

Caracterización de pacientes con enfermedad de ojo seco en una institución de referencia en la ciudad de Medellín, Colombia

Characterization of patients with dry eye disease from distinguished ophthalmology clinic in Medellín, Colombia

Edwin Correa-Muñoz^{1,2}, Yuliana Llano-Naranjo¹, Johana Arias-Uribe¹, Isabel C. Gómez-Suárez^{1*}, Yenny Llano-Naranjo³ y Jorge H. Donado-Gómez^{4,5}

¹Departamento de Oftalmología, Universidad Pontificia Bolivariana; ²Unidad de ojo seco, Clínica de Oftalmología Sandiego; ³Departamento de Oftalmología, Universidad de Antioquia; ⁴Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana; ⁵Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

Resumen

Introducción: La enfermedad de ojo seco ha sido definida como una entidad multifactorial en la cual se pierde la homeostasis de la película lagrimal. **Objetivo:** Caracterizar a los pacientes con enfermedad de ojo seco atendidos en la unidad de ojo seco de la Clínica de Oftalmología Sandiego. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, de cohorte retrospectiva. Se documentaron pruebas cualitativas, cuantitativas, cuestionario OSDI y tipo de ojo seco de los pacientes que consultaron en el periodo de marzo de 2016 a diciembre de 2017 con diagnóstico confirmado de enfermedad de ojo seco. **Resultados:** En 107 pacientes se confirmó el diagnóstico de ojo seco, 80.4% fueron mujeres. La mediana de edad fue 53 años (38-69). El 64.5% tenía ojo seco evaporativo, 12.2% acuodéficiente y 23.4% mixto. El OSDI fue mayor a 33 en 67 pacientes. La osmolaridad lagrimal y la MMP-9 estuvieron alteradas en 78.5 y 76.6%, respectivamente. **Conclusión:** La realización de pruebas clínicas, laboratorio y cuestionarios de síntomas, permiten realizar el diagnóstico integral de la enfermedad ojo seco según las recomendaciones del DEWS II, apoyando la clasificación del mismo, reconocimiento de factores de riesgo y planteamiento de posibles etiologías que ayudan en el tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad de ojo seco. Factores de riesgos. Etiología. Osmolaridad. Superficie ocular.

Abstract

Background: Dry eye disease has been defined by DEWS II as a multifactorial entity in which tear film homeostasis is altered. **Objective:** To characterize patients with dry eye disease evaluated in the dry eye unit of Clínica de Oftalmología Sandiego. **Materials and methods:** Observational, descriptive, retrospective cohort study. Information was collected from patients who consulted the dry eye unit in the period from March 2016 to December 2017 and who were diagnosed with dry eye disease. The results of qualitative and quantitative tests, as well as the dry eye symptoms questionnaire, were documented. **Results:** In 107 patients' diagnosis of dry eye disease was confirmed, 86 patients (80.4%) were women. The median age was 53 years (38-69). Evaporative dry eye was present in 64.5%, aqueodéficient 12.2% and mixed 23.4%. OSDI questionnaire score was above 33 in 67 patients (62.6%). Tear osmolarity was altered in 78.5%. Matrix metalloproteinase 9 was positive in 76.6%. **Conclusion:** Carrying out clinical and laboratory tests as well as the application of symptom questionnaires are useful in the diagnosis of dry eye. Furthermore, this comprehensive approach helps to classify the clinical subtype and recognize the frequency of associated risk factors.

Key words: Dry eye disease. Risk factors. Etiology. Epidemiology. Severity.

Correspondencia:

*Isabel C. Gómez-Suárez

E-mail: oftalmo.isabelcristina@gmail.com

Fecha de recepción: 06-06-2021

Fecha de aceptación: 10-10-2021

DOI: 10.24875/RSCO.M21000016

Disponible en internet: 28-12-2021

Rev Soc Colomb Oftalmol. 2021;54(2):76-85

www.revistaSCO.com

0120-0453 / © 2021 Sociedad Colombiana de Oftalmología (SOCOFTAL). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El taller internacional sobre ojo seco (DEWS, *Dry Eye Workshop*) II de la *Tear Film and Ocular Surface Society's* (TFOS) definió en el año 2017 la enfermedad de ojo seco (EOS) como «una entidad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos»¹. En cuanto a su etiología, los estudios epidemiológicos demuestran que hay una mayor proporción de mecanismo evaporativo con respecto al déficit acuoso^{2,3}.

Las personas que padecen la enfermedad tienen dos a tres veces más riesgo de sufrir molestias relacionadas con la lectura, trabajo de oficina, uso de computadores y conducir, lo que genera gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y es causa importante de discapacidad funcional y laboral⁴. Los estudios epidemiológicos revelan una prevalencia entre el 5 y el 50%, que varía según la zona geográfica estudiada o grupo etario. Aumenta con la edad y afecta hasta el 30% de la población mayor de 50 años; es más prevalente en el sexo femenino y ocupa hasta el 20% de los motivos de consulta en oftalmología⁵.

En la literatura, los factores predisponentes para la EOS se han catalogado como modificables y no modificables. En los primeros se incluyen los cambios hormonales y las causas iatrogénicas (uso de medicamentos o procedimientos quirúrgicos oculares). En los segundos los más frecuentes son la edad, el sexo femenino, la disfunción de glándulas de meibomio (DGM), la enfermedad de tejido conectivo y el síndrome de Sjögren (SS)⁴. Adicionalmente, determinar el subtipo de ojo seco por medio de la evaluación clínica y aplicación de pruebas diagnósticas arroja un interés para el estudio y manejo de este^{2,6}. No identificar adecuadamente la etiología de la enfermedad llevará a que continúen los daños de la superficie ocular, generando cambios desfavorables en las actividades diarias de las personas que lo padecen, especialmente en los estadios de moderados a graves⁷.

