel de silicona, con una alta capacidad de transmisión de oxígeno, ha fomentado la aplicación de estos dispositivos para el tratamiento terapéutico de la EOS, y normalmente se usan de forma prolongada (229).

Lentes de contacto de venda pueden estabilizar la película lagrimal y ayudan a restaurar la renovación de las células epiteliales (230), y potencialmente ayudar en la gestión del dolor corneal aislando nervios corneales sensibilizados por la estimulación ambiental (231,232).

Redujo los síntomas de ojo seco y mejoró la agudeza visual con respecto a antes del tratamiento (233).

### **2.11.2 Lentes de contacto rígidas permeables a gases.**

Existe una impresión cada vez mayor de que el uso diario de lentes esclerales rígidas permeables a gases puede desempeñar un papel importante en la gestión de la EOS de moderada a grave, posiblemente debido al hecho de que pueden proporcionar un depósito de lágrimas entre las lentes y la superficie ocular. La modalidad de las lentes esclerales proporcionaba una

protección eficaz de la superficie ocular y la optimización de la función visual en estos pacientes(234-236).

## **2.12 Tratamiento antiinflamatorio**

### **2.12.1 Glucocorticoides tópicos**

Los corticosteroides tópicos son eficaces en la ruptura del círculo vicioso de respuestas inmunitarias en la EOS. El tratamiento tópico con metilprednisolona (1 %) suprimió la expresión de citocinas inflamatorias y MMP- 9, así como la activación de la proteína cinasa activada por mitógenos en el epitelio corneal de ojo seco murino experimental. Como consecuencia, disminuyó la descamación de células epiteliales corneales apicales y se mantuvo la integridad de las zonulas ocludens del epitelio corneal (237,238).

Se pueden utilizar distintos preparados de corticosteroides tópicos para modular la inflamación del segmento anterior, y múltiples estudios han demostrado el valor clínico de su uso a corto plazo en la gestión de la EOS. (239,240).

El tratamiento con loteprednol al 0,5 % dos semanas antes del inicio de la ciclosporina tópica al 0,05 % a largo plazo proporcionó una mejora más rápida de la puntuación Schirmer, de la tinción corneal con fluoresceína, de la tinción con verde de lisamina y de los síntomas en comparación con la ciclosporina tópica o las lágrimas artificiales solas (241).

### **2.12.2 Opciones sin conservantes**

Los colirios sin conservantes mejoraron los síntomas subjetivos, el



TDL(tiempo de ruptura lagrimal), la puntuación Schirmer y los hallazgos de la citología de impresión en mayor medida que los colirios conservados (242).

### **2.12.3 Inmunomoduladores no glucocorticoides**

#### **2.12.3.1 Ciclosporina A**

La ciclosporina es un antimetabolito fúngico que inhibe la activación de linfocitos con IL-2 (243).

Se utiliza tópicamente en el tratamiento de patologías alérgicas, atópicas, disfunción de las células madre del limbo y enfermedad inflamatoria ocular autoinmune (244, 245).

El tratamiento con ciclosporina reduce muchos marcadores de inflamación (246, 247), y también reduce una osmolaridad lagrimal elevada. La ciclosporina también tiene efectos anti-apoptóticos relevantes para la anulación de la normal relación de las células epiteliales/leucocitos en la EOS (248, 249), un efecto que no produce el tratamiento con corticosteroides (250-252)

Adicionalmente, se ha informado de que el tratamiento con ciclosporina provoca una recuperación de la disminución de la densidad de células calciformes en la conjuntiva de sujetos con EOS (253,254)

Es importante advertir que se ha notificado que la ciclosporina A carece de eficacia para el tratamiento de la EOS provocada por procedimientos quirúrgicos, el uso de lentes de contacto y en la orbitopatía tiroidea, y además ha demostrado una mejora del daño en la superficie ocular en solo el

53 % (9/17) de los ensayos clínicos aleatorizados (255)

Los estudios sobre la calidad de vida han concluido que la ciclosporina tópica es rentable para el tratamiento de la EOS en comparación con el uso de lubricantes oculares (256).

### **2.12.3.2 Tacrolimus**

Un macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis*, bloquea la actividad de los linfocitos T, pero su potencial inmunosupresor es superior al de la ciclosporina (257).

Los síntomas y signos del ojo seco mejoraron de forma significativa con tacrolimus, y los autores concluyeron que el tacrolimus tópico al 0,03 % puede ser una alternativa viable para pacientes con intolerancia a la ciclosporina tópica o en pacientes en los que la respuesta a la ciclosporina tópica es mala (258).

### **2.12.4 Productos biológicos**

#### **2.12.4.1 Lubricina.**

La lubricina (proteoglicano 4) es una glicoproteína lubricante similar a la mucina que se identificó por primera vez en el líquido sinovial(259).

Más recientemente, se ha descubierto lubricina en la superficie ocular y en las glándulas de Meibomio (260).

La lubricina ha demostrado reducir la fricción y prevenir la tensión de cizalladura en la interfaz córnea-párpado, mientras que el déficit de lubricina conduce a un aumento de la tensión por cizalladura y la tinción corneal

(261).

Actualmente, no hay disponibles en el mercado lubricantes a base de lubricina (60).

#### **2.12.4.2 Factor de crecimiento nervioso humano recombinante (Recombinant human nerve growth factor o RH-NGF).**

Se ha notificado que el NGF tiene efectos tróficos en la superficie ocular por medio de la activación de la cinasa A del receptor de la tropomiosina (tropomyosin receptor kinase A, TrkA) y el receptor de neurotrofina p75 (262).

La aplicación tópica del NGF puede mejorar la producción y las características funcionales de la película lagrimal mejorando la sensibilidad corneal, con una mejora de los signos de la superficie ocular en perros con ojo seco inducido quirúrgicamente (263).

#### **2.12.4.3 Gen/proteína 6 estimulado/a por el factor de necrosis tumoral a (TSG-6).**

La aplicación tópica de TSG-6 mejoró la producción lagrimal, redujo la tinción corneal con fluoresceína e incrementó la densidad de las células calciformes cuando se comparó con controles tratados con tampón fosfato salino (264).

#### **2.12.4.4 Antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1Ra).**

El antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1Ra) es una proteína que inhibe la acción favorecedora de la inflamación de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  bloqueando de forma competitiva su unión al receptor 1 de células

productoras de IL-1 (IL- 1R1); cuando IL1-Ra se une a IL- 1R1, no se genera ninguna señal, por lo que se trata de un ligando antagónico de IL-1 (265, 266).

El uso tópico con IL-1Ra fue más eficaz que el CMC en la reducción de la tinción con verde de lisamina y en el aumento de la secreción lagrimal. El IL-1Ra tópico redujo la acidificación aberrante de las mucinas de las células calciformes y la queratinización patológica (267).

#### **2.12.4.5 Tratamiento anti factor de necrosis tumoral-a (TNF- a).**

El infliximab tenían un aumento del volumen lagrimal y menores niveles de citocinas inflamatorias conjuntivales IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 e IFN- $\gamma$ , así como una mejora de la densidad de las células calciformes (268).

Los investigadores también han demostrado que ambos bloqueadores de TNF- $\alpha$ , HL036 y etanercept redujeron la inflamación en la glándula lagrimal y la cornea (269).

#### **Antagonista del antígeno-1 asociado a la función linfocitaria (LFA-1)**

##### **2.12.4.6 Liftegrast**

Un antagonista de la integrina de molécula pequeña, diseñado para imitar el dominio de unión de ICAM-1 a LFA-1, y se cree que actúa como un antagonista competitivo para bloquear la unión entre LFA-1 e ICAM- 1, que provoca la inhibición de la migración de los linfocitos T a tejidos objetivo, la reducción de la liberación de citocinas y la reducción del nuevo reclutamiento de linfocitos (270-272).

La solución oftalmológica de liftegrast al 5 % se ha estudiado como un tratamiento tópico para la EOS, eficacia en la tinción corneal inferior y para una subescala de la función relacionada con la visión, pero no para el criterio de valoración principal de la eficacia de la tinción corneal inferior media. (273).

## **2.13 Modulación inflamatoria con antibióticos sistémicos y tópicos**

### **2.13.1 Tratamiento con tetraciclina**

Reducción de las exoenzimas lipolíticas productoras de bacterias (274,275), y la inhibición de la producción de lipasa(276), con la consiguiente disminución de los productos de descomposición de lípidos en la glándula de Meibomio, pueden contribuir a la mejora de los parámetros clínicos en la DGM y la blefaritis anterior asociada a la EOS. Estos agentes también presentan propiedades antiinflamatorias. (277).

La doxiciclina aplicada por vía tópica conservaba la suavidad epitelial de la córnea y su función de barrera (277, 278) , además de aliviar la inflamación de la superficie ocular (279)

No se ha establecido la pauta posológica óptima de tetraciclinas para el tratamiento de la EOS, habiéndose propuesto varias pautas posológicas. Estas incluyen 50 o 100 mg de doxiciclina una vez al día 200 mg dos veces al día durante 1 mes seguido de 200 mg al día, o una dosis inicial de 50 mg al día durante las primeras 2 semanas, seguida de 100 mg al día durante un periodo de 2,5 meses de modo intermitente (280-282).

Otros han propuesto el uso de una dosis baja de doxiciclina (20 mg) a largo plazo (283).

### **2.13.2 Tratamiento con macrólidos**

La azitromicina sistémica en el tratamiento de la DGM, especialmente en personas que sufren intolerancia u otros antibióticos sistémicos (284-287), y se cree que sus propiedades antiinflamatorias pueden ayudar a controlar la flora bacteriana y la inflamación del párpado. (288-290)

## **2.14 Enfoques quirúrgicos**

### **2.14.1 Tarsorrafia**

Cualquier forma de tarsorrafia reduce la exposición de la superficie ocular, reduce la evaporación de la película lagrimal y, en último término, provoca una reducción del desecado y el secado de la superficie ocular, se reserva para el ojo seco grave resistente a tratamientos médicos y a la oclusión de los conductos lagrimales (291).

### **2.14.2 Tratamiento quirúrgico para la conjuntivocalasia**

Se trata de un trastorno ocular relacionado con la edad, que, a menudo, se pasa por alto y afecta de forma negativa a la calidad de vida (292).

La conjuntivocalasia es un hallazgo frecuente en el ojo seco, con una prevalencia notificada del 54 % en personas con EOS (293).

El mecanismo que vincula la conjuntivocalasia con los síntomas del ojo seco podrían relacionarse con su impacto en la Altura del Menisco Lagrimal más baja (294,295).

En casos graves de conjuntivocalasia que no responden a lubricantes oculares, ciclosporina tópica u oclusión del conducto lagrimal, se puede

considerar la resección del exceso de tejido conjuntival (296).

También se han notificado varios enfoques para reducir los pliegues excesivos conjuntivales, incluida la electrocoagulación o la cauterización térmica (297,298), fijación simple a la esclerótica (299), y conjuntivoplastia con láser de argón(300).

### **2.14.3 Dermatocalasia**

Entre 46-51 % de los pacientes con dermatocalasia presentan quejas por ojo seco y el 55-86 % de los pacientes logran una mejora subjetiva de los síntomas después de la blefaroplastia del párpado superior (301,302).

### **2.14.4 Dacriorreservorios mecánicos**

En la EOS grave, las personas con puntuaciones Schirmer de  $\leq 1$  mm pueden requerir la aplicación de gotas lubricantes cada pocos minutos, lo que altera seriamente las actividades diarias y provoca una marcada reducción de la calidad de vida. En estos casos, se han utilizado dispositivos mecánicos que suministran gotas lubricantes de un reservorio a través de un catéter para lubricar de forma continua la superficie ocular (303).

### **2.14.5 Trasplante de la glándula salival mayor**

El objetivo del trasplante de la glándula salival es proporcionar algo de tejido exocrino viable a un ojo gravemente seco. Las posibles indicaciones pueden incluir alacrimia primaria (congénita) o déficit acuoso grave secundario a la conjuntivitis cicatrizal (debido al penfigoide de la membrana mucosa, síndrome de Stevens-Johnson, quemaduras químicas), daño quirúrgico o radioablación del tejido lagrimal (como la que se encuentra en

la enfermedad neoplásica de la cabeza). Disponer de una glándula salival viable, además de ser una fuente de lubricación constante, también proporciona factores epiteliotróficos que también están presentes y son funcionalmente relevantes en las lágrimas (304).

#### **2.14.6 Autotrasplante de la glándula salival menor**

La secreción de las glándulas salivales menores es predominantemente mucinosa, y las glándulas salivales bucales muestran la tasa de flujo más elevada (305).

El trasplante provocó un aumento de la puntuación en la prueba de Schirmer y el TDL (tiempo de ruptura lagrimal), y también proporcionó un alivio sintomático (306).

### **2.15 Modificaciones en la dieta**

#### **2.15.1 Estado de hidratación general**

Los niveles de osmolaridad lagrimal en adultos sanos aumentan como consecuencia de una modesta deshidratación de todo el cuerpo (pérdida del 2-3 % de la masa corporal) durante el ejercicio(307,308) un efecto que es modificable con la ingesta de líquidos(309).

#### **2.15.2 Ácidos grasos esenciales**

Los ácidos grasos esenciales (AGE) se denominan “esenciales” porque son necesarios para que tengan lugar procesos metabólicos sanos (310).

Los humanos no son capaces de formar AGE in vivo y deben ingerirlos a través de fuentes alimenticias. Dos AGE clave son los ácidos grasos de 18



átomos de carbono omega-3 ( $\omega$ -3) y omega-6 ( $\omega$ -6). Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)  $\omega$ -3 de cadena larga, AEP y ADH están presentes en elevadas concentraciones en el pescado graso (como el atún, el salmón, la trucha, las sardinas y la caballa), así como, en menor medida, en algún marisco (como los langostinos, las ostras y los mejillones). Los AGE  $\omega$ -6 suelen derivarse de aceites vegetales, como aceite de cártamo y aceite de maíz, en forma de ácido linolénico (AL) que, una vez ingerido, se desatura y elonga para formar ácido gamma-linolénico (AGL) y ácido araquidónico (AA) (311).

Existen diversas contraindicaciones sistémicas importantes, incluida la lesión hepática, la fibrilación auricular y trastornos hemorrágicos; en estos casos, se debe buscar asistencia médica antes de comenzar la suplementación. Pueden existir riesgos potenciales para la salud con la ingesta de altas dosis de AGE  $\omega$ -3 (>2000 mg/día combinados de AEP + ADH), en términos de un riesgo destacado de hemorragia(312), y las personas con trastornos hematológicos deben buscar atención médica antes de consumir suplementos de AGE  $\omega$ -3(313).

Actualmente no existe consenso acerca del protocolo óptimo, en particular en lo que se refiere a la dosis, la composición o la duración del tratamiento (314).

Actualmente se está realizando un ensayo controlado con placebo, multicéntrico y aleatorizado a gran escala (estudio DREAM) para evaluar la eficacia y la seguridad de los AGPI  $\omega$ -3 (con dosis a 2000 mg AEP + 1000 mg ADH/día) durante 24 meses(60).

### **2.15.3 Lactoferrina**

La lactoferrina es una glicoproteína lagrimal multifuncional con propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y antiangiogénicas. Los niveles lagrimales de lactoferrina se consideran un indicador de la función secretora lagrimal (315).

Un reciente ensayo clínico prospectivo controlado aleatorizado de un único centro informó de la mejora de los síntomas de ojo seco, TDL y puntuaciones de Schirmer con respecto a placebo con lactoferrina oral diaria posoperatoria durante dos meses (350 mg/día) tras cirugía de cataratas con incisión pequeña (316).

#### **2.15.4 Otras consideraciones nutricionales**

El estrés oxidativo, que genera especies de oxígeno reactivo perjudiciales para las células, puede participar en la lesión celular que conduce a la ESO, incluido el ojo seco (317).

En un ensayo cruzado, aleatorizado y controlado con placebo que implicaba un suplemento antioxidante administrado por vía oral (con beta-caroteno, vitaminas E, C, B, B6, D, zinc y cobre) en personas con EOS marginal, se demostraron mejoras relativas en la estabilidad lagrimal, la densidad de las células calciformes y la metaplasia escamosa en el criterio de valoración del estudio a un mes (318).

#### **2.16. Consideraciones del ambiente local**

Se ha implicado a varios factores “ambientales” en la EOS, incluidas las medicaciones sistémicas y tópicas, las afecciones desecantes, el uso de dispositivos digitales y el uso de lentes de contacto (319).

### **2.17 Medicamentos tópicos crónicos**

Los conservantes pueden estar asociados a reacciones alérgicas, tóxicas o inflamatorias, en particular en pacientes que utilizan medicamentos tópicos a largo plazo. Los conservantes como el CBA irritan la superficie ocular (320), y tanto los síntomas (como quemazón, sequedad y sensación de cuerpo extraño) como los signos son significativamente más frecuentes en pacientes que utilizan medicamentos con conservantes para el glaucoma (321,322).

Varios estudios han sugerido que los medicamentos para el glaucoma pueden contribuir a la ESO y al desarrollo de ojo seco (323,324), y la gravedad de la ESO se ha correlacionado con el número de medicamentos con conservantes en uso y con la gravedad de la enfermedad del glaucoma. (325-327).

Dos grandes ensayos clínicos multicéntricos realizados en Europa demostraron que cambiar a medicamentos sin conservantes (preservative-free, PF) para el glaucoma provocó que los pacientes experimentaran significativamente menos signos y síntomas de ESO (326,331).

### **2.18 Medicación sistémica**

Mayor incidencia de ojo seco en personas que utilizan antihistamínicos, betabloqueantes, antidepresivos, diuréticos, ansiolíticos, antipsicóticos, fármacos contra el Parkinson, isotretinoína, tratamiento con estrógenos y quimioterapia sistémica (299,332).

Las estrategias para reducir o eliminar los efectos secundarios sistémicos inducidos por el fármaco incluyen el cambio en la vía de administración de

oral a tópica, la interrupción de los fármacos, los ajustes de las dosis, el cambio a otro medicamento o una gestión más agresiva del ojo seco inducido(332).

### **2.19 Reducción de la frecuencia de parpadeo**

El parpadeo es esencial para mantener la homeostasis de la película lagrimal preocular en la superficie ocular (333).

Una reducción de la frecuencia de parpadeo o un parpadeo incompleto afectan a la dinámica de las lágrimas, prolongando el periodo durante el que la superficie ocular queda expuesta a la pérdida de agua antes del siguiente parpadeo, contribuyendo así al desarrollo de la EOS (334,335).

El principal tratamiento para personas que muestran estos cambios en la superficie ocular es la prevención de la desecación, y el uso frecuente de lubricantes oculares sin conservante suele ser el tratamiento inicial elegido . Se recomienda hacer pausas frecuentes y la formación en la concienciación del parpadeo para los usuarios de Terminal de pantallas de Video que requieren periodos prolongados de demanda visual. Los factores ergonómicos, como bajar la pantalla, permiten al usuario del dispositivo digital mirar hacia abajo, exponiendo así menos área de la superficie ocular al aire del ambiente, reduciendo la pérdida de película lagrimal y reduciendo los síntomas del ojo seco (336).

### **2.20 Afecciones desecantes y contaminantes medioambientales**

La exposición a condiciones ambientales adversas, como la baja humedad y/o el aumento/la reducción de la temperatura del aire y/o el movimiento del aire, conduce a un aumento de la inestabilidad y la evaporación lagrimales

(337).

Estas afecciones fomentan el desarrollo de síntomas de ojo seco en personas normales y también peores síntomas y signos en aquellos con EOS (338-340) .

La sequedad crónica de la superficie ocular provoca una cascada descendente de acontecimientos que favorecen la inflamación, la apoptosis epitelial, la pérdida de células calciformes y cambios en las glándulas de Meibomio. Evitar la exposición a condiciones adversas puede aumentar la estabilidad y la evaporación lagrimales representa la táctica inicial, crear condiciones que imiten un entorno adecuado para la superficie ocular también es un enfoque válido. Estos incluyen el uso de humidificadores (341), y la retención de líquido lagrimal utilizando gafas de cámara de humedad, lentes de contacto y tapones lagrimales (342-344).

## CONCLUSIONES

La EOS es la patología más frecuente en la consulta de oftalmología, tan frecuente es que la vemos en muchos de nuestros paciente en el postoperatoria de cirugía de Facoemulsificación de Catarata, en el momento que tuvo su apogeo la cirugía refractiva también aumento el número de pacientes con EOS, su diagnóstico es clínico y pero deben estudiarse con detenimiento estos pacientes para tratar adecuadamente esta patología. Con el advenimiento de estudios mas objetivos para diagnosticar y clasificar la EOS, se ha logrado orientar mas hacia el tipo más adecuado de tratamiento.

Actualmente existen también cuestionarios básicos para valorar el grado de afección en pacientes con ojo seco una práctica que deberian adoptar todos los oftalmologos.

Desde la publicación del informe de TFOS DEWS original, las opciones disponibles para tratar la EOS han aumentado drásticamente. La última década ha sido testigo de nuevos desarrollos de lubricantes tópicos (en particular colirios con lípidos), opciones de suero autólogo y diseños de tapones lagrimales. Han surgido numerosos desarrollos nuevos para ayudar en la higiene del párpado, así como nuevos tratamientos disponibles para la infestación por Demodex, dispositivos para gestionar la DGM y lentes de contacto esclerales rígidas permeables a gases. Además de las distintas opciones para gestionar los procesos inflamatorios asociados a la EOS que han salido al mercado, el impacto de las modificaciones en la dieta (en particular el valor de suplementos de AGE) se conoce mejor y se está debatiendo el valor potencial de diversos medicamentos complementarios(60).