La Sociedad Americana de Catarata y Cirugía refractiva publicó un consenso en el año 2019, en el cual se ha descrito la importancia de la EOS en la planeación de cirugías facorrefractivas o queratorrefractivas, por lo que desarrolló un algoritmo diagnóstico, en el cual se validan los conceptos y herramientas utilizados en este estudio, incluyendo la medición de osmolaridad, metaloproteinasas de matriz 9 (MMP-9), pruebas de tinción

corneal, medición de Schirmer, tiempo de ruptura lagrimal, entre otros, para llevar a cabo un tratamiento antes de la realización del procedimiento quirúrgico⁸.

El presente estudio busca caracterizar a los pacientes con EOS que consultan a la unidad de superficie ocular de la Clínica de Oftalmología Sandiego, clasificarlos según el subtipo clínico, describir la frecuencia de presentación de los diferentes factores de riesgo conocidos y describir los hallazgos de las pruebas de ojo seco recomendadas por el DEWS II.

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo, de cohorte retrospectiva. Se recogió la información de los pacientes que consultaron a la unidad de superficie ocular de la Clínica de Oftalmología Sandiego en la ciudad de Medellín, Colombia, entre marzo de 2016 y diciembre de 2017. Los criterios de inclusión fueron ser mayor de 18 años y tener diagnóstico de EOS. Se excluyeron del análisis todos los pacientes que no contaran con la información completa de todos los estudios clínicos o paraclínicos.

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, uso de lentes de contacto, uso de cigarrillo, exposición a ambiente seco, uso de dispositivos electrónicos, uso de medicamentos tópicos, consumo de medicamentos sistémicos, historia de cirugía ocular, cuestionario de síntomas de ojo seco: *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), prueba de Schirmer, tiempo de ruptura de película lagrimal (TF-BUT), puntaje de Oxford, meniscometría lagrimal, osmolaridad lagrimal, medición de MMP-9, presencia de DGM, enfermedad sistémica asociada, enfermedad ocular asociada y subtipo de ojo seco. Se estableció además un listado de las posibles etiologías de ojo seco para cada paciente según sus antecedentes.

Todas las pruebas y examen físico oftalmológico en consultorio fueron realizados por el mismo examinador y autor principal (E.C.M). El cuestionario OSDI se realizó al inicio de la consulta con preguntas dirigidas por el examinador.

Pruebas clínicas en consultorio

La prueba de Schirmer siempre se realizó antes de la aplicación de cualquier colirio o tinción. Sin previa aplicación de anestesia, colocando la tirilla de papel de filtro milimetrado Tear Touch® (Madhu Instruments, New Delhi) sobre el margen del párpado inferior de cada ojo, en la unión de los 2/3 internos y el 1/3 externo

del margen palpebral, pasados 5 minutos se tomó la medida en milímetros (mm) de impregnación de la lágrima sobre el papel. Se utilizó la siguiente escala para clasificarlo: ≤ 2 , ≤ 5 , < 10 y ≥ 10 mm⁹.

El menisco lagrimal fue medido utilizando los tubos de Strip Meniscometry SM Tube[®] (Echo Electricity, Tokio). El tubo se ubicó en el menisco lagrimal del párpado inferior durante 5 segundos sin tocar la superficie ocular. Una lectura por debajo de 4 mm fue considerada como anormal¹⁰.

La cuantificación del TF-BUT se realizó instilando fluoresceína por tirilla Fluoro Touch[®] (Madhu Instruments, New Delhi) en la película lagrimal con previa aplicación de solución salina isotónica, evitando el contacto con la superficie corneal. Se solicitó al paciente un primer parpadeo y se observó la película lagrimal bajo luz azul cobalto de lámpara de hendidura. Se utilizó la siguiente escala de graduación: ≤ 2 , ≤ 5 , < 10 y ≥ 10 s⁹.

La tinción de la película lagrimal se realizó con verde de lisamina en tirillas Green Glo[®] (HUB Pharmaceuticals, Plymouth, MI) previa instilación de estas con solución salina isotónica, se clasificó la tinción de la superficie ocular en grado 0 a grado IV según la graduación Oxford.

En el examen bajo lámpara de hendidura se describió la presencia o no de DGM según los siguientes parámetros:

- Calidad de la expresión de glándulas de meibomio (grado 0: secreción normal o tipo aceite de oliva, grado 1: secreción turbia, grado 2: secreción turbia con *detritus*, grado 3: secreción pastosa).
- Obstrucción de glándulas de meibomio (sí o no).
- Teleangiectasias en el borde del párpado (sí o no).

En los casos en que se encontraron cilindros en la base de las pestañas se realizó prueba para detección de *Demodex* en laboratorio externo.

Pruebas de laboratorio (pruebas objetivas)

La osmolaridad lagrimal y la MMP-9 se midieron un día diferente a la consulta con previa suspensión de todo tipo de medicamentos tópicos desde la noche antes, además fueron realizadas por la misma persona entrenada en la aplicación de estas pruebas.

Para cuantificar la osmolaridad lagrimal se empleó la prueba de osmolaridad TearLab[®] (TearLab Corp., San Diego, CA). Se tuvo en cuenta la siguiente escala de graduación: leve (308-315 mOsm/l), moderado (316-335 mOsm/l) y grave (≥ 336 mOsm/l). Una diferencia en la osmolaridad lagrimal ≥ 8 mOsm/l entre un ojo y otro también fue considerado como un resultado alterado¹¹.

Para determinar la presencia de MMP-9 en la película lagrimal se utilizó la prueba de InflammDry[®] (Quidel Corp., San Diego, CA). Se realizó en ambos ojos, el resultado se definió de forma cualitativa como positivo o negativo, y se definió un paciente como positivo si al menos uno de los dos ojos era reactivo¹².

Criterios de diagnóstico de ojo seco

Se consideró el diagnóstico de EOS según las guías DEWS II cuando se cumplieron los siguientes criterios¹³:

- 1) Presencia de sintomatología de ojo seco: se utilizó el cuestionario OSDI. Se consideró una puntuación ≥ 13 como anormal.
- 2) Signos:
 - Prueba de Schirmer < 10 mm durante 5 minutos sin anestesia.
 - Meniscometría lagrimal < 4 mm.
 - TF-BUT < 10 s.
 - Cualquier grado de tinción de la superficie ocular según sistema de graduación Oxford.
- 3) Pruebas objetivas de la superficie ocular:
 - Osmolaridad lagrimal ≥ 308 mOsm/l en cualquiera de los ojos evaluados o una diferencia ≥ 8 mOsm/l inter ojo.
 - MMP-9 positiva.

Se definió como diagnóstico de EOS a todo paciente con al menos una prueba objetiva positiva con signos clínicos y/o síntomas (OSDI ≥ 13).

Clasificación del subtipo de ojo seco

Los pacientes fueron clasificados en subtipo de ojo seco evaporativo (OSE), ojo seco acuodeficiente (OSAD) y ojo seco mixto (OSM), de acuerdo con las recomendaciones del DEWS II¹.

La disfunción de las glándulas de meibomio fue evaluada como: escasa expresividad, bloqueo u obstrucción y se consideró definitiva para clasificación del subtipo de OSE. Pacientes con prueba de Schirmer < 10 mm o meniscometría < 4 mm fueron considerados con OSAD. Quienes presentaron DGM y prueba de Schirmer o meniscometría anormales fueron considerados como subtipo mixto^{3,6,9}. Para el diagnóstico y clasificación se consideraron los datos del peor ojo de cada paciente.

Instrumento de recolección y plan de análisis

Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Microsoft Excel Office 365[®] (Microsoft

Corp., Redmond, WA) con las variables mencionadas. El análisis de la información se realizó con base en los objetivos propuestos. Las variables cualitativas se expresan por medio de frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico (P25-P75). Se utilizó el paquete estadístico SPSS 21.0 (IBM, Armonk, NY). Todos los investigadores participaron en la producción y aprobación del documento final.

Consideraciones éticas

El presente estudio se adhiere a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética e investigaciones de la Universidad Pontificia Bolivariana y la Clínica de Oftalmología Sandiego.

Resultados

En el periodo establecido se evaluó a un total de 117 pacientes, al aplicar los criterios diagnósticos de EOS según el DEWS II se obtuvo una muestra final 107 pacientes con diagnóstico de EOS. Del total de pacientes con EOS, el 80.4% (86/107) de los pacientes fueron mujeres. La mediana de edad fue de 53 años (39-69). Según el subtipo de ojo seco, la muestra obtenida de pacientes se distribuyó así: el 64.5% tenía OSE, el 12.1% OSAD y el 23.4% OSM.

Los factores etiológicos más frecuentemente asociados a EOS fueron: DGM, la cual estuvo presente en el 87.8%, seguida de las causas iatrogénicas como el uso de medicamentos tópicos que se encontró en el 28%, siendo los medicamentos antiglaucomatosos y los vasoconstrictores los más frecuentes. En el 27% de los casos se identificó a los medicamentos sistémicos como los causantes de ojo seco, siendo la isotetrinoína y los antidepresivos los más comunes. En el 41% de los casos el antecedente de cirugía ocular se presentó como factor contribuyente de ojo seco; los procedimientos oculares más comunes fueron: blefaroplastia sola 35%, queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK, *laser assisted in situ keratomileusis*) 30%, blefaroplastia + LASIK 15%, facoemulsificación 10% y queratoplastia penetrante 10%. En la [tabla 1](#) se detallan los principales factores etiológicos para EOS encontrados en el total de la muestra. Con respecto a los factores de riesgo ambientales, se encontró que la exposición a ambiente seco estuvo presente en el 68.2% y a dispositivos electrónicos en el 59.8% de los pacientes.

En la mayoría de los pacientes con OSE se encontró etiología multifactorial, la DGM se utilizó como factor definitorio de OSE, por lo cual estaba presente en la

totalidad de los pacientes, pero en el 29% de los casos se identificó como único factor causante. Las causas iatrogénicas se presentaron con frecuencia (medicamentos tópicos 30.4%, sistémicos 21.7% y 42% cirugía ocular), el 13% tenía asociado blefaritis por *Demodex* y el 11.6% rosácea. En el subtipo de OSAD, el factor etiológico más común que se encontró fue el diagnóstico de SS (primario o secundario), el cual se halló en un 85% (11/13) de los pacientes, los dos pacientes restantes con OSAD tenían asociado queratitis filamentososa y usaban medicamentos antidepresivos y antipsicóticos como quetiapina y sertralina. Entre los pacientes con OSM también se determinó la DGM como definitoria, por lo que está presente en el 100% de los casos, pero en ningún caso fue el único factor causante, el SS se presentó en el 44% y cirugía ocular previa en el 44%.

El cuestionario OSDI arrojó una mediana de 38 (25-52). El 92% de los pacientes tuvo una puntuación ≥ 13 , con el 62.6% con OSDI mayor a 33 (severo). En los tres subtipos de ojo seco la mayor proporción de pacientes se ubicó en el rango de OSDI de 33-100. La [tabla 2](#) reúne los valores de las pruebas realizadas, ordenados por categorías y subgrupos.

Pruebas clínicas en consultorio

El valor promedio de la prueba de Schirmer fue 13 ± 5.2 mm. Se encontró un valor menor a 10 mm en el 28.9%, la etiología de base más común en estos pacientes fue SS primario o secundario, el cual se presentó en un 64.5% de los casos de Schirmer alterado.