Sin embargo, la revisión de la literatura hasta la fecha indica que se necesitan muchas más investigaciones para confirmar el valor de muchas de estas opciones de tratamiento. El dogma clínico relativo a la prescripción de muchas opciones de gestión suele tener un pobre respaldo de los estudios de nivel 1(60).

Mientras que prescribir lubricantes sin receta sigue siendo el elemento principal del tratamiento precoz para la EOS, muy pocos ECA han comparado la superioridad entre productos(60).

También merecen consideración los estudios para determinar el impacto de varias formulaciones sobre la osmolaridad de la película lagrimal y la duración del tratamiento requerida para que se produzcan cambios, en especial para lubricantes que se espera que influyan en la estabilidad de la película lagrimal(60).

También hay ausencia en la literatura de comparaciones de compatibilidad con la superficie ocular entre las formulaciones de dosis unitaria sin conservante y las formulaciones que contienen nuevos conservantes “más suaves” que se administran en frascos multidosis con válvulas unidireccionales(60).

La estimulación lagrimal por medio de fármacos o dispositivos también suscita un interés creciente. Los secretagogos tópicos están disponibles en algunos mercados, y la FDA ha aprobado recientemente un nuevo dispositivo neuroestimulador lagrimal intranasal para la producción aguda de lágrimas. Ambos enfoques parecen tener un valor potencial, pero se necesitan más estudios de nivel 1 para confirmar su eficacia(60).

A pesar de reconocer el papel de la inflamación en la EOS, sigue habiendo escasez de estudios de nivel 1 que investiguen el papel a largo plazo de los nuevos esteroides tópicos y de los AINE en la gestión de la EOS(60).

Existe una creciente evidencia de que las modificaciones en la dieta, el aumento notable de la ingesta de agua y la suplementación de AGE puedan afectar a la EOS. Sin embargo, la selección de los AGE apropiados para ingerir, sus proporciones relativas, la pauta posológica diaria, el impacto en los marcadores inflamatorios de la película lagrimal, la densidad de las células calciformes, la estabilidad lagrimal y la osmolaridad precisan de más estudio(60).

A medida que mejoran las pruebas diagnósticas de los signos y síntomas y se logra una mejor diferenciación de los pacientes por subtipo de EOS, existe una creciente necesidad de entender los beneficios relativos de las numerosas opciones disponibles para tratar la EOS(60).

## **BIBLIOGRAFIA**



1. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al.: TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017; 15(3): 334–65.
2. . J.D. Nelson et al. / *The Ocular Surface* 15 (2017) 269e275
3. Pena Verdeal H. Objetivación en el diagnóstico del síndrome de ojo seco. Correlación entre pruebas clínicas. 2015;
4. García Resúa C. Avances en el diagnóstico del síndrome de ojo seco. Patrones lipídicos interferenciales. 2015;
5. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp. Eye Res.* marzo de 2004;78(3):347-60.
6. Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OMA, Dogru M, Tsubota K. The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. *Mol. Vis.* 2008;14(May):1263-71
7. Delgado Orduz AP, Hincapie Rodríguez GE. Estudio comparativo de la película lagrimal de los pacientes pre y post cirugía con lasik. 2004.
8. Mayorga MT. Película lagrimal: estructura y funciones. *Cienc. Tecnol. para la Salud Vis. y Ocul.* 2008;(11):121-31.
9. Murube del Castillo J, Sociedad Española de Oftalmología. Ojo seco = dry eye. Madrid: [Editorial A.S.E.O.]; 1997.
10. Aguilar, AJ. La hiperosmolaridad del film lagrimal en el ojo seco *Arq. Bras. Oftalmol.* vol.71 no.6 supl.0 São Paulo Nov./Dec. 2008
11. J.D. Nelson et al. / *The Ocular Surface* 15 (2017) 269e275  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.005>  
1542-0124/© 2017 Elsevier Inc
- 12 J.D. Nelson et al. / *The Ocular Surface* 15 (2017) 269e275  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.005> 1542-0124/© 2017 Elsevier Inc
13. Blehm C, Vishnu S, Khattak A, et al.: Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol.* 2005; 50(3): 253–62. PubMed Abstract | Publisher Full Text
14. Tsubota K, Nakamori K: Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med.* 1993;

328(8): 584.

15. Uchino M, Dogru M, Uchino Y, et al.: Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146(6): 925–9.e2. PubMed Abstract | Publisher Full Text

16. Zhang Y, Chen H, Wu X: Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among senior high school students in a county of Shandong Province, China. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012; 19(4): 226–30. PubMed Abstract | Publisher Full Text

17 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): 759–66. PubMed Abstract | Publisher Full Text

18. Uchino M, Uchino Y, Dogru M, et al.: Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2014; 157(2): 294–300.

19. What's new in dry eye disease diagnosis? Current advances and challenges. Aggarwal, S. F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1952 Last updated: 19 DEC 2018

20. J.D. Nelson et al. / *The Ocular Surface* 15 (2017) 269e275  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.005> 1542-0124/© 2017 Elsevier Inc

21. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2<sup>nd</sup>. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol.*1978;96(4):677-81.

22. Aguilar AJ, Fonseca L, Croxatto OJ. Sjögren's syndrome: a comparative study of impression cytology of the conjunctiva and the buccal mucosa, and salivary gland biopsy. *Cornea.* 1991;10(3):203-6.

23. J.D. Nelson et al. / *The Ocular Surface* 15 (2017) 269e275  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.005> 1542-0124/© 2017 Elsevier Inc

24Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539–574.

25.Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575–628.

24. What's new in dry eye disease diagnosis? Current advances and challenges. Aggarwal, S. F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1952 Last updated: 19 DEC 2018

25. 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;5:75-92.

26. Holly FJ, Patten JT, Dohlman CH. Surface activity determination of aqueous tear components in dry eye patients and normals. *Exp Eye Res.* 1977;24(5): 479-91.

27. Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, Diaper C, Ramaesh K. Dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(4):1407-14.

28. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials for Dry Eyes. *CLAO J.* 1995;21(4):221-32.

29. Aguilar, AJ. La hiperosmolaridad del film lagrimal en el ojo seco. *Arq. Bras.*

*Oftalmol.* vol.71 no.6 supl.0 São Paulo Nov./Dec. 2008

30. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf.* 2004;2:149-65.

31. Siak JJ, Tong L, Wong WL, et al. Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction: The Singapore Malay eye study. *Cornea.* 2012;31:1223-8, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e31823f0977>

32. Garza-Leon M, et al. Meibografía. Nueva tecnología para la evaluación de las glándulas de Meibomio. *Rev Mex Oftalmol.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mexoft.2016.04.007>

33. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: A clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf.* 2003;1:107-26.

34. Ong BL, Hodson SA, Wigham T, et al. Evidence for keratin proteins in normal and abnormal human meibomian fluids. *Curr Eye Res.* 1991;10:1113-9.

35. Garza-Leon M, et al. Meibografía. Nueva tecnología para la evaluación de las glándulas de Meibomio. *Rev Mex Oftalmol.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mexoft.2016.04.007>

36. Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, et al. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea.* 2005;24:382-8.

37. Alsuhaibani AH, Carter KD, Abramoff MD, et al. Utility of meibography in the evaluation of meibomian glands morphology in normal and diseased eyelids. *Saudi J Ophthalmol.* 2011;25:61-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjopt.2010.10.005>

38. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond).* 1991;5 Pt 4:395-411,

<http://dx.doi.org/10.1038/eye.1991.65>

39. Den S, Shimizu K, Ikeda T, et al. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea*. 2006;25:651-5, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ico.0000227889.11500.6f>

40. Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, et al. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea*. 2005;24:382-8.

41. Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, et al. Objective image analysis of the meibomian gland area. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:746-55, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-303014>.

42. Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*. 2008;115:911-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.06.031>

43. Garza-Leon M, et al. Meibografía. Nueva tecnología para la evaluación de las glándulas de Meibomio. *Rev Mex Oftalmol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mexoft.2016.04.007>

44. Holly FJ. Physical chemistry of the normal and disordered tear film. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985; 104: 374-380.

45. Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, Sweeney D, Willcox MD. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 5116-5124.

46. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Oblak E, Button N. The tear (lacrima) meniscus height in human eyes: a useful clinical measure or an unusable variable sign? *Contact Lens Ant Eye* 2002; 25: 57-65.

47. J.D. Nelson et al. / *The Ocular Surface* 15 (2017) 269e275  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.005> 1542-0124/© 2017 Elsevier Inc

48. Fonn Desmond et al. (1999) Centre for Contact Lens Research University of Waterloo.

49. InternacionalContactLensAssociation.Australia.IACLE.TheIACLEContact Lens Course. Modulo 4, p. 10.

50. Aguilar. A. J. Ojo seco: Manual sobre fisiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas, 1999.

51. Murube, J. Ojo seco. Madrid: Tecnimedia Sociedad Española de Oftalmología, 1977. (Monografías de la Sociedad Española de Oftalmología).

52. Schiffman et al. Reliability and validity of a proposed dry eye evaluation scheme. *Archives of Ophthalmology*. Vol 119. N0 3. Marzo 2001. pg 456.
53. Durán, Patricia, Evaluación de la Película Lagrimal con Métodos Diagnósticos Invasivos vs Métodos Diagnósticos no invasivos. *Investigaciones Andina*, vol. 8, núm. 12, 2006 . P4-5.
54. Pinto Fraga F, Garrote Rodríguez JI, Vela Abengózar A, Calonge Cano M, Gonzalez García MJ. Técnicas diagnósticas para el síndrome de ojo seco (I). *Ocul. Surf*. 2011;465(I):11.
55. López LEM. Evaluación De La Calidad De La Lágrima En Usuarios De Lentes De Contacto De Material De Hidrogel De Silicona Vs Hidrogel Convencional Con El Uso De La Computadora. 2016;
55. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118: 615-621.
56. Rev. Sociedad Colombiana de Oftalmología Vol. 48 (3): 262 - 276, 2015
57. González J. Reliability and Validity of the Questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease Index) in Patients Diagnosed with Dry Eye Syndrome in the Hospital Simon Bolivar, Colombia. *Rev. Sociedad Colombiana de Oftalmología* Vol. 48 (3): 262 - 276, 2015
58. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol* 1989;107;348-55
59. Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34;27-36
60. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf*. 2017;15:802-55.
61. 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.
62. Yu F, Liu X, Zhong Y, Guo X, Li M, Mao Z, et al. Sodium hyaluronate decreases ocular surface toxicity induced by benzalkonium chloride-preserved latanoprost: an in vivo study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3385–3393.
63. Lee JH, Min K, Kim SK, Kim EK, Kim TI. Inflammatory cytokine and osmolarity changes in the tears of dry eye patients treated with topical 1% methylprednisolone.