La meniscometría lagrimal en promedio fue de 3.5 ± 0.8 mm. El 92.4% de OSAD y el 92% de OSM presentó meniscometría < 4 mm. En pacientes con OSE el 13% presentó meniscometría < 4 mm, el 71% igual a 4 mm y el 16% igual a 5 mm. El TF-BUT en promedio arrojó un valor de 7.2 ± 1.3 s, para el subtipo OSE fue de 7.3 ± 1.3 s, en el subtipo de OSAD el promedio fue de 6.8 ± 1.2 s y en el subtipo OSM de 7.0 ± 1.5 s; no hubo ningún paciente con TF-BUT ≤ 2 s.

La escala de tinción de la superficie ocular Oxford estuvo distribuida en los 107 pacientes de la siguiente manera: grado 0 16.8%, grado I 65.4%, grado II 12.1% y grado III 7.4%, no hubo pacientes con tinción grado IV. En el grupo de pacientes con escala de Oxford grado I el 57.1% presentó puntaje OSDI > 33 . En la [tabla 3](#) se muestra en detalle la relación de la escala de tinción de la superficie ocular Oxford con el puntaje de síntomas OSDI.

La blefaritis por *Demodex* estuvo presente en el 13% de los pacientes con ojo seco, y la rosácea ocular en el 7.5%, en todos los casos estos dos factores fueron

Tabla 1. Factores etiológicos más frecuentes que estuvieron asociados al desarrollo de ojo seco

	Enfermedad de ojo seco (n = 107)	OSE (n = 69)	OSAD (n = 13)	OSM (n = 25)
Disfunción de glándulas de meibomio	94 (87.8%)	69 (100%)	-	25 (100%)
Cirugía ocular previa	44 (41%)	29 (42%)	4 (30.8%)	11 (44%)
Medicamentos tópicos	30 (28%)	21 (30.4%)	2 (15.4%)	7 (28%)
Medicamentos sistémicos	29 (27%)	15 (21.7%)	5 (38.4%)	9 (36%)
Síndrome de Sjögren	22 (20.5%)	-	11 (86.6%)	11 (44%)
Blefaritis por <i>Demodex</i>	9 (8.4%)	9 (13%)	-	-
Rosácea	8 (7.5%)	8 (11.6%)	-	-
Uso de lentes de contacto	8 (7.5%)	7 (10%)	-	1 (4%)
Uso de dispositivo CPAP	2 (1.8%)	2 (1.9%)	-	-
Sarcoidosis	1 (0.9%)	-	-	1 (4%)

OSE: ojo seco evaporativo; OSAD: ojo seco acuodéficiente; OSM: ojo seco mixto; CPAP: presión positiva en la vía aérea.

causantes de OSE; todos los casos de rosácea presentaron blefaritis por *Demodex*.

Pruebas clínicas cualitativas

La osmolaridad lagrimal promedio fue de 310 ± 17 mOsm/l. El 78.5% de los pacientes arrojaron un valor anormal (mayor o igual a 308 mOsm/l o una diferencia interojo > 8 mOsm/l). En un 17.8% se reportaron rangos de osmolaridad entre 308 y 315 mOsm/l, en un 33.6% entre 316 y 335 mOsm/l y en un 14% mayor o igual a 336 mOsm/l; en 14 casos (13%) la anomalía en la osmolaridad lagrimal se presentó solo por diferencia interojo de 8 mOsm/l o más. La [tabla 4](#) muestra en detalle los diferentes rangos de osmolaridad lagrimal y su relación con el cuestionario OSDI.

La prueba MMP-9 fue positiva en el 76.6% de los pacientes con EOS. La frecuencia de MMP-9 positiva por subtipos de ojo seco fue: 77% de OSAD, 80% de OSE y 68% de OSM. Todos los pacientes con Schirmer ≤ 5 mm tuvieron prueba de MMP-9 positiva.

Discusión

Esta investigación clasificó un grupo de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EOS, utilizando las recomendaciones del DEWS II con el objetivo de realizar una aproximación sobre la caracterización clínica y paraclínica de esta entidad, así como de los factores de riesgo y principales etiologías.

Las mujeres presentaron una mayor frecuencia de EOS, con una relación 3:1, lo que coincide con los datos reportados mundialmente, en los cuales se identifica sistemáticamente a este sexo como uno de los factores de riesgo consistente que predispone a la enfermedad. Li et al.¹⁴ desarrollaron un estudio descriptivo donde caracterizaron la EOS en 6,657 pacientes durante 20 años, confirmaron el diagnóstico en 635 pacientes (9.54%), la incidencia de la enfermedad fue significativamente mayor en el sexo femenino comparado al masculino con una relación 2:1.

En el mismo estudio de Li et al.¹⁴ se evidenció una relación positiva entre el número de casos y la edad, la más alta se presentó entre el grupo etario de 50 a 60 años (29%), comparado con los grupos entre 20 a 30 años y 31 a 40 años (10.5 y 13.0% respectivamente). Farrand et al.¹⁵ reportaron resultados similares al describir una prevalencia de EOS del 22.0% en 1,135 pacientes (18.4 vs. 27.3% en grupos de 25 a 34 años y 55 a 64 años, respectivamente). Así mismo, el metaanálisis del DEWS II demuestra que la prevalencia de EOS aumenta linealmente con la edad, con un incremento gradual después de los 50 años y con cambios modestos para grupos de edad más jóvenes⁴.

Según el comportamiento y la distribución de la enfermedad por subtipo de ojo seco, la mayoría de los pacientes tuvieron un diagnóstico de OSE (64.4%), seguido del subtipo mixto (23.3%), y el menos frecuente fue el subtipo OSAD (12.45%). Estos datos son similares a los publicados por Rao et al.¹⁶, en los cuales describen al OSE y mixto como los dos subtipos más

Tabla 2. Valores de las pruebas de ojo seco por categorías y subgrupos

	Categoría	Enfermedad de ojo seco (n = 107)	OSE (n = 69)	OSAD (n = 13)	OSM (n = 25)
OSDI	0-12: normal	8 (7.5%)	4 (5.8%)	2 (15.4%)	2 (8%)
	13-22: leve	12 (11.2%)	7 (10.1%)	1 (7.7%)	4 (16%)
	23-32: moderado	20 (18.7%)	13 (18.8%)	2 (15.4%)	5 (20%)
	33-100: severo	67 (62.6%)	45 (65.2%)	8 (61.5%)	14 (56%)
Schirmer	≥ 10 mm	76 (71%)	69 (100%)	1 (7.7%)	6 (24%)
	< 10 mm	20 (18.7%)	-	5 (38.5%)	15 (60%)
	≤ 5 mm	10 (9.3%)	-	6 (46.2%)	4 (16%)
	≤ 2 mm	1 (0.9%)	-	1 (7.7%)	-
Meniscometría	1 mm	1 (0.9%)	-	1 (7.7%)	-
	2 mm	14 (13.1%)	-	6 (46.2%)	8 (32)
	3 mm	29 (27.1%)	9 (13%)	5 (38.5%)	15 (60%)
	4 mm	52 (48.6%)	49 (71%)	1 (7.7%)	2 (8%)
	5 mm	11 (10.3%)	11 (16%)	-	-
TF-BUT	≥ 10 s	1 (0.9%)	1 (1.4%)	-	-
	< 10 s	87 (81.3%)	59 (85.5%)	9 (69.2%)	19 (76%)
	≤ 5 s	19 (17.8%)	9 (13%)	4 (30.8%)	6 (24%)
	≤ 2 s	-	-	-	-
Tinción de superficie ocular Oxford	0	18 (16.8%)	17 (24.6%)	-	1 (4%)
	I	68 (63.6%)	46 (66.7%)	5 (38.5%)	17 (68%)
	II	13 (12.1%)	5 (7.2%)	3 (23.1%)	5 (20%)
	III	8 (7.5%)	1 (1.4%)	5 (38.5%)	2 (8%)
	IV	-	-	-	-
Osmolaridad lagrimal	Normal	23 (21.5%)	18 (26.1%)	3 (23.1%)	2 (8%)
	Leve (308-315 mOsm/l)	19 (17.8%)	16 (23.2%)	2 (15.4%)	1 (4%)
	Moderado (316-335 mOsm/l)	36 (33.6%)	21 (30.4%)	3 (23.1%)	12 (48%)
	Grave (≥ 336 mOsm/l)	15 (14%)	4 (5.8%)	4 (30.8%)	7 (28%)
	Diferencia interojo ≥ 8 mOsm/l	14 (13.1%)	10 (14.5%)	1 (7.7%)	3 (12%)
MMP-9 positiva	Positiva	82 (76.6%)	55 (79.7%)	10 (76.9%)	17 (68%)

OSE: ojo seco evaporativo; OSAD: ojo seco acuodeficiente; OSM: ojo seco mixto; OSDI: *Ocular Surface Disease Index*; TF-BUT: *tear film break-up time*, tiempo de ruptura de película lagrimal; MMP-9: metaloproteína de matriz 9.

comunes, con una frecuencia del 35.5 y 39.9% respectivamente, y al OSAD el menos frecuente, con una prevalencia del 20.6% en una población de 21,290 pacientes con diagnóstico de ojo seco.

Del grupo de pacientes con OSE se identificó DGM como única etiología causante en el 29% de los casos, siendo la causa más común en todos los casos de ojo seco. Esto coincide con lo descrito en la literatura,

donde se ha reconocido de manera constante a la DGM como la principal causa de OSE¹⁷. El tipo más frecuente de OSE es debido a DGM de tipo obstructiva¹⁸⁻²⁰, lo cual se correlaciona con los hallazgos del presente estudio en el cual el 95.6% de pacientes con OSE tuvieron obstrucción de las glándulas de meibomio. Una vez que se produce la obstrucción de la secreción glandular, la calidad y cantidad de meibomio

Tabla 3. Relación entre la tinción de superficie ocular Oxford y puntaje de síntomas OSDI

Cuestionario OSDI	Tinción superficie ocular Oxford				Total
	Grado 0, n (%)	Grado I, n (%)	Grado II, n (%)	Grado III, n (%)	
0-12: normal	-	8 (7.5%)	-	-	8 (7.5%)
13-22: leve	1 (0.9%)	9 (8.4%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	12 (11.2%)
23-32: moderado	4 (3.7%)	11 (10.3%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	20 (18.7%)
33-100: severo	13 (12.1%)	40 (37.4%)	9 (8.4%)	5 (4.7%)	67 (62.6%)
Total	18 (16.8%)	68 (63.6%)	13 (12.1%)	8 (7.5%)	107 (100%)

OSDI: *Ocular Surface Disease Index*.**Tabla 4.** Relación entre el OSDI y la osmolaridad lagrimal

Cuestionario OSDI	Osmolaridad lagrimal					Total
	Normal, n (%)	Leve (308-315 mOsm/l), n (%)	Grave (≥ 336 mOsm/l), n (%)	Moderado (316-335 mOsm/l), n (%)	Diferencia interejo (≥ 8 mOsm/l), n (%)	
0-12: normal	2 (1.9%)	3 (2.8%)	-	-	3 (2.8%)	8 (7.5%)
13-22: leve	1 (0.9%)	1 (5.3%)	5 (4.7%)	1 (0.9%)	-	8 (7.5%)
23-32: moderado	6 (5.6%)	5 (4.7%)	7 (6.5%)	2 (1.9%)	4 (3.7%)	24 (22.4%)
33-100: severo	14 (13.1%)	10 (9.3%)	24 (22.4%)	12 (11.2%)	7 (6.5%)	67 (62.6%)
Total	23 (21.5%)	19 (17.8%)	36 (33.6%)	15 (14%)	14 (13.1%)	107 (100%)

OSDI: *Ocular Surface Disease Index*.

se altera, generando un impacto negativo en la superficie ocular. Se ha observado una mayor evaporación e hiperosmolaridad de la lágrima, mayor tinción corneal y síntomas irritativos debido a la inflamación de la superficie ocular y de los párpados, así como un deterioro de la calidad visual²¹.