Yonsei Med J 2014;55(1):203–208.

64. Xu S, Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Transport of L-carnitine in human corneal and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 2010;16:1823–1831.

65. Khandekar N, Willcox MD, Shih S, Simmons P, Vehige J, Garrett Q. Decrease in hyperosmotic stress-induced corneal epithelial cell apoptosis by L-carnitine. *Mol Vis* 2013;19:1945–1956.

66. Augustin AJ, Spitznas M, Kaviani N, Meller D, Koch FH, Grus F, et al. Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233(11):694–698.

67. Brzheskiy VV, et al. Results of a multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical study of the efficacy and safety of Visomitin eye drops in patients with dry eye syndrome. *Adv Ther* 2015;32(12):1263–1279.

68. Chen W, Zhang Z, Hu J, Xie H, Pan J, Dong N, et al. Changes in rabbit corneal innervation induced by the topical application of benzalkonium chloride. *Cornea* 2013;32(12):1599–1606.

69. Lin Z, He H, Zhou T, Liu X, Wang Y, He H, et al. A mouse model of limbal stem cell deficiency induced by topical medication with the preservative benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):6314–6325.

70. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II Iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511–538.

71. Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5081–5089.

72. Bernauer W, Thiel MA, Kurrer M, Heiligenhaus A, Rentsch KM, Schmitt A, et al. Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):285–288.

73. Saarinen-Savolainen P, Järvinen T, Araki-Sasaki K, Watanabe H, Urtti A. Evaluation of cytotoxicity of various ophthalmic drugs, eye drop excipients and cyclodextrins in an immortalized human corneal epithelial cell line. *Pharm Res* 1998;15(8):1275–1280

74. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film report. *Ocul Surf* 2017;15:366–403.
75. Tiffany JM. Tears in health and disease. *Eye (Lond)* 2003;17(8):923–926.
76. Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom* 2012;95(1):3–11.
77. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74(1):8–13.
78. Lee SY, Tong L. Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. *Optom Vis Sci* 2012;89(11):1654–1661.
79. Moshirfar M, Pierson K, Hanamaikai K, Santiago-Caban L, Muthappan V, Passi SF. Artificial tears potpourri: a literature review. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1419–1433.
80. Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, Kenyon KR, Herman JP, Blackie CA, 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.
81. 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.
82. Zhang W, Wang Y, Lee BT, Liu C, Wei G, Lu W. A novel nanoscale-dispersed eye ointment for the treatment of dry eye disease. *Nanotechnology* 2014;25(12):125101.
83. Lallemand F, Daull P, Benita S, Buggage R, Garrigue JS. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. *J Drug Deliv* 2012;2012:604204.
84. Rieger G. Lipid-containing eye drops: a step closer to natural tears. *Ophthalmologica* 1990;201(4):206–212.
85. Choi JH, Kim JH, Li Z, Oh HJ, Ahn KY, Yoon KC. Efficacy of the mineral oil and hyaluronic acid mixture eye drops in murine dry eye. *Korean J Ophthalmol* 2015;29(2):131–137.
86. Radomska-Soukharev A, Wojciechowska J. Microemulsions as potential ocular drug delivery systems: phase diagrams and physical properties depending on ingredients. *Acta Pol Pharm* 2005 Nov-Dec;62(6):465–471.

87. Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, Kenyon KR, Herman JP, Blackie CA, 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.
88. Wang IJ, Lin IC, Hou YC, Hu FR. A comparison of the effect of carbomer-, cellulose- and mineral oil-based artificial tear formulations. *Eur J Ophthalmol* 2007 Mar-Apr;17(2):151–159. ]
89. Simmons PA, Carlisle-Wilcox C, Chen R, Liu H, Vehige JG. Efficacy, safety, and acceptability of a lipid-based artificial tear formulation: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *Clin Ther* 2015;37(4):858–868.
90. Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol* 1975;93(10):1039–1043.
91. Semeraro F, Forbice E, Braga O, Bova A, Di Salvatore A, Azzolini C. Evaluation of the efficacy of 50% autologous serum eye drops in different ocular surface pathologies. *Biomed Res Int* 2014;2014:826970.
92. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83(4):390–395.
93. Hwang J, Chung SH, Jeon S, Kwok SK, Park SH, Kim MS. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjögren syndrome. *Cornea* 2014;33(7):663–667.
94. Hondur AM, Akcam HT, Karaca EE, Yazici Eroglu H, Aydin B. Autologous serum eye drops accelerate epithelial healing after LASEK. *Curr Eye Res* 2016;41(1):15–19.
95. Sagara H, Iida T, Saito K, Noji H, Ogasawara M, Oyamada H. Conservative treatment for late-onset bleb leaks after trabeculectomy with mitomycin C in patients with ocular surface disease. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1273–1279.
96. Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C, Naoumidi TL, Mikropoulos D, Georgiadou EN, et al. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;38(7):683–687.
97. Geerling G, Daniels JT, Dart JK, Cree IA, Khaw PT. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:948–956.



98. 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.
99. Akyol-Salman I. Effects of autologous serum eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits. *Cornea* 2006;25(10):1178–1181.
100. Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Wedel T, Geerling G. Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects? *Transfusion* 2004;44(12):1724–1731.
101. Hartwig D, Herminghaus P, Wedel T, Liu L, Schlenke P, Dibbelt L, et al. Topical treatment of ocular surface defects: comparison of the epitheliotropic capacity of fresh frozen plasma and serum on corneal epithelial cells in an in vitro cell culture model. *Transfus Med* 2005;15(2):107–113.
102. Mondy P, Brama T, Fisher J, Gemelli CN, Chee K, Keegan A, 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.
103. Semeraro F, Forbice E, Braga O, Bova A, Di Salvatore A, Azzolini C. Evaluation of the efficacy of 50% autologous serum eye drops in different ocular surface pathologies. *Biomed Res Int* 2014;2014:826970.
104. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83(4):390–395.
105. Hwang J, Chung SH, Jeon S, Kwok SK, Park SH, Kim MS. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjögren syndrome. *Cornea* 2014;33(7):663–667.
106. Turkoglu Elif, Celik Erkan, Alagoz Gursoy. A comparison of the efficacy of autologous serum eye drops with amniotic membrane transplantation in neurotrophic keratitis. *Semin Ophthalmol* 2014;29(3):119–126.
107. Chiang CC, Lin JM, Chen WL, Tsai YY. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Cornea*

2007;26(7):861–863.

108. Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(5):479–483.

109. Yoon KC. Use of umbilical cord serum in ophthalmology. *Chonnam Med J* 2014;50(3):82–85.

110. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):86–92.

111. Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res* 2007;39(3):124–129.

112. Ichikawa Y, Tokunaga M, Shimizu H, Moriuchi J, Takaya M, Arimori S. Clinical trial of ambroxol (Mucosolvan) in Sjögren's syndrome. *Tokai J Exp Clin Med* 1988;13(3):165–169.

113. Kerksick C, Willoughby D. The antioxidant role of glutathione and N-acetylcysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. *J Int Soc Sports Nutr* 2005;2:38–44

114. Pokupec R, Petricek I, Sikic J, Bradic M, Popovic-Suic S, Petricek G. Comparison of local acetylcysteine and artificial tears in the management of dry eye syndrome. *Acta Med Croat* 2005;59:337–340.

115. Albietz J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80(6):420–430.

116. Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K. Visual function changes after punctal occlusion with the treatment of short BUT type of dry eye. *Cornea* 2012;31(9):1009–1013.

117. Chen F, Wang J, Chen W, Shen M, Xu S, Lu F. Upper punctal occlusion versus lower punctal occlusion in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5571–5577. [254] Li M, Wang J, Shen M, Cui L, Tao A, Chen Z, et al. Effect of punctal occlusion on tear menisci in symptomatic contact lens wearers.

118. Li M, Wang J, Shen M, Cui L, Tao A, Chen Z, et al. Effect of punctal occlusion on tear menisci in symptomatic contact lens wearers. *Cornea* 2012;31(9):1014–1022.

119. Geldis JR, Nichols JJ. The impact of punctal occlusion on soft contact lens wearing comfort and the tear film. *Eye Contact Lens* 2008;34(5):261–265.
120. Alfawaz AM, Alghedan 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.
121. Yung YH, Toda I, Sakai C, Yoshida A, Tsubota K. Punctal plugs for treatment of post-LASIK dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(3):208–213.
122. Ambrósio Jr. R, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg* 2008;24(4):396–407.
123. Yaguchi S, Ogawa Y, Kamoi M, Uchino M, Tatematsu Y, Ban Y, et al. Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion. *Bone Marrow Transpl* 2012;47(11):1465–1469.
124. Sabti S, Halter JP, Braun Fränkl BC, Goldblum D. Punctal occlusion is safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with ocular GvHD. *Bone Marrow Transpl* 2012;47(7):981–984.
125. Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K. Visual function changes after punctal occlusion with the treatment of short BUT type of dry eye. *Cornea* 2012;31(9):1009–1013.
126. Yang HY, Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Lacrimal punctal occlusion for the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1997;124(1):80–87.
127. Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea* 2002;21(2):135–139.
128. Goto E, Yagi Y, Kaido M, Matsumoto Y, Konomi K, Tsubota K. Improved functional visual acuity after punctal occlusion in dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):704–705.
129. Kimura K, Yokoi N, Inagaki K, Komuro A, Sonomura Y, Kato H, et al. Treatment progress of large-size puncta and clinical investigation of the extrusion rate and other complications associated with large-size punctal plugs. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2014;118:490–494.

130. Schaumberg DA, Uchino M, Christen WG, Semba RD, Buring JE, Li JZ. Patient reported differences in dry eye disease between men and women: impact, management, and patient satisfaction. *PLoS One* 2013;8:e76121. [267] Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78(3):399–407.
131. Chen F, Wang J, Chen W, Shen M, Xu S, Lu F. Upper punctal occlusion versus lower punctal occlusion in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5571–5577.
132. Chen F, Shen M, Chen W, Wang J, Li M, Yuan Y, et al. Tear meniscus volume in dry eye after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):1965–1969.
133. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf* 2015;13(2):118–132.
134. Murube J, Murube E. Treatment of dry eye by blocking the lacrimal canaliculi. *Surv Ophthalmol* 1996 May-Jun;40(6):463–480.
135. Dohlman CH. Punctal occlusion in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1978;85(12):1277–1281.
136. Geerling G, Tost FH. Surgical occlusion of the lacrimal drainage system. *Dev Ophthalmol* 2008;41:213–229.
137. Ohba E, Dogru M, Hosaka E, Yamazaki A, Asaga R, Tatematsu Y, et al. Surgical punctal occlusion with a high heat-energy releasing cautery device for severe dry eye with recurrent punctal plug extrusion. *Am J Ophthalmol* 2011;151(3):483–487.
138. Yazici B, Bilge AD, Naqadan F. Lacrimal Punctal Occlusion With Conjunctival Flap. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2015 Jul-Aug;31(4):300–302.
139. Panagopoulos A, Chalioulias K, Ramsay AS. 'Punctal switch' grafting for the treatment of dry eyes: our experience. *Ophthalmic Res* 2011;46(4):218–220.
140. Obata H, Ibaraki N, Tsuru T. A technique for preventing spontaneous loss of lacrimal punctal plugs. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):567–569.
141. Putterman AM. Canaliculectomy in the treatment of keratitis sicca. *Ophthalmic Surg* 1991;22(8):478–480.
142. DeMartelaere SL, Blaydon SM, Tovilla-Canales JL, Shore JW. A permanent and

reversible procedure to block tear drainage for the treatment of dry eye. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2006 Sep-Oct;22(5):352–355.

143. Yaguchi S, Ogawa Y, Kamoi M, Uchino M, Tatematsu Y, Ban Y, et al. Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion. *Bone Marrow Transpl* 2012;47(11):1465–1469.

144. Kaido M, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Punctal occlusion in the management of chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2004;111(5):895–900.

145. Savar DE. A new approach to ocular moisture chambers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978 Jan-Feb;15(1):51–53.

146. Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61(9):610–612.

147. Shen G, Qi Q, Ma X. Effect of Moisture Chamber Spectacles on Tear Functions in Dry Eye Disease. *Optom Vis Sci* 2016;93(2):158–164.

148. 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.

149. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, Nakamura M, Nakata K. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18(4):363–370. 2012;35:28. e-abstract.

150. Lau OC, Samarawickrama C, Skalicky SE. P2Y2 receptor agonists for the treatment of dry eye disease: a review. *Clin Ophthalmol* 2014;8:327–334.

151. Gong L, Sun X, Ma Z, Wang Q, Xu X, Chen X, et al. A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore. *Br J Ophthalmol* 2015;99(7):903–908.

152. Byun YS, Yoo YS, Kwon JY, Joo JS, Lim SA, Whang WJ, et al. Diquafosol promotes corneal epithelial healing via intracellular calcium-mediated ERK activation. *Exp Eye Res* 2016;143:89–97.

153. Samudre S, Lattanzio Jr. FA, Lossen V, Hosseini A, Sheppard Jr. JD, McKown RL, et al. Lacritin, a novel human tear glycoprotein, promotes sustained basal tearing and is

well tolerated. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6265–6270.

154. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film report. *Ocul Surf* 2017;15:366–403.

155. Ding J, Sullivan DA. The effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on human meibomian gland epithelial cells. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(5):593–599.

156. Schiffman R, Bradford R, Bunnell B, Lai F, Bernstein P, Whitcup S. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47.

157. Ibrahim OM, Dogru M, Kawashima S, Wakamatsu TH, Tsubota K, Fujishima H. Visante optical coherence tomography and tear function test evaluation of cholinergic treatment response in patients with sjögren syndrome. *Cornea* 2013;32(5):653–657.

158. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):748–754.

159. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304:452–460.

160. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. *Ophthalmology* 2011;118(7):1242–1252.

161. Noaiseh G, Baker JF, Vivino FB. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2014 Jul-Aug;32(4):575–577.

162. Hydén D, Arlinger S. On the sneeze-reflex and its control. *Rhinology* 2007;45(3):218–219.

163. Gumus K, Pflugfelder SC. Intranasal Tear Neurostimulation: An Emerging Concept in the Treatment of Dry Eye. *Int Ophthalmol Clin* 2017;57(2):101–108

164. Baroody FM. How nasal function influences the eyes, ears, sinuses, and lungs. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8(1):53–61.

165. Gumus K, Pflugfelder SC. Intranasal Tear Neurostimulation: An Emerging Concept in the Treatment of Dry Eye. *Int Ophthalmol Clin* 2017;57(2):101–108.
166. [371,372]. [371] Craig JP, Cohn G, Corbett D, Tenen A, Coroneo M, McAlister J, et al. Evaluating the Safety and Efficacy of Intranasal Neurostimulation for Dry Eye Disease: A Double- masked, Randomized, Controlled, Multicenter Study. *Optom Vis Sci* 2016;94:160041. E-abstract.
167. Craig JP, Friedman N, Torkildsen G, Ackermann M. Symptom Reduction with OcuLeve Intranasal Stimulator on Exposure to Environmental Challenge in Dry Eye: A Randomized, Controlled, Crossover Trial. *Optom Vis Sci* 2016;94:160057. E-abstract.
168. Sano K, Kawashima M, Ikeura K, Arita R, Tsubota K. Abdominal breathing increases tear secretion in healthy women. *Ocul Surf* 2015;13(1):82–87.
169. Nilius B, Voets T. Neurophysiology: channelling cold reception. *Nature* 2007;448(7150):147–148.
170. Kovács I, Luna C, Quirce S, Mizerska K, Callejo G, Riestra A, et al. Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease. *Pain* 2016;157(2):399–417.
171. Osei KA, Ovenseri-Ogbomo G, Kyei S, Ntodie M. The effect of caffeine on tear secretion. *Optom Vis Sci* 2014;91(2):171–177.
172. Bron AJ, Benjamin L, Bilaniuk LT. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991;5(4):395–411.
173. Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1979–1993.
174. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89(10):1173–1180. [382] McCulley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea* 2000;19(5):650–658.
175. Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: introduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1917–1921. [384] Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis*

Sci 2011;52(4):1922–1929.

176. Smith RE, Flowers Jr. CW. Chronic blepharitis: a review. *CLAO J* 1995;21(3):200–207.

177. Craig JP, Sung J, Wang MT, Cheung I, Sherwin T, Ismail S. Commercial lid cleanser outperforms baby shampoo for management of blepharitis in randomized, double-masked clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58. E-abstract 2247–B0014.

178. Alghamdi YA, Camp A, Feuer W, Karp CL, Wellik S, Galor A. Compliance and Subjective Patient Responses to Eyelid Hygiene. *Eye Contact Lens* 2017. In press.

179. Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. *Can J Ophthalmol* 2009;44(4):385–394.

180. Zhao YE, Wu LP, Hu L, Xu JR. Association of blepharitis with Demodex: a meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2012;19(2):95–102.

181. Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SC. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. *Am J Ophthalmol* 2007;143(5):743–749.

182. Gao YY, Di Pascuale MA, Elizondo A, Tseng SC. Clinical treatment of ocular demodocosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea* 2007;26(2):136–143

183. Filho PA, Hazarbassanov RM, Grisolia AB, Pazos HB, Kaiserman I, Gomes JÁ. The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for Demodex spp. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):893–895.

184. Koo H, Kim TH, Kim KW, Wee SW, Chun YS, Kim JC. Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. *J Korean Med Sci* 2012;27(12):1574–1579.

185. Gao YY, Xu DL, Huang IJ, Wang R, Tseng SC. Treatment of ocular itching associated with ocular demodocosis by 5% tea tree oil ointment. *Cornea* 2012;31(1):14–17.

186. Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum. *Int J Infect Dis* 2013;17(5):e343–e347.



187. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):50–62.
188. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, Kuo CL, et al. In vitro and in vivo killing of ocular *Demodex* by tea tree oil. *Br J Ophthalmol* 2005;89(11):1468–1473.
189. Tighe S, Gao YY, Tseng SC. Terpinen-4-ol is the Most Active Ingredient of Tea Tree Oil to Kill *Demodex* Mites. *Transl Vis Sci Technol* 2013;2(7):2.
190. Cheng AM, Sheha H, Tseng SC. Recent advances on ocular *Demodex* infestation. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):295–300.
191. Nicholls SG, Oakley CL, Tan A, Vote BJ. *Demodex* treatment in external ocular disease: the outcomes of a Tasmanian case series. *Int Ophthalmol* 2016;36(5):691–696.
192. Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK, Villa Albers MB, Santo RM, Kara-José N, et al. Clinical treatment of ocular *Demodex folliculorum* by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol* 2011;151(6):1030–1034. e1
193. Filho PA, Hazarbassanov RM, Grisolia AB, Pazos HB, Kaiserman I, Gomes JÁ. The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for *Demodex* spp. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):893–895.
194. Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. *Int J Infect Dis* 2013;17(5):e343–e347.
195. Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(5 Pt 1):775–777.
196. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, 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.
197. McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, Papa V. Effectiveness of artificial tears in the management of evaporative dry eye. *Cornea* 2012;31(1):1–5.
198. Sindt CW, Foulks GN. Efficacy of an artificial tear emulsion in patients with dry eye

- associated with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1713–1722.
199. Aguilar AJ, Marquez MI, Albera PA, Tredicce JL, Berra A. Effects of Systane(®) Balance on noninvasive tear film break-up time in patients with lipid-deficient dry eye. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2365–2372
200. Kaercher T, Thelen U, Brief G, Morgan-Warren RJ, Leaback R. A prospective, multicenter, noninterventional study of Optive Plus(®) in the treatment of patients with dry eye: the prolipid study. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1147–1155
201. Guthrie SE, Jones L, Blackie CA, Korb DR. A Comparative Study Between an Oil-in-Water Emulsion and Nonlipid Eye Drops Used for Rewetting Contact Lenses. *Eye Contact Lens* 2015;41(6):373–377
202. Ousler 3rd G, Devries DK, Karpecki PM, Ciolino JB. An evaluation of Retaine™ ophthalmic emulsion in the management of tear film stability and ocular surface staining in patients diagnosed with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2015;9:235–243.
203. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2004;2(2):149–165.
204. Nichols KK, Ham BM, Nichols JJ, Ziegler C, Green-Church KB. Identification of fatty acids and fatty acid amides in human meibomian gland secretions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):34–39.
205. Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29(12):1333–1345.
206. Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Tsubota K. Improvement of tear stability following warm compression in patients with meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1149–1152
207. Tiffany JM. The lipid secretion of the meibomian glands. *Adv Lipid Res* 1987;22:1–62.
208. Olson MC, Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2003;29(2):96–99.
209. Murakami DK, Blackie CA, Korb DR. All Warm Compresses Are Not Equally Efficacious. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e327–e333.

210. Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29(12):1333–1345. *Cornea* 2008;27(10):1142–1147
211. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008;27(10):1142–1147.
212. Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S. Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction. *Ocul Surf* 2015;13(4):321–330.
213. Murakami DK, Blackie CA, Korb DR. All Warm Compresses Are Not Equally Efficacious. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e327–e333.
214. Villani Edoardo, Garoli Elena, Canton Veronica, Pichi Francesco, Nucci Paolo, Ratiglia Roberto. Evaluation of a novel eyelid-warming device in meibomian gland dysfunction unresponsive to traditional warm compress treatment: an in vivo confocal study. *Int Ophthalmol* 2015;35(3):319–323.
215. Doan S, Chiambaretta F, Baudouin C, ESPOIR study group. Evaluation of an eyelid warming device (Blephasteam) for the management of ocular surface diseases in France: the ESPOIR study. *J Fr Ophtalmol* 2014;37(10):763–772.
216. Wang MT, Gokul A, Craig JP. Temperature profiles of patient-applied eyelid warming therapies. *Cont Lens Anter Eye* 2015;38(6):430–434.
217. Lacroix Z, Léger S, Bitton E. Ex vivo heat retention of different eyelid warming masks. *Cont Lens Anter Eye* 2015;38(3):152–156.
218. Bitton E, Lacroix Z, Léger S. In-vivo heat retention comparison of eyelid warming masks. *Cont Lens Anter Eye* 2016;39(4):311–315.
219. Sim HS, Petznick A, Barbier S, Tan JH, Acharya UR, Yeo S, et al. A Randomized, Controlled Treatment Trial of Eyelid-Warming Therapies in Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmol Ther* 2014;3(1–2):37–48.
220. 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–e326.
221. Goto E, Monden Y, Takano Y, Mori A, Shimmura S, Shimazaki J, et al. Treatment of non-inflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm

compression device. *Br J Ophthalmol* 2002;86(12):1403–1407.

222. Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012;31(4):396–404.

223. Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:293–298.

224. Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012;31(4):396–404.

225. 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.

226. Finis D, König C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Six-month effects of a thermodynamic treatment for MGD and implications of meibomian gland atrophy. *Cornea* 2014;33(12):1265–1270.

227. Greiner JV. Long-Term (3 Year) Effects of a Single Thermal Pulsation System Treatment on Meibomian Gland Function and Dry Eye Symptoms. *Eye Contact Lens* 2016;42(2):99–107.

228. Craig JP, Chen YH, Turnbull PR. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1965–1970.

229. 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.

230. Fermon S, Hindi Zaga I, Alvarez Melloni D. Intraductal meibomian gland probing for the treatment of blepharitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015;90(2):76–80.

231. Ngo W, Caffery B, Srinivasan S, Jones LW. Effect of Lid Debridement-Scaling in Sjögren Syndrome Dry Eye. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e316–e320.

232. Foulks GN, Harvey T, Raj CV. Therapeutic contact lenses: the role of high-Dk lenses. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16(3):455–461.

233. Russo PA, Bouchard CS, Galasso JM. Extended-wear silicone hydrogel soft contact lenses in the management of moderate to severe dry eye signs and symptoms secondary to graft-versus-host disease. *Eye Contact Lens* 2007;33(3):144–147.
234. Goyal S, Hamrah P. Understanding Neuropathic Corneal Pain—Gaps and Current Therapeutic Approaches. *Semin Ophthalmol* 2016;31:59–70.
235. Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye. *Eye (Lond)* 2015;29(3):301–312.
236. Russo PA, Bouchard CS, Galasso JM. Extended-wear silicone hydrogel soft contact lenses in the management of moderate to severe dry eye signs and symptoms secondary to graft-versus-host disease. *Eye Contact Lens* 2007;33(3):144–147.
237. Jacobs DS. Update on scleral lenses. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(4):298–301.
238. Schornack MM. Scleral lenses: a literature review. *Eye Contact Lens* 2015;41(1):3–11.
239. van der Worp E, Bornman D, Ferreira DL, Faria-Ribeiro M, Garcia-Porta N, González-Meijome JM. Modern scleral contact lenses: A review. *Cont Lens Anter Eye* 2014;37(4):240–250.
240. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley W, Li DQ, Stern ME, 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. [
241. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, 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.
242. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106(4):811–816.
243. Pinto-Fraga José, López-Miguel Alberto, González-García María J, Fernández Itziar, López-de-la-Rosa Alberto, Enríquez-de-Salamanca Amalia, et al. Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress. *Ophthalmology* 2016;123(1):141–153.

244. Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ, Slonim CB, Solomon R, Solomon KD, et al. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye Contact Lens* 2014;40(5):289–296.
245. Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5081–5089.
246. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000;47(2–3):119–125.
247. Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(5):352–361. [576] Keklikci U, Dursun B, Cingu AK. Topical cyclosporine a 0.05% eyedrops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis - randomized placebo-controlled trial. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:455–461.
248. Gonzalez-Lopez JJ, Lopez-Alcalde J, Morcillo Laiz R, Fernandez Buenaga R, Rebolleda Fernandez G. Topical cyclosporine for atopic keratoconjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009078.
249. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118(11):1489–1496.
250. 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.
251. Gao J, Sana R, Calder V, Calonge M, Lee W, Wheeler LA, et al. Mitochondrial permeability transition pore in inflammatory apoptosis of human conjunctival epithelial cells and T cells: effect of cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4717–4733.
252. Tsubota K, Fujita H, Tadano K, Takeuchi T, Murakami T, Saito I, et al. Improvement of lacrimal function by topical application of CyA in murine models of Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(1):101–110.
253. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of

- patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(6):1356–1363. [
254. Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2005;24(1):80–85.
255. Gao J, Gelber-Schwalb TA, Addeo JV, Stern ME. Apoptosis in the lacrimal gland and conjunctiva of dry eye dogs. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:453–460.
256. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107(4):631–639
257. Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea* 2008;27(1):64–69.
258. Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A, Mastropasqua A, Merlo D, Bonini S. Systematic review of randomised clinical trials on topical ciclosporin A for the treatment of dry eye disease. *Br J Ophthalmol* 2014;98(8):1016–1022.
259. Brown MM, Brown GC, Brown HC, Peet J, Roth Z. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2009;127(2):146–152.
260. Takeuchi H, Okuyama K, Konno O, Jojima Y, Akashi I, Nakamura Y, et al. Optimal dose and target trough level in cyclosporine and tacrolimus conversion in renal transplantation as evaluated by lymphocyte drug sensitivity and pharmacokinetic parameters. *Transplant Proc* 2005;37(4):1745–1747
261. Sanz-Marco E, Udaondo P, García-Delpech S, Vazquez A, Diaz-Llopis M. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(8):776–783.
262. Swann DA, Sotman S, Dixon M, Brooks C. The isolation and partial characterization of the major glycoprotein (LGP-I) from the articular lubricating fraction from bovine synovial fluid. *Biochem J* 1977;161(3):473–485
263. Schmidt TA, Sullivan DA, Knop E, Richards SM, Knop N, Liu S, et al. Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(6):766–776.

264. Schmidt TA, Sullivan DA, Knop E, Richards SM, Knop N, Liu S, et al. Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(6):766–776.
265. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11(3):272–280.
266. Coassin M, Lambiase A, Costa N, De Gregorio A, Sgrulletta R, Sacchetti M, et al. Efficacy of topical nerve growth factor treatment in dogs affected by dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(2):151–155.
267. Lee MJ, Kim DH, Ryu JS, Ko AY, Ko JH, Kim MK, et al. Topical TSG-6 Administration Protects the Ocular Surface in Two Mouse Models of Inflammation-Related Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5175–5181.
268. Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26(12):1960–1975. [646] Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol* 1993;54:167–227.
269. Yamada J, Dana MR, Sotozono C, Kinoshita S. Local suppression of IL-1 by receptor antagonist in the rat model of corneal alkali injury. *Exp Eye Res* 2003;76(2):161–167.
270. Vijmasi T, Chen FY, Chen YT, Gallup M, McNamara N. Topical administration of interleukin-1 receptor antagonist as a therapy for aqueous-deficient dry eye in autoimmune disease. *Mol Vis* 2013;19:1957–1965.
271. Li Z, Choi W, Oh HJ, Yoon KC. Effectiveness of topical infliximab in a mouse model of experimental dry eye. *Cornea* 2012;31(Suppl 1):S25–S31.
272. Ji YW, Byun YJ, Choi W, Jeong E, Kim JS, Noh H, et al. Neutralization of ocular surface TNF- $\alpha$  reduces ocular surface and lacrimal gland inflammation induced by in vivo dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(12):7557–7566.
273. hong M, Gadek TR, Bui M, Shen W, Burnier J, Barr KJ, et al. Discovery and Development of Potent LFA-1/ICAM-1 Antagonist SAR 1118 as an Ophthalmic Solution for Treating Dry Eye. *ACS Med Chem Lett* 2012;3(3):203–206.
274. Sun Y, Zhang R, Gadek TR, O'Neill CA, Pearlman E. Corneal inflammation is inhibited by the LFA-1 antagonist, lifitegrast (SAR 1118). *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(4):395–402.



275. Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, Shojaei A, Haque R. Lifitegrast, a Novel Integrin Antagonist for Treatment of Dry Eye Disease. *Ocul Surf* 2016;14(2):207–215.
276. Semba CP, Torkildsen GL, Lonsdale JD, McLaurin EB, Geffin JA, Mundorf TK, et al. A phase 2 randomized, double-masked, placebo-controlled study of a novel integrin antagonist (SAR 1118) for the treatment of dry eye. *Am J Ophthalmol* 2012;153(6):1050–1060. e1.
277. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76(4):417–420
278. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, Pandya A, Trattler W, Norbury JW. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003;22(6):545–548.
279. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(11):2970–2975.
280. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley W, Li DQ, Stern ME, 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.
281. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, 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.
282. Zhang Z, Yang WZ, Zhu ZZ, Hu QQ, Chen YF, He H, et al. Therapeutic effects of topical doxycycline in a benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2963–2974.
283. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76(4):417–420
284. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, Pandya A, Trattler W, Norbury JW. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003;22(6):545–548.
285. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol*

Vis Sci 1991;32(11):2970–2975.

286. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005;19(4):258–

287. 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

288. Greene JB, Jeng BH, Fintelmann RE, Margolis TP. Oral azithromycin for the treatment of meibomitis. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(1):121–122

289. Qiao J, Yan X. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1797–1803.

290. 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.

291. Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(1):12–20.

292. Chhadva P, Alexander A, McClellan AL, McManus KT, Seiden B, Galor A. The impact of conjunctivochalasis on dry eye symptoms and signs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(5):2867–2871.

293. Labro MT. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl B):37–46.

294. Rubin BK. Immunomodulatory properties of macrolides: overview and historical perspective. *Am J Med* 2004;117(Suppl 9A):2S–4S.

295. Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Maus M, Penne RP, Flanagan JC, et al. Tarsorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea* 2001;20(8):787–791.

296. Chhadva P, Alexander A, McClellan AL, McManus KT, Seiden B, Galor A. The impact of conjunctivochalasis on dry eye symptoms and signs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(5):2867–2871.

297. Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83(11):797–802.