El OSAD puede dividirse en Sjögren y no Sjögren, en el presente estudio la mayoría de los pacientes con OSAD presentaron SS (6 de tipo primario y 5 secundario), en la literatura se describe el SS como una de las etiologías más importantes causantes de OSAD⁴.

A pesar de que en el SS ocurre una infiltración de las células acinares de la glándula lagrimal, también se ha descrito asociación a DGM²², varias investigaciones demuestran que pacientes con SS y OSAD pueden desarrollar OSE compatible con un estado mixto, lo que coincide con lo hallado en el presente estudio, al encontrarse que seis pacientes con esta enfermedad padecían de OSE por DGM, lo que podría estar relacionado con estados más graves y sintomáticos de la enfermedad²³⁻²⁵. Una hipótesis para que los pacientes con SS

desarrollen DGM más severa que aquellos con OSAD no Sjögren²⁶ o incluso otras etiologías de ojo seco es que hay una afección autoinmune de las glándulas de meibomio propia de esta entidad, pero aún sin demostrar; también se ha postulado la teoría de un déficit de andrógenos en SS que precipita la DGM³.

Aproximadamente el 63% de los pacientes con sarcoidosis tiene compromiso de la glándula lagrimal, con inflamación de esta; presentan un patrón inflamatorio distinto al del SS. En el presente estudio hubo un caso de sarcoidosis con EOS de tipo mixto, lo cual indica la asociación de DGM en ojo seco debido a sarcoidosis y no solo un patrón acuodeficiente²⁷⁻²⁹.

Con respecto a los factores de riesgo ambientales, considerados por el DEWS II como factores de riesgo consistentes para el desarrollo de EOS, se encontró que la exposición a dispositivos electrónicos estuvo presente en el 59.8% de los pacientes y la exposición a ambiente seco en el 68.2%. Estos datos concuerdan con los mostrados en el estudio de Li et al.¹⁴, donde se demuestra que el uso de pantallas de computador estuvo presente

en el 56.2% de los pacientes con diagnóstico de ojo seco y la condición de ambiente seco contribuyó a la enfermedad en más de la mitad de los diagnósticos.

En cuanto al consumo de medicamentos sistémicos reportados, se encontró que los antidepresivos, antihipertensivos y el uso de isotetrinoína fueron los más comunes. La isotetrinoína es ampliamente reconocida por su predisposición al daño y atrofia irreversible de las glándulas de meibomio³⁰. En el presente estudio, en todos los pacientes con ingesta de isotetrinoína se evidenció una baja secreción de las glándulas de meibomio. Estos hallazgos resaltan la importancia de evaluar la expresión de las glándulas de meibomio en pacientes que consumen este medicamento y así identificar precozmente una alteración en la calidad y/o cantidad de la expresión de las glándulas meibomio previniendo su daño³⁰.

Para los medicamentos tópicos, es conocido que estos no solo tienen un papel importante por la molécula administrada, sino también por sus excipientes y conservantes³¹. En este estudio los más comunes fueron los antiglaucomatosos y vasoconstrictores; se describe que los conservantes y los agentes activos en la mayoría de los medicamentos tópicos están implicados en el aumento de los síntomas y molestias de la superficie ocular³². Fechtner et al.³³ seleccionaron 630 pacientes con glaucoma y analizaron el uso de medicamentos hipotensores tópicos con el OSDI, demostrando que su severidad aumentó significativamente con el número de medicamentos tópicos antiglaucomatosos empleados con puntuaciones de OSDI grave en los pacientes que usaban múltiples medicamentos antiglaucomatosos. En cuanto a los medicamentos vasoconstrictores, Göbbels et al.³⁴ reportaron una disminución significativa del volumen y el flujo de la película lagrimal en un 52 y 31% respectivamente. Por lo tanto, los vasoconstrictores tópicos (oximetazolina 0.026% en su mayoría) pueden ser responsables de estados graves de ojo seco iatrogénico, y se debe recomendar su restricción. En general, son descritos múltiples mecanismos por los cuales los medicamentos tópicos causan o aumentan la EOS, algunos reconocidos son por alergia, toxicidad o efecto inmunoinflamatorio de la superficie ocular³¹.

Entre los procedimientos oftalmológicos descritos que pueden generar riesgo de EOS, los más frecuentes que se describen en la literatura son: la cirugía refractiva, especialmente LASIK, la facoemulsificación, la blefaroplastia, la corrección de ptosis, la resección de lesión tumoral palpebral o su reconstrucción³¹. La blefaroplastia (superior y/o inferior) y la LASIK fueron los dos procedimientos oculares más

frecuentes encontrados en el presente estudio. Prischmann et al.³⁵ analizaron 892 pacientes que habían sido sometidos a una blefaroplastia reportando una frecuencia del 26.5% de sintomatología de ojo seco, esto fue significativamente mayor en pacientes que se habían sometido a una blefaroplastia superior e inferior concurrente y en los que se realizó una técnica que incluyera piel-músculo. En el presente estudio, el 15% de los pacientes reportó antecedente de blefaroplastia, de los cuales el 60% (9/15) tenía diagnóstico de OSE. El antecedente de cirugía LASIK fue el segundo procedimiento ocular que se asoció al diagnóstico de EOS en el 30% de los procedimientos. Se describe en la literatura que hasta el 60% de los pacientes sometidos a LASIK puede desarrollar ojo seco en el postoperatorio temprano, especialmente en los primeros tres meses³⁶. Debido a esto, es importante reconocer los factores que predisponen al desarrollo de ojo seco o a su empeoramiento, como son pacientes que sufran de EOS preoperatorio, tener un valor de Schirmer preoperatorio < 10 mm (con un riesgo relativo 1.58 veces mayor de desarrollar síntomas de ojo seco post-LASIK), usuarios de lentes de contacto por un tiempo prolongado, alergia ocular o sufrir de alguna enfermedad del colágeno³⁶.

Con respecto a la facoemulsificación, algunos estudios han demostrado que esta cirugía puede empeorar la sintomatología de ojo seco en los primeros dos meses postoperatorio tanto en pacientes con EOS preexistente como inducir síntomas en pacientes sin enfermedad preestablecida, por lo que se recomienda la evaluación de este trastorno en el preoperatorio y postoperatorio en la extracción de catarata para prevenir una disminución en la calidad visual^{37,38}. Otro estudio documentó un aumento en la osmolaridad lagrimal en el postoperatorio temprano de facoemulsificación al compararlo con el preoperatorio³⁹. En el presente estudio, la facoemulsificación fue el tercer procedimiento ocular que se encontró que tuvo relación con el diagnóstico de EOS en el 10% de los pacientes.

Al comparar el puntaje OSDI con la tinción ocular según la escala de Oxford se encontró que el 79% de los pacientes con OSDI severo tuvo tinción corneal grado 0 y I, evidenciando una discordancia entre signos y síntomas. Vehof et al.⁴⁰ describieron algunos factores importantes y determinantes para que no exista una relación fuerte entre signos y síntomas en EOS, las condiciones para tener más síntomas que signos se asocian a depresión, uso de antihistamínicos, uso de antidepresivos y osteoartritis; por otro lado,

los pacientes con SS primario presentan más signos que síntomas.

La osmolaridad lagrimal fue anormal en el 78.5% de los pacientes. Se describe en la literatura que un valor mayor o igual a 308 mOsm/l se relaciona favorablemente con el diagnóstico de ojo seco, así mismo, su aumento refleja mejor la gravedad de la enfermedad^{41,42}. Brissette et al. analizaron una cohorte prospectiva de 100 pacientes a quienes les realizaron test de osmolaridad lagrimal con TearLab, estudiaron los pacientes con valor de osmolaridad normal y su relación con el diagnóstico de ojo seco, encontrando que solo el 11% de los pacientes con osmolaridad lagrimal normal tiene diagnóstico de ojo seco, y en la mayoría de los casos una osmolaridad lagrimal normal se relacionó con síntomas de superficie ocular atribuibles a otras causas diferentes a ojo seco, entre ellas conjuntivitis alérgica y blefaritis⁴³. Lo anterior se relaciona con los resultados de este estudio, debido que solo el 21.5% de los pacientes con ojo seco tuvo osmolaridad lagrimal normal.

La prueba de Inflammadry fue positiva en el 76% de la muestra. Esta fue proporcionalmente similar en los tres subtipos de ojo seco (OSE: 80.7%, OSAD: 72.2% y OSM: 68%), por lo que puede ser un buen indicador de la enfermedad, no así para discriminar su etiología. Esta prueba establece los niveles de MMP-9 superiores a 40 ng/ml, la cual se aumenta en respuesta al proceso inflamatorio y aumento de la osmolaridad. Se ha demostrado que pacientes con ojo seco moderado a grave tienen niveles más elevados de MMP-9⁴⁴.

La prueba de Schirmer con valor de corte de 10 mm tiene un sensibilidad del 83% si se compara con el test de Schirmer de 5 mm, cuya sensibilidad disminuye al 25%⁴⁵. Una tendencia clara en este estudio respecto al Schirmer es que los pacientes con OSE presentaron un Schirmer mayor o igual a 15 mm en el 61%, lo cual concuerda con la hipótesis desarrollada por Arita et al., quienes sugieren un aumento en la producción lagrimal refleja en los pacientes con DGM⁴⁶. Además, en el grupo de OSM el 64% tuvo Schirmer entre 6 y 9 segundos, y considerando el componente de DGM, no expresan valores de Schirmer tan bajos como los pacientes con OSAD, con el 54% de los pacientes con valores de Schirmer \leq 5 mm.

El 99% de todos los pacientes con ojo seco tuvo BUT alterado ($<$ 10 s), siendo este el signo con mayor presentación en todos los subgrupos, una cifra mayor a la reportada por Millán et al.⁴⁷ en una cohorte española donde también el BUT fue el signo más frecuente, pero

en el 47.9%, y lo asociaron a mayor proporción de pacientes con DGM. El BUT se comportó como un factor predictivo de EOS, sin embargo, en los tres subgrupos la mayor proporción se concentró en el valor de 6 a 9 segundos, sin una tendencia hacia valores de BUT más bajos en un grupo respecto a otro; aunque el BUT alterado ha sido asociado a DGM, en el grupo de OSE el valor de BUT no presentó valores menores de 5 s.

Se encontraron algunas limitaciones inherentes en el presente estudio al ser un estudio retrospectivo, no fue posible realizar una estandarización de las pruebas diagnósticas aplicadas. Sin embargo, se pudieron extraer todas las variables en todos los informes y el personal que realizó las pruebas está altamente capacitado en estas y el examinador clínico siempre fue el mismo (E.C.M).

Conclusiones

El subtipo fisiopatológico de ojo seco con mayor prevalencia en el presente estudio es el OSE, encontrado en aproximadamente el 64.5% de los pacientes, seguido por el tipo mixto. El factor etiológico más frecuentemente asociado fue la DGM, en segundo lugar las etiologías iatrogénicas, dadas principalmente por los medicamentos de uso tópico (antiglaucomatosos y vasoconstrictores) y seguido por el antecedente de cirugía ocular. Los factores de riesgo ambientales se presentaron en la mayoría de los pacientes, siendo más frecuente la exposición a ambiente seco. Los cuestionarios de síntomas y las pruebas clínicas y de laboratorio permiten realizar una clasificación fisiopatológica de la EOS.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-83.
- Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea.* 2012;31(5):472-8.
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438-510.
- Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334-65.
- Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, et al. TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf.* 2017;15(3):269-75.
- Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, et al. Rethinking dry eye disease: A perspective on clinical implications. *Ocul Surf.* 2014;12(2, Suppl):S1-31.
- Bakkar MM, Shihadeh WA, Haddad MF, Khader YS. Epidemiology of symptoms of dry eye disease (DED) in Jordan: A cross-sectional non-clinical population-based study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2016;39(3):197-202.
- Starr CE, Gupta PK, Farid M, Beckman KA, Chan CC, Yeu E, et al. An algorithm for the preoperative diagnosis and treatment of ocular surface disorders. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(5):669-84.
- Yazdani M, Chen X, Tashbayev B, Utheim ØA, Ræder S, Lagali N, et al. Tear production levels and dry eye disease severity in a large Norwegian cohort. *Curr Eye Res.* 2018;43(12):1465-70.
- Ibrahim OM, Dogru M, Ward SK, Matsumoto Y, Wakamatsu TH, Ishida K, et al. The efficacy, sensitivity, and specificity of strip meniscometry in conjunction with tear function tests in the assessment of tear meniscus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2194-8.
- Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the TearLab Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010;33(2):61-7.
- Dohlman TH, Lai EC, Ciralsky JB. Dry eye disease after refractive surgery. *Int Ophthalmol Clin.* 2016;56(2):101-10.
- Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djallilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539-74.
- Li J, Zheng K, Deng Z, Zheng J, Ma H, Sun L, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease among a hospital-based population in southeast China. *Eye Contact Lens.* 2015;41(1):44-50.
- Farrand KF, Fridman M, Stillman IO, Schaumberg DA. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the United States among adults aged 18 years and older. *Am J Ophthalmol.* 2017;182:90-8.
- Rao Donthineni P, Kammari P, Shanbhag SS, Singh V, Das AV, Basu S. Incidence, demographics, types and risk factors of dry eye disease in India: Electronic medical records driven big data analytics report I. *Ocul Surf.* 2019;17(2):250-6.
- Mathers WD, Lane JA. Meibomian gland lipids, evaporation, and tear film stability. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:349-60.
- Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf.* 2003;1(3):107-26.
- Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf.* 2004;2(2):149-65.
- Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):347-60.
- Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian gland disease: the role of gland dysfunction in dry eye disease. *Ophthalmology.* 2017;124(11 Suppl):S20-6.
- Menzies KL, Srinivasan S, Prokopic CL, Jones L. Infrared imaging of meibomian glands and evaluation of the lipid layer in Sjögren's syndrome patients and nondry eye controls. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):836-41.
- Goto E, Matsumoto Y, Kamoi M, Endo K, Ishida R, Dogru M, et al. Tear evaporation rates in Sjögren syndrome and non-Sjögren dry eye patients. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):81-5.
- Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology.* 1998;105(8):1485-8.
- Epitropoulos AT, Goslin K, Bedi R, Blackie CA. Meibomian gland dysfunction patients with novel Sjögren's syndrome biomarkers benefit significantly from a single vectored thermal pulsation procedure: a retrospective analysis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2017;11:701-6.
- Bron AJ, Yokoi N, Gafney E, Tiffany JM. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. *Ocul Surf.* 2009;7(2):78-92.
- Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015;36(4):669-83.
- Jones BR, Stevenson CJ. Keratoconjunctivitis sicca due to sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1957;41(3):153-60.
- Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. *J Rheumatol.* 1989;16(12):1548-51.
- Moy A, McNamara NA, Lin MC. Effects of isotretinoin on meibomian glands. *Optom Vis Sci.* 2015;92(9):925-30.
- Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):511-38.
- Asiedu K, Abu SL. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review. *J Curr Ophthalmol.* 2019;31(1):8-15.
- Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Ja sek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea.* 2010;29(6):618-21.
- Göbbels MJ, Achten C, Spitznas M. Effect of topically applied oxymetazoline on tear volume and tear flow in humans. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1991;29(2):147-9.
- Prischmann J, Sufyan A, Ting JY, Ruffin C, Perkins SW. Dry eye symptoms and chemosis following blepharoplasty: a 10-year retrospective review of 892 cases in a single-surgeon series. *JAMA Facial Plast Surg.* 2013;15(1):39-46.
- Ang RT, Dartt DA, Tsubota K. Dry eye after refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12(4):318-22.
- Kasetsuwan N, Satitpitakul V, Changul T, Jariyakosol S. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery. *PLoS One.* 2013;8(11):e78657.
- Li X-M, Hu L, Hu J, Wang W. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery. *Cornea.* 2007;26(9 Suppl 1):S16-20.
- Khanal S, Tomlinson A, Esakowitz L, Bhatt P, Jones D, Nabil S, et al. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008;28(2):127-34.
- Vehof J, Sillevius Smitt-Kamminga N, Nibourg SA, Hammond CJ. Predictors of discordance between symptoms and signs in dry eye disease. *Ophthalmology.* 2017;124(3):280-6.
- Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res.* 2010;35(7):553-64.
- Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):284-333.
- Brissette AR, Drinkwater OJ, Bohm KJ, Starr CE. The utility of a normal tear osmolarity test in patients presenting with dry eye disease like symptoms: A prospective analysis. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019;42(2):185-9.
- Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, Chen JJ, Bian F, Farley WJ, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(7):3203-9.
- Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):108-52.
- Arita R, Morishige N, Koh S, Shirakawa R, Kawashima M, Sakimoto T, et al. Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: A multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology.* 2015;122(5):925-33.
- Millán A, Viso E, Gude F, Parafita-Fernández A, Moraña N, Rodríguez-Ares MT. Incidence and risk factors of dry eye in a Spanish adult population: 11-year follow-up from the Salnés Eye Study. *Cornea.* 2018;37(12):1527-34.