298. Huang Y, Sheha H, Tseng SC. Conjunctivochalasis interferes with tear flow from fornix to tear meniscus. *Ophthalmology* 2013;120(8):1681–1687.
299. Pult H, Riede-Pult BH. Impact of conjunctival folds on central tear meniscus height. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1459–1466
300. Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Surgery of the conjunctiva. *Dev Ophthalmol* 2008;41:138–158.
301. Nakasato S, Uemoto R, Mizuki N. Thermocautery for inferior conjunctivochalasis. *Cornea* 2012;31(5):514–519. .
302. Zhang XR, Zhang ZY, Hoffman MR. Electrocoagulative surgical procedure for treatment of conjunctivochalasis. *Int Surg* 2012 Jan-Mar;97(1):90–93
303. Otaka I, Kyu N. A new surgical technique for management of conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol* 2000;129(3):385–387
304. Yang HS, Choi S. New approach for conjunctivochalasis using an argon green laser. *Cornea* 2013;32(5):574–578.
305. Vold SD, Carroll RP, Nelson JD. Dermatochalasis and dry eye. *Am J Ophthalmol* 1993;115(2):216–220
306. Floegel I, Horwath-Winter J, Muellner K, Haller-Schober EM. A conservative blepharoplasty may be a means of alleviating dry eye symptoms. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(3):230–232.
307. Kwon JW, Kim JS, Choi SB, Lee JH, Wee WR. Experimental study of an automated system for the delivery of eyedrops using a microinfusion pump. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):547–549.
308. Geerling G, Honnicke K, Schröder C, Framme C, Sieg P, Lauer I, et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(1):45–52.
309. Wang Z, Shen MM, Liu XJ, Si Y, Yu GY. Characteristics of the saliva flow rates of minor salivary glands in healthy people. *Arch Oral Biol* 2015;60(3):385–392.
310. Marinho DR, Burmann TG, Kwitko S. Labial salivary gland transplantation for severe dry eye due to chemical burns and Stevens-Johnson syndrome. *Ophthal Plast*

Reconstr Surg 2010 May-Jun;26(3):182–184.

311. Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, Gunn AE, Kendall JL, Esmaeelpour M, et al. Tear fluid osmolarity as a potential marker of hydration status. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(8):1590–1597. [

312. Walsh NP, Fortes MB, Esmaeelpour M. Influence of modest changes in whole-body hydration on tear fluid osmolarity: important considerations for dry eye disease detection. *Cornea* 2011;30:1517.

313. Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, Gunn AE, Kendall JL, Esmaeelpour M, et al. Tear fluid osmolarity as a potential marker of hydration status. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(8):1590–1597

314. Simopoulos AP. Omega-6/omega-3 essential fatty acids: biological effects. *World Rev Nutr Diet* 2009;99:1–16.

315. Harris W. Omega-6 and omega-3 fatty acids: partners in prevention. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(2):125–129.

316. Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):50–52

317. Roncone M, Bartlett H, Eperjesi F. Essential fatty acids for dry eye: A review. *Cont Lens Anter Eye* 2010;33:49–54. quiz 100.

318. Ren J, Mozurkewich EL, Sen A, Vahratian AM, Ferreri TG, Morse AN, et al. Total Serum Fatty Acid Analysis by GC-MS: Assay Validation and Serum Sample Stability. *Curr Pharm Anal* 2013;9(4):331–339.

319. Danjo Y, Lee M, Horimoto K, Hamano T. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72(4):433–437.

320. Devendra J, Singh S. Effect of Oral Lactoferrin on Cataract Surgery Induced Dry Eye: A Randomised Controlled Trial. *J Clin Diagn Res* 2015;9(10):NC06–NC09.

321. Dogru M, Wakamatsu T, Kojima T, Matsumoto Y, Kawakita T, Schneider C, et al. The role of oxidative stress and inflammation in dry eye disease. *Cornea* 2009;28(suppl1). S70– S4.

322. Blades KJ, Patel S, Aidoo KE. Oral antioxidant therapy for marginal dry eye. *Eur J*

Clin Nutr 2001;55(7):589–597.

323. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II Iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511–538.

324. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(4):312–334.

325. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86(4):418–423.

326. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007 May-Jun;17(3):341–349.

327. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17(5):350–355.

328. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(11):1593–1601.

329. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea* 2010;29(6):618–621.

330. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. *Eur J Ophthalmol* 2013 May-Jun;23(3):296–302.

331. Chen HY, Lin CL, Tsai YY, Kao CH. Association between Glaucoma Medication Usage and Dry Eye in Taiwan. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e227–e232

332. Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *Ocul Surf* 2011;9(4):212–226.

333. Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. *Ocul Surf*

2014;12(4):252–266.

334. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993;328(8):584

335. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113(2):155–158.

336. Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005 May-Jun;50(3):253–262

337. McCulley JP, Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA. Impact of evaporation on aqueous tear loss. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:121–128.

338. Abusharha AA, Pearce EI. The effect of low humidity on the human tear film. *Cornea* 2013;32(4):429–434.

339. Alex A, Edwards A, Hays JD, Kerkstra M, Shih A, de Paiva CS, et al. Factors predicting the ocular surface response to desiccating environmental stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3325–3332

340. Lopez-Miguel A, Teson M, Martin-Montanez V, Enriquez-de-Salamanca A, Stern ME, Gonzalez-Garcia MJ, et al. Clinical and Molecular Inflammatory Response in Sjogren Syndrome-Associated Dry Eye Patients Under Desiccating Stress. *Am J Ophthalmol* 2016;161. 133-41 e1–2.

341. Hirayama M, Murat D, Liu Y, Kojima T, Kawakita T, Tsubota K. Efficacy of a novel moist cool air device in office workers with dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2013;91(8):756–762.

342. Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, Holland EJ. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytologic study. *Ophthalmology* 1987;94(5):514–518

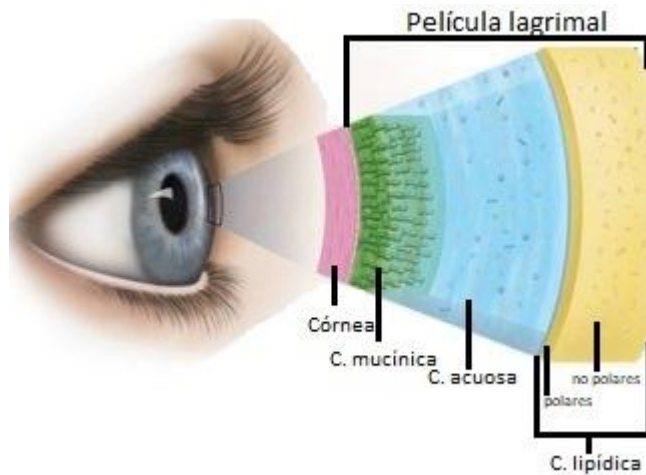
343. Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea* 1994;13(3):197–201

344. Yee RW, Sperling HG, Kattak A, Paukert MT, Dawson K, Garcia M, et al. Isolation of the ocular surface to treat dysfunctional tear syndrome associated with computer use. *Ocul Surf* 2007;5(4):308–315.

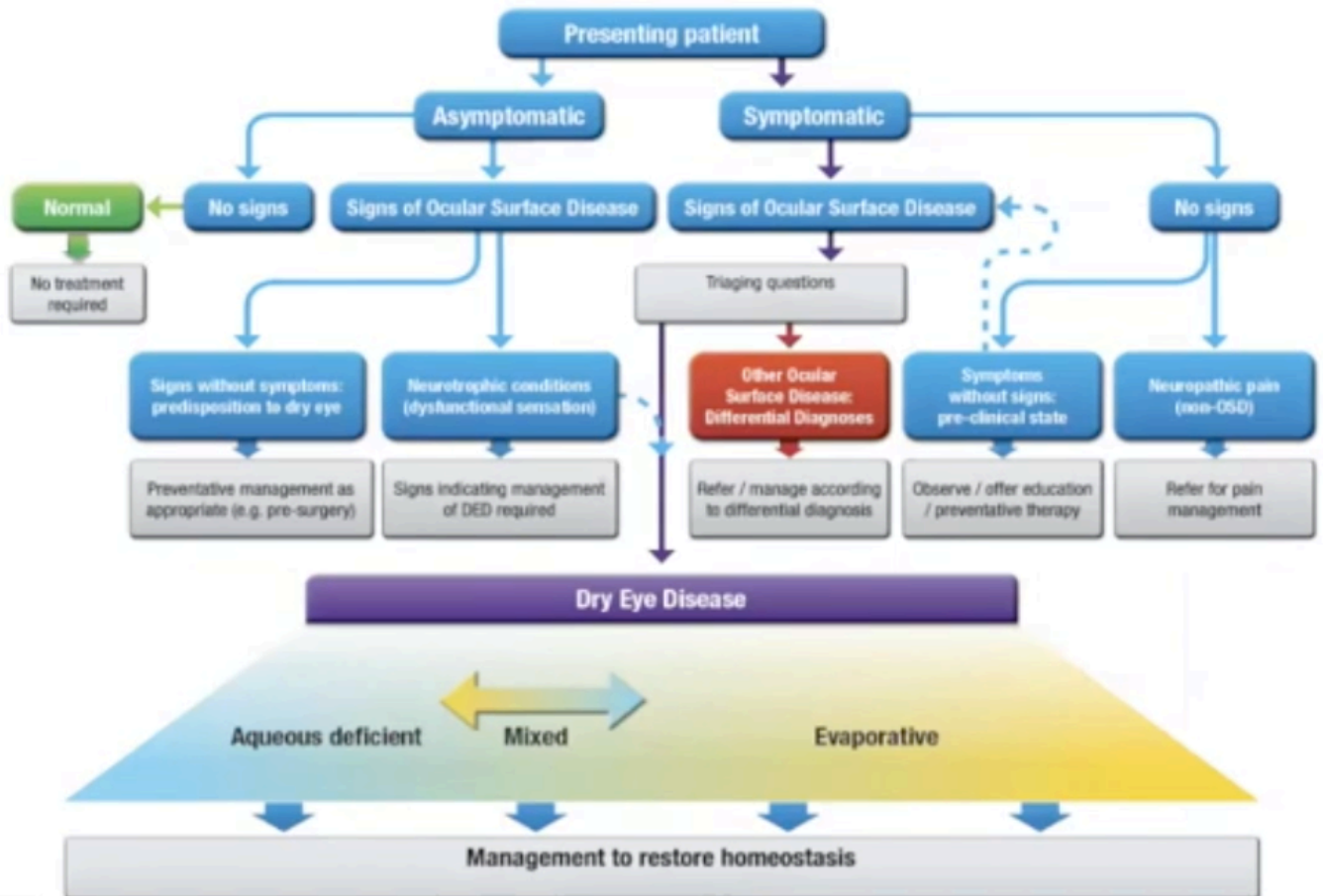


ANEXOS

Anexo 1



Anexo 2 Algoritmo del TFOS DWES II





Anexo 3

# Tear Osmolarity



**TearLab™**

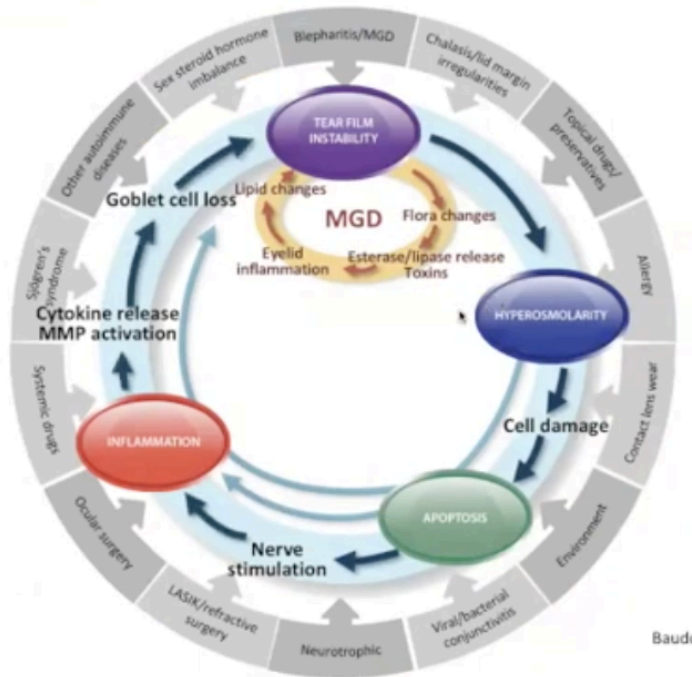
Simply Sophisticated Point-of-Care Tear Testing

- 1 EASY TEST SET UP**  
Attach a single-use Tear Cell onto the Pen.
- 2 SAFE & SIMPLE TEAR COLLECTION**  
Touch the Pen to the outer corner of the eye just above the bottom eyelid. The tear sample is collected instantly.
- 3 RAPID DISPLAY OF RESULTS**  
Click the Pen into the TearLab™ Reader. Results are displayed within seconds.

The image shows a white TearLab device with a digital display and two sample slots. To the right, a blue panel contains three numbered steps with circular inset images: 1. A hand attaching a white Tear Cell to a pen. 2. A hand touching the pen to the outer corner of an eye. 3. A hand clicking the pen into the device's reader slot.

Anexo 4

# Dry Eye Vicious Cycle



Baudi

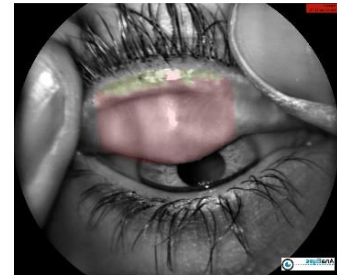
## Anexo 5



1



3



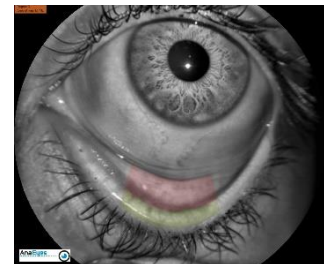
5



2



4

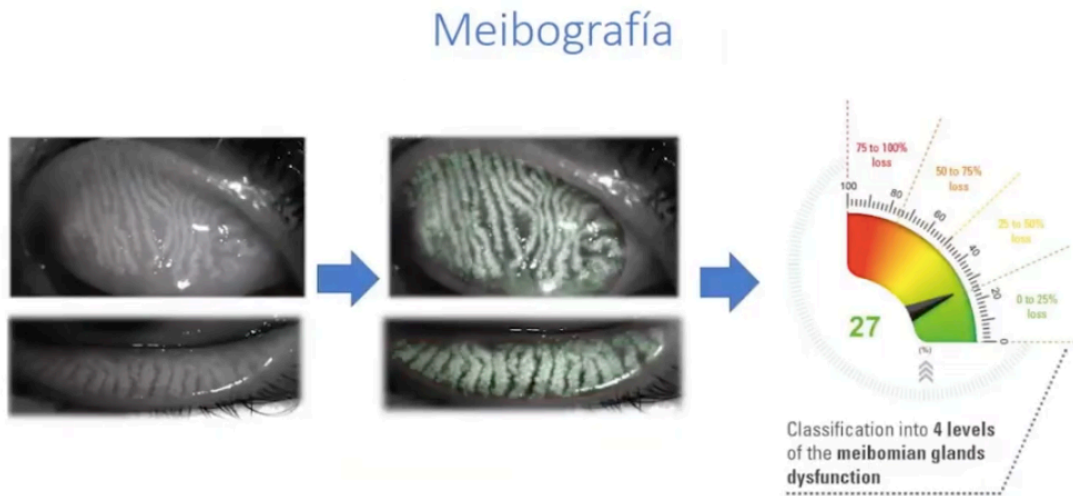


6

Fig. 17 En las imágenes 1 y 2 podemos ver el análisis de una meibografía de un ojo de un paciente sano, con casi el 100% de las Glándulas de Meibomio intactas. En las imágenes 3 y 4 se observa un paciente cuyas glándulas están comprometidas en parte, viendo la ausencia de

glándulas marcado en rojo. En las imágenes 5 y 6 se observa la meibografía de un paciente con ausencia casi total de las glándulas.

#### Anexo 6

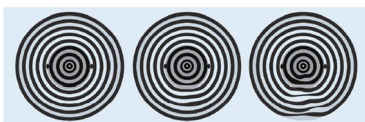


#### Anexo 7



*Posición del paciente durante el Test de Schirmer*

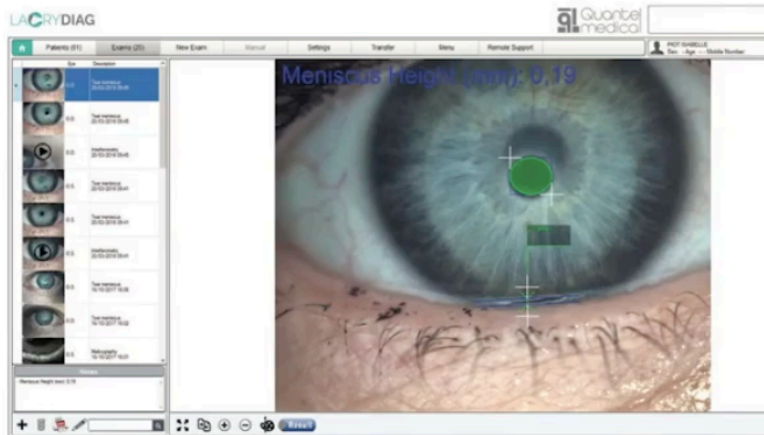
#### Anexo 8



*Rotura lagrimal en Discos de Plácido*

#### Anexo 9

## Menisco lagrimal

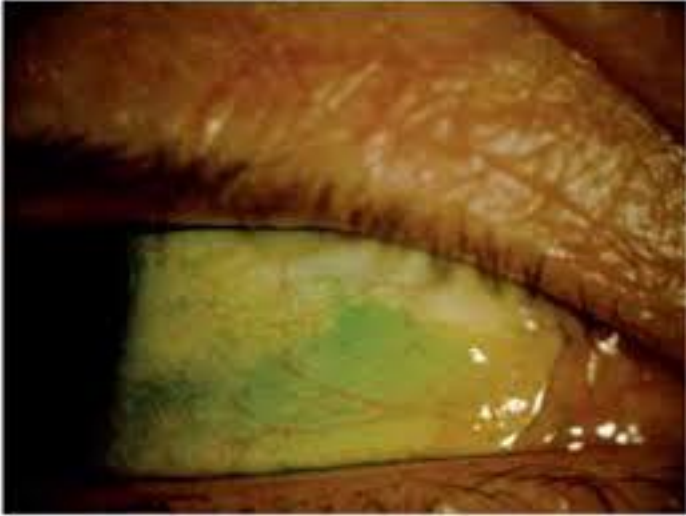


## Anexo 10



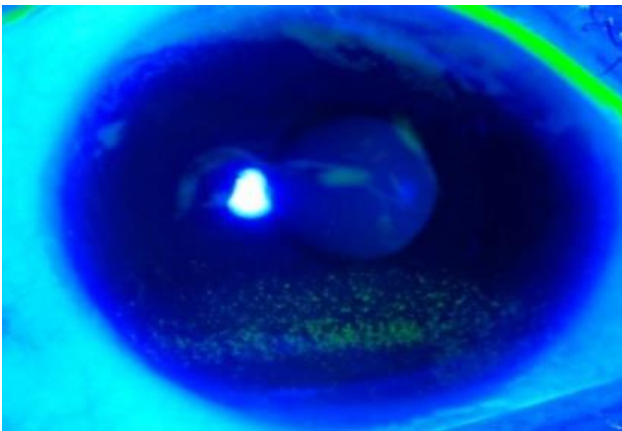
*Tinción Rosa de Bengala*

## Anexo 11



*Tinción Verde de Lisamina*

Anexo 12



*Tinción Fluoresceína*

## Anexo 13

**Test OSDI-Ojo Seco**

El Test OSDI (ocular surface disease index) es un test sencillo creado para establecer una gravedad y clasificación del ojo seco según su sintomatología.

Conteste a las siguientes preguntas marcando la casilla que mejor represente su respuesta:

**¿Ha experimentado alguna de las siguientes alteraciones durante la última semana?**

|                                   | FRECUENCIA            |                       |                       |                        |                       |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
|                                   | En todo momento       | Casi en todo momento  | El 50% del tiempo     | Casi en ningún momento | En ningún momento     |
| Sensibilidad a la luz             | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> |
| Sensación de arenilla en los ojos | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> |
| Dolor de ojos                     | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> |
| Visión borrosa                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> |
| Mala visión                       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> |

**¿Ha tenido problemas en los ojos que le han limitado o impedido realizar alguna de las siguientes acciones durante la última semana?**

|   | FRECUENCIA            |                       |                       |                        |                       |                       |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | En todo momento       | Casi en todo momento  | El 50% del tiempo     | Casi en ningún momento | En ningún momento     | NO SE                 |
| Leer  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Conducir de noche   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Trabajar con un ordenador o utilizar un cajero automático | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Ver la televisión   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

**¿Ha sentido incomodidad en los ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana?**

|                                      | FRECUENCIA            |                       |                       |                        |                       |                       |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                      | En todo momento       | Casi en todo momento  | El 50% del tiempo     | Casi en ningún momento | En ningún momento     | NO SE                 |
| Viento                               | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Lugares con baja humedad (muy secos) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Zonas con aire acondicionado         | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Calcular puntuación OSDI

Puntuación total OSDI\*: