

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

La enfermedad del ojo seco en pacientes con y sin fibromialgia. Estudio comparativo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana María Muñoz Hernández

DIRECTORES

José Manuel Benítez del Castillo Sánchez
Enrique Miguel Santos Bueso
Federico Sáenz-Francés San Baldomero

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**LA ENFERMEDAD DEL OJO SECO
EN PACIENTES CON Y SIN FIBROMIALGIA.
ESTUDIO COMPARATIVO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana María Muñoz Hernández

DIRECTOR

José Manuel Benítez del Castillo Sánchez
Enrique Miguel Santos Bueso
Federico Sáenz-Francés San Baldomero

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión

Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL



TESIS DOCTORAL

**LA ENFERMEDAD DEL OJO SECO
EN PACIENTES CON Y SIN FIBROMIALGIA.
ESTUDIO COMPARATIVO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Ana María Muñoz Hernández

Bajo la dirección de los doctores:
José Manuel Benítez del Castillo Sánchez
Enrique Miguel Santos Bueso
Federico Sáenz-Francés San Baldomero

Madrid, 2020

A mis padres Lourdes y Antonio

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis:

Enrique Santos Bueso cuyo impulso e insistencia han hecho posible la culminación de esta tesis. Por su ayuda como director, así como por su apoyo como amigo. Hemos compartido muchas vivencias tanto personales como laborales en los últimos diez años. Excelente humanista, gran médico y mejor persona. En proceso de superación constante. Todo un ejemplo.

José Manuel Benítez del Castillo por el lujo de tener a un experto mundial en la enfermedad del ojo seco dirigiendo y supervisando esta tesis. Mi mentor en toda la labor investigadora.

Federico Sáenz-Francés San Baldomero por su intervención en los temas de diseño y estadística, y su amistad desde los años de residencia.

Al doctor Javier Rivera Redondo por haber colaborado en el estudio y por su compromiso con la fibromialgia donde queda tanto por entender.

A Rocío García Catalán por su paciencia, su participación desinteresada y el valioso tiempo que ha dedicado a acompañarme en este complejo proceso.

A Álvaro Corrales Benítez, por su contribución en el trabajo de campo.

A los profesores don Julián García Sánchez y doña María José Vinuesa Silva por el cariño demostrado en estos años y sus consejos desde la experiencia.

A mi amigo y reciente doctor Gustavo Leoz Macías, pues su ejemplo me ha dado ánimo para acabar este trabajo. Que fue además mi profesor en los tiempos de la licenciatura, del que guardo los mejores recuerdos y que en parte es responsable de que optara por la Oftalmología.

A Eva Vico Ruiz por ser un modelo de superación en la vida, como amiga inestimable y compañera única.

A Vanessa Andrés Guerrero por haber compartido pared con pared tantos años de investigación, y haber vivido el proceso desde el inicio, cuando veía tan lejano el día que se materializara todo.

A los compañeros del Hospital Clínico San Carlos por su apoyo durante todos los años de residencia y los trabajados allí tanto en clínica como en investigación.

A mis compañeros y amigos de mi nueva andadura profesional en FREMAP, sobre todo a Sonia Santamaría y José Ángel Cerrolaza, que han vivido y compartido los momentos finales del proceso. Con su apoyo tanto profesional como personal han contribuido a que pudiera finalizarla.

Y en último lugar, por ser los más importantes, a mis padres, pues gracias a su esfuerzo y empeño estoy hoy aquí.

ÍNDICES

• **ÍNDICE GENERAL**

AGRADECIMIENTOS	9
ÍNDICES	15
ÍNDICE GENERAL	17
TABLAS Y FIGURAS	20
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	23
RESUMEN / ABSTRACT	29
RESUMEN	31
ABSTRACT	35
INTRODUCCIÓN	41
1. LA ENFERMEDAD DEL OJO SECO (EOS)	43
1.1. DEFINICIÓN	43
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	44
1.3. FACTORES DE RIESGO	46
1.4. FISIOPATOLOGÍA	47
1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	48
1.6. CLASIFICACIÓN	49
1.7. DIAGNÓSTICO	51
1.8. TRATAMIENTO	52
2. LA FIBROMIALGIA (FM)	53
2.1. DEFINICIÓN	53
2.2. EPIDEMIOLOGÍA	54
2.3. FACTORES DE RIESGO	55
2.4. FISIOPATOLOGÍA	56
2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	59
2.6. CLASIFICACIÓN	60
2.7. DIAGNÓSTICO	61
2.8. TRATAMIENTO	64
3. SENSIBILIDAD Y DOLOR OCULAR	66
3.1. TIPOS DE DOLOR	66
3.2. INERVACIÓN DE LA CÓRNEA	67
3.3. TIPOS DE RECEPTORES SENSORIALES	68
3.4. CONTRIBUCIÓN DE LAS NEURONAS SENSORIALES A LA SEQUEDAD OCULAR	69
3.5. ESTUDIOS SOBRE LA SENSIBILIDAD CORNEAL EN LA EOS	71
3.6. ESTUDIOS SOBRE LA BIOMICROSCOPIA CONFOCAL DE LOS NERVIOS CORNEALES EN LA EOS	72
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75
1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	77
2. OBJETIVOS	78
2.1. PRINCIPAL	78
2.2. SECUNDARIOS	78
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	81

1. TIPO DE ESTUDIO	83
2. SELECCIÓN DE SUJETOS	83
2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS PACIENTES CON EOS SIN FM	83
2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS PACIENTES CON EOS SIN FM	84
2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS PACIENTE CON EOS Y FM	84
2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS PACIENTES CON EOS Y FM	85
3. CONSIDERACIONES LEGALES, ÉTICAS Y DE CONFIDENCIALIDAD	85
4. PLAN DE TRABAJO	86
4.1. EVALUACIÓN SINTOMÁTICA DE LA EOS Y LA CALIDAD DE VIDA EN RELACIÓN CON LA SALUD	87
4.1.1. CUESTIONARIO OSDI	88
4.1.2. CUESTIONARIO VFQ-25	89
4.2. CUESTIONARIO ICAF	89
4.3. AGUDEZA VISUAL	91
4.4. OSMOLARIMETRÍA	91
4.5. TIEMPO DE ROTURA DE LA LÁGRIMA NO INVASIVO (NIBUT)	93
4.6. ALTURA DEL MENISCO LAGRIMAL INFERIOR	95
4.7. ESTESIOMETRÍA	96
4.8. EXPLORACIÓN CON LÁMPARA DE HENDIDURA	97
4.8.1. DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO	97
4.8.2. TINCIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR	98
4.8.2.1. Tinción corneal	100
4.8.2.2. Tinción conjuntival	101
4.8.3. TIEMPO DE ROTURA DE LA LÁGRIMA (BUT)	102
4.9. TEST DE SCHIRMER	103
4.10. PRESIÓN INTRAOCULAR (PIO)	103
5. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	104
RESULTADOS	107
1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	109
2. AGUDEZA VISUAL	110
3. PIO	110
4. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS	110
5. TRATAMIENTOS TÓPICOS	114
6. CUESTIONARIOS	114
6.1. CUESTIONARIO OSDI	114
6.2. CUESTIONARIO VFQ-25	116
6.3. CUESTIONARIO ICAF	120
6.4. CORRELACIÓN ENTRE CUESTIONARIOS	121
7. EXPLORACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR	126
8. ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD DISCRIMINANTE DE LAS VARIABLES ENTRE LOS DOS GRUPOS	134
8.1. VALOR TOTAL DEL CUESTIONARIO OSDI	135
8.2. NIBUT <i>FIRST</i>	136
8.3. NIBUT <i>AVERAGE</i>	137
8.4. MENISCO LAGRIMAL INFERIOR	138
8.5. ESTESIOMETRÍA	139
DISCUSIÓN	141
1. PLANTEAMIENTOS GENERALES	143
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA EOS EN LOS PACIENTES CON FM	145

3. AGUDEZA VISUAL	147
4. MEDICACIONES SISTÉMICAS	149
5. CUESTIONARIOS DE SINTOMATOLOGÍA	150
5.1. VALORES DEL CUESTIONARIO OSDI EN ESTUDIOS DE FM Y EOS. COMPARACIÓN CON NUESTROS RESULTADOS. CORRELACIÓN CON LOS SIGNOS	150
5.2. VALORES DEL CUESTIONARIO VFQ-25 EN ESTUDIOS CON FM Y EOS. COMPARACIÓN CON NUESTROS RESULTADOS. CORRELACIÓN CON LOS SIGNOS	154
5.3. CORRELACIÓN ENTRE LOS CUESTIONARIOS OSDI Y VFQ-25. COMPARACIÓN CON NUESTROS RESULTADOS	156
5.4. CORRELACIÓN ENTRE LOS CUESTIONARIOS OSDI, VFQ-25 E ICAF EN FM Y EOS	157
5.5. NUEVAS ORIENTACIONES EN LA CUANTIFICACIÓN DEL DOLOR OCULAR	158
6. EXPLORACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR	159
6.1. TINCIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR: CORNEAL Y CONJUNTIVAL	159
6.2. BUT	161
6.3. NIBUT <i>FIRST</i> Y <i>AVERAGE</i>	163
6.4. TEST DE SCHRIMER	164
6.5. MENISCO LAGRIMAL INFERIOR	166
6.6. OSMOLARIDAD	169
6.7. ESTESIOMETRÍA	171
7. TRATAMIENTO DE LA EOS EN LOS PACIENTES CON FM	179
FORTALEZAS Y LIMITACIONES	183
1. FORTALEZAS	185
2. LIMITACIONES	185
CONCLUSIONES	187
BIBLIOGRAFÍA	191
ANEXOS	213
ANEXO 1: INFORMACIÓN AL PACIENTE	215
ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO	220
ANEXO 3: DICTAMEN FAVORABLE DEL CEIC	222
ANEXO 4: CUESTIONARIO OSDI	223
ANEXO 5: CUESTIONARIO VFQ-25	225
ANEXO 6: CUESTIONARIO ICAF	236

• TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1.	Factores de riesgo en la EOS.	46
Tabla 2.	Recomendaciones para el tratamiento y el manejo escalonado de la EOS.	52
Tabla 3.	Prevalencia de la FM en la población mundial.	54
Tabla 4.	Criterios diagnósticos de la FM establecidos por la ACR en 1990.	62
Tabla 5.	Recomendaciones para el tratamiento de la FM de diversas sociedades científicas.	65
Tabla 6.	Artículos publicados sobre la sensibilidad corneal y la sintomatología en la EOS.	72
Tabla 7.	Estudios sobre la biomicroscopía confocal de los nervios corneales en la EOS.	73
Tabla 8.	Escalas para la medición del grado de tinción de la superficie ocular.	99
Tabla 9.	Esquema de gradación de la gravedad de la EOS.	100
Tabla 10.	Características demográficas.	109
Tabla 11.	PIO.	110
Tabla 12.	Tratamientos tópicos.	114
Tabla 13.	Cuestionario OSDI.	115
Tabla 14.	Correlaciones del OSDI “total” con la edad y signos oculares (tinción corneal, BUT, estesiometría).	116
Tabla 15.	Cuestionario VFQ-25.	118
Tabla 16.	Correlaciones de la agudeza visual con las subescalas del VFQ-25.	120
Tabla 17.	Correlación del cuestionario VFQ-25 con signos (BUT, estesiometría, osmolaridad).	121
Tabla 18.	Cuestionario ICAF.	121
Tabla 19.	Correlación del valor total del cuestionario OSDI con los valores totales de VFQ-25 e ICAF en los grupos de EOS con y sin FM.	122
Tabla 20.	Correlaciones entre subescalas de los cuestionarios OSDI y VFQ-25.	125
Tabla 21.	Correlaciones entre las subescalas de los cuestionarios ICAF y VFQ-25 en el grupo de EOS con FM.	126
Tabla 22.	Comparación de los valores de la exploración de la superficie ocular entre ambos grupos.	129
Tabla 23.	Correlaciones entre el BUT y distintos parámetros.	134
Tabla 24.	Correlaciones de la osmolaridad con el NIBUT <i>average</i> y VFQ-25 “total”.	135
Tabla 25.	Correlaciones de la estesiometría con los valores totales de los cuestionarios (OSDI, VFQ-25 y ICAF).	136
Tabla 26.	Tabla de conversión de las unidades de medida de agudeza visual.	149
Tabla 27.	Comparación de las medidas de agudeza visual de nuestro estudio con los trabajos publicados sobre EOS y FM o SDC.	150
Tabla 28.	Valores del cuestionario OSDI en estudios de FM o SDC y EOS. Comparación con nuestros resultados. Correlación con los signos.	154
Tabla 29.	Valores del cuestionario VFQ-25 en estudios de FM o SDC y EOS. Comparación con nuestros resultados. Correlación con los signos.	158
Tabla 30.	Correlación entre los cuestionarios OSDI y VFQ-25. Comparación con nuestros resultados.	160

Tabla 31.	Comparación de la tinción corneal y conjuntival (escala de Oxford) entre nuestro estudio y los principales publicados sobre EOS y FM o SDC.	164
Tabla 32.	Comparación del BUT entre nuestro estudio y los principales publicados sobre EOS y FM o SDC.	166
Tabla 33.	Comparación del test de Schirmer I entre nuestro estudio y los principales publicados sobre EOS y FM o SDC.	169
Tabla 34.	Valores normales de corte de la osmolaridad medidos con TearLab® en los distintos estudios publicados.	174
Tabla 35.	Comparación de la osmolaridad entre nuestro estudio y los principales publicados sobre EOS y FM o SDC.	175
Tabla 36.	Correspondencia de los valores de estesiometría de nuestro estudio en unidades de presión.	177
Tabla 37.	Comparación de la estesiometría entre nuestro estudio y los principales publicados sobre EOS y FM.	182

FIGURAS

Figura 1.	Mapa de prevalencia de la EOS en el mundo (solo estudios de síntomas).	45
Figura 2.	Esquema resumen de la fisiopatología de la EOS.	47
Figura 3.	Clasificación de la EOS (1995, NEI).	49
Figura 4.	Clasificación de la EOS (2007, DEWS I).	50
Figura 5.	Clasificación de la EOS (2017, DEWS II). Aproximación diagnóstica a la EOS según la aparición de signos y/o síntomas y diagnóstico diferencial con otras patologías.	50
Figura 6.	Aproximación diagnóstica recomendada para la EOS en el DEWS II.	51
Figura 7.	Hipótesis sobre la fisiopatología de la FM.	58
Figura 8.	Nueva clasificación de los dolores crónicos primarios en la CIE-11.	60
Figura 9.	Esquema de la distribución de los “puntos dolorosos” en la FM.	61
Figura 10.	Esquema de las áreas dolorosas según ACR 2010.	63
Figura 11.	Actualización de los criterios diagnósticos de la FM del ACR en 2010.	63
Figura 12.	Actualización de los criterios diagnósticos de la FM del ACR en 2016.	64
Figuras 13 y 14.	Esquemas del plexo nervioso subbasal de la córnea.	67
Figura 15.	Esquema de la contribución de las neuronas sensoriales corneales a los mecanismos de la EOS.	69
Figura 16.	Esquema de los mecanismos neurales, tanto centrales como periféricos, implicados en las respuesta sensorial y autonómica de la EOS.	70
Figura 17.	Paneles ETDRS. Panel 1 (ojo derecho) y Panel 2 (ojo izquierdo).	91
Figura 18.	Osmolarímetro TearLab®.	92
Figura 19.	OCULUS Keratograph 5M.	94
Figura 20.	Imagen de la pantalla de medición del NIBUT con OCULUS Keratograph 5M.	94
Figura 21.	Imagen de la pantalla de medición del menisco lagrimal inferior con OCULUS Keratograph 5M.	95
Figura 22.	Estesiómetro de Cochet-Bonnet.	96

Figura 23.	Medición de la sensibilidad corneal con el estesiómetro de Cochet-Bonnet.	97
Figura 24.	Imagen de DGM con lámpara de hendidura.	98
Figura 25.	Escala de Oxford para medir la tinción de la superficie ocular.	99
Figura 26.	Imagen de la tinción corneal con fluoresceína y filtro azul cobalto tomada en la lámpara de hendidura.	101
Figura 27.	Imagen de la tinción conjuntival con verde de lisamina tomada en la lámpara de hendidura.	102
Figura 28.	Gráficos comparativos del porcentaje de fármacos que toman los pacientes del grupo de EOS con FM (en azul) y grupo de EOS sin FM (en marrón).	111
Figura 29.	Comparación del valor total y subescalas del cuestionario OSDI entre los grupos de EOS con y sin FM.	115
Figura 30.	Comparación del valor total y subescalas del cuestionario VFQ-25 entre los grupos de EOS con y sin FM.	119
Figura 31.	Comparación del valor total de los cuestionarios OSDI y VFQ-25 entre los grupos de EOS con y sin FM.	123
Figura 32.	Correlación entre los valores totales de los cuestionarios OSDI y VFQ-25 en el grupo de EOS con FM.	123
Figura 33.	Correlación entre los valores totales de los cuestionarios OSDI y VFQ-25 en el grupo de EOS sin FM.	124
Figura 34.	Comparación de la tinción de la superficie ocular (corneal y conjuntival) (escala de Oxford) entre los grupos de EOS con y sin FM.	130
Figura 35.	Comparación del BUT, NIBUT <i>first</i> y <i>average</i> entre los grupos de EOS con y sin FM.	130
Figura 36.	Comparación del menisco inferior de la lágrima entre los grupos de EOS con y sin FM.	131
Figura 37.	Comparación del test de Schirmer entre los grupos de EOS con y sin FM.	131
Figura 38.	Comparación de la osmolarimetría entre los grupos de EOS con y sin FM.	132
Figura 39.	Comparación de la estesiometría entre los grupos de EOS con y sin FM.	132
Figura 40.	Comparación de la DGM entre los grupos de EOS con y sin FM.	133
Figura 41.	Correlación del BUT y el OSDI "total" en el grupo de EOS sin FM.	135
Figura 42.	Curva ROC del valor total del cuestionario OSDI.	137
Figura 43.	Curva ROC del NIBUT <i>first</i> .	138
Figura 44.	Curva ROC del NIBUT <i>average</i> .	139
Figura 45.	Curva ROC del menisco lagrimal inferior.	140
Figura 46.	Curva ROC de la estesiometría.	141
Figura 47.	Curva de correspondencia de la fuerza ejercida por el filamento del estesiómetro de Cochet-Bonnet según la longitud del mismo.	178
Figura 48.	Correspondencia de la fuerza ejercida por el "nuevo" (arriba) y "antiguo" (debajo) filamentos del estesiómetro de Cochet-Bonnet en función de su longitud. Según instrucciones del fabricante.	179

• ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADDE	<i>Aqueous-deficient dry eye</i>	
AINES		Antiinflamatorios no esteroideos
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>	Colegio Americano de Reumatología
APS	<i>American Pain Society</i>	
ASES	<i>Arthritis Self-Efficacy Scale</i>	
ATC		Antidepresivos tricíclicos
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften/ Association of the Scientific Medical Societies in Germany</i>	
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>	
BDS	<i>Beck Depression Scale</i>	
BGE	<i>Belmonte's Gas Esthesiometer</i>	
BUT	<i>Break-Up Time</i>	Tiempo de rotura de la lágrima
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>	
χ²		Chi cuadrado
CANDEES	<i>Canada Dry Eye Epidemiology Study</i>	
CC	<i>Conjunctivochalasis</i>	
CEIC		Comité Ético de Investigación Clínica
CGRP	<i>Calcitonin Gene Related Peptide</i>	
Kinasas MAP	<i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>	
CIE		Clasificación Internacional de Enfermedades
CL	<i>Contact Lens</i>	
CLEK	<i>Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus</i>	
cm		Centímetro
CMR1	<i>Cold and Menthol Receptor 1</i>	
COBO	<i>Cochet-Bonnet Esthesiometer</i>	
CPCI	<i>Chronic Pain Coping Inventory</i>	
CPS	<i>Canadian Pain Society</i>	
DEEP	<i>Dry Eye Epidemiology Project Questionnaire</i>	
DED	<i>Dry Eye Disease</i>	
DEQ	<i>Dry Eye Questionnaire</i>	
DEQS	<i>Dry Eye-Related Quality-of-Life Score Questionnaire</i>	
DEWS	<i>Dry Eye Workshop</i>	
DGM		Disfunción de las glándulas de Meibomio
DS		Desviación estándar

EDE	<i>Evaporative Dry Eye</i>	
Eje HHA		Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal
EOS		Enfermedad del ojo seco
et al.		Y otros
etc.		Etcétera
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>	
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>	
F	<i>Female</i>	
FAS	<i>Fatigue Assessment Scale</i>	
FIQ	<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>	
FM		Fibromialgia
fMRI	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>	
GHQ-28	<i>General Health Questionnaire 28</i>	
GLOSSY	<i>Groningen Longitudinal Sicca Study</i>	
gm/mm², g/mm²		Gramo/ milímetro cuadrado
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>	
HB-LT thermoreceptor	<i>High-Background activity, Low-Threshold (HB-LT) cold thermoreceptor</i>	
HLA-DR	<i>Human Leukocyte Antigen – DR isotype</i>	
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
ICAF		Índice Combinado de Afectación de la FM
ICC	<i>Intra-Class Correlation</i>	
IDEEL	<i>Impact of Dry Eye on Everyday Life</i>	
IL-1α; IL-1β		Interleucina 1 alfa; interleucina 1 beta
ISRS		Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
KCS		<i>Keratoconjunctivitis sicca</i>
LB-HT thermoreceptor	<i>Low-Background activity, High-Threshold (LB-HT) cold thermoreceptor</i>	
LFESSQ	<i>The London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire</i>	

mg		Miligramos
MGD	<i>Meibomian Gland Dsyfunction</i>	
µl		Microlitros
mm		Milímetros
<i>mmHg</i>		Milímetros de mercurio
MMP-9	<i>Matrix Metallopeptidase 9</i>	
mOsm/kg		Miliosmoles/kilogramo
mOsm/l		Miliosmoles/litro
MPQ	<i>McGill Pain Questionnaire</i>	
NA		Noradrenalina
NEI	<i>National Eye Institute</i>	
NEIVFQ	<i>National Eye Institute-Visual Function Questionnaire</i>	
NIBUT	<i>Non-Invasive Break-Up Time</i>	Tiempo de rotura de la lágrima no invasivo
NFκB	<i>Nuclear factor-kappa B</i>	
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>	
nl		Nanolitro
N.P. keratitis	<i>Neuroparalytic Keratitis</i>	
NPF		Neuropatía de pequeña fibra
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>	
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>	
NSDE	<i>Non-Sjögren Dry Eye</i>	
OCT	<i>Optical coherence tomography</i>	Tomografía de coherencia óptica
OMS		Organización Mundial de la Salud
OPAS	<i>Ocular Pain Assessment Survey</i>	
OSDI	<i>Ocular Surface Disease Index</i>	
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>	
PIO		Presión intraocular
PLD	<i>Primary Lacrimal Gland Disease</i>	
1º Bil	<i>Primary Biliary Cirrhosis</i>	
RA	<i>Rheumatoid Arthritis</i>	
s	<i>Seconds</i>	Segundos
SANDE	<i>Symptom Assessment in Dry Eye</i>	
SDC		Síndromes de dolor crónico
SER		Sociedad Española de Reumatología
SESoD	<i>Subjective Evaluation of Symptom of Dryness</i>	
SLE	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>	
SNC		Sistema nervioso central
SPEED		<i>Standard Patient Evaluation of Eye Dryness</i>
SSC		Síndromes de sensibilidad central
SSDE	<i>Sjögren Syndrome Dry Eye</i>	
SQS	<i>Sleep Quality Scale</i>	
SS	<i>Sjögren's Syndrome</i>	

SSS	<i>Sympton Severity Scale</i>	
Sub P		Substancia P
SyScI	<i>Systemic Sclerosis</i>	
TACR1	<i>Tachykinin Receptor 1</i>	
TACs	<i>Trigeminal autonomic cephalalgias</i>	
TF	<i>Tear Film</i>	
TFBUT	<i>Tear Film Break Up Time</i>	
TFOS	<i>Tear Film & Ocular Surface Society</i>	
TMH	<i>Tear Meniscus Height</i>	
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>	
TRPM8	<i>Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M (Melastatin) member 8</i>	
TRPV1	<i>Transient Receptor Potential cation channel V1</i>	
TwinsUK	<i>TwinsUK Adult Twin Registry</i>	
UNC DEMS	<i>North Carolina Dry Eye Management Scale</i>	
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>	
VFQ-25	<i>Visual Function Questionnaire 25-Item</i>	
Vit		Vitamina
Weg	<i>Wegener's granulomatosis</i>	
WPI	<i>Widespread Pain Index</i>	

RESUMEN / ABSTRACT

• RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad del ojo seco (EOS) es una de las afecciones oftalmológicas más presentes y relevantes en la población, tanto por sus repercusiones médicas como económicas. Se estima que entre el 5 y 50% de la misma la padecen (75% si consideramos los pacientes asintomáticos pero que presentan signos), siendo más frecuente en hispanos y asiáticos. Afecta fundamentalmente a las mujeres y se ve agravada por la edad. En el último informe de la *Tear Film & Ocular Surface Society* (TFOS), el *Dry Eye Workshop* (DEWS) II de 2017, se define como “una enfermedad 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”. Aunque de forma tradicional se ha clasificado como EOS tipo evaporativo, cuya causa más frecuente es la disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM), y acuodeficiente; en el último DEWS se establece una clasificación mixta, con predominio de un tipo u otro. El padecimiento de esta enfermedad de carácter crónico implica una afectación importante de la calidad de vida, tanto por la alteración de la visión, como por las consecuencias físicas y psicológicas del dolor y síntomas con que se manifiesta, repercutiendo a su vez en la productividad de las personas. Este hecho implica la necesidad de una atención médica continuada, así como el uso indefinido de tratamientos como las lágrimas artificiales, conllevando un coste económico ingente (en Europa se estima un gasto anual de entre 0,27 a 1,1 millones de dólares por cada 1000 pacientes).

La fibromialgia (FM) es una enfermedad caracterizada por el dolor musculoesquelético generalizado, donde la fatiga y los trastornos de sueño acompañan frecuentemente a dicho proceso central, combinándose además con otros síntomas sensoriales, motores, vegetativos, cognitivos o afectivos. Afecta a alrededor del 2% de la población, oscilando

entre el 0,2 y 8%. En España tiene una prevalencia del 2,4% (4,2% mujeres y 0,2% hombres). La FM tiene una etiología desconocida y una fisiopatología incierta. Aunque se considera un trastorno del procesamiento del dolor a nivel central, también parece existir una predisposición genética, un trasfondo inmunológico, alteraciones neuroendocrinas y una posible alteración del sistema nervioso simpático. Se han detectado alteraciones a nivel de la neuroimagen y recientes investigaciones apuntan a la existencia de neuropatía de pequeña fibra. Los criterios diagnósticos han ido cambiando, habiendo introducido el Colegio Americano de Reumatología actualizaciones en 2010 y 2016 a sus criterios clásicos de 1990. Al igual que la EOS supone una importante pérdida de la calidad de vida de las personas que la presentan y los costes económicos son enormes: en el caso español se han estimado unos 10.000 euros anuales por paciente, ya que no existe un tratamiento eficaz por sí solo, si no un abordaje multidisciplinar y paliativo de todas las manifestaciones de la misma.

La interrelación de ambas enfermedades es aún un terreno por explorar en el que ya se han hecho algunas incursiones, aunque las implicaciones a nivel de calidad de vida, sintomatología o signos de los pacientes que padecen FM además de EOS parecen evidentes.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS: Los pacientes con FM padecen con frecuencia dolor ocular o afectación de la calidad de vida relacionada con la visión. La hipótesis de trabajo de la presente tesis es: la EOS tiene unas características distintas en sujetos que padecen FM respecto a los que no tienen dicha enfermedad, existiendo mayor discordancia entre los síntomas y signos en los sujetos con FM respecto a los sujetos sin dicha patología.

OBJETIVOS: Cuantificar y comparar el grado de afectación sintomática y de calidad de vida de pacientes con EOS con y sin FM, así como los signos de afectación de superficie ocular relacionados con la sequedad. Determinar si hay correlación entre los distintos cuestionarios aplicados de síntomas de sequedad ocular, salud visual y sintomatología de FM; así como entre éstos y los signos y pruebas de superficie ocular. Describir la prevalencia de la EOS en los pacientes con FM en nuestro grupo de estudio.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio transversal donde se compararon dos grupos con EOS, uno con FM (44 pacientes) y otro sin FM asociada (38 pacientes). Se realizó una exploración completa de cada paciente, investigando los antecedentes médicos y oftalmológicos, la medicación tomada, los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionarios OSDI [*Ocular Surface Disease Index*], VFQ-25 [*Visual Function Questionnaire 25-Item*] en ambos grupos e ICAF [Índice Combinado de Afectación de la FM] en el grupo con FM) así como la función visual y la superficie ocular (agudeza visual mejor corregida de lejos, osmolarimetría, tiempo de rotura de la lágrima [BUT, *Break Up Time*], tiempo de rotura de la lágrima no invasivo [NIBUT, *Non-Invasive Break Up Time*], menisco lagrimal, estesiometría, biomicroscopía, tinción de superficie ocular, test de Schirmer tipo I y presión intraocular).

RESULTADOS: La puntuación del cuestionario OSDI fue superior en el grupo de EOS con FM ($46,74 \pm 19,43$) respecto al grupo de EOS sin FM ($38,97 \pm 14,93$) ($p=0,049$), mientras que la del VFQ-25 fue inferior ($68,20 \pm 15,41$ y $73,63 \pm 10,89$, respectivamente) ($p=0,073$). El valor total del ICAF en los pacientes de EOS con FM fue $50,09 \pm 11$. En cuanto a los signos, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) a nivel de NIBUT *first* ($7,74 \pm 5,27$ s y $4,39 \pm 2,39$ s) y *average* ($10,68 \pm 5,29$ s y $6,15 \pm 3,45$ s), menisco ($0,30 \pm 0,08$ mm y $0,25 \pm 0,06$ mm) y tinción corneal ($0,30 \pm 0,36$ y $0,93 \pm 0,66$, escala de Oxford), siendo el grupo de EOS sin FM el de mayor afectación o gravedad. No se detectaron diferencias en el resto de los signos. El valor de la sensibilidad corneal en el grupo de EOS con FM fue $59,07 \pm 2,94$ mm frente a $56,32 \pm 4,60$ mm del grupo de EOS sin FM ($p=0,002$).

DISCUSIÓN: Los pacientes con EOS y FM manifestaron una mayor puntuación en el cuestionario OSDI, ambos grupos dentro de los valores considerados de sintomatología grave. Así mismo este grupo obtuvo menor puntuación en el cuestionario VFQ-25, que indica menor calidad de vida y salud visual. El valor total del ICAF en el grupo de EOS con FM indica una afectación sintomática moderada-grave. Se detectó una correlación negativa moderada entre las puntuaciones totales de los cuestionarios OSDI y VFQ-25 en ambos grupos. En el grupo de EOS con FM la correlación entre el total de los cuestionarios OSDI e ICAF mostró una tendencia positiva. En relación a los signos de la

EOS, se observó una afectación similar en ambos grupos a nivel de la tinción conjuntival, el BUT, el Schirmer I, la osmolaridad y la DGM. Sin embargo, los siguientes signos: la tinción corneal, el NIBUT *first* y *average* y el menisco de la lágrima presentaban una mayor alteración en el grupo de EOS sin FM. Se observó una mayor sensibilidad corneal en el grupo de EOS con FM. Se detectó una asociación entre la sensibilidad corneal y los valores totales de los cuestionarios OSDI, VFQ-25 e ICAF en el grupo de EOS con FM, no siendo así en el grupo de EOS sin FM. La prevalencia de EOS en pacientes con FM en nuestro grupo de estudio fue del 80%.

CONCLUSIÓN: Los pacientes con EOS y FM de nuestro grupo de estudio manifestaron una mayor sintomatología ocular y afectación de su calidad de vida y salud visual, así como una mayor sensibilidad corneal, respecto a los pacientes con EOS sin FM. Sin embargo, los pacientes con EOS y FM presentaron signos similares o más leves que aquéllos que padecían EOS, pero no FM.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad del ojo seco, fibromialgia, síndromes de dolor crónico, síndromes de sensibilidad central, dolor ocular, calidad de vida, sensibilidad corneal.

• ABSTRACT

INTRODUCTION: Dry eye disease (DED) is one of the most common and relevant ophthalmological conditions in the population, due both to its clinical and economic consequences. It is estimated that 5 to 50 percent of the population is affected (75% if we consider asymptomatic patients who present signs), being more frequent in Hispanics and Asians. It mainly affects women and is aggravated by age. In the latest Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) report, the 2017 Dry Eye Workshop (DEWS II), it is defined as “a multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles”. Although traditionally it has been classified as evaporative dry eye (the most frequent cause is the Meibomian glands dysfunction [MGD]) and aqueous-deficient dry eye, the latest DEWS has established a mixed classification, with the predominance of one type or another. The suffering of this chronic disease implies a significant impairment of the quality of life, due to both visual disturbances as well as the physical and psychological consequences of the pain. Therefore, people’s work productivity decreases. This fact implies the need for continuous medical care as well as the indefinite use of treatments such as artificial tears, entailing a huge economic cost (an annual expenditure of between 0.27 to 1.1 million dollars per 1,000 patients is estimated in Europe).

Fibromyalgia (FM) is a disease characterized by generalized musculoskeletal pain, where fatigue and sleep disorders frequently accompany this central process, also combined with other sensory, motor, vegetative, cognitive, or affective symptoms. It affects around 2% of the population, ranging between 0.2% and 8%. In Spain, the prevalence is 2.4% (4.2% in women and 0.2% in men). FM has an unknown etiology and uncertain pathophysiology. Although it is considered a pain processing disorder of the central nervous system, there seem to exist other factors such as genetic predisposition, an immune background, neuroendocrine disorders, and a possible alteration of the sympathetic nervous system. Changes in the results of neuroimaging tests have been detected and recent research points to the existence of small fiber neuropathy.

Diagnostic criteria have been changing, as the American College of Rheumatology introduced updates in 2010 and 2016 to its classic criteria from 1990. Like DED, it represents a significant loss in the quality of life of people who develop it and the economic costs are enormous: in the case of Spain, it has been estimated to be around 10,000 euros per patient per year, since there is no effective treatment on its own, but rather a multidisciplinary and palliative approach to all its manifestations.

The interrelation of both diseases is still an area to explore in which some advancements have already been made, although it seems the impact on quality of life, symptoms, or signs in patients suffering from FM in addition to DED is evident.

JUSTIFICATION AND HYPOTHESIS: FM patients frequently suffer from eye pain or vision-related impairment in quality of life. The thesis hypothesis is: DED has different characteristics in subjects who suffer from FM compared to those who do not have this disease, with a greater discordance between symptoms and signs in subjects with FM compared to subjects without such pathology.

OBJECTIVES: To quantify and compare the level of symptoms and quality of life of patients with DED with and without FM, as well as ocular dryness signs. To determine if there is a correlation between the dry eye symptoms questionnaires, visual health, and FM symptoms; as well as between these and ocular surface signs and tests. To describe the prevalence of DED in FM patients in our study group.

SUBJECTS, MATERIAL AND METHODS: This is a cross-sectional study comparing two groups with DED, one with FM (44 patients) and the other one without associated FM (38 patients). A complete examination of each patient was performed, recording medical and ophthalmological history, treatments, symptoms, and health-related quality of life (OSDI [Ocular Surface Disease Index] and VFQ-25 [Visual Function Questionnaire 25-Item] questionnaires in both groups and ICAF [Combined Index of Severity of FM] in the FM group) as well as visual function and ocular surface (best corrected distance visual acuity, osmolarimetry, tear break-up time [BUT], non-invasive tear break-up time [NIBUT], tear meniscus height, esthesiometry, biomicroscopy, ocular surface staining, Schirmer I test and, intraocular pressure).

RESULTS: The score of the OSDI questionnaire was higher in the group of DED with FM (46.74 ± 19.43) compared to the group of DED without FM (38.97 ± 14.93) ($p = 0.049$), while the VFQ-25 was lower (68.20 ± 15.41 and 73.63 ± 10.89 , respectively) ($p = 0.073$). The total value of the ICAF in the DED patients with FM was 50.09 ± 11 . Regarding the signs, statistically significant differences ($p < 0.05$) were observed at the NIBUT first (7.74 ± 5.27 s and 4.39 ± 2.39 s) and NIBUT average (10.68 ± 5.29 s and 6.15 ± 3.45 s), meniscus (0.30 ± 0.08 mm and $0.25 \pm 0, 06$ mm) and corneal staining (0.30 ± 0.36 and 0.93 ± 0.66 , Oxford scale), with DED without FM group being the one with the greatest severity. No differences were detected in the other signs. The corneal sensitivity value in the DED group with FM was 59.07 ± 2.94 mm compared to 56.32 ± 4.60 mm in the DED group without FM ($p = 0.002$).

DISCUSSION: Patients with DED and FM showed a higher score on the OSDI questionnaire, although values in both groups were considered severe symptoms. Likewise, the first group obtained a lower score in the VFQ-25 questionnaire, which indicates a lower quality of life and visual health. The total value of the ICAF in the group of DED with FM indicates a moderate-severe disease. A moderate negative correlation was detected between the total scores of the OSDI and VFQ-25 questionnaires in both groups. In the group of DED with FM, the correlation between the total of the OSDI and ICAF questionnaires showed a positive trend. With regard to signs of DED, similar values in conjunctival staining, BUT, Schirmer I, osmolarimetry, and MGD were observed in both groups. However, corneal staining, NIBUT first and average, and tear meniscus showed a greater alteration in the group of DED without FM. Greater corneal sensitivity was observed in the DED group with FM. An association was detected between corneal sensitivity and the total values of the OSDI, VFQ-25 and ICAF questionnaires in the DED group with FM, not being in the DED group without FM. The prevalence of DED in FM patients in our study group was 80%.

CONCLUSION: The patients with DED and FM showed greater ocular symptomatology, lower quality of life and higher visual health impairment, as well as greater corneal sensitivity, compared to patients with DED without FM who had similar or milder signs.

KEYWORDS: Dry eye disease, fibromyalgia, chronic pain syndromes, central sensitivity syndromes, eye pain, quality of life, corneal sensitivity.

INTRODUCCIÓN

• 1. LA ENFERMEDAD DEL OJO SECO (EOS)

1.1. DEFINICIÓN

La definición de la EOS ha ido cambiando y evolucionando según los avances que se han producido en el estudio y conocimiento de esta patología.

La primera definición surgió en 1995 del grupo de trabajo organizado por el Instituto Nacional del Ojo (*National Eye Institute*, NEI) y la industria. Se definió como *“un trastorno de la película lagrimal debido a una deficiencia lagrimal o una evaporación excesiva, que daña la superficie ocular interpalpebral y que está asociado con síntomas de malestar ocular”* ⁽¹⁾.

En 2006, el grupo de consenso de Delphi propone el nuevo concepto de *“síndrome lagrimal disfuncional”*, reflejando la importancia de la alteración tanto de la calidad como la cantidad de la lágrima en esta enfermedad ⁽²⁾.

En 2007, tras años de trabajo y por consenso internacional, la *Tear Film & Ocular Surface Society* (TFOS) publica el informe del taller sobre la EOS (DEWS, *Dry Eye Workshop*) donde incluye la siguiente definición: *“La EOS es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que provoca síntomas y molestias, alteración visual e inestabilidad de la película lagrimal con daños potenciales en la superficie ocular. Va acompañada de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular”* ⁽³⁾. La novedad de esta definición reside en que se introdujeron los términos de inflamación y alteración de la osmolaridad de la lágrima por su importancia en la fisiopatología de la enfermedad.

En 2017, se publicó el informe del DEWS II, tras una revisión de la EOS realizada por un grupo de expertos sobre la materia a nivel mundial. En dicho informe se cambió la definición de EOS: *“El ojo seco es una enfermedad 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” ⁽⁴⁾. En esta última definición, se introduce el término de “*anomalías neurosensoriales*” como concepto importante en la etiopatogenia de la EOS.

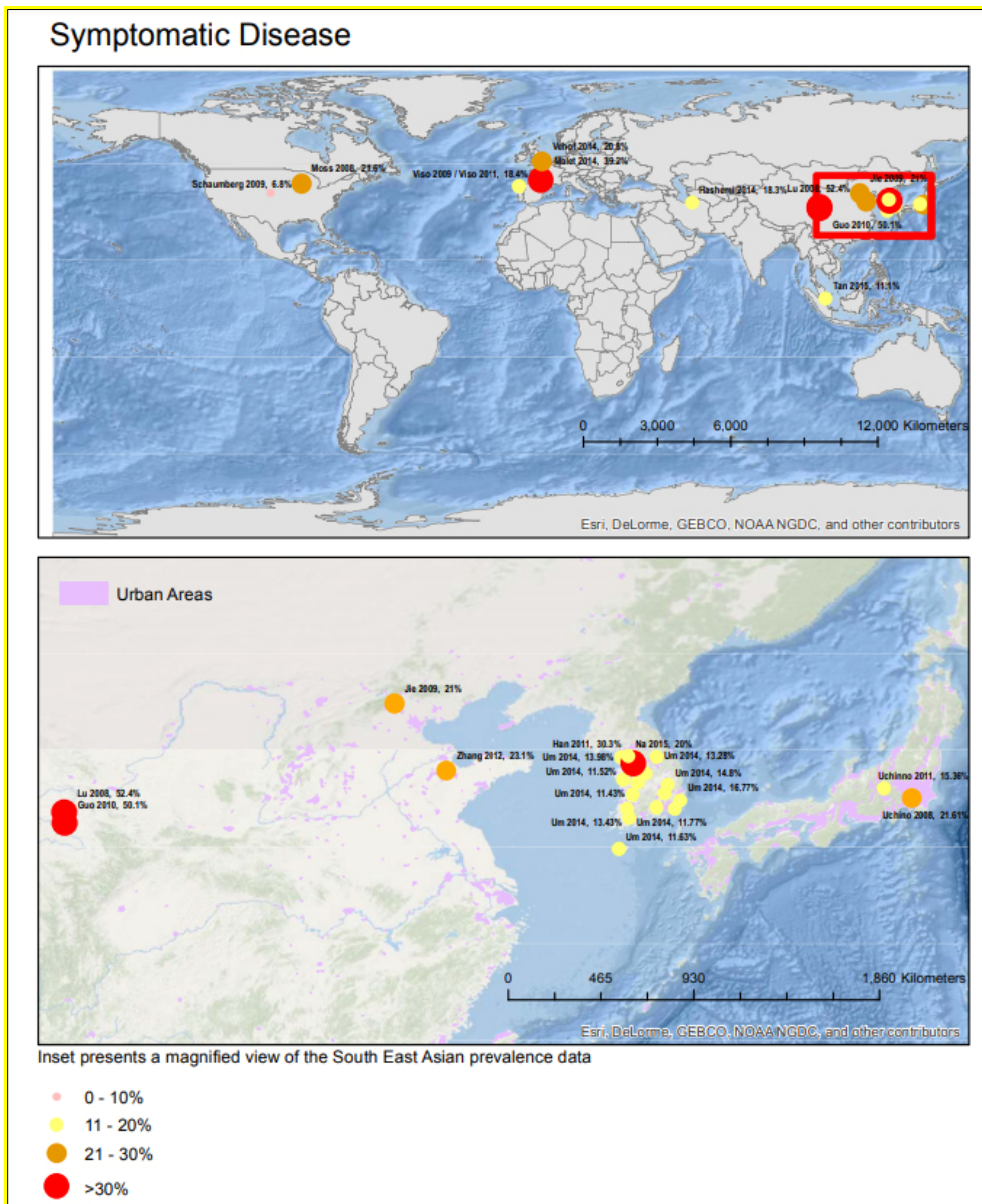
1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La falta de estandarización en lo que se consideraba la EOS a lo largo de los años ha complicado determinar con precisión la prevalencia de esta enfermedad ⁽⁵⁾.

Según un metaanálisis que examina los estudios epidemiológicos publicados entre 2005 y 2015 el porcentaje afecto iba del 5 al 50% considerando solo la población sintomática, alcanzando el 75% si solo se tenían en cuenta los que presentaban signos ⁽⁵⁾. La prevalencia de la enfermedad se ve influenciada por el sexo y la edad, afectando más a las mujeres y aumentado esta diferencia con el envejecimiento, sobre todo por la influencia del factor hormonal ⁽⁶⁾. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia es mayor en los sujetos hispanos o asiáticos con respecto a los caucásicos (Figura 1).

Existen pocas publicaciones sobre la incidencia y la prevalencia de la EOS en España. El estudio Salnés que analizaba la población del noroeste peninsular que habita en esta comarca costera gallega arrojó datos de prevalencia del 11% en mayores de 40 años, superior en mujeres que en hombres (11,9% y 9,0%, respectivamente) y una incidencia de 25,4%, que ascendía a 31,6% si solo se consideraban los síntomas tras 11 años de seguimiento ^(7, 8).

Figura 1. Mapa de prevalencia de la EOS en el mundo (solo estudios de síntomas) ⁽⁵⁾.



El impacto económico de la EOS viene dado tanto por los gastos directos de la atención y el tratamiento, como del impacto que tiene, tanto en la productividad de las personas que lo padecen, como en su calidad de vida. En Estados Unidos se estima el gasto anual en 3,84 billones de dólares. En Europa, el coste anual por cada 1000 pacientes con EOS oscila entre 0,27 millones de dólares en Francia a 1,1 millones en el Reino Unido ⁽⁵⁾.

1.3. FACTORES DE RIESGO

En cuanto a los factores de riesgo para sufrir la EOS, en el DEWS II se clasifican como consistentes, probables y no concluyentes; y éstos a su vez en modificables y no modificables ⁽⁵⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo en la EOS ⁽⁵⁾.

	Consistent ^a	Probable ^b	Inconclusive ^c
Non-modifiable	Aging Female sex Asian race Meibomian gland dysfunction Connective tissue diseases Sjögren Syndrome	Diabetes Rosacea Viral infection Thyroid disease Psychiatric conditions Pterygium	Hispanic ethnicity Menopause Acne Sarcoidosis
Modifiable	Androgen deficiency Computer use Contact lens wear Hormone replacement therapy Hematopoietic stem cell transplantation Environment: pollution, low humidity, sick building syndrome Medications: antihistamines, antidepressants, anxiolytics, isotretinoin	Low fatty acids intake Refractive surgery Allergic conjunctivitis Medications: anticholinergic, diuretics, beta-blockers	Smoking Alcohol Pregnancy Demodex infestation Botulinum toxin injection Medications: multivitamins, oral contraceptives

^a Consistent evidence implies the existence of at least one adequately powered and otherwise well-conducted study published in a peer-reviewed journal, along with the existence of a plausible biological rationale and corroborating basic research or clinical data.
^b Suggestive evidence implies the existence of either inconclusive information from peer-reviewed publications or inconclusive or limited information to support the association, but either not published or published somewhere other than in a peer-reviewed journal.
^c Inconclusive evidence implies either directly conflicting information in peer-reviewed publications, or inconclusive information but with some basis for a biological rationale.

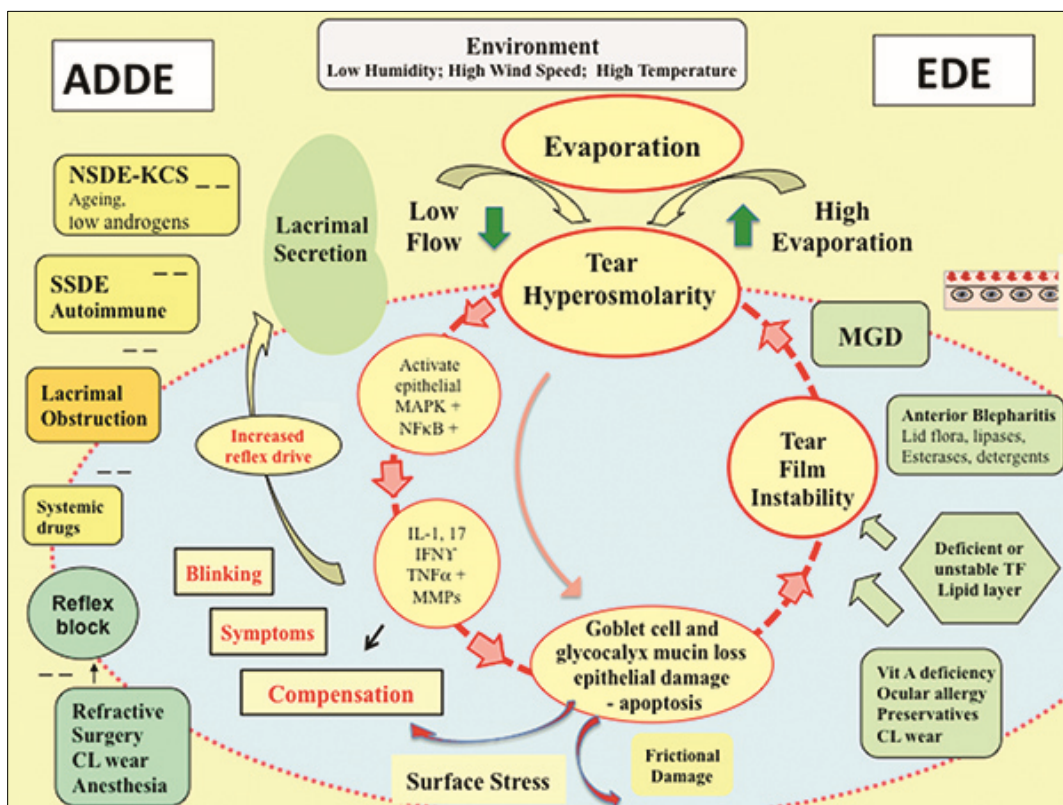
Parece que la causa más frecuente de EOS evaporativo es la disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) cuya prevalencia en mayores de 40 años se estima entre el 38% y el 68% según los distintos trabajos ⁽⁹⁾; siendo similar la afectación según sexos, o incluso superior en hombres si consideramos el alto porcentaje de casos asintomáticos. Se reportó una mayor prevalencia en la población asiática ⁽⁵⁾.

Según el estudio Salnés, la prevalencia de DGM en los pacientes con la EOS fue del 45,8% ⁽¹⁰⁾. El único factor que pudo relacionarse con la EOS en el primer análisis realizado en 2005-2006 fue padecer rosácea ⁽¹¹⁾. Tras el seguimiento durante más de una década, se concluyó que la toma de ansiolíticos, antidepresivos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina incrementaba el riesgo de padecer síntomas y antecedentes médicos como la hipertensión arterial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o las enfermedades autoinmunes aumentaban el riesgo de presentar signos ^(7, 8, 10).

1.4. FISIOPATOLOGÍA

Desde la publicación del informe del TFOS en 2007 (DEWS II) ⁽³⁾, el papel de la hiperosmolaridad e inestabilidad de la lágrima se consideran fundamentales en el origen de la EOS, tanto en el ojo seco evaporativo, donde el aumento de osmolaridad se produce por una evaporación excesiva, como en el acuodeficiente, por una disminución en la secreción. Ambos mecanismos se solapan, predominando uno u otro, según el origen de la EOS, conduciendo a la hiperosmolaridad. Este fenómeno desencadena una serie de cascadas inflamatorias en la superficie ocular, como de las kinasas MAP y NFκB, con la generación de citocinas inflamatorias (interleucina 1 [IL-1α; IL-1β]); factor de necrosis tumoral α [TNF-α] y proteasas (MMP-9), la activación de células inflamatorias y la aparición de daños crónicos, como la muerte de células epiteliales de la superficie y de células caliciformes conjuntivales, productoras de mucinas, componente fundamental del glicocálix de la película lagrimal; generando un círculo vicioso que contribuye a la perpetuación del cuadro ⁽¹²⁾ (Figura 2).

Figura 2. Esquema resumen de la fisiopatología de la EOS ⁽¹²⁾.



A la izquierda se representan las principales causas del ojo seco acuodeficiente (*Aqueous-Deficient Dry Eye*, ADDE): la inflamación a nivel de la glándula lagrimal por causa inmune (*Sjögren Syndrome Dry Eye* [SSDE]) o no inmune (*Non-Sjögren Dry Eye* [NSDE]), la obstrucción lagrimal, algunas medicaciones sistémicas o la alteración del reflejo del lagrimeo por distintas causas como la cirugía refractiva o el uso de lentes de contacto. A la derecha aparecen las causas más frecuentes del ojo seco evaporativo (*Evaporative Dry Eye*, EDE), siendo la principal la disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM, MGD). En la parte superior del esquema, las causas ambientales que influyen en la enfermedad, como los niveles bajos de humedad, el viento o las altas temperaturas.

1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la EOS existe una gran discordancia entre los síntomas y los signos. Se ha observado que hasta un 60% de los casos son preclínicos o asintomáticos ⁽¹³⁾.

Entre las quejas de los pacientes se encuentran la sensación de sequedad, de arenilla o de cuerpo extraño, el escozor, el picor, la quemazón, la fotofobia, el dolor o la alteración de la visión. Estas molestias suelen empeorar a lo largo del día, así como con la realización de diversas actividades como la lectura o la utilización de dispositivos con pantalla, o la exposición a fuentes de calor, frío o viento ⁽¹⁴⁾.

La asociación de DGM implica síntomas de picor y escozor a nivel del borde palpebral, así como alteraciones en dicha zona: enrojecimiento, irregularidad, secreciones espumosas, etc.

Objetivamente, puede observarse un enrojecimiento tanto a nivel conjuntival como palpebral, como hemos comentado.

Las distintas pruebas diagnósticas se orientan tanto a la medición de los síntomas (mediante cuestionarios o distintos aspectos de la visión), como a la detección de los signos: la medición de la cantidad, calidad y estabilidad de la película lagrimal, la cuantificación de la secreción lagrimal, la tinción de la superficie ocular por la afectación de las células conjuntivales y/o corneales, la medición de la osmolaridad de la lágrima o de los distintos componentes alterados de la misma.

1.6. CLASIFICACIÓN

Clásicamente, la clasificación principal de la EOS ha separado el ojo seco en evaporativo y acuodeficiente. Aquí podemos observar las clasificaciones del NEI (1995, Figura 3) ⁽¹⁾ y del DEWS I (2007, Figura 4) ⁽¹⁵⁾.

La complejidad de la enfermedad, así como el solapamiento que se produce entre ambos tipos de ojo seco, ha hecho que la clasificación evolucione y en el último DEWS, se contemplen ambos tipos como no excluyentes. Además, en el DEWS II se aborda la clasificación desde el punto de vista de existencia de signos y/o síntomas de sequedad ocular, para ayudar al clínico tanto con la clasificación como con el abordaje terapéutico. También se contemplan las situaciones en las que existen síntomas sin signos y viceversa, apareciendo los términos de ojo seco preclínico y dolor neuropático ⁽⁴⁾ (Figura 5).

Figura 3. Clasificación de la EOS (1995, NEI) ⁽¹⁾.

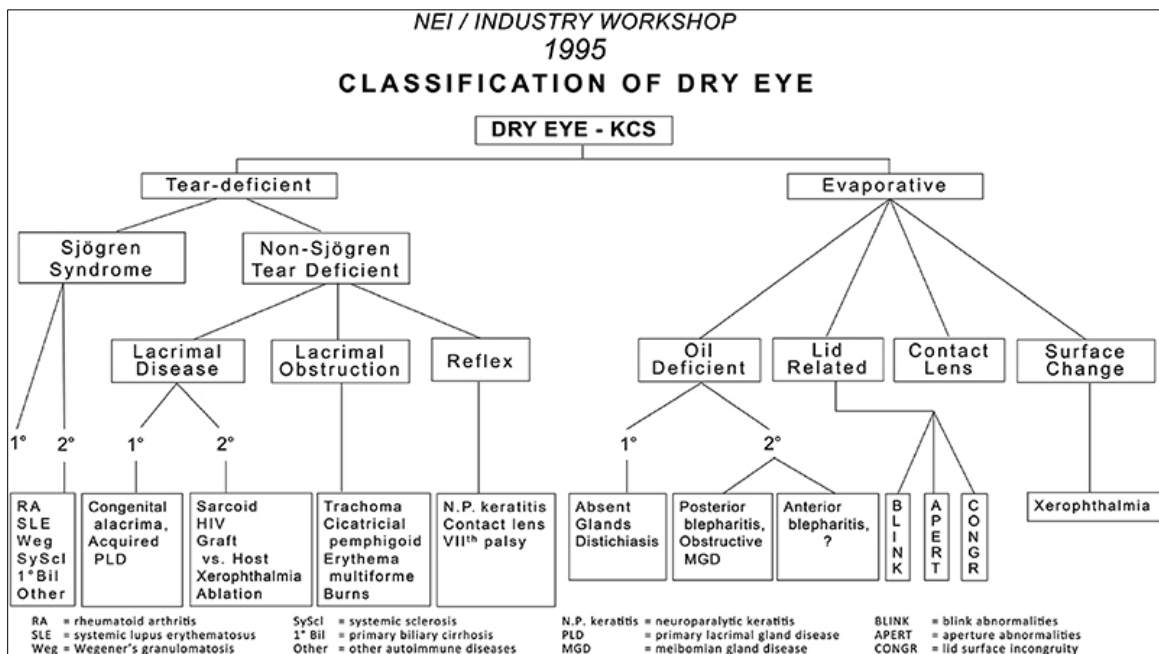


Figura 4. Clasificación de la EOS (2007, DEWS I) ⁽¹⁵⁾.

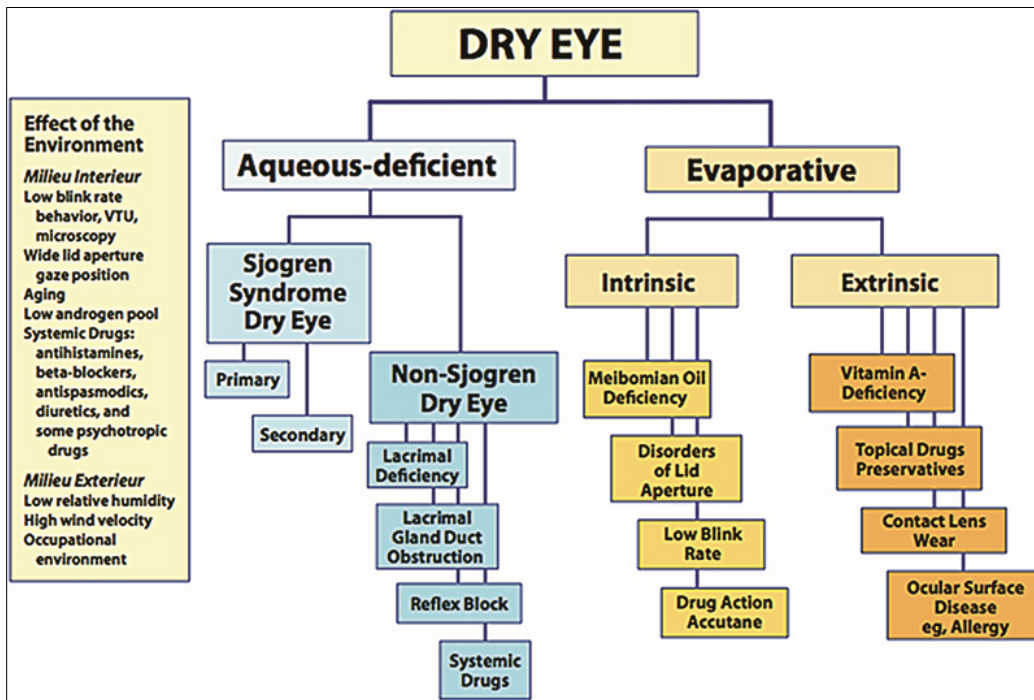
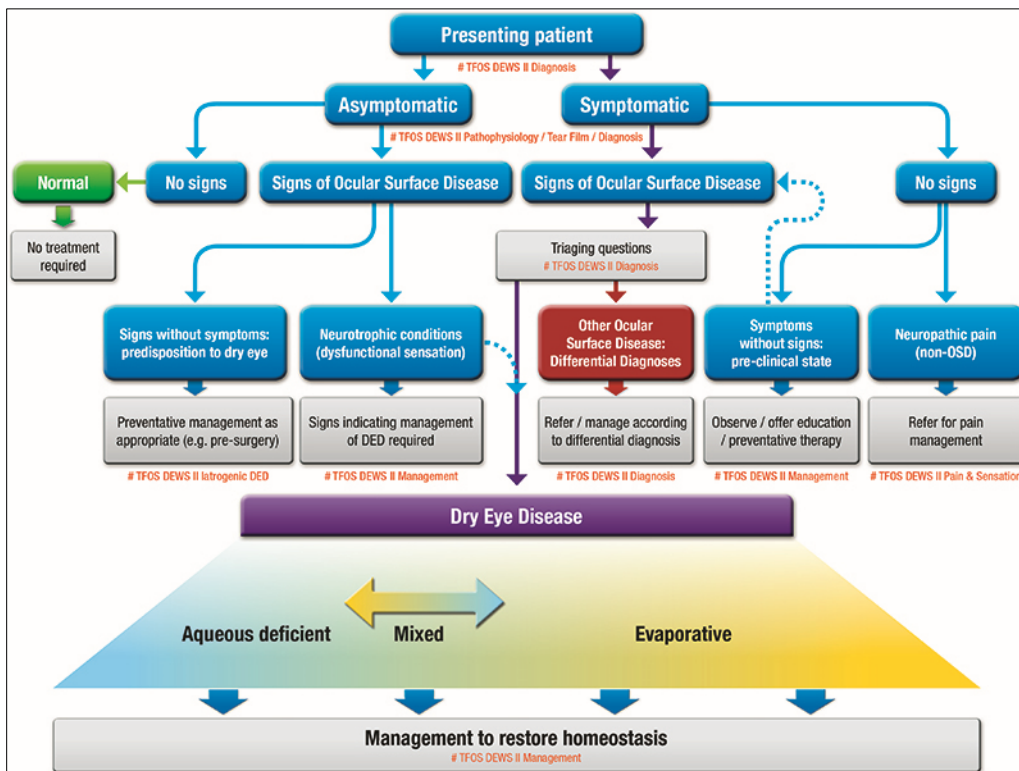


Figura 5. Clasificación de la EOS (2017, DEWS II). Aproximación diagnóstica a la EOS según la aparición de signos y/o síntomas y diagnóstico diferencial con otras patologías ⁽⁴⁾.

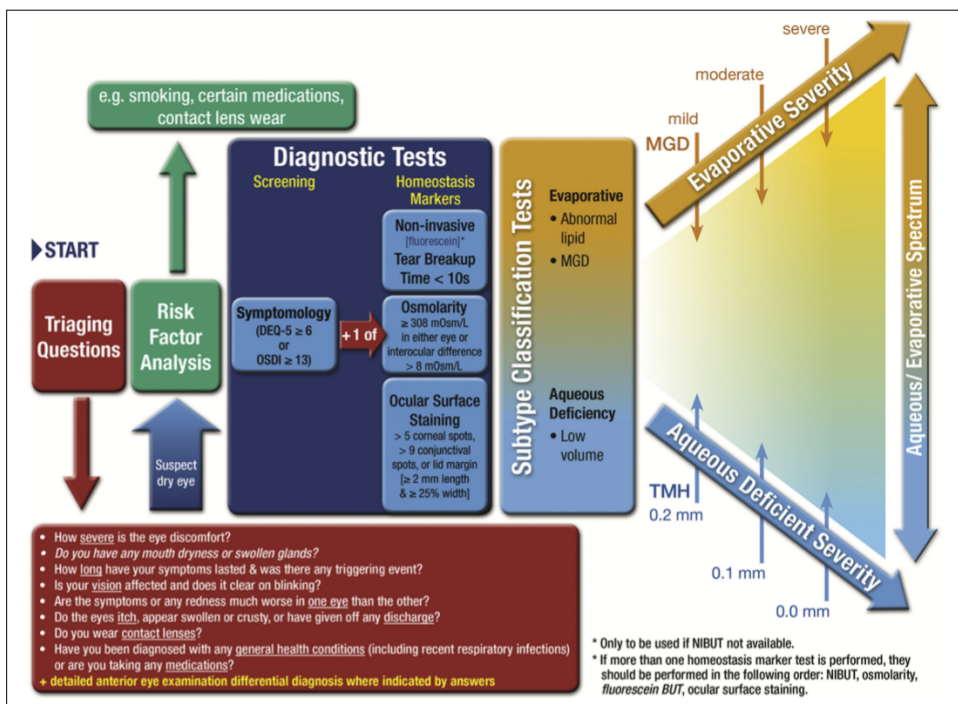


1.7. DIAGNÓSTICO

Hasta el informe publicado por el DEWS II en 2017, el diagnóstico de la EOS se basaba en la recomendación de una serie de pruebas para recoger los síntomas como la sequedad, el dolor, el picor, el escozor, la sensación de quemazón o la dificultad visual y signos como la alteración de la película lagrimal con el BUT (*Break-Up Time*, “tiempo de rotura de la lágrima”), la disminución de la producción de lágrima con el test de Schirmer, la alteración de las células de la superficie ocular con los distintos colorantes, la medición de la osmolaridad de la lágrima o la exploración de las glándulas de Meibomio, ya que ninguna prueba por sí misma posee la suficiente capacidad diagnóstica para identificar la enfermedad. No se establecía un protocolo diagnóstico claro.

En el DEWS II ⁽¹⁶⁾ se recomienda la aproximación diagnóstica con un flujo más ordenado en la realización de las pruebas, desde un *screening* inicial tanto de los síntomas como de los factores de riesgo, hasta la realización de las pruebas objetivas que más rentabilidad diagnóstica han demostrado para esta enfermedad (Figura 6).

Figura 6. Aproximación diagnóstica recomendada para la EOS en el DEWS II ⁽¹⁶⁾.



1.8. TRATAMIENTO

El manejo de la EOS es complejo dado su carácter multifactorial. Debe contemplarse la idiosincrasia de cada paciente y tratar las posibles causas particulares. En el DEWS II ^(4, 17) se recomiendan las siguientes medidas, escalando según la gravedad de cada caso (Tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento y el manejo escalonado de la EOS ^(4, 17).

<p>Step 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Education regarding the condition, its management, treatment and prognosis • Modification of local environment • Education regarding potential dietary modifications (including oral essential fatty acid supplementation) • Identification and potential modification/elimination of offending systemic and topical medications • Ocular lubricants of various types (if MGD is present, then consider lipid-containing supplements) • Lid hygiene and warm compresses of various types <p>Step 2:</p> <p>If above options are inadequate consider:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-preserved ocular lubricants to minimize preservative-induced toxicity • Tea tree oil treatment for Demodex (if present) • Tear conservation <ul style="list-style-type: none"> ◦ Punctal occlusion ◦ Moisture chamber spectacles/goggles • Overnight treatments (such as ointment or moisture chamber devices) • In-office, physical heating and expression of the meibomian glands (including device-assisted therapies, such as LipiFlow) • In-office intense pulsed light therapy for MGD • Prescription drugs to manage DED^a <ul style="list-style-type: none"> ◦ Topical antibiotic or antibiotic/steroid combination applied to the lid margins for anterior blepharitis (if present) ◦ Topical corticosteroid (limited-duration) ◦ Topical secretagogues ◦ Topical non-glucocorticoid immunomodulatory drugs (such as cyclosporine) ◦ Topical LFA-1 antagonist drugs (such as lifitegrast) ◦ Oral macrolide or tetracycline antibiotics <p>Step 3:</p> <p>If above options are inadequate consider:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral secretagogues • Autologous/allogeneic serum eye drops • Therapeutic contact lens options <ul style="list-style-type: none"> ◦ Soft bandage lenses ◦ Rigid scleral lenses <p>Step 4:</p> <p>If above options are inadequate consider:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topical corticosteroid for longer duration • Amniotic membrane grafts • Surgical punctal occlusion • Other surgical approaches (eg tarsorrhaphy, salivary gland transplantation) <p>MGD – meibomian gland dysfunction; DED – dry eye disease; This Table was reproduced from Ref. [12].</p> <p>^a Potential variations within the disease spectrum are acknowledged to exist between patients and the management options listed above are not intended to be exclusive. The severity and etiology of the DED state will dictate the range and number of management options selected from one or more steps.</p> <p>^b One or more options concurrently within each category can be considered within that step of the dry eye disease state. Options within a category are not ranked according to importance and may be equally valid.</p> <p>^c It should be noted that the evidence available to support the various management options differs and will inevitably be lower for newer management options. Thus, each treatment option should be considered in accordance with the level of evidence available at the time management is instigated.</p> <p>^d The use of prescription drugs needs to be considered in the context of the individual patient presentation, and the relative level of evidence supporting their use for that specific indication, as this group of agents differs widely in mechanism of action.</p>

A pesar de todas las medidas recogidas, el manejo de los pacientes con EOS sigue siendo un reto, ya que ninguno es curativo *per se*, convirtiéndose en tratamientos crónicos y solo parcialmente efectivos en muchos casos. Un amplio campo de investigación sigue abierto en este ámbito de la Oftalmología.

• 2. LA FIBROMIALGIA (FM)

2.1. DEFINICIÓN

La FM es una enfermedad caracterizada por el dolor musculoesquelético generalizado, donde la fatiga y los trastornos de sueño acompañan frecuentemente a dicho proceso central, combinándose además con otros síntomas sensoriales, motores, vegetativos, cognitivos o afectivos ^(18, 19).

Antes de utilizar el término FM, esta patología se englobó dentro del *reumatismo*, más particularmente se conoció como *reumatismo muscular* o *reumatismo psicógeno*. Centrándose en alguno de sus síntomas también se denominó *puntos sensibles*, *dolor muscular* o se asimiló a la *neurastenia*. Asimismo, se denominó *fibromiositis nodular* o *fibrositis*, el término más utilizado hasta que se impuso el actual *fibromyalgia* (en inglés) en 1976 gracias al médico estadounidense Philip Kahler Hench ⁽²⁰⁾. Sin embargo, aquellas denominaciones cayeron en desuso. El vocablo *fibromialgia* proviene del latín *fibra* —fibra, que se refiere al tejido conjuntivo, y del griego *mio* —músculo— y *algia*, —dolor—.

Muchos términos como los anteriormente expuestos, así como otros con los que se ha relacionado la enfermedad como “somático”, “psicosomático”, “trastorno de dolor idiopático” o “trastorno funcional o no orgánico” deben ser desterrados, por su imprecisión o su aplicación errónea a medida que se va teniendo mayor conocimiento de la misma. Las connotaciones de todos ellos implican que no existe un daño objetivable en ningún órgano o que los síntomas se consideran manifestaciones de alteraciones psicológicas o psiquiátricas subyacentes ⁽²¹⁾, hecho del todo equívoco.

La FM se relaciona o engloba dentro de los síndromes de dolor crónico (SDC), una denominación clínica que abarca múltiples procesos de dolor mantenido, o los síndromes de sensibilidad central (SSC), como nombró Yunus ^(21, 22) a distintas patologías cuyo denominador común es la sensibilización central (la alteración a nivel del sistema nervioso central [SNC] del control del dolor) y cuyas manifestaciones clínicas son la hiperalgesia (el exceso de sensibilidad a estímulos dolorosos), la alodinia (la sensación

dolorosa ante estímulos normalmente no dolorosos), la expansión del campo receptor (dolor más allá del área del receptor estimulado), la descarga electrofisiológica prolongada o la sensación desagradable tras un estímulo doloroso. Estos síndromes aparte de compartir estas características, también se asocian entre ellos.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La FM es la causa más frecuente de dolor osteomuscular generalizado (19, 23), estimándose su prevalencia a nivel mundial (Tabla 3) (24) alrededor del 2%, oscilando entre 0,2 y 8% (25, 26, 27), siendo muy superior en mujeres que en hombres (5% y 0,2%, respectivamente).

Tabla 3. Prevalencia de la FM en la población mundial (24).

Reference	Country	Sample	FM diagnostic criteria	Prevalence
Salaffi (2005) ²¹	Italy	n = 3664 >18 years	ACR 1990	2.22%
Scudds (2006) ²²	China	n = 1467 18–65 years	ACR 1990	0.82%
Veerapen (2007) ¹⁴	Malaysia	n = 2594 >15 years	Unspecified	Overall: 0.92% F: 0.8%/M: 0.08%
Loza (2008) ²³	Spain	n = 2192 >20 years	ACR 1990	2.4%
Reyes-Llerena (2009) ¹³ Branco (2010) ^{24,25}	Cuba France, Italy, Germany, Spain and Portugal	n = 3155 n = 4517 >15 years	Unspecified LFESSQ-4 and LFESSQ-6	0.22% LFESSQ-4: 4.7% LFESSQ-6: 2.9%
Creavin (2010) ²⁶	Netherlands	n = 2447 >18 years	Self-report	1.3%
Sauer (2010) ²⁷	Germany	n = 1.646.284	CID-10: M79.7 in databases	Overall: 0.45% F: 0.4%/M: 0.05%
Pelález-Ballestas (2011) ^{12,28} Perrot (2011) ²⁹	Mexico France	n = 19,213 >18 years n = 3326 >18 years	ACR 1990 LFESSQ and ACR 1990	Overall: 0.68% F: 1%/M: 0.34% 1.6%
Chaaya (2012) ⁹	Lebanon	n = 3530 15–90 years	ACR 1990	Overall: 1% F: 2%/M: 0%
Goren (2012) ³⁰	Brazil	n = 12,000 >18 years	Self-report	2%
Jones (2013) ⁵	Scotland	n = 1604 >25 years	ACR 1990, ACR 2010 and modified ACR 2010	ACR1990: 1.7%/ACR2010: 1.2% ACR 2010 mod: 5.4%
Sandoughi (2013) ¹¹	Iran	n = 2700 >15 years	Unspecified	Overall: 2.31% F: 3.66%/M: 0.9%
Vincent (2013) ⁷	USA	n = 2994 >21 years	Modified ACR 2010	6.4%
Wolfe (2013) ⁸	Germany	n = 2515 ≥15 years	Modified ACR 2010	2.1%
Granados (2014) ¹⁰	Venezuela	n = 3973 >18 years	ACR 1990	0.2%
Nakamura (2014) ⁶	Japan	n = 20,407 >20 years	ACR 2010	2.1%

FM, fibromyalgia; ACR, American College of Rheumatology; LFESSQ, The London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire; F, female; M, male.

La prevalencia global de FM en Europa se encuentra entre el 2% y el 4%, fundamentalmente en los países más occidentales como Alemania, Italia y Portugal, mientras que en Finlandia y Dinamarca es inferior al 1% ⁽²⁸⁾.

En España, según los estudios EPISER publicados en 2010 y 2016 llevados a cabo por la Sociedad Española de Reumatología (SER), afectaría alrededor del 2,4% de la población (4,2% en mujeres y 0,2% en hombres) ^(29, 30, 31).

Cabe destacar un estudio realizado en la Comunidad Valenciana en el que se describe una prevalencia del 3,7% en el período 2012-2016, siendo en mujeres del 4,5%, acorde con los datos publicados previamente a nivel mundial y nacional, y llamando la atención la prevalencia del 2,9% en hombres, que es de las mayores publicadas a nivel mundial ⁽³²⁾. La edad de presentación media varía entre los 34 y los 57 años, aumentando la prevalencia con la edad ⁽²⁸⁾; siendo en España los grupos con más pacientes el situado entre los 60 y los 69 años según el EPISER de 2016 ⁽³¹⁾ y entre los 40 y los 49 años según el EPISER de 2010 ⁽³⁰⁾.

También se ha observado una afectación inversamente proporcional al nivel educativo y socioeconómico ⁽³¹⁾, así como la asociación con la obesidad en estos pacientes ⁽³³⁾.

A nivel económico, se estima un gasto de unos 10.000 euros anuales por persona en España, tanto por los costes directos sanitarios como los indirectos por la afectación a nivel de productividad (baja tasa de empleo, elevado absentismo, jubilaciones prematuras) ⁽³⁴⁾.

2.3. FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo de sufrir FM es el sexo femenino ^(28, 29, 30).

Otros factores como el hábito tabáquico no han sido confirmados definitivamente ⁽³⁰⁾.

Dentro de un terreno incierto, se ha sugerido que ciertos factores predisponentes como los traumas infantiles, los trastornos del estado de ánimo o la ansiedad, así como

acontecimientos agudos tanto físicos como psicológicos que produzcan estrés postraumático, podrían desencadenar la enfermedad en persona predisuestas genéticamente ⁽¹⁸⁾.

El concepto de resiliencia, que data de principios del siglo XX ⁽³⁵⁾, definido por la Real Academia de la Lengua como *“la capacidad de adaptación de un ser vivo frente a un agente perturbador o un estado o situación adversos”*, también se ha manejado como factor de riesgo para los SDC como la FM, así como un factor determinante para el enfoque terapéutico y la respuesta al tratamiento. Este concepto no se debería únicamente a factores psicológicos y a conductas aprendidas, sino que tendría una base genética, así como la implicación de mecanismos neurobiológicos y del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) ⁽³⁶⁾.

2.4. FISIOPATOLOGÍA

Actualmente, la fisiopatología de esta enfermedad es incierta. Se contempla su multifactorialidad ^(19,37) (Figura 7).

Se cree que la alteración principal se encuentra en los mecanismos que procesan el dolor a nivel del SNC, resultando en la amplificación de la sensación dolorosa o hiperalgesia ⁽³⁸⁾. Se han detectado cambios tanto a nivel de la concentración de los neurotransmisores como de sus precursores o metabolitos. Entre ellos el aumento de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo parece crucial, aunque también se consideran implicados otros como la serotonina, dopamina, encefalina, ácido gammaminobutírico o noradrenalina ⁽³⁹⁾.

La agregación familiar que se ha observado en los enfermos de FM sugiere una base genética. Se ha encontrado que algunos polimorfismos de ciertos genes implicados en las vías serotoninérgica, dopaminérgica o catecolaminérgica parecen asociarse en estas personas ^(40, 41). Rodríguez-Rodríguez et al. ⁽⁴²⁾ publicaron un estudio donde detectaron la asociación de un polimorfismo del gen TACR1 (*Tachykinin Receptor 1*) con un menor

riesgo de síndrome de sequedad (o síndrome *sicca*: cuando existe sequedad ocular y de mucosa oral sin cumplir los criterios del síndrome de Sjögren) en pacientes con FM.

Existen evidencias sobre la alteración del eje HHA, aunque poco consistentes y se desconoce si son más la causa o el efecto de la enfermedad ⁽¹⁸⁾.

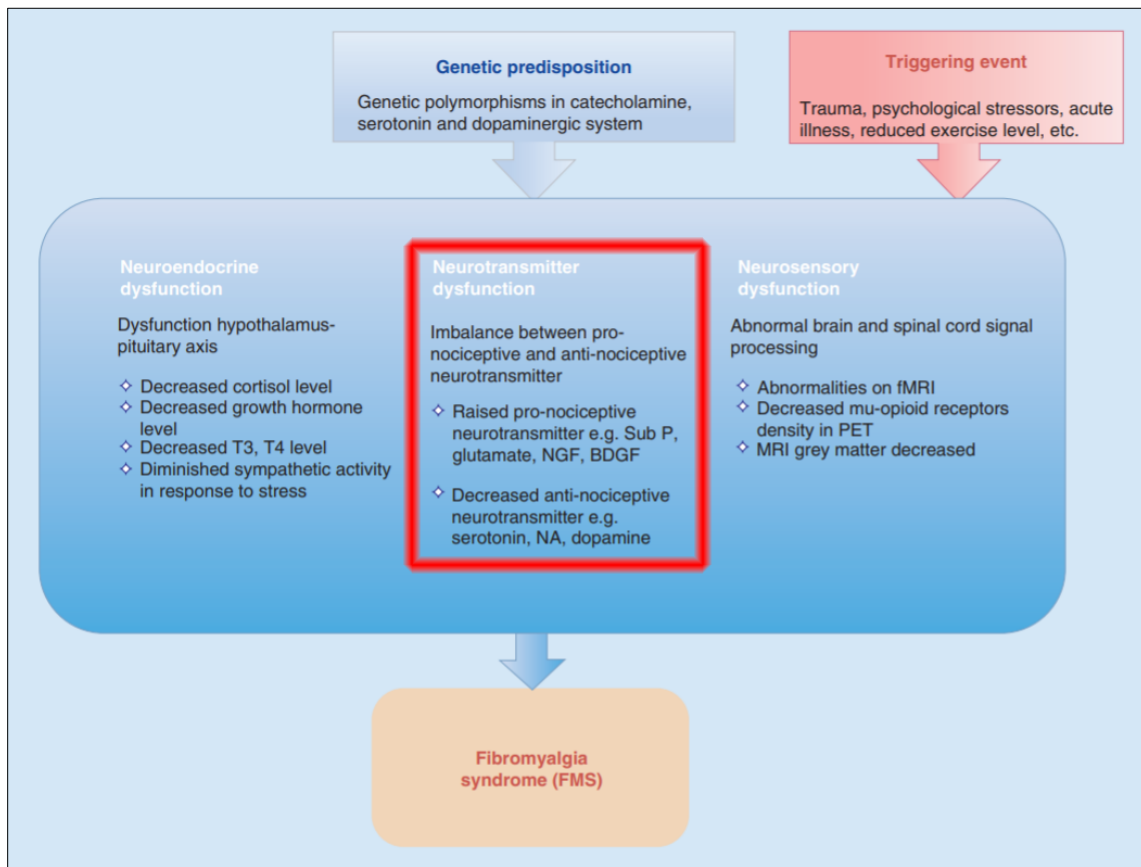
Igualmente se ha objetivado una disfunción del sistema nervioso autónomo, sobre todo del simpático, aunque se desconoce si como causa o consecuencia ⁽¹⁹⁾. Algunos autores plantean la hipótesis de un dolor mantenido por hiperactivación del simpático para la fisiopatología de la FM ⁽⁴³⁾.

Las alteraciones a nivel de ciertas moléculas inflamatorias como citoquinas, ciertos péptidos, anticuerpos o reactantes de fase aguda sugieren la existencia también de un proceso inflamatorio ⁽⁴⁴⁾ o autoinmune ⁽⁴⁵⁾. Esto explicaría la posible asociación de la FM con algunas enfermedades como el síndrome de Sjögren ⁽⁴⁶⁾. A nivel ocular, la inflamación de la glándula lagrimal favorecería la aparición de EOS acuodeficiente. Lo que se desconoce es si esta inflamación puede darse cuando la FM no se asocia a otras enfermedades reumatológicas.

A nivel de la neuroimagen (resonancia magnética funcional o tomografía por emisión de positrones) se ha observado una disminución del flujo sanguíneo en diversas áreas cerebrales como las regiones frontales y dorsolaterales, el tálamo, el núcleo caudado, el tegmento pontino, el córtex parietal superior o el *gyrus reactalis*, así como el aumento del flujo a áreas activadas por estímulos dolorosos superior o con menor incentivo que las personas sanas ⁽⁴⁷⁾. Estos hallazgos están en consonancia con recientes estudios sobre la disminución de la perfusión a nivel del nervio óptico ⁽⁴⁸⁾.

En las últimas investigaciones varios grupos han hallado neuropatía de pequeña fibra (NPF) hasta en un 49% de los pacientes con FM ^(49, 50). Ésta se define como un trastorno de los nervios periféricos que afecta de forma primaria a pequeñas fibras somáticas y autonómicas, lo que conlleva la afectación de la sensibilidad (dolor, quemazón, hormigueo o entumecimiento) y la disfunción del sistema autonómico (sequedad ocular, sequedad de boca, mareo, etc.) ⁽⁵¹⁾.

Figura 7. Hipótesis sobre la fisiopatología de la FM ⁽¹⁹⁾.



En la exploración física, la NPF puede cursar con alodinia e hiperalgesia. El diagnóstico de ésta se confirma en la biopsia cutánea con hallazgos de disminución de la densidad de fibras nerviosas y en la alteración de la prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor. A nivel corneal, parece que la microscopía confocal podría ser una importante herramienta diagnóstica ^(11, 52, 53).

Otro hallazgo a nivel de SNC ha sido el adelgazamiento subclínico de la capa de fibras nerviosas a nivel de la cabeza del nervio óptico, detectado mediante tomografía de coherencia óptica ⁽⁵⁴⁾.

2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor es el eje de la enfermedad. Afecta fundamentalmente a áreas amplias alrededor del raquis y la parte proximal de las extremidades, así como otras zonas, como se puede ver en el esquema que presentaremos en el apartado “Diagnóstico” sobre los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*, ACR). Suele ser un dolor de tipo continuo, con oscilaciones temporales a lo largo del día, generalmente mayor al inicio y final del mismo. Su intensidad suele ser alta ⁽¹⁸⁾.

Se acompaña en un 70% de los casos de fatiga, que puede afectar de forma continuada o como crisis de agotamiento de varios días de duración ⁽⁵⁵⁾.

El siguiente síntoma más frecuente es la alteración del sueño ⁽⁵⁶⁾.

Los otros síntomas que pueden asociarse al dolor en esta enfermedad son los sensoriales (parestias, hipersensibilidad sensorial, etc.), motores (rigidez, contracturas o temblor de acción), vegetativos (palpitaciones, hipersudoración, distermias, mareos, etc.), cognitivos (déficit de memoria reciente, trastorno de la atención, etc.) o afectivos (ansiedad, alteración del estado de ánimo, etc.) ^(18, 19, 57).

Otros síntomas psicopatológicos fundamentales tanto en el origen como en la evolución de la enfermedad son la depresión, el trastorno de personalidad límite o el trastorno de pánico ^(58, 59, 60, 61).

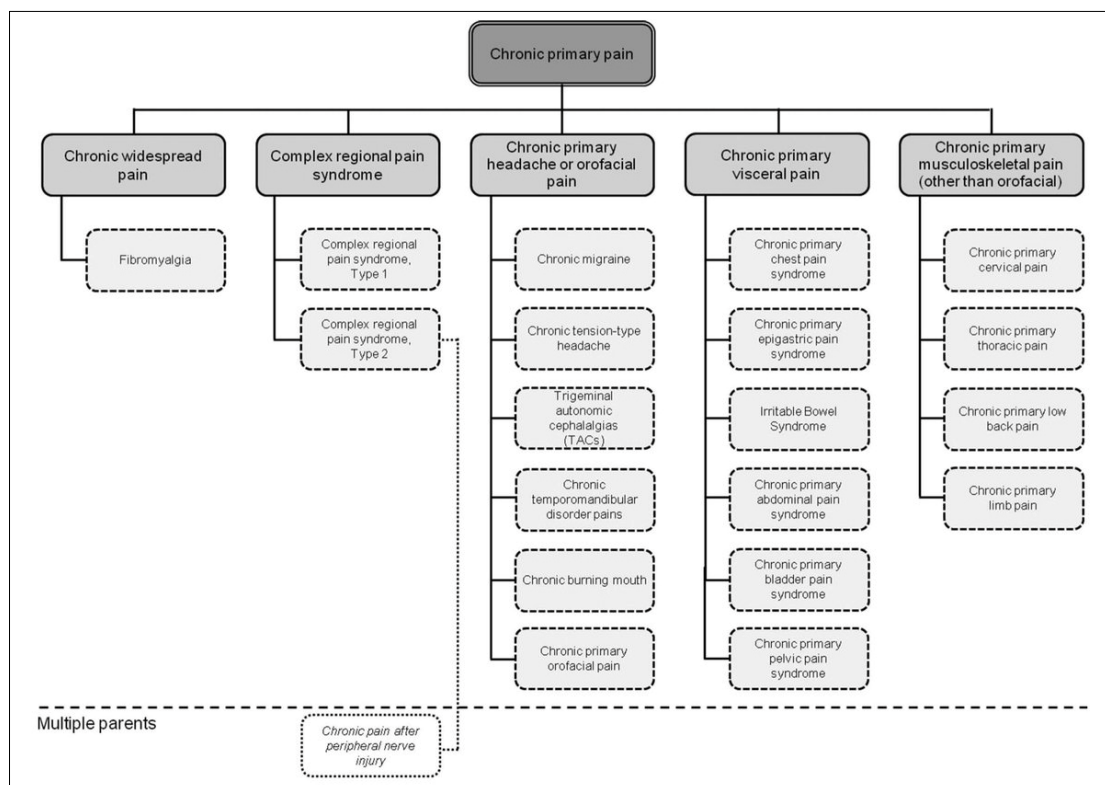
Como ya se comentó en el apartado 2.1 de la Introducción, parece que se puede asociar con otros de los denominados SSC como el síndrome de fatiga crónica, el síndrome de colon irritable, la cefalea tipo tensional, la migraña, los trastornos de la articulación temporomandibular, el síndrome de dolor miofascial, el trastorno de movimiento periódico de las extremidades durante el sueño, el síndrome químico múltiple, la cistitis intersticial o el síndrome de estrés postraumático ^(21, 22).

También se ha observado la comorbilidad de la FM con otras enfermedades reumatológicas como el lupus, la artritis reumatoide o el síndrome de Sjögren ^(62,63).

2.6. CLASIFICACIÓN

La FM fue reconocida por la OMS en 1992 y tipificado en su manual de Clasificación Internacional de Enfermedades: en la CIE-9, 7ª edición 2010, la FM se clasifica con el código 729.1 que engloba todas las mialgias y miositis no especificadas y en la CIE-10, versión 2007, se clasifica dentro del apartado M79 “Otras alteraciones de tejidos blandos”, con el código M79.7 “fibromialgia”, incluyendo a su vez: “fibromiositis”, “fibrositis” y “miofibrositis”. En la CIE-11 (Figura 8) ⁽⁶⁴⁾, publicada en 2019 y que entrará en vigor en 2022, se engloba dentro de MG30.01 “Dolor crónico generalizado”, incluido en apartado de “Síntomas, signos o resultados clínicos anormales no clasificados en otra parte”. También ha sido reconocido en 1994 por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) con el código X33.X8a ⁽⁶⁵⁾.

Figura 8. Nueva clasificación de los dolores crónicos primarios en la CIE-11 ⁽⁶⁴⁾.

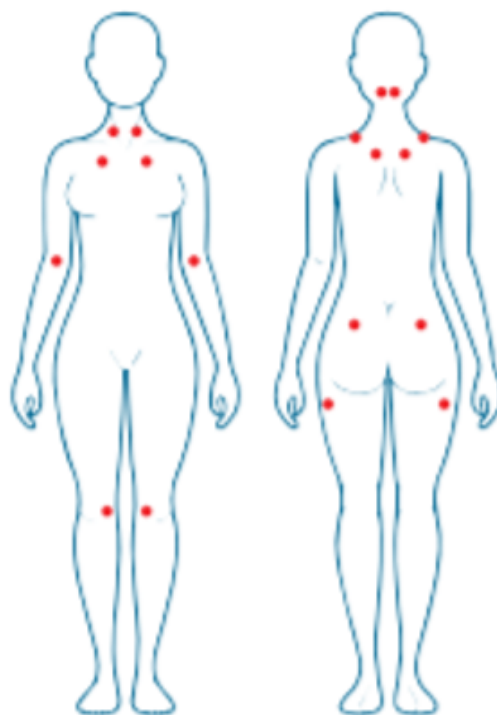


Diversas investigaciones ⁽⁶⁶⁾ sugieren la existencia de subgrupos dentro de los pacientes con FM basándose en los síntomas de FM y en la comorbilidad personal y familiar. La separación en 3 grupos: “baja sintomatología y baja comorbilidad”, “alta sintomatología y alta comorbilidad” y un tercero con “alta sintomatología, pero baja comorbilidad”, podría tener implicaciones tanto en el pronóstico como en la respuesta al tratamiento.

2.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FM es puramente clínico basándose en la declaración por parte del paciente de distintos “puntos dolorosos” o “puntos sensibles” (Figura 9), siguiendo los criterios del ACR, los cuales han ido cambiando a lo largo de los años.

Figura 9. Esquema de la distribución de los “puntos dolorosos” en la FM ⁽⁶⁷⁾.



En 1990, la ACR estableció los siguientes criterios (Tabla 4):

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la FM establecidos por la ACR en 1990 ⁽⁶⁸⁾.

<p>1. History of widespread pain.</p> <p><i>Definition.</i> Pain is considered widespread when all of the following are present: pain in the left side of the body, pain in the right side of the body, pain above the waist, and pain below the waist. In addition, axial skeletal pain (cervical spine or anterior chest or thoracic spine or low back) must be present. In this definition, shoulder and buttock pain is considered as pain for each involved side. "Low back" pain is considered lower segment pain.</p>
<p>2. Pain in 11 of 18 tender point sites on digital palpation.</p> <p><i>Definition.</i> Pain, on digital palpation, must be present in at least 11 of the following 18 tender point sites:</p> <p><i>Occiput:</i> bilateral, at the suboccipital muscle insertions.</p> <p><i>Low cervical:</i> bilateral, at the anterior aspects of the intertransverse spaces at C5-C7.</p> <p><i>Trapezius:</i> bilateral, at the midpoint of the upper border.</p> <p><i>Supraspinatus:</i> bilateral, at origins, above the scapula spine near the medial border.</p> <p><i>Second rib:</i> bilateral, at the second costochondral junctions, just lateral to the junctions on upper surfaces.</p> <p><i>Lateral epicondyle:</i> bilateral, 2 cm distal to the epicondyles.</p> <p><i>Gluteal:</i> bilateral, in upper outer quadrants of buttocks in anterior fold of muscle.</p> <p><i>Greater trochanter:</i> bilateral, posterior to the trochanteric prominence.</p> <p><i>Knee:</i> bilateral, at the medial fat pad proximal to the joint line.</p> <p>Digital palpation should be performed with an approximate force of 4 kg. For a tender point to be considered "positive" the subject must state that the palpation was painful. "Tender" is not to be considered "painful."</p>
<p>* For classification purposes, patients will be said to have fibromyalgia if both criteria are satisfied. Widespread pain must have been present for at least 3 months. The presence of a second clinical disorder does not exclude the diagnosis of fibromyalgia.</p>

En la revisión que hace la ACR de estos criterios en 2010 se introdujeron los términos de "índice de dolor generalizado" (*widespread pain index, WPI*) para identificar el número de áreas dolorosas (Figura 10) ⁽⁶⁷⁾ y la "escala de gravedad de los síntomas" (*symptom severity scale, SSS*) para cuantificar tanto los "síntomas somáticos" como la fatiga, las alteraciones del sueño y los trastornos cognitivos (Figura 11) ⁽¹⁹⁾.

En la revisión del ACR en 2016 se añadió otro criterio de dolor generalizado y se especificaron los "síntomas somáticos" como cefalea, dolor o calambres en la parte baja del abdomen y depresión (Figura 12) ⁽¹⁹⁾.

Otras pruebas complementarias como analíticas o pruebas de imagen deben ir enfocadas a descartar otras posibles enfermedades, ya que en la FM no hay ningún hallazgo específico.

Figura 10. Esquema de las áreas dolorosas según ACR 2010 ⁽⁶⁷⁾.

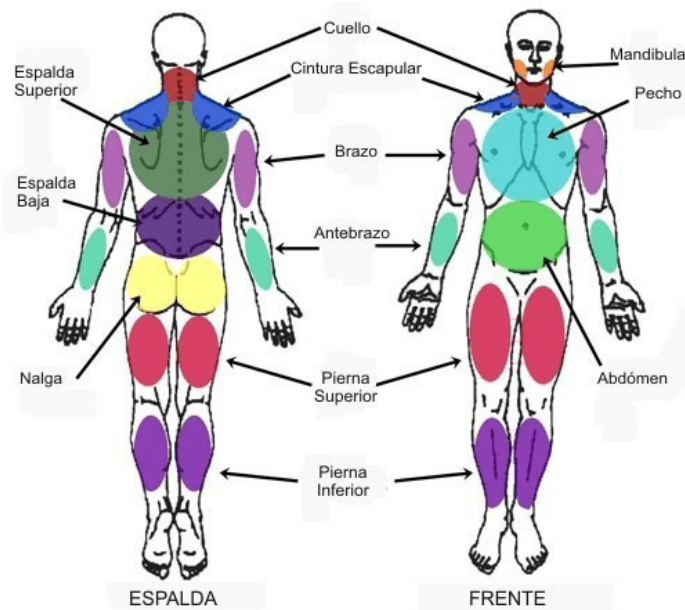


Figura 11. Actualización de los criterios diagnósticos de la FM del ACR en 2010 ⁽¹⁹⁾.

<p>2010 American College of Rheumatology Diagnostic Criteria for Fibromyalgia</p> <p>Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. WPI ≥ 7 and SSS ≥ 5 or WPI 3–6 and SSS ≥ 9 2. Symptoms present for at least 3 months 3. Patient does not have a disorder that would otherwise explain the pain <p>Ascertainment:</p> <p>Widespread pain index (WPI) (0–19):</p> <p>Clinician will take note of the number of areas with pain in last week</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaw, left • Jaw, right • Neck • Shoulder girdle, left • Shoulder girdle, right • Upper arm, left • Upper arm, right • Lower arm, left • Lower arm, right • Chest • Upper back • Lower back • Abdomen • Hip (buttock, trochanter), left • Hip (buttock, trochanter), right • Upper leg, left • Upper leg, right • Lower leg, left • Lower leg, right <p>Symptoms Severity Scale (SSS) score (0–12):</p> <p>Rate the severity of the symptoms below in scale of 0/1/2/3: 0 = no problem; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Waking feeling unrefreshed • Cognitive symptoms • Somatic symptoms <p>WIP: Widespread pain index. Adapted from [5].</p>

Figura 12. Actualización de los criterios diagnósticos de la FM del ACR en 2016 ⁽¹⁹⁾.

<p>2016 American College of Rheumatology Diagnostic Criteria for Fibromyalgia</p> <p>Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none">1. WPI \geq 7 and SSS \geq 5 or WPI 4–6 and SSS \geq 92. Generalized pain, defined as pain in 4 of 5 regions (excluding jaw, chest, abdomen)3. Symptoms present for at least 3 months4. Diagnosis of fibromyalgia is valid irrespective of other diagnosis <p>Ascertainment:</p> <p>Widespread pain index (0–19): _____</p> <p>Clinician will take note of the number of areas with pain in last week</p> <p>Region 1 (left upper region)</p> <ul style="list-style-type: none">• Jaw, left• Shoulder girdle, left• Upper arm, left• Lower arm, left <p>Region 2 (right upper region)</p> <ul style="list-style-type: none">• Jaw, right• Shoulder girdle, right• Upper arm, right• Lower arm, right <p>Region 3 (left lower region)</p> <ul style="list-style-type: none">• Hip (buttock, trochanter), left• Upper leg, left• Lower leg, left <p>Region 4 (right lower region)</p> <ul style="list-style-type: none">• Hip (buttock, trochanter), right• Upper leg, right• Lower leg, right <p>Region 5 (axial region)</p> <ul style="list-style-type: none">• Neck• Upper back• Lower back• Chest• Abdomen <p>Symptoms Severity Scale score (0–12): _____</p> <p>Rate the severity of the symptoms below in scale of 0/1/2/3</p> <p>0 = no problem; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe</p> <ul style="list-style-type: none">• Fatigue• Waking feeling unrefreshed• Cognitive symptoms <p>Presence of the following symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none">• Headaches (0–1)• Pain or cramps in lower abdomen (0–1)• Depression (0–1) <hr/> <p>Fibromyalgia Severity Scale = WPI + SSS. WIP: Widespread pain index. Adapted from [9].</p>
--

2.8. TRATAMIENTO

El tratamiento de esta patología no está protocolizado si no que es multidisciplinar, abordando las distintas vertientes sintomáticas, fundamentalmente el dolor. Abarca tanto el tratamiento farmacológico como el no farmacológico. La eficacia es limitada

tanto en el control de los síntomas como en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes, suponiendo una frustración tanto para el paciente como para el médico.

En las diversas guías publicadas por las distintas sociedades científicas ^(19, 69), el grado de recomendación de cada tratamiento varía (Tabla 5).

Tabla 5. Recomendaciones para el tratamiento de la FM de diversas sociedades científicas ⁽¹⁹⁾.

Treatment	APS	AWMF	CPS	EULAR
Non-pharmacological treatment				
Aerobic exercise	Strong for	Strong for	Strong for	Strong for
Cognitive behavioural therapy	Strong for	Strong for	Strong for	For
Multicomponent therapy	Strong for	Strong for	Strong for	For
Hypnotherapy	For	Neutral	Neutral	Weak against
Guided imagery	Neutral	Neutral	Neutral	Strong against
Meditation	Neutral	Strong for	Neutral	For
Acupuncture	Weak against	Neutral	Neutral	For
Mindfulness	Neutral	Weak against	Strong for	For
Pharmacological treatment				
Amitriptyline	Strong for	For	Strong for	For
Pregabalin/ gabapentin	Neutral	Neutral	Neutral	For
Duloxetine	For	For	Strong for	For
Strong opioids	Weak against	Strong against	Strong against	Strong against
Tramadol	For	Neutral	Strong against	For

APS: American Pain Society; AWMF: Association of the Scientific Medical Societies in Germany; CPS: Canadian Pain Society; EULAR: European League Against Rheumatism. Adapted from [36].

Entre las medidas no farmacológicas, destaca el ejercicio físico, fundamentalmente aeróbico, así como la psicoterapia cognitiva-conductual ⁽⁷⁰⁾. Otras terapias aplicadas son la crioterapia ⁽⁷¹⁾ o la ozonoterapia ⁽⁷²⁾.

Entre los fármacos empleados, en primera línea se encuentran los que tienen acción sobre el SNC: los analgésicos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los antidepresivos, los anticonvulsivantes o las benzodiazepinas ⁽⁷³⁾.

Entre los antidepresivos, los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina y ciclobenzaprina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina) son los más recomendados.

Los agonistas opioides como el tramadol consiguen una mejoría del dolor.

La pregabalina y la gabapentina, análogo del ácido γ -aminobutírico (GABA), actúan sobre los canales de calcio en el SNC; y son anticonvulsivantes que han demostrado eficacia en los pacientes con FM.

En la Unión Europea no hay ningún fármaco cuya indicación especifique la FM, mientras que la *Food and Drug Administration* (FDA) ha autorizado ya 3 fármacos, 2 antidepresivos inhibidores duales de serotonina y norepinefrina (duloxetina y milnacipram) y un fármaco anticonvulsivante (pregabalina) ⁽⁷⁴⁾.

• 3. SENSIBILIDAD Y DOLOR OCULAR

Los conceptos de afectación neurosensorial y dolor neuropático han tenido un papel fundamental en el DEWS II ⁽⁷⁵⁾. Hemos querido profundizar en este tema por la importancia e interrelación que tienen con la FM.

Para el mejor entendimiento, hemos incluido una explicación conceptual de los distintos tipos de dolor, así como de los distintos tipos de receptores de dolor que existen en la córnea y su contribución tanto a la sintomatología como a la etiopatogenia de la EOS. Finalmente, hemos incluido un resumen de las principales publicaciones sobre la medida de la sensibilidad corneal en la EOS, así como de los nervios corneales estudiados mediante microscopía confocal.

3.1. TIPOS DE DOLOR

El dolor neuropático se define como el dolor causado por la alteración o la enfermedad a nivel del sistema nervioso somatosensorial, según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) ⁽⁷⁶⁾, por lo que es necesario demostrar dicho daño. Por el contrario, el dolor nociceptivo se produce por la estimulación normal de los nociceptores o receptores del dolor.

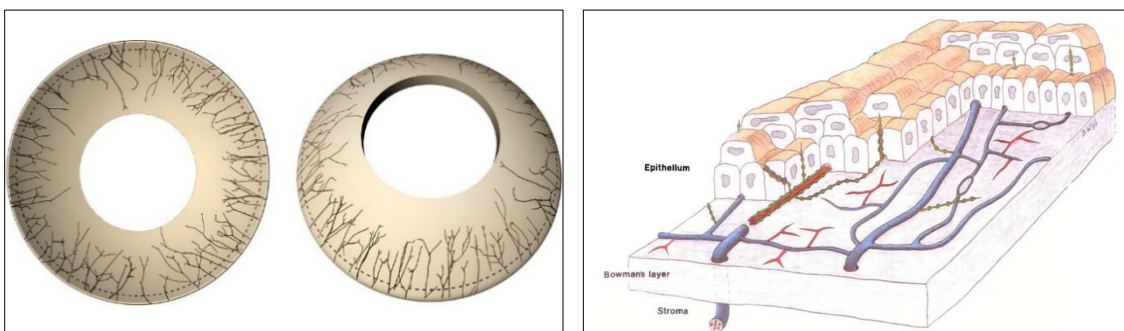
El dolor neuropático puede ser periférico o central. El daño a nivel de las terminaciones nerviosas periféricas puede llegar a producir cambios estructurales y funcionales a nivel del SNC, convirtiéndose entonces en un dolor neuropático central. La alteración a nivel

central también puede producirse por daños primarios. Por tanto, puede existir una combinación de daño periférico, así como la activación local de la microglía o el daño de los sistemas de modulación del dolor a nivel central ^(77, 78).

3.2. INERVACIÓN DE LA CÓRNEA

La córnea es el epitelio superficial más ricamente inervado de todo el cuerpo humano. La sensibilidad corneal depende del nervio trigémino. Aproximadamente un 20-30% de los axones de la córnea son fibras mielinizadas finas ($A\delta$) y el resto son amielínicas (C) ⁽⁷⁹⁾. Las mielinizadas pierden dicha mielina a 1 milímetro de penetrar en el estroma corneal. En cuanto penetran en la córnea estas fibras se ramifican y anastomosan con otras fibras vecinas formando un plexo a nivel del tercio externo del estroma. La región más superficial del mismo, justo bajo la capa de Bowman se denomina plexo subbasal. La mayoría de los axones de éste, entre 200 y 500, penetran la capa de Bowman y acaban como terminaciones nerviosas no encapsuladas en el epitelio corneal, sobre todo en la córnea periférica e intermedia. Este plexo es el más densamente inervado de todo el cuerpo ⁽⁸⁰⁾ (Figura 13 y 14).

Figuras 13 y 14. Esquemas del plexo nervioso subbasal de la córnea ^(80, 81).



3.3. TIPOS DE RECEPTORES SENSORIALES

Dentro de las distintas fibras nerviosas sensoriales de la córnea, existen distintos subtipos, que a nivel electrofisiológico pueden clasificarse como neuronas nociceptoras polimodales, termorreceptoras de frío y mecano-nociceptoras.

Los nociceptores polimodales constituyen la mayoría en la córnea (70%). Se activan por estimulación mecánica, térmica y química, tanto de irritantes externos como de los mediadores de la inflamación intrínseca⁽⁸²⁾. Su umbral mecánico está ligeramente por debajo de los mecano-nociceptores, de temperatura por encima de los 37°C y química con niveles de pH ácido de 5,0 a 6,5^(83, 84). Dentro de este tipo de neuronas existen distintas subpoblaciones con diferentes fenotipos y distribución en la córnea. Algunos de los receptores más destacados de estas neuronas son el TRPV1 (Receptor de potencial transitorio V1)⁽⁸⁵⁾. Los neuropéptidos que contienen estas neuronas (como sustancia P y CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina) están implicados en los mecanismos de inflamación neurogénica⁽⁸⁶⁾.

Los termorreceptores de frío constituyen el 10-15% de las neuronas sensitivas corneales. Estos receptores están constantemente activados a una temperatura estable de 34-35°C, que es la de la superficie ocular⁽⁸⁷⁾. Esta actividad se ve incrementada con el enfriamiento y sucede al contrario con la elevación de la temperatura corneal⁽⁸⁸⁾. Además, estos receptores detectan cambios en la osmolaridad⁽⁸⁹⁾. Uno de los principales receptores de las mismas es el TRPM8 (*Transient receptor potential cation channel subfamily M [melastatin] member 8*)^(90, 91), o también denominado receptor de frío y mentol tipo 1 (*cold and menthol receptor 1 [CMR1]*)^(92, 93). Parece que estos receptores contribuyen a mantener el parpadeo basal y la producción basal de lágrima. Cuando se deseca la superficie ocular, se produce un enfriamiento de la misma y una elevación de la osmolaridad lagrimal, activando este tipo de receptores⁽⁸⁹⁾. Una estimulación débil de los mismos evoca sensación de frío, que si es más intensa llega a ser de irritación y dolor⁽⁹³⁾.

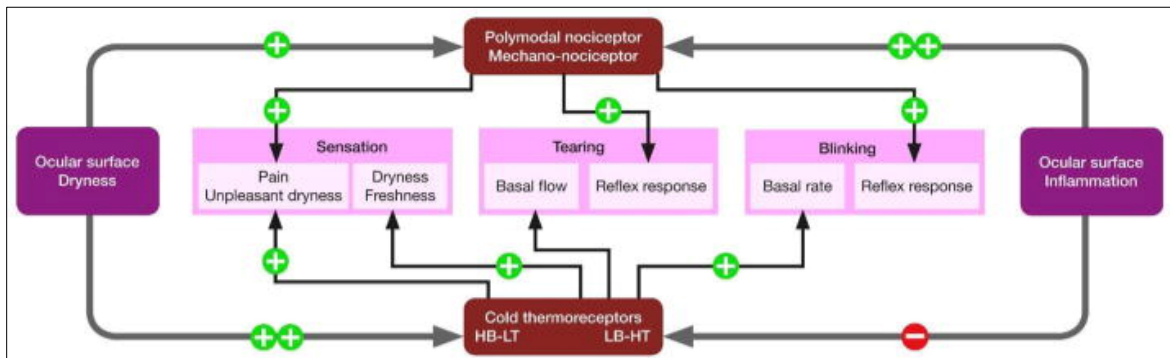
La mecano-nociceptoras constituyen un 20-30% de las neuronas sensoriales corneales. Responden exclusivamente a estímulos mecánicos cercanos a nivel de daño de las

células del epitelio corneal, es decir, un umbral superior a los receptores polimodales (82). El receptor Piezo2 podría ser un marcador de este tipo de neuronas (94).

3.4. CONTRIBUCIÓN DE LAS NEURONAS SENSORIALES A LA SEQUEDAD OCULAR

Los distintos mecanismos que participan en la EOS estimulan los receptores corneales de manera variable. La sequedad ocular expone más el epitelio corneal a la agresión mecánica que supone el parpadeo, estimulando los nociceptores y los receptores polimodales. El aumento de osmolaridad que se produce en el ojo seco también estimula los receptores polimodales, aunque menos que los termorreceptores. El enfriamiento de la superficie estimula los termorreceptores (75, 95) (Figura 15).

Figura 15. Esquema de la contribución de las neuronas sensoriales corneales a los mecanismos de la EOS (75).



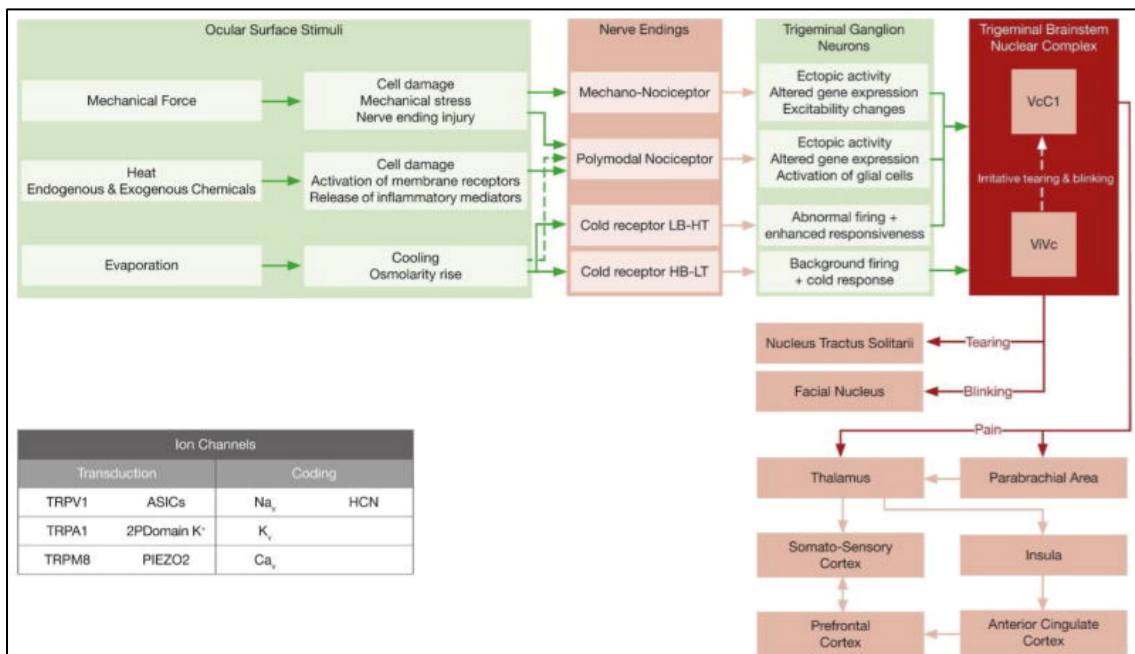
La conjuntiva está inervada por neuronas mielinizadas y amielínicas de menor diámetro que la córnea (96), y que contienen marcadores como la sustancia P (97) y el CGRP (98). Son menos sensibles a los estímulos mecánicos y químicos. El enfriamiento no induce dolor ni irritación a este nivel, sino solo sensación de frío (99).

En la EOS, los distintos fenómenos que se producen a nivel de la superficie ocular conducen a una inflamación y daño de los nervios corneales. Debido a la interacción que

existe entre el sistema nervioso e inmunológico ⁽¹⁰⁰⁾, la inflamación puede llevar desde a una estimulación normal hasta a una sensibilización (disminución de los umbrales de respuesta y/o aumento en la respuesta a los estímulos) de los receptores polimodales y mecano-nociceptores y a una actividad anormalmente elevada de los termorreceptores de frío de la córnea, lo que se traduce en sensación de sequedad y dolor ^(101, 102). La inflamación crónica y el daño de los nervios periféricos inducen cambios a nivel molecular, estructural y funcional de las neuronas del ganglio trigeminal y tronco encefálico ⁽¹⁰³⁾. Todo esto conduce a la manifestación de dolor neuropático, que tiende a la cronificación y a la intratabilidad, incluso cuando las alteraciones a nivel de la superficie ocular se han corregido ^(104, 105, 106) (Figura 16).

Además, los daños crónicos que se producen en la EOS a nivel del trofismo tisular, la regulación de la producción de lágrima, el parpadeo y las respuestas vasculares reflejas, agravan la sintomatología ⁽⁷⁵⁾.

Figura 16. Esquema de los mecanismos neurales, tanto centrales como periféricos, implicados en las respuesta sensorial y autonómica de la EOS ⁽⁷⁵⁾.



El dolor ocular neuropático no debe equipararse a la EOS. Puede tener diversos orígenes, aunque sí se ha observado que uno de ellos puede ser el ojo seco. La forma de estudiar estas manifestaciones es mediante los cuestionarios de dolor y de sintomatología ocular, así como mediante pruebas objetivas como la estesiometría o la microscopía confocal.

3.5. ESTUDIOS SOBRE LA SENSIBILIDAD CORNEAL EN LA EOS

Aunque el interés creciente en el estudio de la sensibilidad corneal en la EOS ha derivado en un número creciente de trabajos, diversos factores han hecho que sus resultados sean incluso contradictorios. El avance en el conocimiento de los mecanismos de la sensibilidad corneal ha estimulado el desarrollo de aparatos más precisos capaces de medir sus distintas vertientes ^(75, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122) (Tabla 6).

En la mayoría de los trabajos se detectó la disminución de la sensibilidad corneal en el ojo seco evaporativo y en el ojo seco secundario al síndrome de Sjögren ⁽¹⁰⁷⁻¹¹⁷⁾. Cuando las medidas se realizaron con el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet, la sensibilidad estaba reducida ⁽¹⁰⁷⁻¹¹⁵⁾, mientras entre los que emplearon el estesiómetro de no contacto hubo discrepancias ⁽¹¹⁵⁻¹²¹⁾. Este hecho podría deberse a que, con el estesiómetro de gas, se estimulan los distintos tipos de receptores corneales, no solo los mecánicos, y que existe un aumento de la sensibilidad de los termorreceptores por el enfriamiento de la superficie que se produce en el ojo seco.

También la sensibilidad podría variar según el tipo de ojo seco o la gravedad de la afección. En los casos muy graves, podrían asociarse el dolor neuropático y la centralización del dolor, lo que aumentaría la sensibilidad corneal, fundamentalmente mecánica, y la percepción de dolor ⁽⁷⁵⁾.

En estos estudios se halló correlación de la sensibilidad corneal con algunos signos como el grado de tinción de la superficie ocular y con la sintomatología medida con cuestionarios como OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) (107, 109-112, 115, 118, 119, 121).

Tabla 6. Artículos publicados sobre la sensibilidad corneal y la sintomatología en la EOS (75, 107-122).

Corneal sensitivity and symptoms report in DED.				
Author(s)/Year	Subjects	Sensitivity (with ↑ symptoms)	Esthesiometer	Symptoms questionnaire
Xu et al. (1996) [447]	SS (n = 15) + DED (n = 44)	↓	COBO	not stated
Versura et al. (2007) [448]	SS (n = 66) + DED (n = 59)	↓	COBO	OSDI
Barboza et al. (2008) [449]	SS (n = 17)	↓	COBO	OSDI
Toker and Asfuroglu (2010) [450]	SS (n = 23) + DED (n = 14)	↓ cornea + conjunctiva	COBO	OSDI
Bourcier et al. (2005) [466]	SS (n = 14) + DED (n = 30)	↓*	BGE	burning, itching, stinging
Benitez-del-Castillo et al. (2007) [460]	SS (n = 11) + DED (n = 10)	↓*	BGE	not stated
De Paiva and Pflugfelder (2004) [457]	DED (n = 20)	↑	modified BGE	11 items
Situ et al. (2008) [456]	DED (n = 43)	↑* cornea + conjunctiva	modified BGE (20 °C)	OSDI, SeSOD
Tuisku et al. (2008) [371]	SS (n = 20)	↑*	modified BGE	OSDI
Labbe et al. (2012) [452]	DED (n = 12)	↓	COBO	not measured
Kim et al. (2012) [451]	RA DE (n = 106)	↓	COBO	OSDI
Labbe et al. (2013) [372]	DED (n = 43)	↓	COBO	OSDI
Nepp and Wirth (2015) [453]	DED (n = 46)	↓	COBO	not measured
Rahman et al. (2015) [454]	MGD (n = 11)	↓ (DED only)	COBO and Jet aesthesiometer (28 °C)	OSDI, VAS
	SS (n = 3)			
	DED (n = 7)			
	CC (n = 12)			
Spierer et al. (2016) [458]	DED (n = 129)	↑	modified BGE (23–26 °C)	DEQ-5, OSDI
Kaido et al. (2016) [462]	DED (n = 21)	No change in touch sensitivity ↑ pain sensitivity ↑ blink sensitivity	COBO	12 item questionnaire

Key: SS, Sjögren's Syndrome; DED, dry eye disease; BGE, Belmonte's gas esthesiometer; COBO, Cochet-Bonnet esthesiometer; MGD, meibomian gland dysfunction; OSDI, ocular surface disease index; CC, conjunctivochalasis.

3.6. ESTUDIOS SOBRE LA BIOMICROSCOPIA CONFOCAL DE LOS NERVIOS CORNEALES EN LA EOS

La biomicroscopía confocal es una técnica que permite obtener imágenes de alta resolución a nivel histológico de la córnea, *in vivo* y de forma no invasiva, pudiéndose identificar estructuras como los nervios del plexo subbasal, así como diversos tipos de células, como las inflamatorias o los fibroblastos.

Los distintos trabajos publicados sobre el empleo de esta técnica incluyen ojos secos de diferentes etiologías (tanto primarios como secundarios al síndrome de Sjögren). Son pocos los pacientes que constituyen el tamaño muestral de los mismos. Sus resultados son heterogéneos: la mayoría no demuestra cambios de la densidad del plexo subbasal (118, 123, 124, 125), algunos detectan disminución (113, 116, 126, 127) y pocos, aumento (124).

También registran cambios en la morfología del plexo, sobre todo un aumento de la tortuosidad, la ramificación, la reflectividad y el arrosariamiento, así como signos de inflamación (aumento de las células inflamatorias) ^(113, 123, 125) (Tabla 7).

Los diferentes hallazgos pueden deberse a distintos estadios de la evolución del ojo seco (degeneración y regeneración) y grados de gravedad de la EOS. También se ha detectado correlación de estos hallazgos con la sensibilidad corneal y con signos como la tinción de la superficie ocular.

Tabla 7. Estudios sobre la biomicroscopía confocal de los nervios corneales en la EOS ^(75, 113, 116, 124, 125, 126, 127, 127, 128, 129).

Nerve morphology changes described in DED and Sjögren syndrome, and associations with sensitivity.									
Author(s)/Year	Subjects	Control	Nerve morphology parameters					Association with sensitivity	
			Density/number	Tortuosity	Branching	Beading	Other		
Tuominen et al., 2003 [368]	SS (n = 10)	normal (n = 10)	—	altered	—	—	—	↑ sprouting	—
Benitez del Castillo et al., 2004, 2007 [369,460]	DED (n = 10) SS (n = 11)	normal (n = 20)	↓	↑	no Δ	↑	—	no Δ thickness, reflectivity	Sensitivity associated with density (BGE)
Zhang et al., 2005 [484]	DED (n = 30) SS (n = 8)	normal (n = 30)	no Δ (DED) ↑ (SS)	↑	↑	no Δ	—	no Δ thickness,	—
Hosal et al., 2005 [481]	DED (n = 6) SS (n = 10)	normal (n = 10)	no Δ	no Δ	—	—	—	no Δ thickness, reflectivity	—
Villani et al., 2007 [485]	SS (n = 35)	normal (n = 20)	↓	↑	—	—	—	—	Sensitivity associated with tortuosity (COBO)
ErDEdlyi et al., 2007 [370]	DED (n = 10)	normal (n = 10)	no Δ	—	no Δ	no Δ	—	—	—
Tuisku et al., 2008 [371]	SS (n = 20)	normal (n = 10)	no Δ	—	—	—	—	↑ sprouting	No association (modified BGE)
Zhang et al., 2011 [482]	DED (n = 40)	normal (n = 20)	—	↑	—	—	—	Subbasal nerve rupture (moderate/severe DED)	—
Labbe et al., 2012 [452]	DED (n = 12)	normal (n = 10)	↓	no Δ	no Δ	no Δ	—	no Δ thickness, reflectivity	Sensitivity associated with density (COBO)

Key: SS, Sjögren Syndrome; DED, dry eye disease; BGE Belmonte esthesiometer; COBO, Cochet-Bonnet esthesiometer.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

• 1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El término de dolor ocular neuropático asociado a la EOS se ha puesto en relevancia sobre todo a partir de la publicación del DEWS II ⁽⁷³⁾, para contemplar los casos en los que los síntomas de dolor ocular son desproporcionados con respecto a los signos de la exploración de la superficie ocular, pudiendo excluirse en algunos casos afecciones no relacionadas con la sequedad ocular.

El dolor neuropático ocular puede ser periférico o central. El daño a nivel de las terminaciones nerviosas periféricas puede llegar a producir cambios estructurales y funcionales a nivel del SNC, convirtiéndose entonces en un dolor neuropático central. La alteración a nivel central también puede producirse por daños primarios. Por tanto, puede existir una combinación de daño periférico, así como de los sistemas de modulación del dolor a nivel central.

En los pacientes con FM y dolor ocular podrían darse distintos escenarios: que el ojo sea otro de los puntos dolorosos que caracterizan la FM, o que haya una coexistencia o incluso interrelación entre las dos enfermedades, siendo la manifestación de la EOS peculiar y diferenciada en sus características con respecto a los pacientes con ojo seco que no padezcan FM o SSC relacionados.

La hipótesis de trabajo de la presente tesis es: la EOS tiene unas características distintas en sujetos que padecen FM respecto a los que no tienen dicha enfermedad, existiendo mayor discordancia entre los síntomas y signos en los sujetos con FM respecto a los sujetos sin dicha patología.

• 2. OBJETIVOS

2.1. PRINCIPAL

Cuantificar y comparar el grado de afectación sintomática y de calidad de vida de los pacientes con EOS con y sin FM mediante el cuestionario de OSDI.

2.2. SECUNDARIOS

- Cuantificar y comparar el grado de afectación sintomática de los pacientes con EOS con y sin FM mediante el cuestionario VFQ-25 (*Visual Function Questionnaire 25-Item*).
- Cuantificar el grado de afectación sintomática de los pacientes con FM y EOS mediante el cuestionario ICAF (Índice Combinado de Afectación de la FM).
- Determinar la correlación entre los distintos cuestionarios OSDI, VFQ-25 e ICAF en los dos grupos de EOS con y sin FM.
- Comparar los parámetros de tinción de la superficie ocular (corneal y conjuntival), BUT, NIBUT (*Non-Invasive Break Up Time*), menisco lagrimal, test de Schirmer tipo I, osmolarimetría y estesiometría entre los dos grupos de pacientes de EOS con y sin FM.
- Determinar si existen correlaciones entre la sensibilidad corneal y los cuestionarios que cuantifican los síntomas oculares y la calidad de vida (OSDI, VFQ-25 e ICAF).
- Describir la prevalencia de la EOS en los pacientes con FM en nuestro grupo de estudio.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

• 1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio transversal donde se comparan dos grupos: pacientes con EOS y FM, y pacientes con EOS sin FM asociada.

• 2. SELECCIÓN DE SUJETOS

Los sujetos con FM fueron seleccionados en la consulta monográfica del Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, dirigida por el doctor Javier Rivera Redondo.

Los pacientes con EOS sin FM fueron pacientes diagnosticados y seguidos en la consulta monográfica del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

La inclusión fue realizada entre 2016 y 2018 de manera consecutiva en aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio y ninguno de exclusión, y que aceptaran de forma voluntaria la participación en el mismo.

2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS PACIENTES CON EOS SIN FM

- Sintomatología de EOS (puntuación del cuestionario OSDI ≥ 13).
- Uno o varios de los siguientes signos: BUT < 10 segundos, test de Schirmer tipo I con anestesia < 5 mm, tinción de superficie ocular al menos de 0,5 en la escala de Oxford (corneal y/o conjuntival).

2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS PACIENTES CON EOS SIN FM

- Presencia de errores refractivos significativos (más de 5 dioptrías de equivalente esférico de refracción o 3 dioptrías de astigmatismo).
- Presión intraocular ≥ 21 mmHg.
- Presencia de opacidades de los medios (catarata) o condiciones sistémicas que puedan afectar al sistema visual.
- Uso de lentes de contacto.
- Cirugía refractiva.
- Otras cirugías oculares en los últimos 6 meses.
- Historia de traumatismo ocular o enfermedades concomitantes oculares (incluyendo síndrome de Sjögren, patología retiniana, glaucoma y terapia con láser o patologías oculares que afecten a la córnea, el cristalino, la retina o el nervio óptico).
- Alteraciones reumatológicas, endocrinas, FM y/o alguna enfermedad que haga que el estado general no permita el correcto desarrollo del protocolo exploratorio.

2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS PACIENTES CON EOS Y FM

- Cumplimiento de los criterios del ACR (2010) para el diagnóstico de FM (Figura 11).
- Sintomatología de EOS (puntuación del cuestionario OSDI ≥ 13).
- Uno o varios de los siguientes signos: BUT < 10 segundos, test de Schirmer tipo I con anestesia < 5 mm, tinción de superficie ocular al menos de 0,5 en la escala de Oxford (corneal y/o conjuntival).

2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA LOS PACIENTES CON EOS Y FM

- Presencia de errores refractivos significativos (más de 5 dioptrías de equivalente esférico de refracción o 3 dioptrías de astigmatismo).
- Presión intraocular ≥ 21 mmHg.
- Presencia de opacidades de los medios (catarata) o condiciones sistémicas que puedan afectar al sistema visual.
- Uso de lentes de contacto.
- Cirugía refractiva.
- Otras cirugías oculares en los últimos 6 meses.
- Historia de traumatismo ocular o enfermedades concomitantes oculares (incluyendo síndrome de Sjögren, patología retiniana, glaucoma y terapia con láser o patologías oculares que afecten a la córnea, el cristalino, la retina o el nervio óptico).
- Alteraciones endocrinas y reumatológicas que no sean la FM y/o cuyo estado general no permita el correcto desarrollo del protocolo exploratorio.

• 3. CONSIDERACIONES LEGALES, ÉTICAS Y DE CONFIDENCIALIDAD

Este estudio se acoge a las recomendaciones de buena práctica clínica, la Declaración de Helsinki en su última versión vigente y la normativa legal en investigación clínica.

Se entregó a los pacientes un modelo de hoja de información al paciente junto con un consentimiento informado, que fue explicado durante la visita de inclusión en el estudio. El consentimiento informado fue firmado y fechado por el sujeto participante, permaneciendo una copia en su poder y otra en poder del investigador (Anexos I y II).

Se guardaron todas las medidas necesarias para que los pacientes no fueran identificados y las medidas de confidencialidad sobre protección de datos de carácter

personal (Ley Orgánica 15/1999), teniendo acceso a los datos el investigador principal y el equipo investigador, el comité de ética y las autoridades sanitarias correspondientes en caso de requerirlo.

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (Anexo III).

• 4. PLAN DE TRABAJO

Todas las exploraciones fueron realizadas en una visita única. A cada sujeto del estudio se le realizó una historia clínica, con los antecedentes médicos generales y oftalmológicos y recogida de la medicación que estaban tomando. En primer lugar, cada paciente completó los cuestionarios OSDI y VFQ-25, además del ICAF en los casos de FM.

Se realizaron las siguientes exploraciones en el orden que se detalla a continuación:

- Agudeza visual mejor corregida de lejos.
- Osmolarimetría.
- Medición del NIBUT *first* y *average* y del menisco lagrimal con OCULUS Keratograph 5M.
- Estesiometría.
- Biomicroscopía para el estudio de la DGM, la tinción de superficie corneal tanto con fluoresceína como con verde de lisamina y la medición del BUT.
- Test de Schirmer tipo I con anestesia.
- Presión intraocular.

En todos los pacientes se estudió un ojo, el derecho, elegido aleatoriamente según se especifica en la sección de análisis estadístico.

4.1. EVALUACIÓN SINTOMÁTICA DE LA EOS Y LA CALIDAD DE VIDA EN RELACIÓN CON LA SALUD

Existen diversos cuestionarios para evaluar la sintomatología de sequedad ocular y la calidad de vida en relación con la salud. Se utilizan tanto para el diagnóstico o *screening* como para el seguimiento de la enfermedad y la respuesta al tratamiento ⁽⁵⁾:

1. *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*.
2. *Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)*.
3. *National Eye Institute-Visual Function Questionnaire (NEIVFQ)*.
4. *Symptom Assessment in Dry Eye*.
5. *Dry Eye-Related Quality-of-Life Score Questionnaire (DEQS)*.
6. *McMonnies Dry Eye Questionnaire*.
7. *Women's Health Study Questionnaire*.
8. *Dry Eye Questionnaire (DEQ)*.
9. *North Carolina Dry Eye Management Scale (UNC DEMS)*.
10. *Subjective Evaluation of Symptom of Dryness (SESoD)*.
11. *Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED)*.
12. *Dry Eye Epidemiology Project Questionnaire (DEEP)*.
13. *Canada Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES)*.
14. *Salisbury eye evaluation*.
15. *Melbourne visual impairment project*.
16. *Bjerrum questionnaire*.
17. *Japanese dry eye awareness study*.

Dentro de los cuestionarios validados, los más específicos y utilizados para medir la sintomatología de la EOS son el OSDI ⁽¹³⁰⁾ y el IDEEL ⁽¹³¹⁾. Para la valoración más global tanto de la salud general como visual uno de los más empleados es el NEIVFQ ⁽¹³²⁾.

Para nuestro estudio se escogieron el OSDI por su brevedad y aplicación a la práctica clínica habitual y la versión de 25 ítems del NEI para una evaluación más holística de los pacientes.

4.1.1. CUESTIONARIO OSDI

El cuestionario OSDI (*Ocular Surface Disease Index*, desarrollado por Allergan, Inc. Irvine, CA, incluido en el Anexo IV) se emplea para cuantificar la sintomatología ocular relacionada con la sequedad. Es muy utilizado en la práctica clínica por su brevedad y sencillez para el paciente ^(16, 130, 133, 134).

Consta de 12 ítems divididos en 3 subescalas ⁽³⁾: 6 sobre síntomas oculares y visuales (sensibilidad a la luz, sensación de arenilla, dolor, visión borrosa y mala visión), 3 sobre la función visual aplicada a actividades cotidianas (leer, conducir de noche, trabajar con ordenador o utilizar cajero automático y ver la televisión) y 3 sobre desencadenantes ambientales (viento, aire acondicionado y lugares muy secos). Analiza los síntomas en la última semana, cuantificándolos como nunca (0 puntos), algunas veces (1 punto), la mitad del tiempo (2 puntos), la mayoría del tiempo (3 puntos) o siempre (4 puntos).

El cálculo del parámetro global se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$\text{OSDI} = \frac{(\text{suma total de puntos de todos los ítems} \times 100)}{(\text{número de ítems respondidos} \times 4)}$$

El resultado final oscila entre 0 y 100, siendo más grave la afectación cuanto mayor sea el valor ⁽³⁾. Se ha demostrado su validez y reproducibilidad en el estudio del ojo seco, así como su capacidad para discriminar entre la normalidad y los distintos grados de gravedad ⁽¹³³⁾.

En el DEWS II (2017) se incluye como criterio de EOS una puntuación superior a 12 ⁽¹³⁵⁾. A partir de 13 puntos los pacientes pueden clasificarse como leves hasta 22 puntos, moderados de 23 a 32 y graves a partir de 33 ^(134, 134).

4.1.2. CUESTIONARIO VFQ-25

El VFQ-25 (*Visual Function Questionnaire 25-Item*) ^(135, 136, 137, 138, 139) (Anexo V) se trata de un cuestionario cuya creación fue patrocinada por el NEI para medir la salud visual autopercebida. Evalúa con más profundidad la percepción de calidad de vida general, así como la salud visual general, aplicable a distintas enfermedades oculares ⁽¹⁴⁰⁾.

Es la versión reducida y validada del NEI-VFQ que tiene 51 ítems. Constaba de 25 ítems, pero en la versión del 2000 se incluyó un ítem suplementario sobre conducción (26 ítems en total) y se excluyó el ítem sobre percepción de salud general de la puntuación global ⁽¹³⁷⁾. No fue desarrollado para la EOS sino para enfermedades oculares crónicas como cataratas, glaucoma, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética o retinitis por citomegalovirus, pero se ha validado en varias poblaciones con ojo seco. El período por el que se pregunta no aparece en el cuestionario. Las distintas subescalas se refieren a: la visión general (1 ítem), la dificultad en la visión de cerca (3), la dificultad en la visión lejana (3), las limitaciones en el ámbito social por la visión (2), las limitaciones en el desarrollo de tareas por la visión (2), la dependencia de otras personas por la visión (3), los síntomas de salud mental debidos a la visión (4), las dificultades en la conducción (3), la visión periférica (1), la visión de color (1) y el dolor ocular (2). Existe una puntuación global y de las subescalas, así como una cuestión sobre percepción de salud general, que no se incluye para el cálculo del índice total. El rango de resultado puede oscilar entre 0 y 100, siendo peor cuanto menor es el valor.

4.2. CUESTIONARIO ICAF

El ICAF (Índice Combinado de Afectación de la FM) (Anexo VI) ^(141, 142, 143) es un cuestionario que se elaboró para evaluar la FM, una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas de varios órganos y sistemas, no solo un cuadro de dolor crónico. Dada la heterogeneidad de los síntomas, un equipo denominado “grupo ICAF” compuesto por profesionales de 15 hospitales españoles ha desarrollado y validado un test que engloba diversos aspectos de la enfermedad que hasta ese momento se

evaluaban con distintos cuestionarios de forma parcial. Se elaboró a partir de varios tests ampliamente validados ⁽¹⁴¹⁾:

- *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ).
- *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS).
- *Brief Pain Inventory* (BPI).
- *Fatigue Assessment Scale* (FAS).
- *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).
- *General Health Questionnaire* (GHQ-28),
- *Chronic Pain Coping Inventory* (CPCI).
- *Arthritis Self-Efficacy Scale* (ASES).
- *Sleep Quality Scale* (SQS).

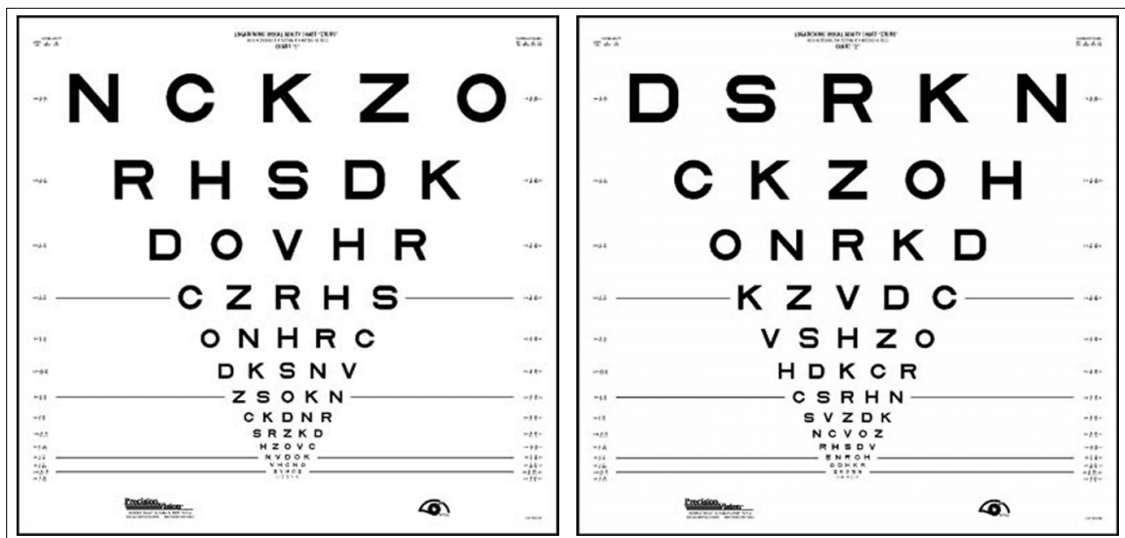
El ICAF refleja de forma más fiel la complejidad y multidimensionalidad de la enfermedad. Se trata de un test compuesto por 59 ítems que autocompleta el paciente ^(142, 142). Incluye 4 escalas: la primera es el “Factor Emocional” (constituye el 53% de la información del test), evalúa la ansiedad y la depresión, así como su impacto en el ámbito social; la segunda es la escala de “Actividad Física” (23% del total), que evalúa el dolor, la fatiga, la calidad del sueño y la capacidad funcional; la tercera es la escala de “Afrontamiento Activo” (14% del total) es un factor protector e incluye las estrategias de afrontamiento positivo de la enfermedad y la cuarta, de “Afrontamiento Pasivo” (10% del total). En el ICAF se obtienen 5 índices, uno por cada escala además del total.

Con este cuestionario también se puede determinar la gravedad de la enfermedad en cada paciente y su evolución con el tratamiento, atendiendo al valor del índice global. Cuanto mayor es su valor, mayor es la gravedad. Los distintos puntos de corte que se establecieron teniendo en cuenta los distintos índices, así como la cantidad de medicación que recibían los pacientes fueron: ausencia de FM <34; leve 34-41; moderada 42-50 y grave >50 ⁽¹⁴³⁾.

4.3. AGUDEZA VISUAL

En la prueba de agudeza visual ^(144, 145, 146) se determinó la visión lejana con la corrección óptica adecuada a 4 metros de distancia mediante los paneles ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) retroiluminados (Figura 17).

Figura 17. Paneles ETDRS. Panel 1 (ojo derecho) y Panel 2 (ojo izquierdo) ⁽¹⁴⁷⁾.



4.4. OSMOLARIMETRÍA

La osmolarimetría determina la concentración de solutos en una solución independientemente de su tamaño, densidad, peso molecular o carga eléctrica, en este caso, la lágrima. Se expresa en mOsm/l ⁽¹⁴⁸⁾.

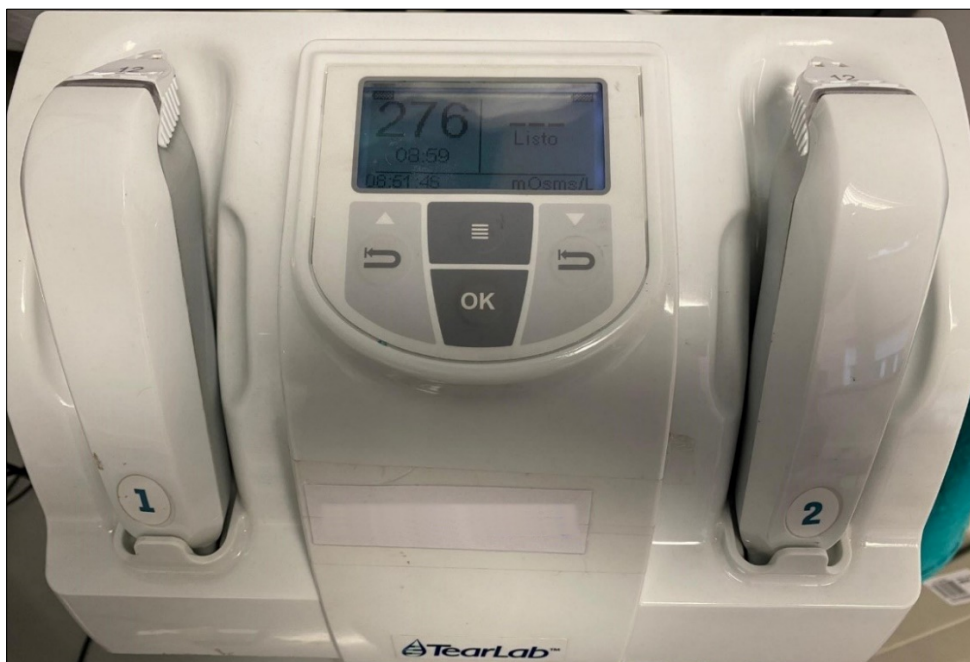
Los valores normales de osmolaridad de la lágrima oscilan en los distintos estudios entre 289 y 318 mOsm/l ⁽¹⁴⁹⁾. En los individuos normales se trata de un valor bastante estable y reproducible, mientras que en los ojos secos varía tanto entre ambos ojos como en las medidas repetidas del mismo. Se considera un resultado alterado o positivo para la EOS un valor de ≥ 308 mOsm/l en ambos ojos o una diferencia de >8 mOsm/l entre ambos, siendo 316 el punto de corte para determinar un ojo seco moderado a grave ^(16, 148, 150).

El TearLab Osmolarity System® (Figura 18) mide la impedancia corregida por la temperatura de una disolución para así obtener la osmolaridad de la misma. Abarca el rango de 270 a 400 mOsm/l. Requiere la toma de una muestra de 50 nl. El sistema consta de un sistema de lectura y 2 lápices-lectores. Además de los *test cards* que se adaptan a los lápices.

Para determinar este parámetro, deben controlarse las condiciones de temperatura y humedad del lugar donde se realiza la toma, recomendándose mantener tanto el aparato como los *test cards* en la misma localización al menos 30 minutos antes de la toma de la muestra ⁽¹⁴⁹⁾.

La forma adecuada de realizar esta medida es acercar la punta del *test card* al menisco inferior de la película lagrimal para que la lágrima ascienda por capilaridad, evitando el contacto tanto con el párpado como con el globo ocular para no favorecer el lagrimeo reflejo, lo cual alteraría la medida. Es conveniente controlar una serie de circunstancias como que el paciente no haya llorado, ni segregado lágrimas por otras causas como el bostezo o el frotamiento de los ojos en los minutos previos a la medición.

Figura 18. Osmolarímetro TearLab®.



4.5. TIEMPO DE ROTURA DE LA LÁGRIMA NO INVASIVO (NIBUT)

El BUT se define como el intervalo que transcurre entre un parpadeo completo y la aparición de la primera laguna de sequedad o de interrupción de la película lagrimal ⁽³⁾. Actualmente, se prefiere, según recomendación del DEWS II, la determinación de este parámetro con métodos no invasivos, que no requieran instilación de colorantes que pueden alterar la película lagrimal, por ello se habla de NIBUT ⁽¹⁶⁾.

En este trabajo se utilizó el OCULUS Keratograph 5M (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) para medir el NIBUT *first* y *average*. Se trata de un topógrafo corneal basado en los anillos de Plácido, con una gran variedad de funciones integradas en distintos módulos (medición de la altura del menisco lagrimal, evaluación de la capa lipídica mediante el fenómeno de interferencia, hiperemia conjuntival, meibografía, pupilómetro).

La exploración se realiza en un ambiente poco iluminado bajo luz infrarroja. Se pide al paciente que fije la mirada en el punto central que se proyecta en el anillo de Plácido e intente no parpadear. Si el tiempo de fijación es insuficiente, a veces la prueba no es válida y aparece el mensaje de “Too short time”. El aparato da dos medidas: el NIBUT *first*, tiempo de primera rotura de la lágrima, y el NIBUT *average*, que calcula promediando el tiempo de rotura de la lágrima en todos los segmentos de los anillos de Plácido (Figuras 19 y 20) ⁽¹⁴⁹⁾.

Figura 19. OCULUS Keratograph 5M.

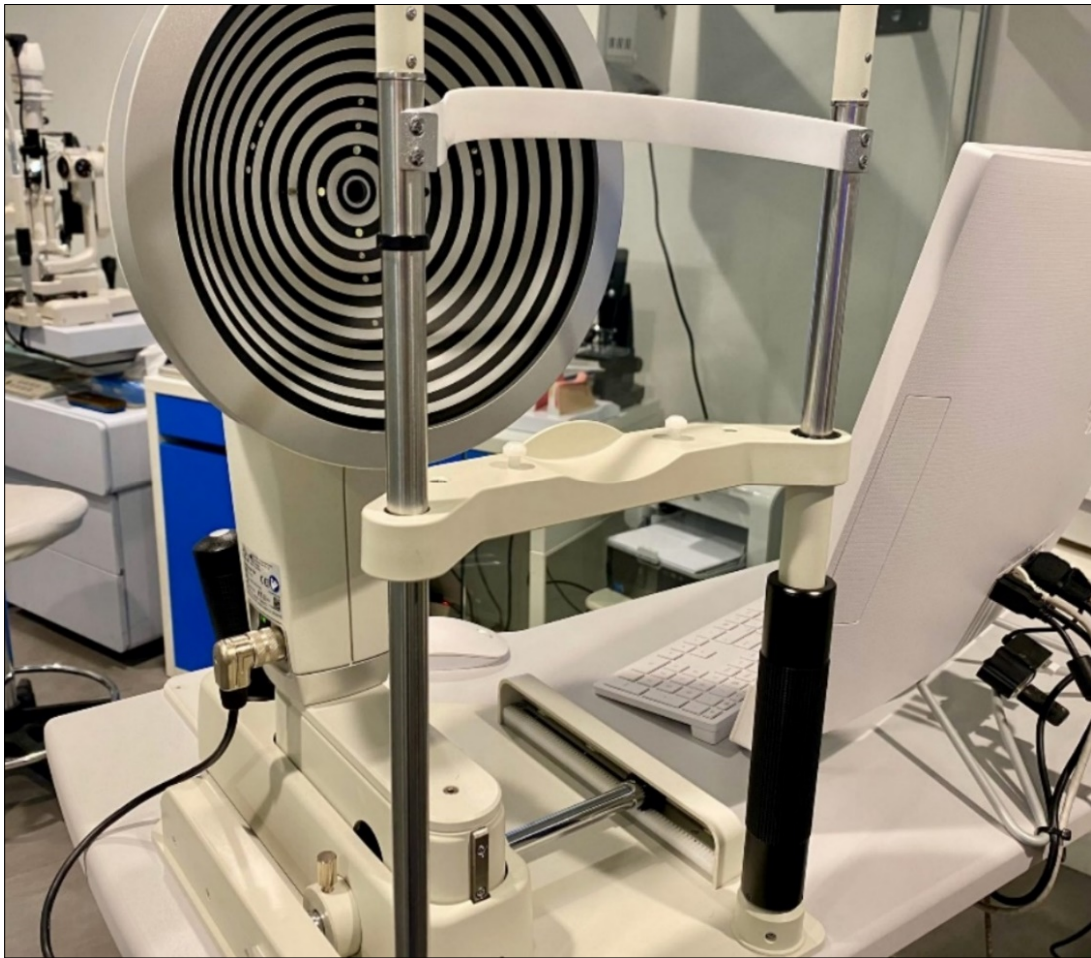
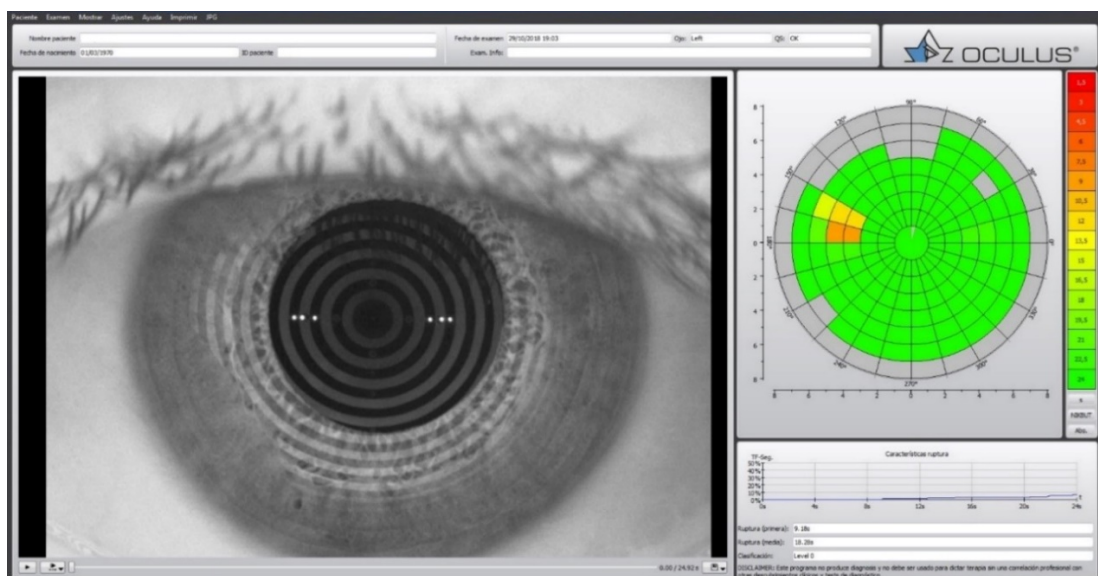


Figura 20. Imagen de la pantalla de medición del NIBUT con OCULUS Keratograph 5M.

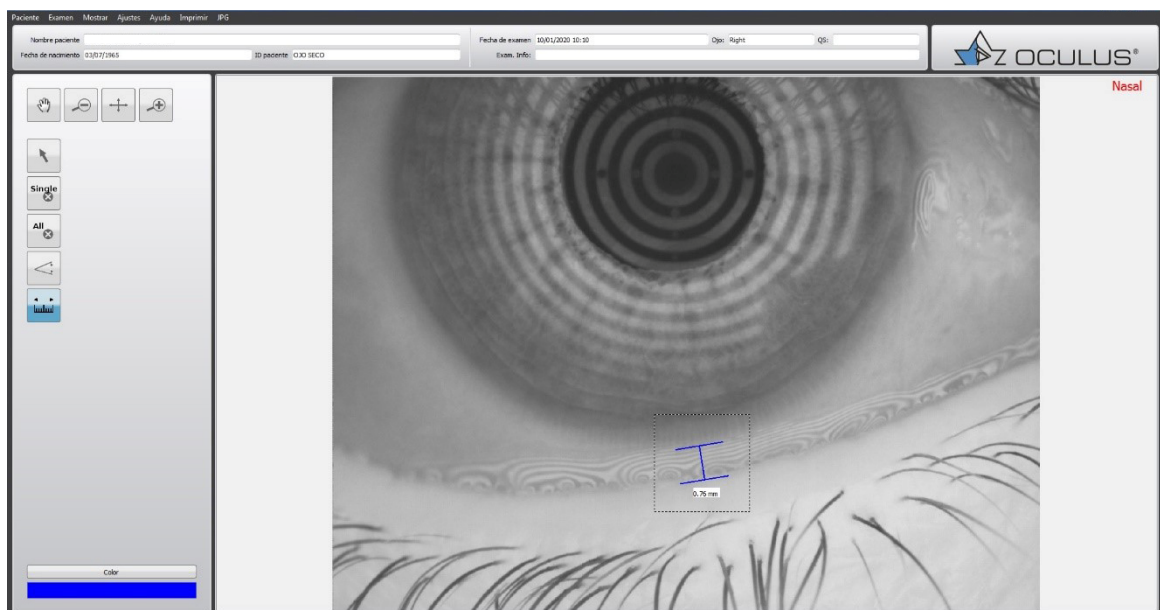


4.6. ALTURA DEL MENISCO LAGRIMAL INFERIOR

La meniscometría engloba el estudio del menisco lagrimal, que es el reservorio de lágrima de la película lagrimal precorneal ⁽³⁾.

En nuestro estudio determinamos la altura del menisco lagrimal inferior. Para su medición se utilizó el módulo *ad hoc* del OCULUS Keratograph 5M. Se trata de un método no invasivo. Se indicó a cada paciente que, tras apoyarse en la mentonera del aparato, parpadeara normalmente antes de fijar la vista en los 4 puntos de luz infrarroja que iluminan la córnea. Después se tomó la imagen que serviría para medir el menisco. Deben marcarse los límites de forma manual para que el aparato dé la medida del mismo. Tomamos como puntos de referencia el límite superior del menisco y el límite superior del párpado inferior, en la zona alineada con la pupila (6 horas de la córnea) ⁽¹⁴⁹⁾ (Figura 21).

Figura 21. Imagen de la pantalla de medición del menisco lagrimal inferior con OCULUS Keratograph 5M.



4.7. ESTESIOMETRÍA

En nuestro estudio evaluamos la sensibilidad corneal con el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet (*Luneau Technology, Prunay-le-Gilon, France*). Consta de un hilo de nylon que puede tener 0,12 mm o 0,08 mm de diámetro. En nuestro estudio se utilizó el de 0,12 mm, que es que se comercializa habitualmente. El umbral de sensibilidad viene dado por la máxima longitud (en milímetros) del hilo que es capaz de evocar una sensación de toque en la córnea. La presión ejercida es inversamente proporcional a la longitud del hilo. En el estudio registramos dicha medida en córnea central, repitiendo la medida 3 veces y haciendo la media de las 3 medidas. Comenzamos realizando un toque de la córnea con la máxima longitud del hilo (6 cm), y se repite dicha operación reduciendo la longitud del hilo de 0,5 en 0,5 cm hasta que el paciente refiere notarlo (Figuras 22 y 23). Por tanto, cuanto mayor es la longitud del filamento que evoca una sensación, menor es la presión ejercida y mayor es la sensibilidad corneal.

Figura 22. Estesiómetro de Cochet-Bonnet.



Figura 23. Medición de la sensibilidad corneal con el estesiómetro de Cochet-Bonnet.



4.8. EXPLORACIÓN CON LÁMPARA DE HENDIDURA

Se utilizó la lámpara de hendidura para explorar el polo anterior, evaluar los parámetros objeto del estudio, así como descartar anomalías que supusieran un criterio de exclusión.

4.8.1. DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS DE MEIBOMIO

Para determinar la ausencia o presencia de DGM, se evaluó la existencia de alteraciones a nivel del margen palpebral como congestión vascular, taponamiento de los orificios de las glándulas, desplazamiento de la línea de transición mucocutánea (línea de Marx), irregularidad del margen palpebral, alteración en la expresividad de las glándulas

(menos de 5 glándulas exprimibles en el tercio medio del párpado inferior) así como alteración de la calidad de su expresión ^(3, 151, 152).

Figura 24. Imagen de DGM con lámpara de hendidura.



4.8.2. TINCIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR

Para la determinación de la tinción de la superficie ocular se utilizan colorantes como la fluoresceína, el rosa de Bengala o el verde de lisamina. En el presente estudio hemos empleado la fluoresceína para explorar la córnea y el verde de lisamina para la conjuntiva, dada la mayor toxicidad y peor tolerancia del rosa de Bengala. Estos dos últimos son colorantes vitales, que tiñen las células viables cuya integridad está alterada por la disrupción de las uniones estrechas o la alteración del glicocálix ⁽³⁾. Los sistemas más utilizados para la gradación de dicha tinción son el de *van Bijsterveld*, el de Oxford, el del NEI/*Industry Workshop* y el esquema del *Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus* (CLEK). No hay estudios que demuestren la superioridad de uno respecto a los demás ⁽³⁾ (Tabla 8).

Tabla 8. Escalas para la medición del grado de tinción de la superficie ocular ⁽¹⁶⁾.





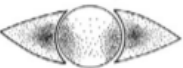
Scale	Cornea	Conjunctiva	Features
van Bijsterveld system [242]	1: few separated spots 2: many separated spots 3: confluent spots	Nasal and temporal zones: 1: few separated spots 2: many separated spots 3: confluent spots	Focus of Sjögren syndrome Out of 9
National Eye Institute/Industry Workshop guidelines [281]	divided into five sectors (central, superior, inferior, nasal and temporal), each scored 0–3	divided into superior paralimbal, inferior paralimbal & peripheral area both nasally & temporally, each scored 0–3	Total 15 corneal and 9 conjunctival
Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) schema [282]	divided into five sectors (central, superior, inferior, nasal and temporal), each scored 0–4 in 0.5 steps	divided into four sectors (superior, inferior, nasal and temporal), each scored 0–4 in 0.5 steps	Fluorescein ICC = 0.76 Rose bengal ICC = 0.40 [39]
area–density combination index [284]	area (A0: no punctate staining; A1: >1/3; A2: 1/3 to 2/3; A3 >2/3) & density (D0: no punctate staining; D1: sparse; D2: moderate; D3: high with lesion overlap).	NA	combined in single index e.g. A2D3
Oxford staining score [283]	Fluorescein, lissamine or rose bengal can be used; 0 to V grade dependent on intensity of punctate staining displayed pictorially across a combination of the cornea and conjunctiva.		Dots increase on a log scale between grades
ocular staining score [285]	Fluorescein 0: 0 dots 1: 1–5 dots 2: 6–30 dots 3: >30 dots	Lissamine green 0: 0–9 dots 1: 10–32 dots 2: 33–100 dots 3: >100 dots	Fluorescein extra points +1 for confluent patches, staining within pupil or filaments Out of 12 ICC –0.90 [286]

ICC, intra-class correlation.

En este trabajo se ha utilizado la escala de Oxford ⁽¹⁵³⁾ por ser la más familiar en la práctica clínica, cuantificando por separado la tinción corneal y la conjuntival ⁽¹⁵⁴⁾ (Figura 25).

La tinción de la superficie ocular ha sido incluida como criterio diagnóstico en el nuevo DEWS II (2017): más de 5 puntos de tinción a nivel de córnea, más de 9 puntos de tinción a nivel conjuntival o tinción del borde palpebral ($\geq 2\text{mm}$ de longitud y $\geq 25\%$ de ancho) ⁽¹⁶⁾ (Figura 6).

Figura 25. Escala de Oxford para medir la tinción de la superficie ocular ⁽³⁾.

PANEL	Grade	Criteria
A 	0	Equal to or less than panel A
B 	I	Equal to or less than panel B, greater than A
C 	II	Equal to or less than panel C, greater than B
D 	III	Equal to or less than panel D, greater than C
E 	IV	Equal to or less than panel E, greater than D
>E	V	Greater than panel E

El nivel de tinción de la superficie ocular se correlaciona con la gravedad de éste, sobre todo en los casos de mayor afectación ⁽¹⁵⁾ (Tabla 9).

Tabla 9. Esquema de gradación de la gravedad de la EOS ⁽¹⁵⁾.

Dry Eye Severity Level	1	2	3	4*
Discomfort, severity & frequency	Mild and/or episodic; occurs under environmental stress	Moderate episodic or chronic, stress or no stress	Severe frequent or constant without stress	Severe and/or disabling and constant
Visual symptoms	None or episodic mild fatigue	Annoying and/or activity-limiting episodic	Annoying, chronic and/or constant, limiting activity	Constant and/or possibly disabling
Conjunctival injection	None to mild	None to mild	+/-	+ / ++
Conjunctival staining	None to mild	Variable	Moderate to marked	Marked
Corneal staining (severity/location)	None to mild	Variable	Marked central	Severe punctate erosions
Corneal/tear signs	None to mild	Mild debris, ↓ meniscus	Filamentary keratitis, mucus clumping, ↑ tear debris	Filamentary keratitis, mucus clumping, ↑ tear debris, ulceration
Lid/meibomian glands	MGD variably present	MGD variably present	Frequent	Trichiasis, keratinization, symblepharon
TFBUT (sec)	Variable	≤ 10	≤ 5	Immediate
Schirmer score (mm/5 min)	Variable	≤ 10	≤ 5	≤ 2

*Must have signs AND symptoms. TFBUT: fluorescein tear break-up time. MGD: meibomian gland disease
 Reprinted with permission from Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:90-7

4.8.2.1. Tinción corneal

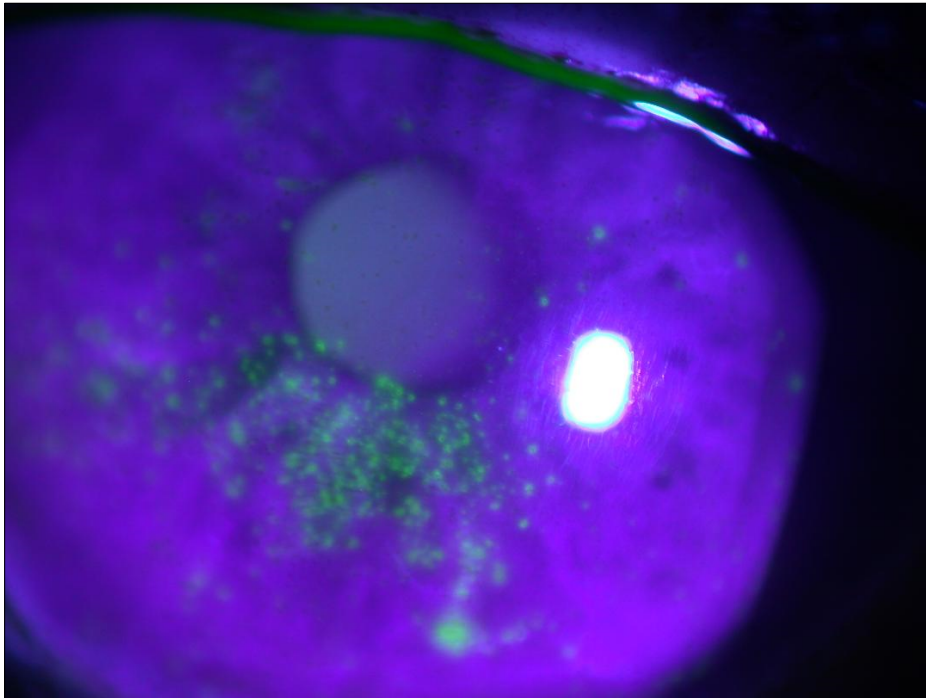
Para la tinción corneal ^(3, 154, 154++) utilizamos tiras de 1mg de fluoresceína (BioGlo®, HUB Pharmaceuticals, LLC, USA), humedeciendo previamente la misma con una gota de suero, escurriendo el sobrante e impregnando con la tira la conjuntiva tarsal inferior.

La determinación de la tinción se realizó después de aplicar la fluoresceína (entre 1 y 3 minutos), antes de que difundiera, empleando el filtro azul cobalto.

La cuantificación de la tinción se hace de 0 a 5 en 3 áreas (córnea, conjuntiva nasal y conjuntiva temporal). Siendo el mínimo 0 y máximo 15. En este estudio hemos cuantificado independientemente la córnea y la conjuntiva, por lo que teniendo en

cuenta solo la córnea los resultados fluctúan entre 0 y 5 en este apartado, con incrementos de 0,5.

Figura 26. Imagen de la tinción corneal con fluoresceína y filtro azul cobalto tomada en la lámpara de hendidura.



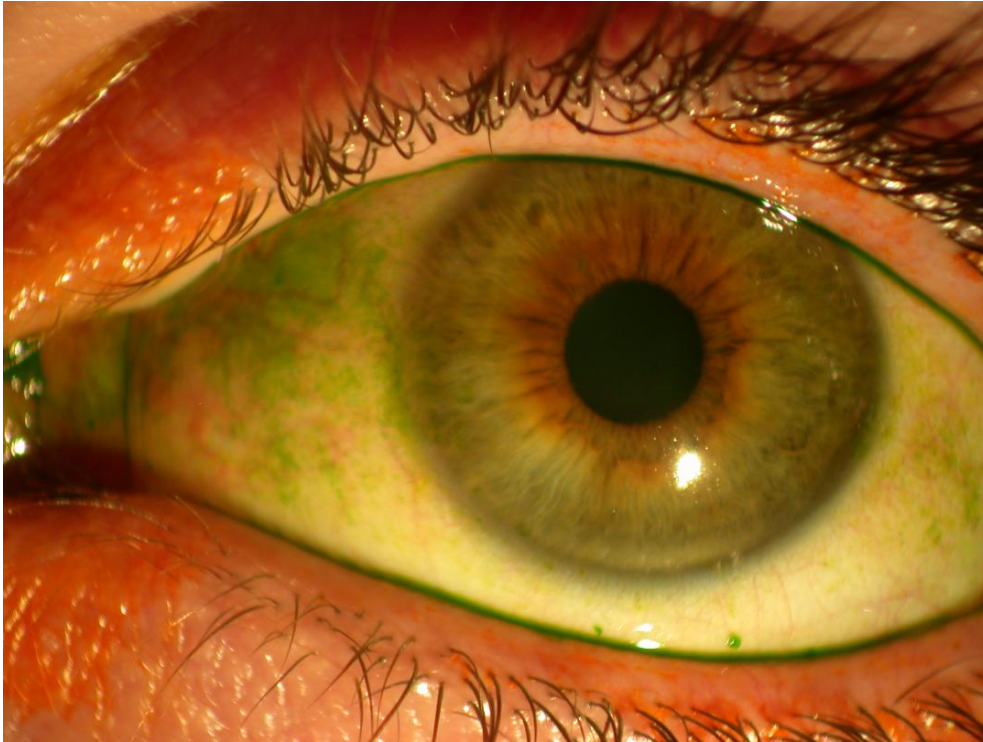
4.8.2.2. Tinción conjuntival

Para la tinción conjuntival ^(3, 154, 154) empleamos tiras de 1,5 mg de verde de lisamina (GreenGlo®, HUB Pharmaceuticals, LLC, USA), humedeciendo previamente las mismas con una gota de suero. Posteriormente, se instila una gota procedente de la tira humedecida en el fórnix inferior, teniendo cuidado de no rozar la conjuntiva bulbar ni el borde del párpado, lo que podría alterar el resultado.

La determinación de la tinción se puede demorar más que con la fluoresceína (según algunos estudios, entre 1 y 4 minutos), porque su permanencia es más prolongada y no difunde como la otra. En el presente trabajo, observamos la tinción bajo luz blanca, sin filtros; aunque también se puede realizar bajo luz roja para potenciar la visualización de

la tinción. La cuantificación de la tinción se hace de 0 a 5 en 2 áreas (conjuntiva nasal y conjuntiva temporal). Siendo el mínimo 0 y máximo 10, con incrementos de 0,5.

Figura 27. Imagen de la tinción conjuntival con verde de lisamina tomada en la lámpara de hendidura.



4.8.3. TIEMPO DE ROTURA DE LA LÁGRIMA (BUT)

El BUT (tiempo de rotura de la lágrima, *Break Up Time* o *Tear Film Break Up Time*, TFBUT) se define como el intervalo que transcurre entre un parpadeo completo y la aparición de la primera laguna de sequedad o de disrupción de la película lagrimal^(3, 16).

Se mide tras la instilación de fluoresceína líquida o la aplicación de fluoresceína en tira, como se explica en el apartado de tinción corneal. En el protocolo que llevamos a cabo, el BUT se midió en el minuto después de aplicar la tinción en tira, previamente a determinar la tinción corneal. Tomamos la medida 3 veces consecutivas, realizando posteriormente la media de las 3 medidas.

El riesgo de aplicar una cantidad excesiva de fluoresceína es la alteración y la variabilidad en la medición del parámetro. Distintos estudios proponen cantidades como 1-5 µl de fluoresceína al 2% ^(155, 156) o 2,5 µl al 1% ⁽¹⁵⁷⁾. Es importante unificar y estandarizar la forma de aplicación de la misma. En el presente trabajo optamos por aplicarla con la tira de fluoresceína, método también admitido y descrito en el DEWS ^(3, 16).

El valor que se considera patológico es menor de 10 segundos ⁽¹⁵⁸⁾, aunque algunos trabajos defienden el valor de 5 segundos como más específico ^(1,155). En los criterios diagnósticos establecidos en el DEWS II ^(3, 4) se determina como valor de corte entre normalidad y la EOS un BUT menor de 10 segundos. Éste ha sido el valor que hemos tomado en el estudio.

4.9. TEST DE SCHIRMER

El test de Schirmer ⁽³⁾ mide la secreción lagrimal. Se determina colocando una tira de papel específica para este test (5x 35 mm), doblando una pestaña para colgarlo en la zona de unión de los dos tercios internos y el tercio externo del párpado inferior. La lectura del test se realiza tras 5 minutos. La tira está premarcada cada 0,5 mm para facilitar su lectura (TearFlo[®], HUB Pharmaceuticals, LLC, USA).

En nuestro estudio lo hemos realizado tras la instilación de colirio anestésico (Colircusi[®] anestésico doble, tetracaína 0,1% y oxibuprocaína 0,4%), que elimina la secreción refleja, midiéndose la secreción basal; realizando la prueba con los ojos cerrados.

4.10. PRESIÓN INTRAOCULAR (PIO)

La presión intraocular fue determinada tras la instilación de colirio de fluoresceína y anestésico (Fluotest Colircusi[®]: Fluoresceína sódica 2,5 mg/1 ml y Oxibuprocaína hidrocloreuro 4 mg/1 ml) con el tonómetro de Perkins.

• 5. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo del tamaño muestral nos basamos en los resultados del estudio de Vehof et al. ⁽¹⁵⁹⁾. Para detectar una diferencia en el cuestionario OSDI de 12 puntos (o mayor) con una desviación estándar común en ambos grupos de 16 puntos, se precisarían 38 sujetos por grupo para obtener una potencia del 90% asumiendo un error o riesgo α del 5%.

Sólo se incluyó un ojo por paciente decidiéndose qué ojo analizar de forma aleatoria (www.randomization.com). Se analizaron los datos referentes al ojo derecho de todos los pacientes. Incluir los dos ojos incrementa la probabilidad de que los resultados de los ojos de un mismo paciente no sean independientes entre sí lo que resultaría en estimaciones inestables. Analizar por un lado los ojos derechos y por otro los izquierdos incrementa el error α al aumentar la probabilidad de encontrar diferencias únicamente por azar.

La compilación de los datos fue realizada en Microsoft Excel para Windows.

Para comprobar si las variables incluidas en el estudio seguían una distribución normal se utilizaron los tests de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk. Un valor del error de tipo I $>0,05$ en estos tests indicaban que la variable seguía una distribución normal por lo que se aplicaron pruebas paramétricas.

Para las comparaciones de variables cuantitativas se empleó el test de la t de Student en el caso de las variables que seguían una distribución normal. En el caso de comparación de variables cualitativas se aplicó el test de chi cuadrado (χ^2).

Para las correlaciones bivariadas se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Se calculó la sensibilidad, la especificidad y el punto de corte óptimo de las variables con un valor discriminativo entre ambos grupos para el cual el área bajo la curva ROC se maximizara.

Para los análisis estadísticos se utilizaron los programas SPSS (versión 20; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y el MedCalc (versión 19.0.5; MedCalc Inc., Belgium).

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para un error $\alpha < 0,05$ ($p < 0,05$).

RESULTADOS

• 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Todas las comparaciones se establecieron entre los dos grupos con EOS, uno de ellos con FM asociada y el otro sin afectación de dicha enfermedad. El ojo explorado y analizado fue el derecho, como se describe en el apartado de “Material y métodos”.

El estudio incluyó un total de 88 pacientes caucásicos: 50 pacientes con FM y 38 pacientes con EOS sin FM. Del grupo de pacientes con FM, se seleccionaron 44 pacientes que cumplían los criterios de inclusión de ojo seco, siendo por tanto la prevalencia de la EOS en los pacientes con FM de nuestro estudio del 80%.

Las características demográficas de ambos grupos se exponen en la siguiente tabla (Tabla 10). No existían diferencias significativas en cuanto a sexo y edad.

Tabla 10. Características demográficas.

	GRUPO EOS CON FM (n=44)	GRUPO EOS SIN FM (n=38)	p
SEXO	97,73% Mujeres 2,27% Hombres	92,11% Mujeres 7,89% Hombres	0,77*
EDAD (años)	51,34 ± 7,76	55,26 ± 14,99	0,133**

*Determinado con test de χ^2 . **Determinado con test t-Student.

Se recogió el tiempo de evolución de la FM en el grupo de pacientes afectados, siendo de 11,15 ± 7,05 años.

• 2. AGUDEZA VISUAL

La mejor agudeza visual corregida fue de $82,65 \pm 7,29$ letras en el grupo con FM y de $87,55 \pm 4,89$ letras en el grupo sin FM. Aunque la diferencia de la agudeza visual fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$, test t-Student) entre los dos grupos, la diferencia media fue de 4,9 letras, que clínicamente se traduce en una diferencia de una línea. Siendo la agudeza media superior a 20/25 en todos los pacientes con FM y de 20/20 en el 100% de los pacientes sin FM.

• 3. PIO

Aunque la medida de PIO fue estadísticamente diferente entre ambos grupos, siendo superior en el grupo sin FM, los valores no son clínicamente relevantes. En todos los casos la medida fue menor de 21 mmHg (Tabla 11).

Tabla 11. PIO.

	GRUPO EOS CON FM	GRUPO EOS SIN FM	p*
PIO (mmHg)	$13,84 \pm 2,59$	$15,84 \pm 2,11$	<0,001

*Determinado con test t-Student.

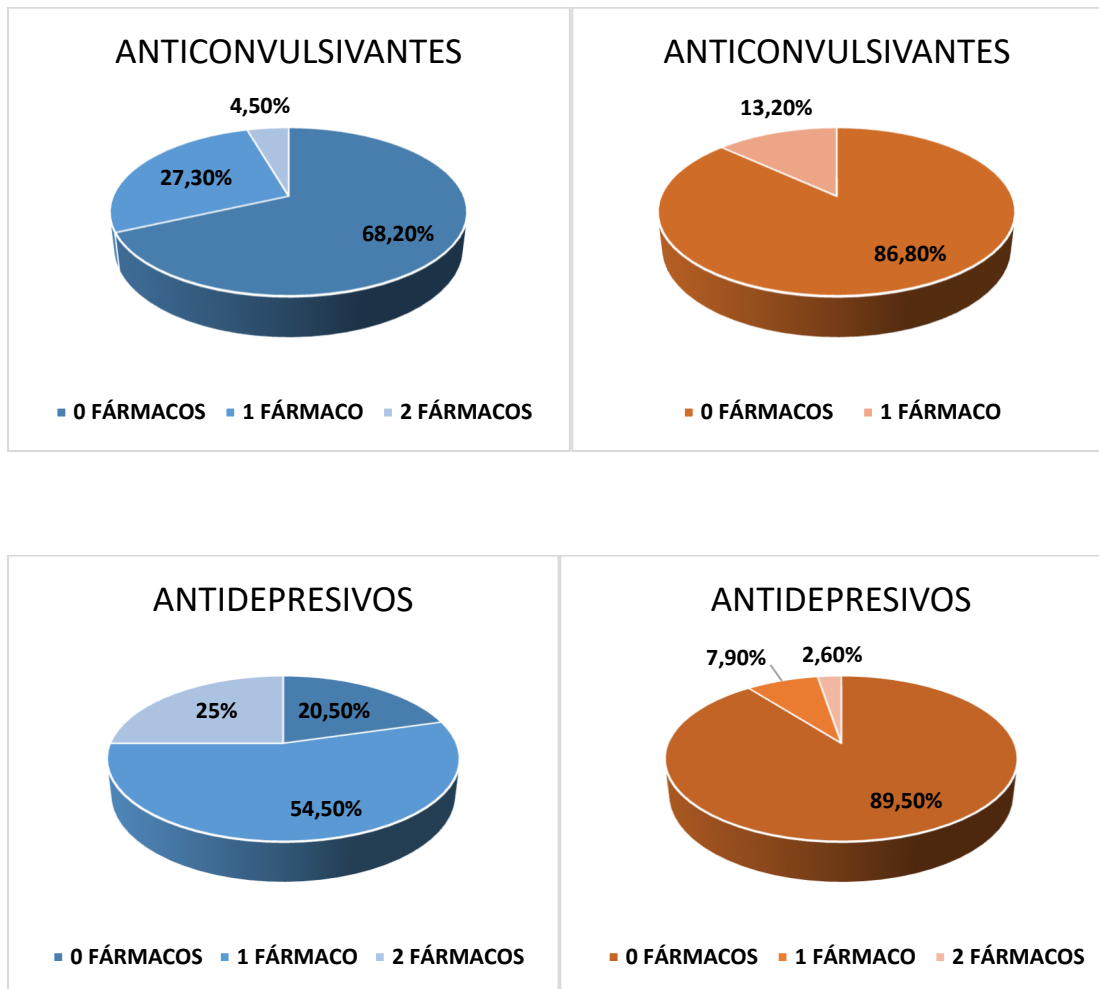
• 4. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

En la relación de los tratamientos sistémicos que tomaban los pacientes se incluyeron los medicamentos para el tratamiento integral de la FM, así como los que podrían tener una posible influencia en el ojo seco.

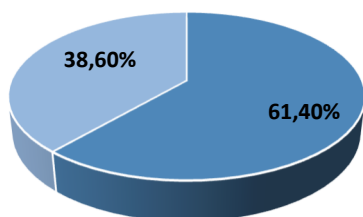
Para una mejor visualización de los datos, se expresan estos resultados en las siguientes gráficas, representándose en azul el grupo con FM y en marrón el grupo sin FM (Figura 28).

Se detalla el porcentaje de pacientes y el número de medicamentos que tomaban. Solo se detectaron diferencias estadísticamente significativas a nivel de los antipsicóticos ($p < 0,0001$); aunque en todos los casos, excepto en los opiáceos mayores, el porcentaje de pacientes que tomaba alguno de los medicamentos era superior en el grupo de EOS y FM.

Figura 28. Gráficos comparativos del porcentaje de fármacos que toman los pacientes del grupo de EOS con FM (en azul) y grupo EOS sin FM (en marrón).

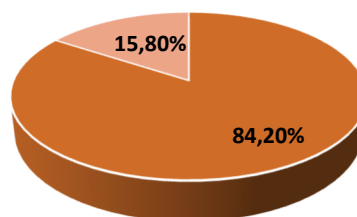


AINES



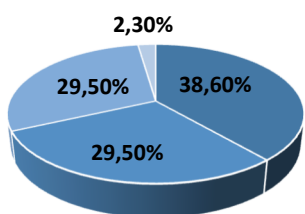
■ 0 FÁRMACOS ■ 1 FÁRMACO

AINES



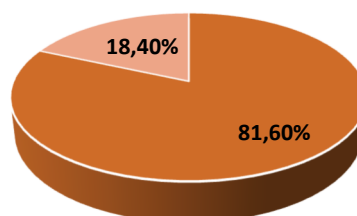
■ 0 FÁRMACOS ■ 1 FÁRMACO

ANALGÉSICOS



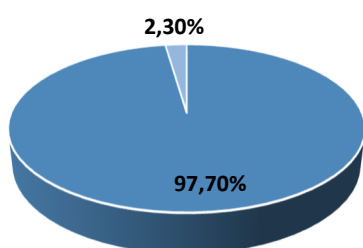
■ 0 FÁRMACOS ■ 1 FÁRMACO
■ 2 FÁRMACOS ■ 3 FÁRMACOS

ANALGÉSICOS



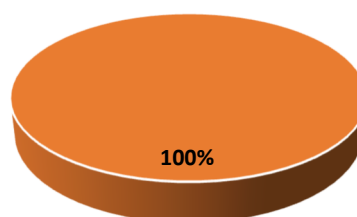
■ 0 FÁRMACOS ■ 1 FÁRMACO

ANTIPSICÓTICOS

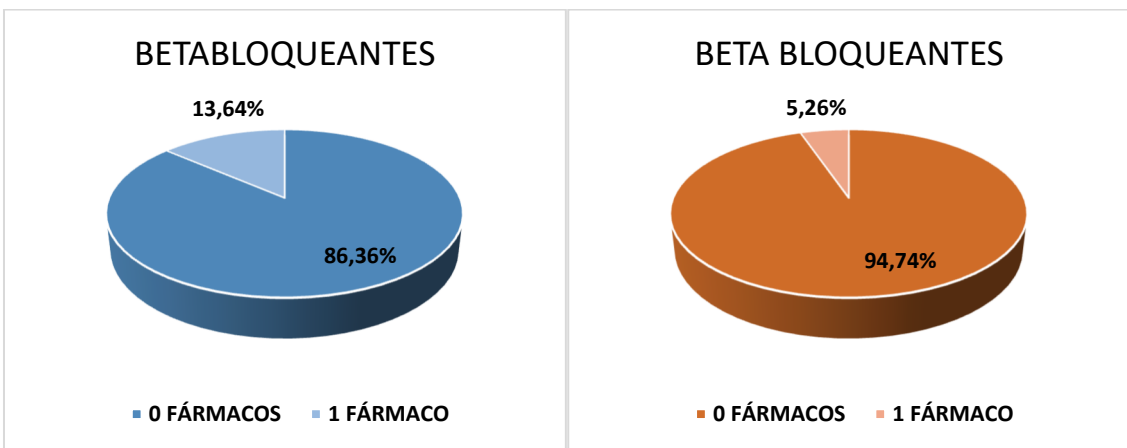
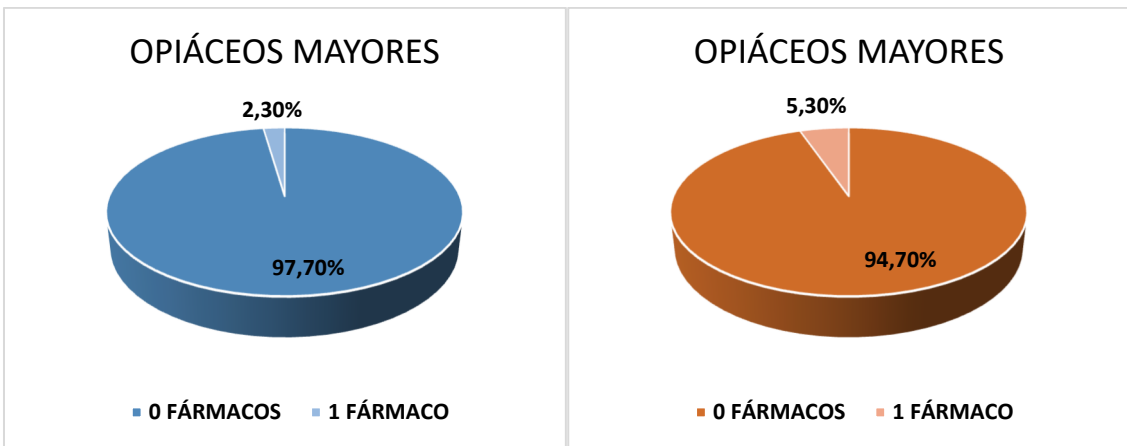
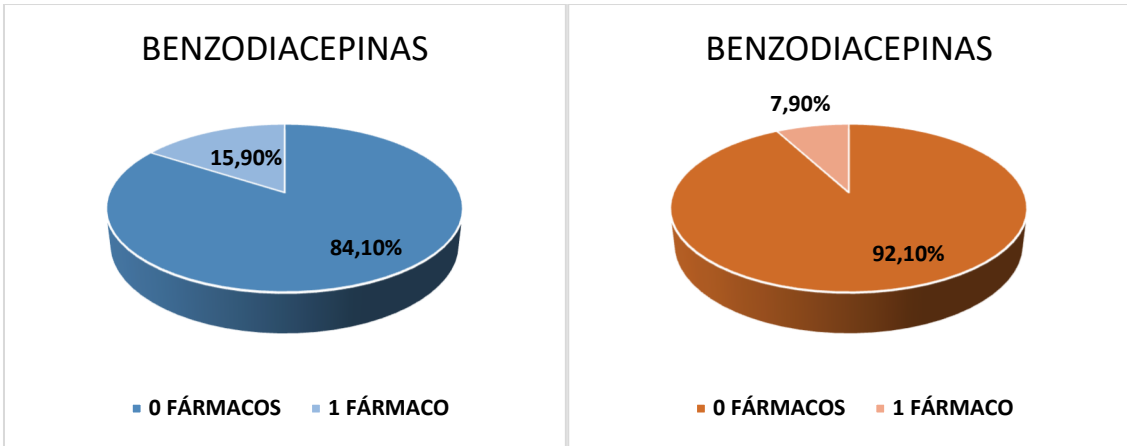


■ 0 FÁRMACOS ■ 1 FÁRMACO

ANTIPSICÓTICOS



■ 0 FÁRMACOS



Analizando los fármacos con algún efecto anticolinérgico que tomaban en ambos grupos (opioides, benzodiazepinas, antidepresivos como los inhibidores de la recaptación de la

serotonina [ISRS] y los antidepresivos tricíclicos [ATC], anticonvulsivantes como carbamacepina), había diferencia estadísticamente significativa, siendo superior en el de EOS con FM (81,82% frente a 18,42%, $p < 0,001$, test de χ^2).

• 5. TRATAMIENTOS TÓPICOS

La relación de los tratamientos tópicos empleados por los pacientes de cada grupo se detalla en la siguiente tabla (Tabla 12), encontrándose diferencias estadísticamente significativas a nivel de los tratamientos lubricantes.

Tabla 12. Tratamientos tópicos.

	GRUPO EOS CON FM	GRUPO EOS SIN FM	p*
Higiene palpebral	4,55%	15,79%	0,08
Lágrimas artificiales y geles lubricantes	38,64%	100%	<0,001

* Determinado con test de χ^2 .

• 6. CUESTIONARIOS

6. 1. CUESTIONARIO OSDI

Los resultados del cuestionario OSDI difirieron entre los dos grupos, siendo significativamente mayor la puntuación en el grupo de pacientes con FM, tanto a nivel del “total” ($p=0,049$), como las subescalas de “síntomas” ($p=0,004$) y “desencadenantes ambientales” ($p=0,043$) (Tabla 13). Estos datos se traducen en una mayor sintomatología

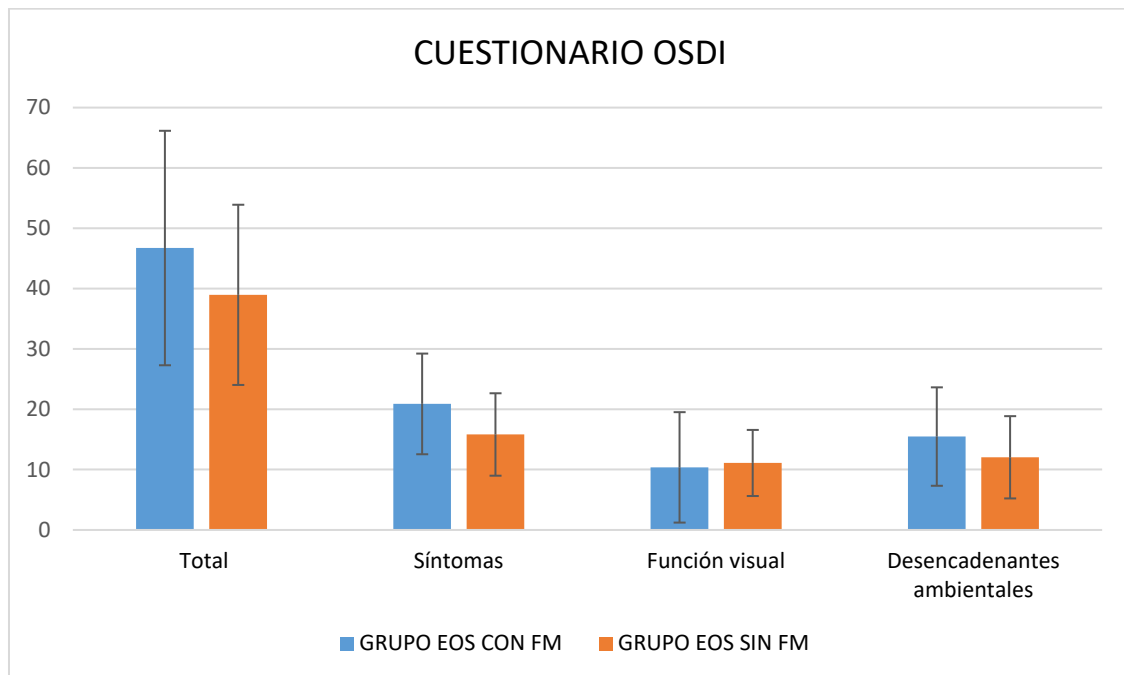
ocular relacionada con la sequedad en los pacientes con FM. En ambos grupos la puntuación total supera los 33 puntos, lo que se traduce en una sintomatología grave.

Tabla 13. Cuestionario OSDI.

OSDI	GRUPO EOS CON FM	GRUPO EOS SIN FM	p*
Total	46,74 ± 19,43	38,97 ± 14,93	0,049
Síntomas	20,89 ± 8,34	15,82 ± 6,83	0,004
Función visual	10,37 ± 9,16	11,11 ± 5,48	0,665
Desencadenantes ambientales	15,47 ± 8,16	12,03 ± 6,82	0,043

*Determinado con test t-Student.

Figura 29. Comparación del valor total y subescalas del cuestionario OSDI entre los grupos de EOS con y sin FM.



Las correlaciones detectadas entre el OSDI “total” y parámetros como la edad, la tinción corneal, el BUT y la sensibilidad corneal se presentan en la siguiente tabla (Tabla 14). Podemos mencionar la correlación negativa alta en el grupo de EOS sin FM entre el valor total del OSDI y el BUT: cuanto mayor es la puntuación del test, mayor es la sintomatología de sequedad ocular, que se corresponde con un menor BUT. Otras correlaciones débiles se observaron solo en el grupo de EOS con FM entre el valor de OSDI “total” y signos como la tinción corneal (siendo la misma positiva, traduciéndose en una mayor sintomatología en los casos de mayor tinción) o la estesiometría (a mayor valor del OSDI, una mayor sensibilidad corneal).

Tabla 14. Correlaciones del OSDI “total” con la edad y signos oculares (tinción corneal, BUT, estesiometría).

	OSDI “TOTAL” EN GRUPO EOS CON FM	OSDI “TOTAL” EN GRUPO EOS SIN FM
EDAD	r=0,21 (p=0,169)	r=0,34 (p=0,039)
TINCIÓN CORNEAL	r=0,34 (p=0,026)	r=0,21 (p=0,218)
BUT	r=-0,11 (p=0,486)	r=-0,71 (p<0,001)
ESTESIOMETRÍA	r=0,34 (p=0,028)	r=-0,02 (p=0,846)

r=Coeficiente de correlación de Pearson.

6. 2. CUESTIONARIO VFQ-25

En cuanto al cuestionario VFQ-25, la diferencia de la puntuación total entre ambos grupos no alcanzó la significación estadística (p=0,073), aunque se detectó un valor más alto en el grupo sin FM, traduciéndose en una tendencia a la mejor valoración de la salud general y visual.

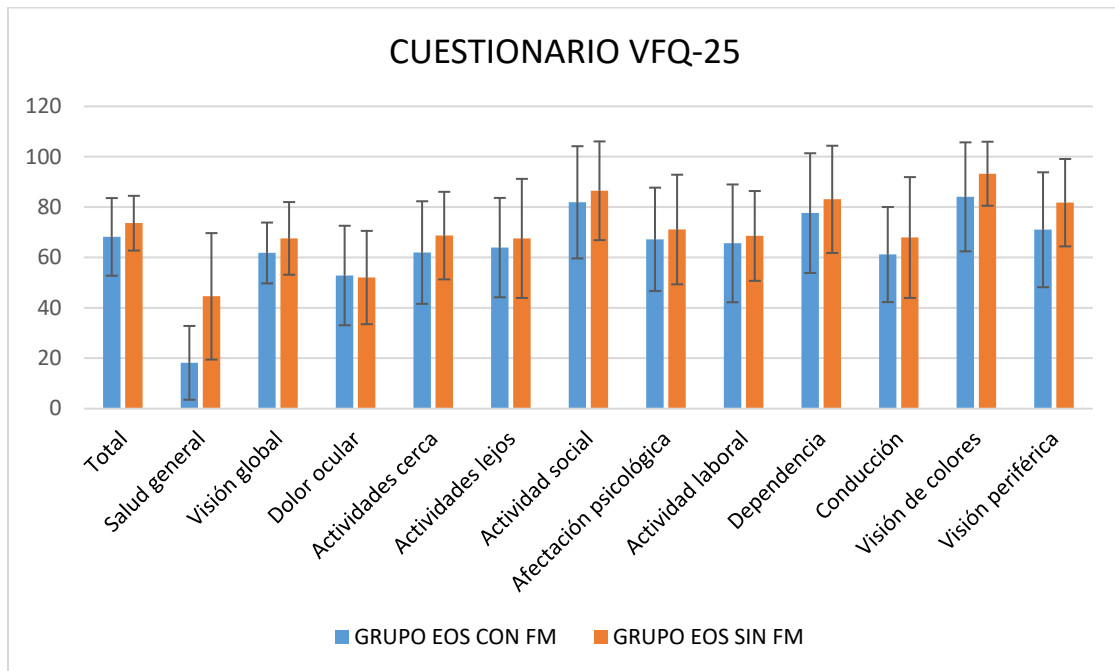
Si desglosamos los resultados analizando las distintas subescalas del cuestionario por separado (Tabla 15 y Figura 30), destacaremos la diferencia significativa a nivel de la percepción de “salud general”, siendo mucho mayor (por tanto, mejor) en el grupo sin FM. En cuanto a la visión, también fue significativa la diferencia a nivel de la “visión periférica” y “visión de colores” (mejor en el grupo sin FM) y una tendencia a nivel de la “visión global”.

Tabla 15. Cuestionario VFQ-25.

VFQ-25	GRUPO EOS CON FM	GRUPO EOS SIN FM	p*
TOTAL	68,20 ± 15,41	73,63 ± 10,89	0,073
SALUD GENERAL	18,18 ± 14,63	44,59 ± 25,09	<0,001
VISIÓN GLOBAL	61,82 ± 12,06	67,57 ± 14,42	0,054
DOLOR OCULAR	52,84 ± 19,79	52,03 ± 18,52	0,85
ACTIVIDADES CERCA	61,94 ± 20,36	68,69 ± 17,39	0,117
ACTIVIDADES LEJOS	63,92 ± 19,75	67,57 ± 23,64	0,451
VISIÓN ESPECÍFICA:			
Actividad social	81,91 ± 22,28	86,49 ± 19,63	0,335
Afectación psicológica	67,19 ± 20,54	71,11 ± 21,77	0,407
Actividad laboral	65,62 ± 23,37	68,58 ± 17,83	0,53
Dependencia	77,46 ± 23,75	83,11 ± 21,29	0,267
CONDUCCIÓN	61,17 ± 18,87	67,92 ± 23,98	0,396
VISIÓN DE COLORES	84,09 ± 21,63	93,24 ± 12,70	0,026
VISIÓN PERIFÉRICA	71,02 ± 22,84	81,76 ± 17,33	0,021

*Determinado con test t-Student.

Figura 30. Comparación del valor total y subescalas del cuestionario VFQ-25 entre los grupos de EOS con y sin FM.



En el grupo de EOS sin FM no se encontró correlación de la agudeza visual con ninguno de los cuestionarios. En el grupo de EOS con FM se detectó correlación de ésta con varias subescalas del VFQ-25: “dolor ocular”, “actividades de cerca”, actividades de lejos”, “actividad laboral”, “afectación psicológica” y “visión periférica” (Tabla 16).

Tabla 16. Correlaciones de la agudeza visual con las subescalas del VFQ-25.

VFQ-25	AGUDEZA VISUAL EN GRUPO EOS CON FM	AGUDEZA VISUAL EN GRUPO EOS SIN FM
SALUD GENERAL	r=0,01 (p=0,967)	r=0,15 (p=0,367)
VISIÓN GLOBAL	r=0,12 (p=0,444)	r=0,21 (p=0,205)
DOLOR OCULAR	r=0,45 (p=0,003)	r=0,13 (p=0,438)
ACTIVIDADES CERCA	r=0,30 (p=0,049)	r=0,03 (p=0,873)
ACTIVIDADES LEJOS	r=0,35 (p=0,023)	r=0,26 (p=0,116)
ACTIVIDAD SOCIAL	r=0,40 (p=0,088)	r=0,28 (p=0,092)
AFECCIÓN PSICOLÓGICA	r=0,34 (p=0,026)	r=0,12 (p=0,474)
ACTIVIDAD LABORAL	r=0,39 (p=0,009)	r=0,04 (p=0,812)
DEPENDENCIA	r=0,26 (p=0,094)	r=0,05 (p=0,781)
CONDUCCIÓN	r=0,23 (p=0,304)	r=-0,66 (p=0,997)
VISIÓN DE COLORES	r=0,25 (p=0,102)	r=0,02 (p=0,927)
VISIÓN PERIFÉRICA	r=0,33 (p=0,033)	r=0,15 (p=0,374)

r=Coefficiente de correlación de Pearson.

La correlación del valor total del cuestionario VFQ-25 con los signos de la exploración de la superficie ocular se presentan en la siguiente tabla (Tabla 17). Se trata de correlaciones negativas débiles en el grupo de EOS y FM; y en el de EOS sin FM, la correlación fue positiva con el BUT y negativa con la osmolaridad.

Tabla 17. Correlación del cuestionario VFQ-25 con signos (BUT, estesiometría, osmolaridad).

	VFQ-25 "TOTAL" EN GRUPO EOS CON FM	VFQ-25 "TOTAL" EN GRUPO EOS SIN FM
BUT	r=-0,17 (p=0,310)	r=0,48 (p=0,002)
ESTESIOMETRÍA	r=-0,34 (p=0,026)	r=-0,20 (p=0,241)
OSMOLARIDAD	r=-0,01 (p=0,930)	r=-0,39 (p=0,017)

r=Coefficiente de correlación de Pearson.

6. 3. CUESTIONARIO ICAF

En el grupo con FM, también se evaluaron los síntomas de dicha enfermedad con el cuestionario ICAF, siendo el valor del índice total de $50,09 \pm 11,27$, lo que se traduce como sintomatología moderada-grave. En la siguiente tabla (Tabla 18) se exponen las medias y desviación estándar de las distintas subescalas del cuestionario.

Tabla 18. Cuestionario ICAF.

ICAF	GRUPO EOS CON FM
Total	50,09 ± 11,269
Factor emocional	50,00 ± 10,85
Actividad física	51,18 ± 8,38
Afrontamiento activo	51,61 ± 10,55
Afrontamiento pasivo	50,42 ± 9,59

El ICAF total se correlacionó significativamente con el valor de la estesiometría ($r=0,35$, $p=0,024$, test de Pearson).

6. 4. CORRELACIÓN ENTRE CUESTIONARIOS

A continuación, se presentan las correlaciones entre los valores totales de los tres cuestionarios analizados (Tabla 19).

Tabla 19. Correlación del valor total del cuestionario OSDI con los valores totales de VFQ-25 e ICAF en los grupos de EOS con y sin FM.

	OSDI "TOTAL" EN GRUPO EOS CON FM	OSDI "TOTAL" EN GRUPO EOS SIN FM
VFQ-25 "TOTAL"	$r= -0,73$ ($p<0,001$)	$r =-0,69$ ($p<0,001$)
ICAF "TOTAL"	$r=0,29$ ($p=0,059$)	

Hay que destacar la correlación negativa alta entre el OSDI "total" y el VFQ-25 "total" en ambos grupos, ya que cuanto menor puntuación se obtiene en el cuestionario OSDI, mayor es la del cuestionario VFQ-25 (Figuras 31, 32 y 33). Esto se traduce en una mayor calidad de vida y visión autopercebida por los pacientes.

Se detectó una correlación significativa moderada entre el índice total del cuestionario VFQ-25 y del ICAF ($r=-0,41$, $p=0,006$, test de Pearson).

En el caso de la relación entre la puntuación total del ICAF y del OSDI en el grupo con FM no llegó a la significación estadística ($r=0,29$, $p=0,059$, test de Pearson), pero sí se observó una tendencia positiva entre los parámetros. En ambos casos, cuanto mayor es la puntuación, mayor es la sintomatología.

Figura 31. Comparación del valor total de los cuestionarios OSDI y VFQ-25 entre los grupos de EOS con y sin FM.

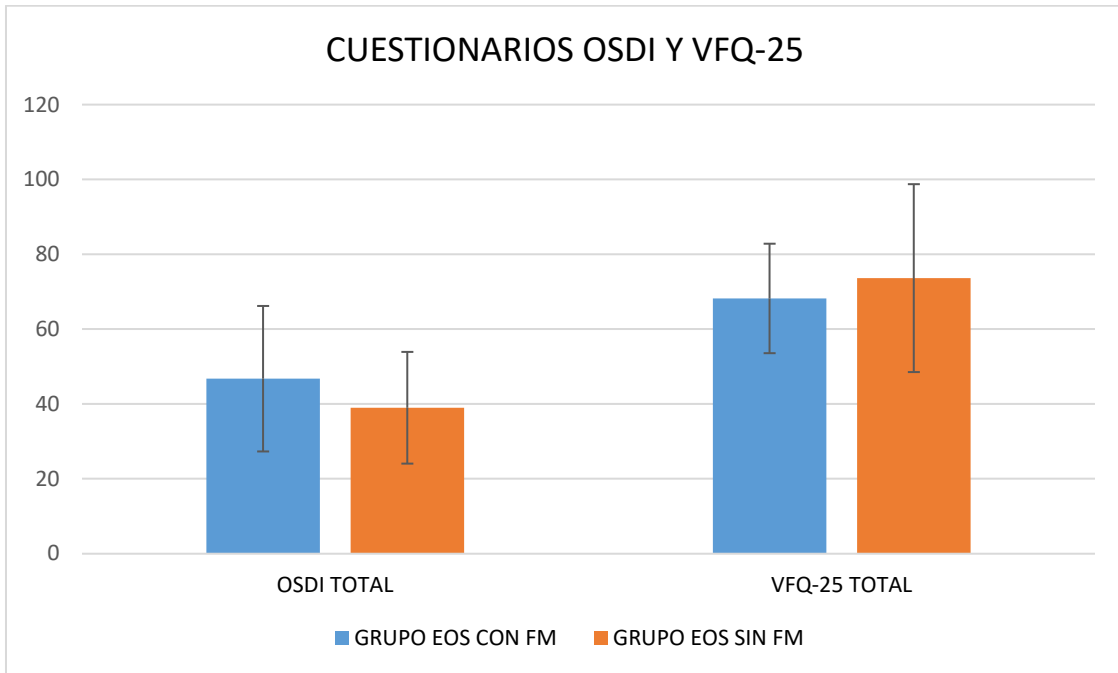


Figura 32. Correlación entre los valores totales de los cuestionarios OSDI y VFQ-25 en el grupo de EOS con FM.

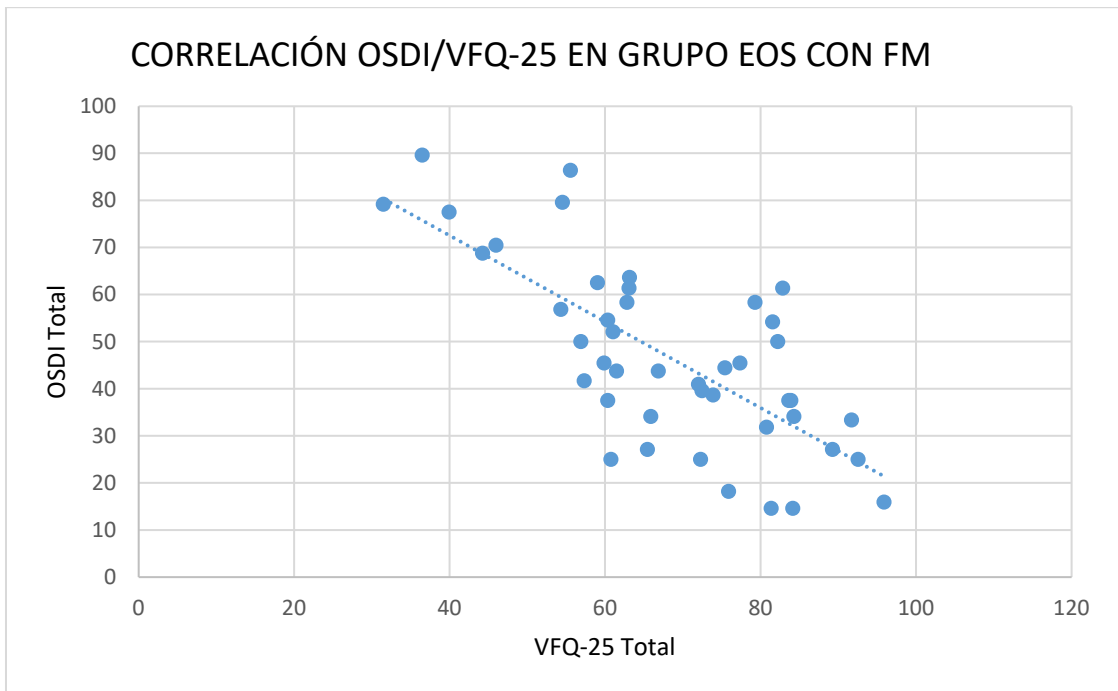
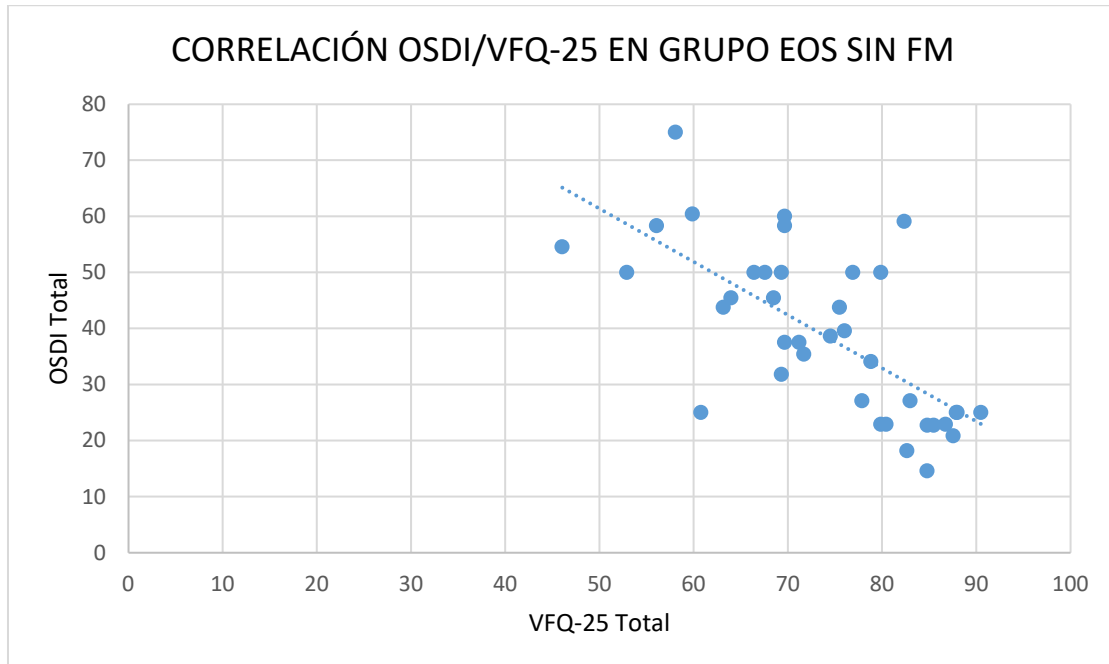


Figura 33. Correlación entre los valores totales de los cuestionarios OSDI y VFQ-25 en el grupo de EOS sin FM.



También se estudió la relación entre las subescalas del OSDI y las del VFQ-25 (Tabla 20) detectándose múltiples correlaciones entre ellas. Podría destacarse la correlación negativa moderada y alta en ambos grupos, respectivamente, de la subescala OSDI “función visual” y la subescala “conducción” del cuestionario VFQ-25. Dicha relación es lógica, ya que dentro de OSDI “función visual” se incluye la conducción, por lo que ambos ítems recogen en parte las mismas cuestiones. Este hecho se repite entre las subescalas de ambos cuestionarios que exploran los mismos aspectos.

Tabla 20. Correlaciones entre las subescalas de los cuestionarios OSDI y VFQ-25.

SUBESCALAS VFQ-25	SUBESCALAS OSDI					
	Síntomas		Función visual		Desencadenantes ambientales	
	GRUPO EOS CON FM	GRUPO EOS SIN FM	GRUPO EOS CON FM	GRUPO EOS SIN FM	GRUPO EOS CON FM	GRUPO EOS SIN FM
SALUD GENERAL	r=-0,28 (p=0,0646)	r=-0,40 (p=0,015)	r=-0,22 (p=0,153)	r=-0,39 (p=0,018)	r=-0,05 (p=0,741)	r=-0,39 (p=0,018)
VISIÓN GLOBAL	r = -0,49 (p=0,0007)	r= -0,33 (p=0,048)	r=-0,47 (p=0,001)	r=-0,27 (p=0,108)	r=-0,01 (p=0,950)	r=-0,08 (p=0,650)
DOLOR OCULAR	r=-0,52 (p=0,0003)	r=-0,35 (p=0,032)	r=-0,43 (p=0,004)	r=-0,30 (p=0,077)	r=-0,32 (p=0,037)	r=-0,59 (p<0,001)
ACTIVIDADES CERCA	r=-0,57 (p=0,0001)	r=-0,47 (p=0,003)	r=-0,67 (p<0,001)	r=-0,35 (p=0,033)	r=-0,18 (p=0,254)	r=-0,36 (p=0,027)
ACTIVIDADES LEJOS	r=-0,47 (p=0,0012)	r=-0,14 (p=0,404)	r=-0,60 (p<0,001)	r=-0,22 (p=0,180)	r=-0,39 (p=0,009)	r=-0,32 (p=0,058)
ACTIVIDAD SOCIAL	r=-0,41 (p=0,0056)	r=-0,47 (p=0,004)	r=-0,59 (p<0,001)	r=-0,22 (p=0,197)	r=-0,31 (p=0,038)	r=-0,28 (p=0,092)
AFECTACIÓN PSICOLÓGICA	r=-0,59 (p<0,001)	r=-0,16 (p=0,339)	r=-0,58 (p<0,001)	r=-0,12 (p=0,498)	r=-0,33 (p=0,027)	r=-0,31 (p=0,061)
ACTIVIDAD LABORAL	r=-0,29 (p=0,0561)	r=-0,43 (p=0,007)	r=-0,48 (p=0,001)	r=-0,39 (p=0,016)	r=-0,30 (p=0,052)	r=-0,29 (p=0,080)
DEPENDENCIA	r=-0,58 (p<0,001)	r=-0,44 (p=0,007)	r=-0,57 (p<0,001)	r=-0,23 (p=0,172)	r=-0,35 (p=0,019)	r=-0,32 (p=0,052)

CONDUCCIÓN	r=-0,23 (p=0,294)	r=-0,63 (p=0,054)	r=-0,64 (p=0,002)	r =-0,72 (p=0,019)	r=-0,11 (p=0,620)	r=-0,69 (p=0,027)
VISIÓN DE COLORES	r=-0,32 (p=0,0456)	r=-0,11 (p=0,511)	r=-0,58 (p<0,001)	r=-0,18 (p=0,287)	r= -0,18 (p=0,233)	r=-0,13 (p=0,454)
VISIÓN PERIFÉRICA	r= -0,45 (p=0,0023)	r=-0,54 (p<0,001)	r=-0,42 (p=0,004)	r=-0,52 (p=0,001)	r=-0,12 (p=0,432)	r=-0,43 (p=0,009)

r=Coefficiente de correlación de Pearson.

Asimismo, se analizó si existía correlación entre las subescalas del ICAF y del VFQ-25. Destacar la correlación negativa del “Factor Emocional” del ICAF que evalúa aspectos como la depresión o ansiedad y su impacto en el ámbito social con las subescalas del VFQ-25 que exploran la afectación psicológica secundaria a la salud visual, así como el impacto en la actividad laboral (Tabla 21).

Tabla 21. Correlaciones entre las subescalas de los cuestionarios ICAF y VFQ-25 en el grupo de EOS con FM.

SUBESCALAS VFQ-25	SUBESCALAS ICAF			
	Factor emocional	Actividad física	Afrontamiento activo	Afrontamiento pasivo
SALUD GENERAL	r=-0,56 (p<0,001)	r=-0,27 (p=0,079)	r=0,53 (p<0,001)	r=-0,06 (p=0,692)
VISIÓN GLOBAL	r=-0,48 (p=0,001)	r=-0,27 (p=0,081)	r=0,41 (p=0,006)	r=-0,27 (p=0,076)
DOLOR OCULAR	r=-0,25 (p=0,109)	r=-0,03 (p=0,874)	r=0,11 (p=0,477)	r=-0,28 (p=0,072)

ACTIVIDADES CERCA	r=-0,45 (p=0,003)	r=-0,29 (p=0,160)	r=0,29 (p=0,058)	r=-0,35 (p=0,021)
ACTIVIDADES LEJOS	r=-0,37 (p=0,015)	r=-0,19 (p=0,218)	r=0,23 (p=0,134)	r=-0,23 (p=0,130)
ACTIVIDAD SOCIAL	r=-0,23 (p=0,146)	r=-0,22 (p=0,167)	r=0,12 (p=0,459)	r=-0,05 (p=0,734)
AFECTACIÓN PSICOLÓGICA	r=-0,37 (p=0,014)	r=-0,17 (p=0,271)	r=0,20 (p=0,201)	r=-0,23 (p=0,132)
ACTIVIDAD LABORAL	r=-0,53 (p<0,001)	r=-0,32 (p=0,040)	r=0,39 (p=0,009)	r=-0,29 (p=0,060)
DEPENDENCIA	r=-0,32 (p=0,039)	r=-0,10 (p=0,511)	r=0,08 (p=0,590)	r=-0,19 (p=0,230)
CONDUCCIÓN	r=-0,09 (p=0,693)	r=0,06 (p=0,794)	r=0,20 (p=0,386)	r=-0,29 (p=0,187)
VISIÓN DE COLORES	r=-0,28 (p=0,067)	r=-0,17 (p=0,275)	r=0,19 (p=0,213)	r=-0,18 (p=0,244)
VISIÓN PERIFÉRICA	r=-0,17 (p=0,276)	r=-0,10 (p=0,541)	r=-0,001 (p=0,997)	r=-0,30 (p=0,052)

r=Coeficiente de correlación de Pearson.

No se calculó la correlación de las subescalas del OSDI e ICAF, pues no se consideró de interés al no haber hallado previamente una correlación significativa entre los índices totales.

• 7. EXPLORACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a nivel de la tinción corneal, los NIBUT *first* y *average*, el menisco y la estesiometría.

En el caso de la tinción corneal, ésta fue mayor en el grupo sin FM. En cuanto a los valores del NIBUT y el menisco lagrimal, fueron menores en el grupo sin FM. El resultado de la estesiometría fue superior en el grupo con FM. Estas medidas se traducen en una mayor aparición de signos de EOS en el grupo sin FM, así como una menor sensibilidad corneal.

En la osmolaridad lagrimal no se detectó una diferencia estadísticamente significativa, aunque sí una tendencia a la superioridad en el grupo sin FM, al igual que en los otros signos que se han expuesto anteriormente (Tabla 22 y Figuras 34-40).

Tabla 22. Comparación de los valores de la exploración de la superficie ocular entre ambos grupos.

	GRUPO EOS CON FM	GRUPO EOS SIN FM	p
TINCIÓN CORNEAL (escala de Oxford)	0,30 ± 0,36	0,93 ± 0,66	<0,001*
TINCIÓN CONJUNTIVAL (escala de Oxford)	0,29 ± 0,55	0,24 ± 0,43	0,628*
BUT (s)	4,89 ± 2,17	5,63 ± 2,87	0,189*
NIBUT <i>first</i> (s)	7,74 ± 5,27	4,39 ± 2,39	0,002*
NIBUT <i>average</i> (s)	10,68 ± 5,29	6,15 ± 3,45	<0,001*
MENISCO (mm)	0,30 ± 0,08	0,25 ± 0,06	0,02*
TEST DE SCHIRMER I (mm)	10,12 ± 7,79	10,24 ± 6,39	0,94*
OSMOLARIMETRÍA (mOsm/l)	310,44 ± 16,97	318,42 ± 21,26	0,06*
ESTESIOMETRÍA (mm)	59,07 ± 2,94	56,32 ± 4,60	0,002*
DGM (% pacientes afectos)	59,10	73,70	0,700**

* Determinado con test t-Student. ** Determinado con test de χ^2 .

Figura 34. Comparación de la tinción de la superficie ocular (corneal y conjuntival) (escala de Oxford) entre los grupos de EOS con y sin FM.

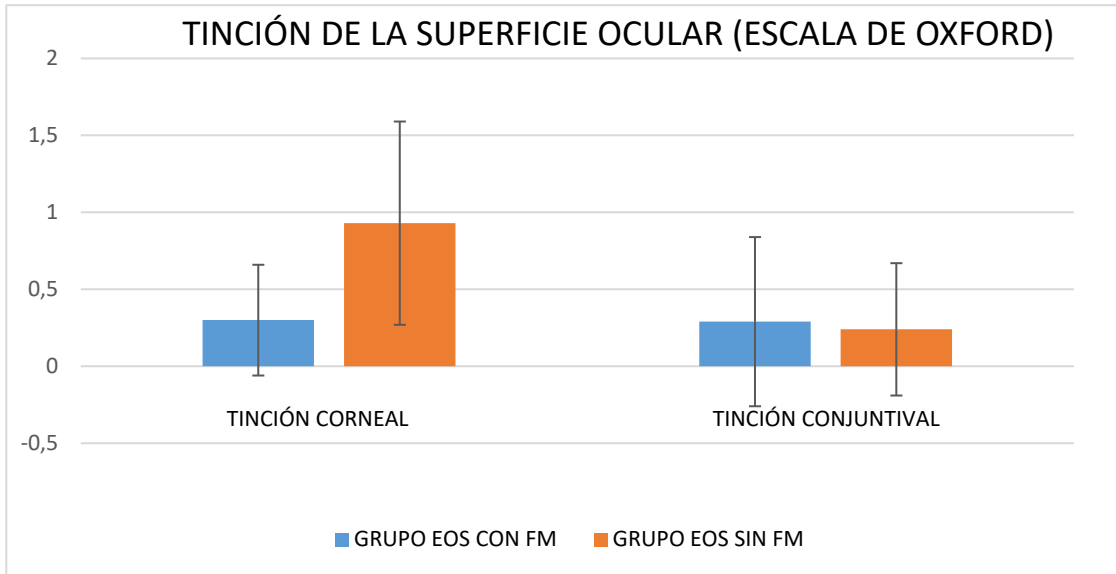


Figura 35. Comparación del BUT, NIBUT *first* y *average* entre los grupos de EOS con y sin FM.

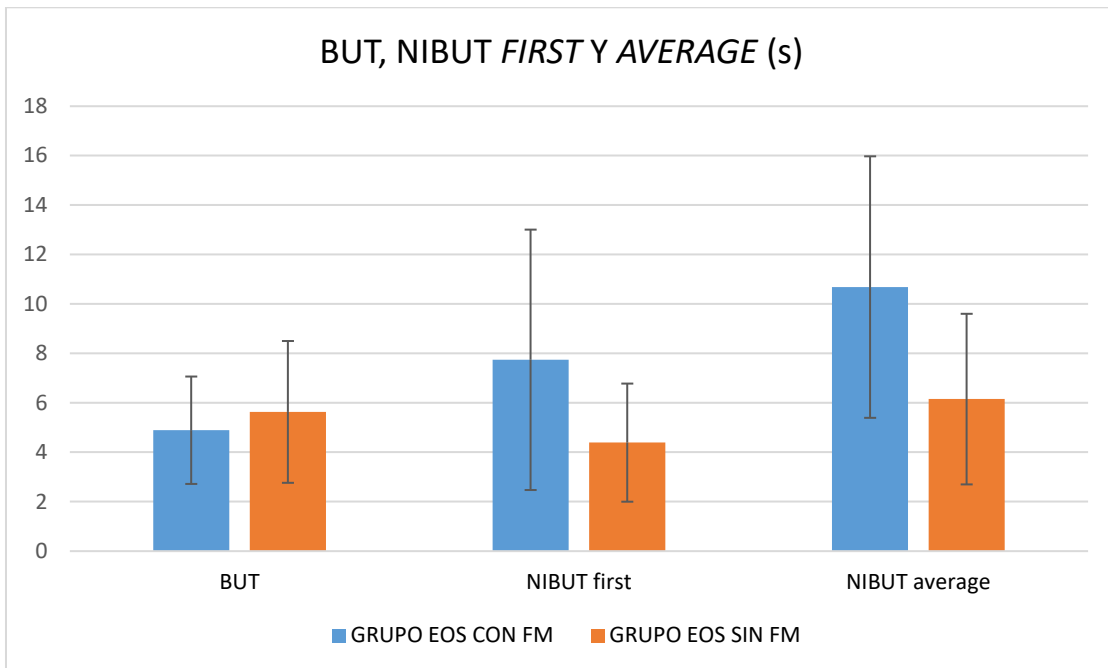


Figura 36. Comparación del menisco inferior de la lágrima entre los grupos de EOS con y sin FM.

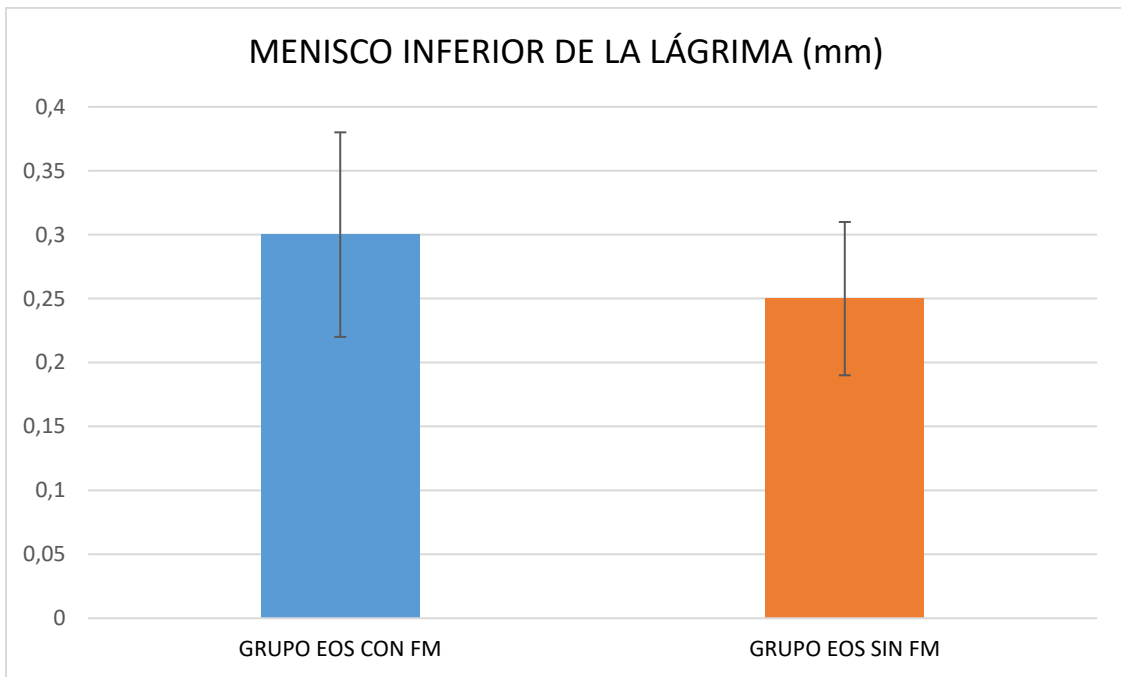


Figura 37. Comparación del test de Schirmer entre los grupos de EOS con y sin FM.

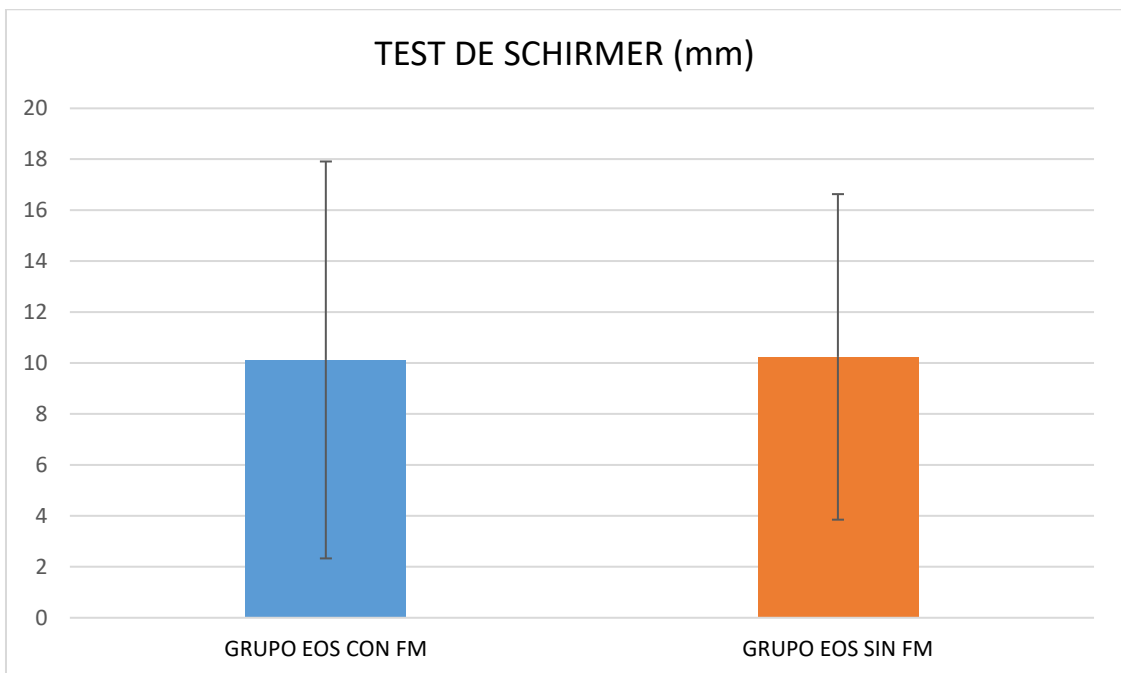


Figura 38. Comparación de la osmolarimetría entre los grupos de EOS con y sin FM.

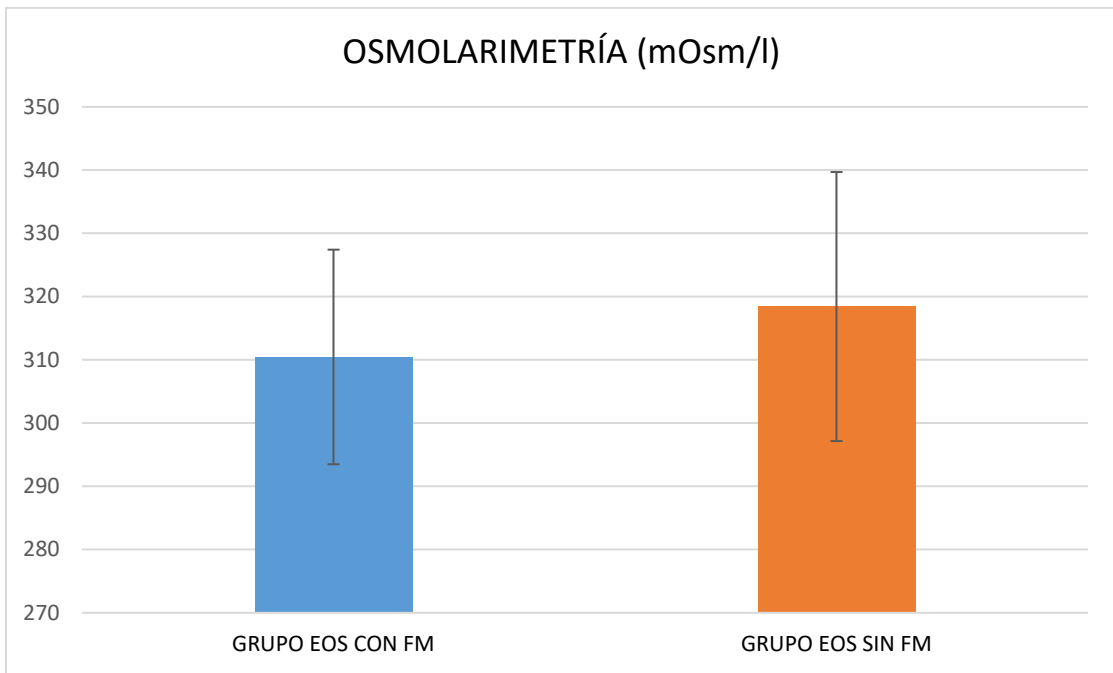


Figura 39. Comparación de la estesiometría entre los grupos de EOS con y sin FM.

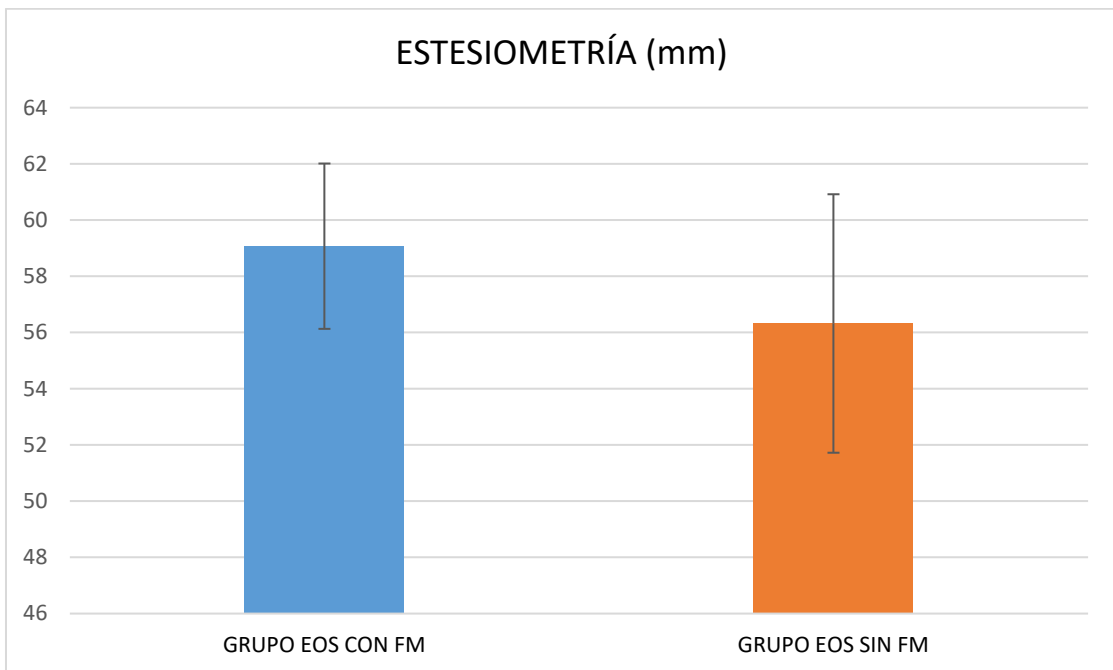
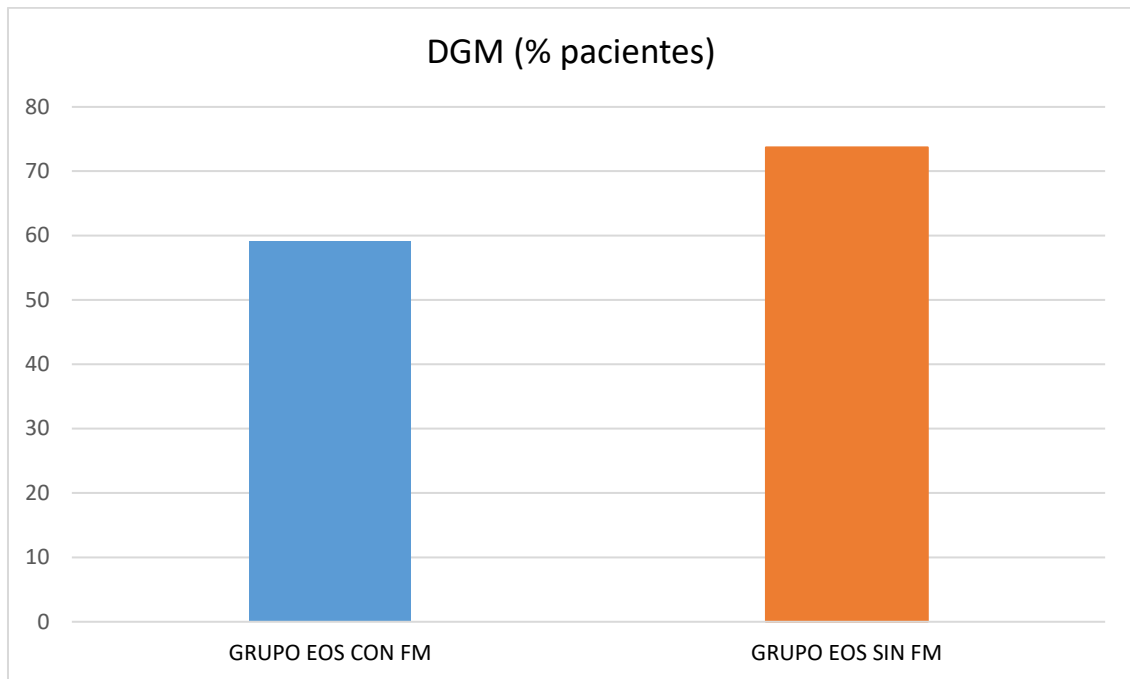


Figura 40. Comparación de la DGM entre los grupos de EOS con y sin FM.



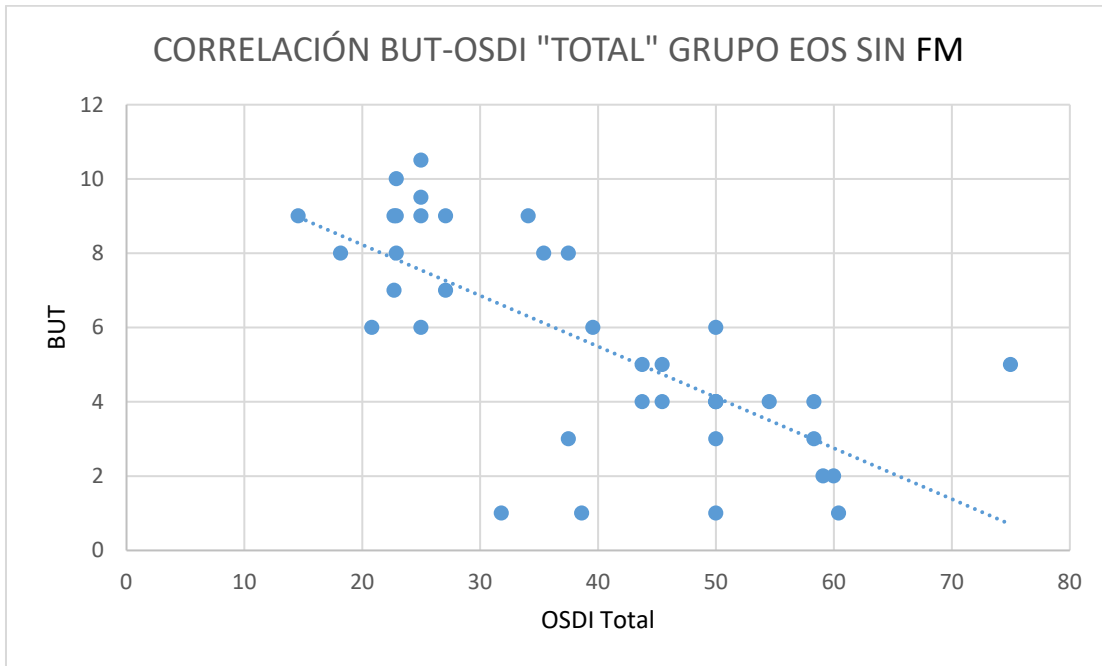
Se hallaron correlaciones significativas entre el BUT y distintos parámetros como la edad, la tinción corneal, los NIBUT *first* y *average*, los cuestionarios OSDI y VFQ-25 (Tabla 23). La relación era positiva entre las distintas medidas de BUT y negativa entre el BUT y la edad, así como la tinción corneal, como cabía esperar. En cuanto a las correlaciones del BUT con los cuestionarios, la misma fue negativa alta en el grupo sin FM con los valores del OSDI “total” (Figura 41) y las distintas subescalas, lo que se traduce en una mayor sintomatología cuanto menor es el tiempo de rotura de la lágrima y más grave el ojo seco. Acorde a este hallazgo, la correlación entre el BUT y el valor total de VFQ-25 en el grupo sin FM fue positiva moderada.

Tabla 23. Correlaciones entre el BUT y distintos parámetros.

	BUT EN GRUPO EOS CON FM	BUT EN GRUPO EOS SIN FM
Edad	r=-0,38 (p=0,012)	r=-0,374 (p=0,021)
Tinción corneal	r=-0,343 (p=0,025)	r=-0,34 (p=0,036)
NIBUT <i>average</i>	r=0,401 (p=0,012)	r=0,62 (p<0,001)
NIBUT <i>first</i>	r=0,28 (p=0,074)	r=0,67 (p<0,001)
OSDI "total"	r=-0,11 (p=0,486)	r=-0,71 (p<0,001)
OSDI "síntomas"	r=-0,31 (p=0,044)	r=-0,59 (p<0,001)
OSDI "función visual"	r=0,04 (p=0,798)	r=-0,60 (p<0,001)
OSDI "desencadenantes ambientales"	r=0,01 (p=0,957)	r=-0,49 (p=0,002)
VFQ-25 "total"	r=-0,17 (p=0,310)	r=0,48 (p=0,002)

r=Coefficiente de correlación de Pearson.

Figura 41. Correlación del BUT y el OSDI "total" en el grupo de EOS sin FM.



Además, en el grupo de EOS sin FM se encontró correlación negativa entre la osmolaridad y el NIBUT *average*, así como entre la osmolaridad y el VFQ-25 "total" (Tabla 24).

Tabla 24. Correlaciones de la osmolaridad con el NIBUT *average* y el VFQ-25 "total".

	OSMOLARIDAD EN GRUPO EOS CON FM	OSMOLARIDAD EN GRUPO EOS SIN FM
NIBUT <i>average</i>	$r=-0,004$ ($p=0,983$)	$r=-0,37$ ($p=0,043$)
VFQ-25 "total"	$r=-0,01$ ($p=0,930$)	$r=-0,39$ ($p=0,017$)

r=Coficiente de correlación de Pearson.

Por otra parte, se apreció una asociación significativa entre la sensibilidad corneal y la puntuación total de los tres cuestionarios en el grupo de EOS con FM (Tabla 25). La relación fue positiva con los cuestionarios OSDI e ICAF y negativa con el VFQ-25.

Tabla 25. Correlaciones de la estesiometría con los valores totales de los cuestionarios (OSDI, VFQ-25 y ICAF).

	ESTESIOMETRÍA EN GRUPO EOS CON FM	ESTESIOMETRÍA EN GRUPO EOS SIN FM
OSDI "Total"	r=0,34 (p=0,028)	r=-0,02 (p=0,896)
VFQ-25 "Total"	r=-0,34 (p=0,026)	r=-0,20 (p=0,241)
ICAF "Total"	r=0,35 (p=0,024)	

r=Coefficiente de correlación de Pearson.

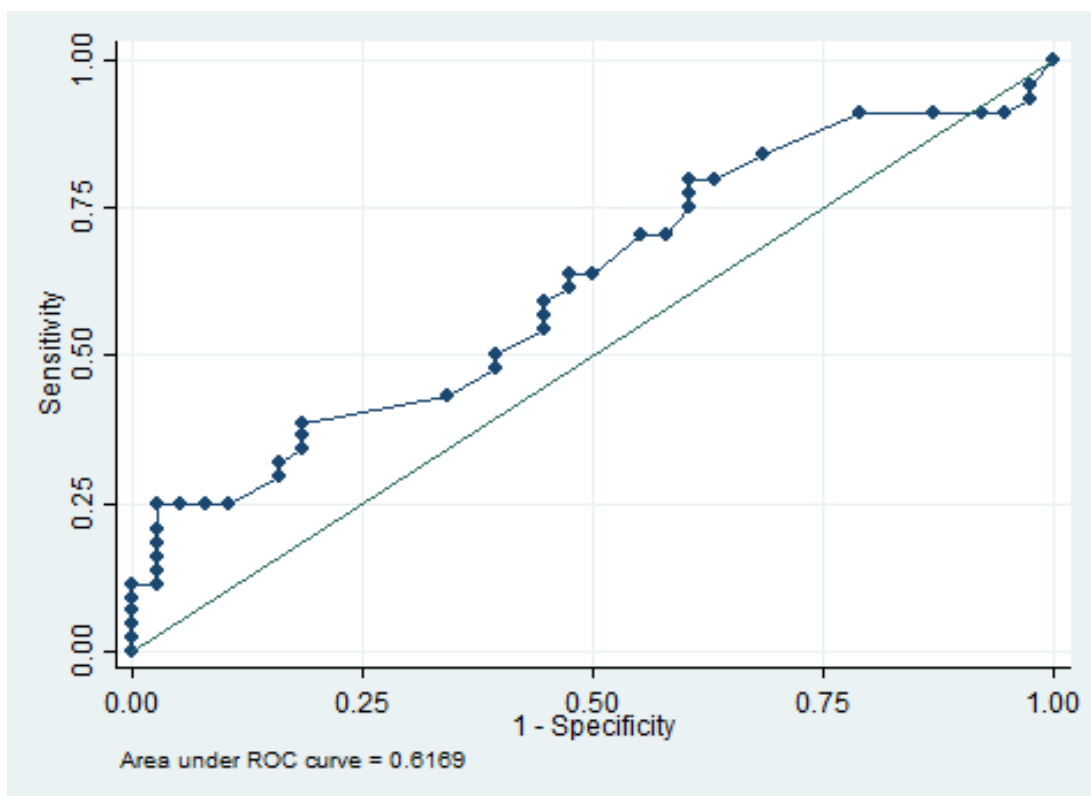
• 8. ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD DISCRIMINANTE DE LAS VARIABLES ENTRE LOS DOS GRUPOS

A continuación, se exponen los datos del OSDI "total", que es la variable principal de nuestro trabajo, así como las variables con mayor capacidad de discriminación entre los dos grupos del estudio. La interpretación de las mismas es que cuanto más se acerca la curva a 1,0 y su área al 100%, mayor es su capacidad discriminativa.

8. 1. VALOR TOTAL DE CUESTIONARIO OSDI

El punto de corte óptimo del cuestionario OSDI fue 38,63, cuya sensibilidad es del 64% y especificidad del 53%, con una curva ROC cuya área bajo la curva es del 61,69% (95% IC: 49,49-73,89). De estos valores se infiere que el OSDI no es una prueba con capacidad discriminante entre ambos grupos.

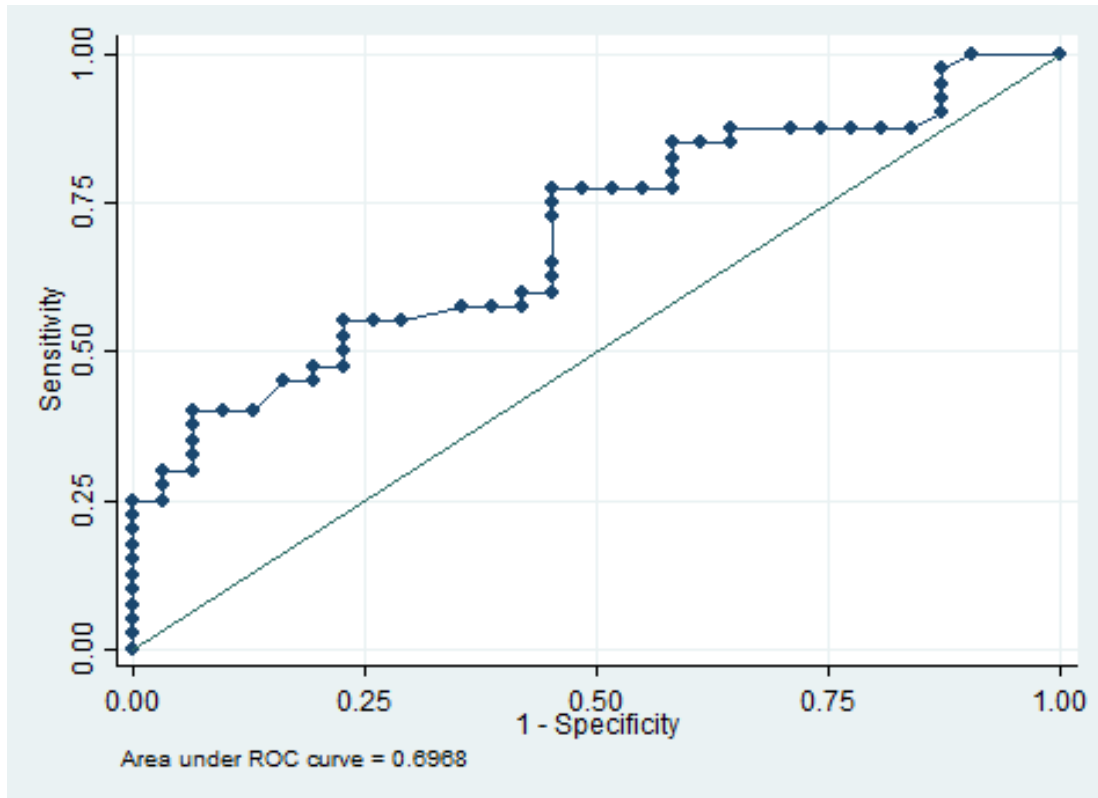
Figura 42. Curva ROC del valor total del cuestionario OSDI.



8. 2. NIBUT *FIRST*

El valor del NIBUT *first* con mayor sensibilidad (55%) y especificidad (77%) para discriminar entre ambos grupos fue 5,46 s; con un área bajo la curva ROC del 69,68% (95% IC: 57,51-81,84).

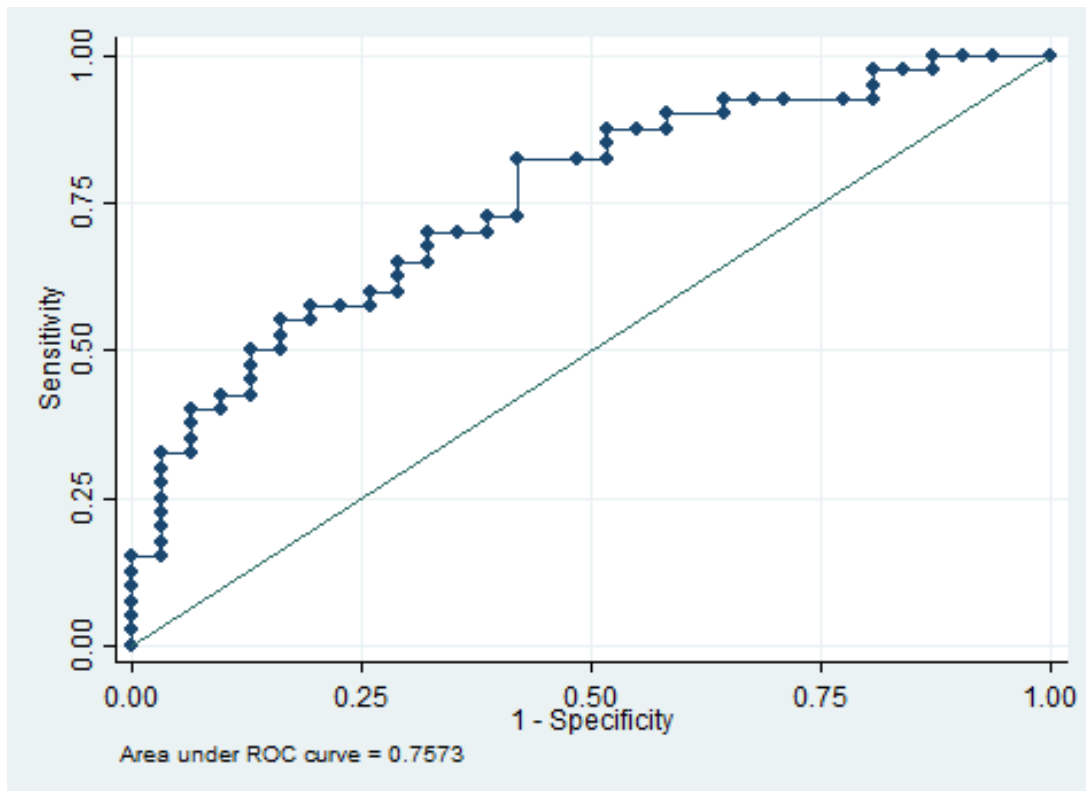
Figura 43. Curva ROC del NIBUT *first*.



8. 3. NIBUT AVERAGE

El valor del NIBUT *average* con mayor sensibilidad (70%) y especificidad (68%) para discriminar entre ambos grupos fue 7,16 s; con un área bajo la curva ROC del 75,73% (95% IC: 64,54-86,91).

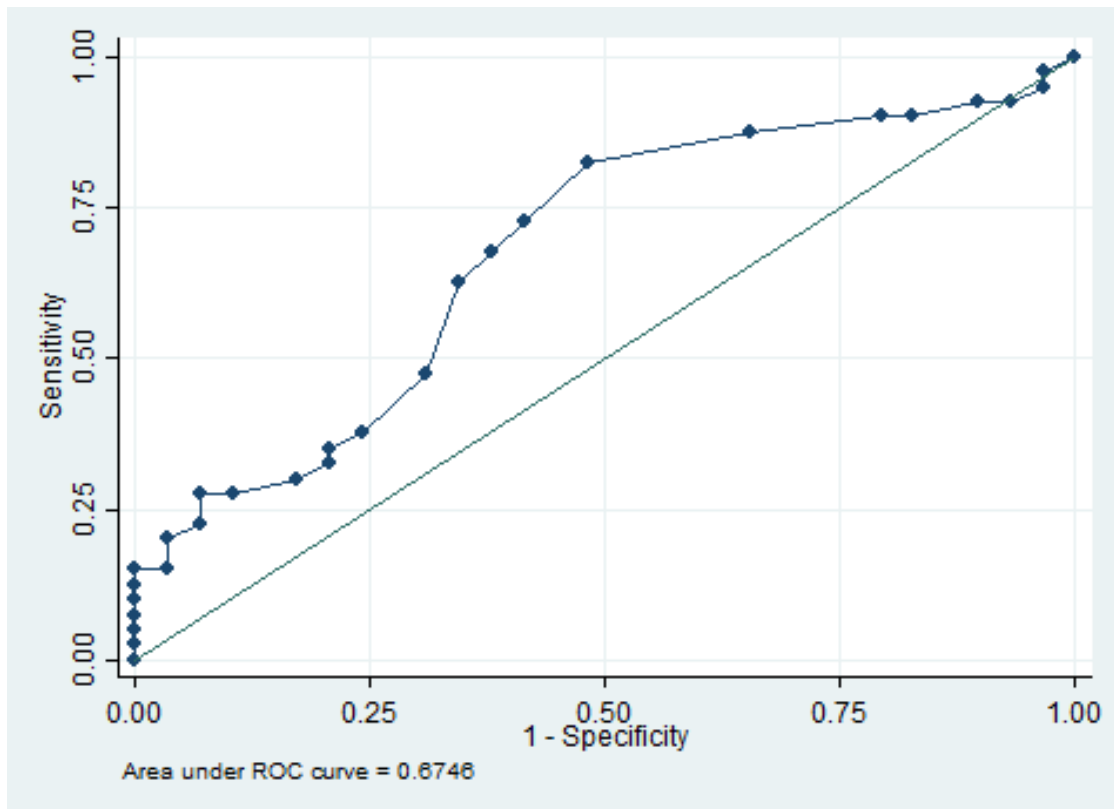
Figura 44. Curva ROC del NIBUT *average*.



8. 4. MENISCO LAGRIMAL INFERIOR

El valor de menisco de 0,25 mm fue el que mayor sensibilidad (72%) y especificidad (59%) obtuvo para discriminar entre ambos grupos, con un área bajo la curva ROC del 67,46% (95% IC: 54,39-80,53).

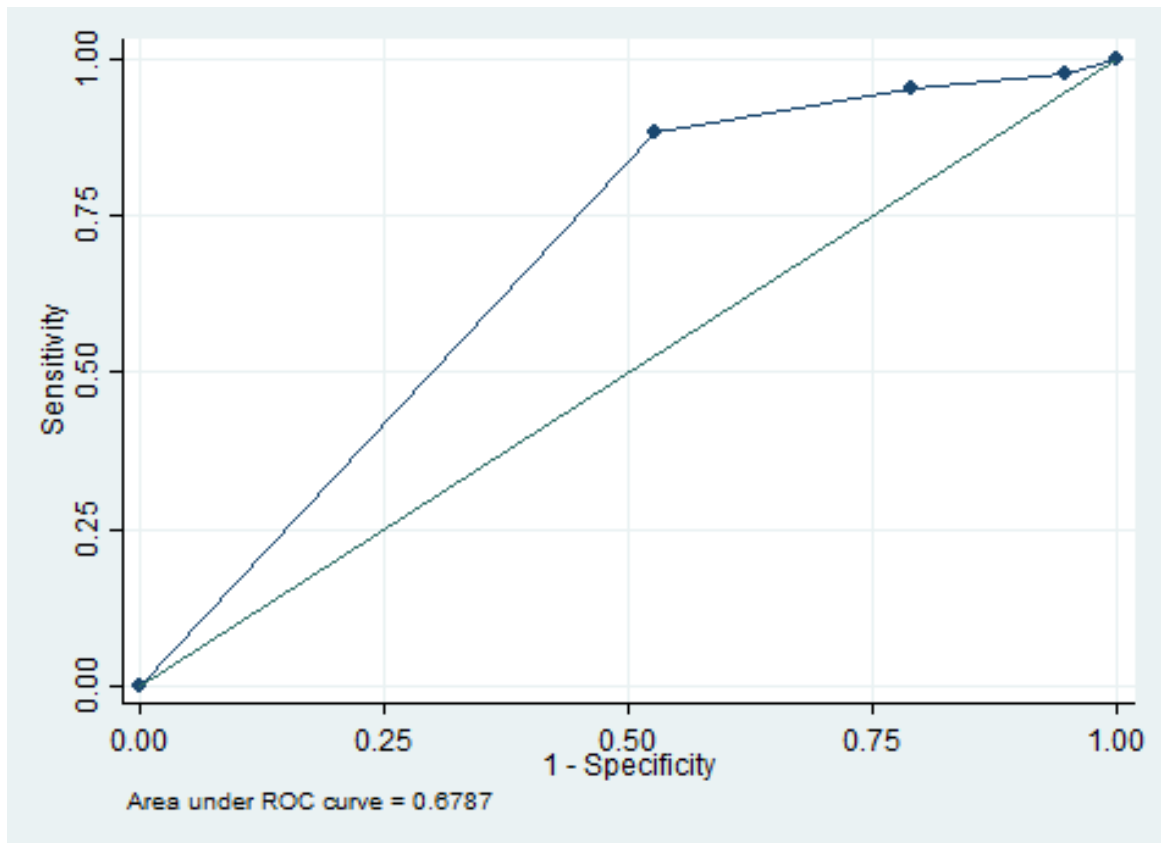
Figura 45. Curva ROC del menisco lagrimal inferior.



8. 5. ESTESIOMETRÍA

El punto de corte de la estesiometría que optimizaba la discriminación entre ambos grupos fue 57,5 mm, con una sensibilidad del 88%, especificidad del 47% y área bajo la curva ROC del 67,87% (95% IC: 58,36-77,38).

Figura 46. Curva ROC de la estesiometría.



DISCUSIÓN

• 1. PLANTEAMIENTOS GENERALES

La EOS y la FM son dos enfermedades muy prevalentes en la población general, constituyendo un problema de salud pública relevante, que afecta tanto a nivel de la calidad de vida de los pacientes que las padecen, como a nivel económico por el gasto sanitario y la reducción de productividad, por no mencionar la frustración de los profesionales que los tratan.

Estas patologías son objeto de investigación profunda, ya que queda mucho por conocer, sobre todo de la etiopatogenia y fisiopatología de la FM. Lo que sí parece constatado es que ambas comparten mecanismos de los SDC.

Nuestro estudio muestra que los pacientes con EOS y FM sufren una mayor sintomatología ocular y afectación en su calidad de vida y visión que los ojos secos que no padecen FM, manifestando al mismo tiempo signos oculares similares o más leves en la exploración.

Vehof et al. ⁽¹⁵⁹⁾ y Aykut et al. ⁽¹⁶⁰⁾ obtuvieron la misma conclusión respecto a los pacientes con SDC y EOS. Shtein et al. ⁽²⁵⁾, en la línea de estos hallazgos, detectaron la existencia de un grupo con EOS que presentaba una gran discordancia entre los síntomas y los signos oculares, con gran similitud con los pacientes fibromiálgicos.

Los conocimientos actualizados de la fisiopatología de la FM apuntan a la existencia de NPF en estructuras como la córnea ^(11, 51, 52) y a una posible alteración a nivel de la inflamación que podría llegar a afectar a la glándula lagrimal (una hipótesis no confirmada en los casos que no asocian enfermedades reumáticas como el síndrome de Sjögren) ⁽⁴⁶⁾. Estos hechos, sumados al mayor consumo de fármacos con efecto sobre la EOS (Tabla 1), podrían explicar en parte la interrelación de la FM con la EOS. En nuestro estudio discutiremos si los hallazgos obtenidos pueden confirmar estas teorías.

Este hecho podría deberse a una combinación de factores como el dolor ocular del ojo seco que se produce por estimulación normal de los mecanismos de nocicepción, el

dolor por sensibilización periférica o central que se puede producir en el ojo seco crónico y de cierta gravedad, además de los fenómenos de alteración en la percepción del dolor que padecen los pacientes con FM.

En nuestro estudio hemos incluido solo a los pacientes con criterios de EOS (tanto por los síntomas como por los signos), intentando no incorporar a los que presentan solo síntomas sin signos fruto de un posible dolor ocular neuropático producido por otra causa.

Ampliamente aceptado en la EOS es la inconsistencia o discordancia entre los síntomas y los signos. Los estudios de sensibilidad corneal en la EOS han dado visibilidad al problema del dolor ocular y las alteraciones de la sensibilidad de la superficie ocular que se asocian al ojo seco, y que parecen compartir mecanismos con los SDC, como ya hemos mencionado.

En la FM se ha demostrado también una disminución de las terminaciones nerviosas a nivel del plexo subbasal corneal con la microscopía confocal ^(11, 25), en línea con los nuevos hallazgos de alteración de las fibras pequeñas que se ha detectado a nivel cutáneo. ¿Podría esta alteración de las terminaciones nerviosas influir en el trofismo y los mecanismos de homeostasis de la superficie ocular y ser la causante de que se asocie el ojo seco a la FM? O, por el contrario, ¿el ojo seco leve, que normalmente pasa desapercibido en la población general, y es por tanto infradiagnosticado, se manifiesta más en los pacientes con FM por la alteración en la percepción de los estímulos que éstos padecen?

La implicación a nivel del diagnóstico sería que el ojo podría considerarse otro punto doloroso característico o significativo dentro de la FM, independientemente de que el paciente presente también EOS. Las molestias oculares podrían atribuirse erróneamente a la EOS o a alteraciones de la superficie ocular cuando realmente pudiera tratarse de otro “punto sensible” dentro de la constelación de puntos dolorosos de la FM.

A nivel del tratamiento, habría que dilucidar si la sintomatología ocular que presentan los pacientes con FM se asocia a la sequedad, que sería tratable y por tanto susceptible

de mejoría; por lo que un tratamiento precoz disminuiría la posibilidad de sensibilización. Ya se ha visto que cuando hay una posible asociación de dolor neuropático o alteración de los mecanismos del dolor como en la FM, la respuesta a los tratamientos de la EOS son limitados. No obstante, debe iniciarse el mismo y considerar también que sea multidisciplinar. En cualquier caso, los tratamientos aplicados a los pacientes de ambas patologías, FM y EOS, son fundamentalmente sintomáticos o muy parciales, no curativos y, por tanto, crónicos.

• 2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA EOS EN LOS PACIENTES CON FM

En el presente trabajo se confirma la mayor prevalencia de la EOS en mujeres, el 97,73% en el grupo con FM y el 92,11% en el grupo sin FM, cuya edad media se encontraba en torno a los 50 años.

La prevalencia de la DGM fue del 59,1% y del 73,7% en los grupos de EOS con FM y sin FM respectivamente, dato superior al publicado en el estudio del Salnés (45,8%)^(7, 8).

La prevalencia de la EOS en los pacientes con FM fue del 80% en nuestro grupo. Hay pocos trabajos donde se plasme este dato, aunque en nuestro estudio este valor es superior a los anteriormente publicados^(161, 162, 163). Podría tratarse de un sesgo de selección, por el mayor interés de los pacientes que padecían síntomas oculares en participar en el estudio. La mayor prevalencia de la EOS en los pacientes con FM está en consonancia con la asociación de la sequedad ocular con otras patologías reumatológicas crónicas^(164, 165) y los SDC⁽²⁵⁾.

Según Günaydin et al.⁽¹⁶¹⁾, un 37,5% de los 285 pacientes con FM que incluyó en su estudio fueron diagnosticados de *queratitis sicca*, basándose en la existencia de síntomas y signos oculares (BUT ≤ 10 segundos, Schirmer I sin anestesia ≤ 10 mm y tinción de la superficie ocular con rosa de Bengalas ≥ 4 según la escala de van Bijsterveld).

Según Schuster et al. ⁽¹⁶²⁾, la prevalencia de EOS en un grupo de 66 pacientes con FM era del 67%, basándose solo en la autodeclaración de síntomas de ojo seco y sin realizar ninguna exploración objetiva.

Türkyilmaz et al. ⁽¹⁶³⁾, identificaron un 60,3% de EOS en su grupo de pacientes con FM (n=53), únicamente diagnosticado en base al valor de la osmolarimetría, considerando como punto de corte 308 mOsm/l. Atendiendo solo a este parámetro, en nuestro grupo de pacientes con FM este porcentaje sería del 58% (29/50). Este punto de corte lo superan el 28,95% (11/38) de los pacientes del grupo de EOS sin FM. Según el informe del DEWS II, la osmolarimetría no sería un valor suficiente por sí solo para diagnosticar la EOS ⁽¹⁶⁾.

En el trabajo de Chen et al. ⁽¹⁶⁶⁾ la incidencia de EOS era 1,40 veces superior en la población diagnosticada de FM que en la que no lo estaba. Los investigadores extrajeron los datos de una base nacional de Taiwan que abarcaba el 99,6% de la población entre 2000 y 2011, donde se codificaron los diagnósticos según la CIE-9. Como debilidades del trabajo, hay que mencionar que se trataba de un estudio retrospectivo y que además se desconocen los criterios diagnósticos seguidos y las características de los pacientes.

En resumen, los datos de prevalencia e incidencia publicados hasta ahora son difícilmente extrapolables a la población general, ya que se trata de estudios con un limitado tamaño muestral, así como por la diversidad de criterios diagnósticos aplicados en cada caso. Esta misma causa hace que tampoco los trabajos mencionados sean totalmente comparables. Lo que sí se confirma es la mayor afectación de las mujeres de edad media por la EOS, así como la alta prevalencia de la DGM en esta patología. Todos los estudios, entre los que incluimos el nuestro, sugieren la mayor prevalencia de la EOS en pacientes con FM, aunque para confirmar este dato serían necesarios estudios epidemiológicos bien diseñados, con mayor tamaño muestral y criterios de inclusión y de diagnóstico que minimizaran los sesgos.

• 3. AGUDEZA VISUAL

La utilización de distintas escalas para la medición de la agudeza visual hace más compleja la comparación de resultados entre los distintos estudios.

En nuestro trabajo elegimos los paneles ETDRS por las ventajas que ofrecen: el mismo número de letras por cada línea, una disminución logarítmica similar de las letras entre las distintas filas y el uso de letras que tienen una similar legibilidad. Es un test muy utilizado en los estudios por su mayor precisión a la hora de medir la agudeza visual, pero no tan extendido en la práctica clínica habitual, pues supone un mayor empleo de tiempo y coste que otros test como el de Snellen.

Podríamos establecer cierta correspondencia entre los trabajos si realizamos la conversión de todas las medidas a la escala de Snellen según las distintas tablas publicadas (Tabla 26).

Tabla 26. Tabla de conversión de las unidades de medida de agudeza visual ⁽¹⁶⁷⁾.

UNIDADES DE MEDIDA DE AGUDEZA VISUAL: TABLA DE CONVERSIÓN					
Snellen Pies	Snellen Metros	Ángulo Visual	LogMar	Escala Decimal	ETDRS
20/400	6/120	20	+1,3	0,05	20
20/320	6/95	16	+1,2	0,063	25
20/250	6/75	12,50	+1,1	0,08	30
20/200	6/60	10	+1	0,10	35
20/160	6/48	8	+0,9	0,125	40
20/125	6/38	6,30	+0,8	0,16	45
20/100	6/30	5	+0,7	0,20	50
20/80	6/24	4	+0,6	0,25	55
20/63	6/19	3,20	+0,5	0,32	60
20/50	6/15	2,50	+0,4	0,40	65
20/40	6/12	2	+0,3	0,50	70
20/32	6/9,5	1,60	+0,2	0,63	75
20/25	6/7,5	1,25	+0,1	0,80	80
20/20	6/6	1	0	1	85
20/16	6/4,8	0,80	-0,1	1,25	90
20/12,5	6/3,8	0,63	-0,2	1,60	95
20/10	6/3	0,50	-0,3	2	100

En la siguiente tabla (Tabla 27) podemos observar cómo en todos los estudios comparados los valores de agudeza visual corregida son buenos, por encima de 20/32 según la escala de Snellen o bien 0,63 en la escala decimal. Lo que sugeriría una función visual conservada en estos pacientes.

Tabla 27. Comparación de las medidas de agudeza visual de nuestro estudio con los trabajos publicados sobre EOS y FM o SDC.

		AGUDEZA VISUAL	AGUDEZA VISUAL EQUIVALENTE (SNELLEN)
Nuestro estudio (ETDRS)	GRUPO EOS CON FM (n=44)	82,65 ± 7,29 letras	20/25-20/20*
	GRUPO EOS SIN FM (n=38)	87,55 ± 4,89 letras	20/20-20/16*
Vehof ⁽¹⁵⁹⁾ GLOSSY (Snellen)	GRUPO EOS CON SDC (n=74)	0,91 ± 0,03	20/25-20/20
	GRUPO EOS SIN SDC (n=351)	0,87 ± 0,01	20/25-20/20
Aykut ⁽¹⁶⁰⁾ (logMar)	FM (N=36)	0,0 (0,0-0,2)	20/20-20/32
	CONTROLES (N=39)	0,0 (0,0-0,2)	20/20-20/32
Schuster ⁽¹⁶²⁾ (logMar)	FM Y EOS (n=67)	0,02 ± 0,19	20/20

*p<0,001. GLOSSY: Groningen Longitudinal Sicca Study.

Como puntualización, podríamos decir que la agudeza visual es solo una parcela de la evaluación de la visión, que es una función más global que abarca otros aspectos

medibles como la agudeza visual funcional, la sensibilidad al contraste, el campo visual o la visión de colores.

• 4. MEDICACIONES SISTÉMICAS

En relación con la medicación sistémica, los pacientes con EOS y FM del estudio estaban más polimedicados (anticonvulsivantes, antidepresivos, AINES, analgésicos, antipsicóticos, benzodiazepinas, betabloqueantes) que los del grupo sin FM. Solo destacar que en el grupo de EOS sin FM había mayor porcentaje de pacientes tratados con opiáceos mayores por lumbociática.

En el informe del DEWS II ⁽⁵⁾ se apuntan los siguientes medicamentos como factores de riesgo para padecer EOS con distintos grados de influencia: constatada (antihistamínicos, antidepresivos, ansiolíticos e isotretinoína), probable (anticolinérgicos, diuréticos y betabloqueantes) y no concluyente (complejos multivitamínicos y anticonceptivos orales).

En otras publicaciones se sugiere el influjo de los antiinflamatorios, antipsicóticos o los opiáceos en la EOS ⁽¹⁴⁾.

En los pacientes de nuestro trabajo, solo se demostró una diferencia estadísticamente significativa a nivel de los antipsicóticos.

En el presente estudio también analizamos conjuntamente toda la medicación con cualquier grado de efecto anticolinérgico (los opioides, las benzodiazepinas, los antidepresivos como ISRS y ATC, los anticonvulsivantes como la carbamacepina), por su probable relación con la sequedad ocular al actuar sobre la glándula lagrimal y la producción de lágrima. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas, con mayor toma de este tipo de medicamentos en el grupo de EOS con FM. Sin embargo, en las pruebas realizadas para evaluar la producción de lágrima (test de Schirmer) no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos; por lo que no podemos

confirmar la influencia de estos fármacos en nuestros pacientes, a la luz de los resultados obtenidos.

• 5. CUESTIONARIOS DE SINTOMATOLOGÍA

La calidad de vida relacionada con la salud fue definida por la OMS en 1948 como *“un estado de completo bienestar físico, psíquico y social y no meramente la ausencia de enfermedad”* ⁽¹⁶⁸⁾. Posteriormente, algunos autores la calificaron como *“El valor asignado a la duración de la vida en función de la percepción de limitaciones físicas, psicológicas, sociales y de disminución de oportunidades a causa de la enfermedad, sus secuelas, el tratamiento y/o las políticas de salud”* ⁽¹⁶⁸⁾. Los pacientes de EOS, así como los que padecen FM, experimentan limitaciones en las distintas esferas de su vida: física, psicológica, social y económica, por lo que es importante recoger dicha percepción y su cuantificación, no solo para evaluar los síntomas de las enfermedades, sino también por su impacto holístico en la persona.

Como ya se comentó en el apartado de “Material y métodos” escogimos los cuestionarios OSDI y VFQ-25 para evaluar la sintomatología ocular y la salud visual y general en los pacientes con EOS, así como el ICAF para evaluar a los pacientes con FM.

5. 1. VALORES DEL CUESTIONARIO OSDI EN ESTUDIOS DE FM Y EOS. COMPARACIÓN CON NUESTROS RESULTADOS. CORRELACIÓN CON LOS SIGNOS

El OSDI es el cuestionario más ampliamente utilizado en la práctica clínica habitual. Es una buena herramienta con una excelente fiabilidad, validez, sensibilidad y especificidad para determinar la frecuencia y la intensidad de los síntomas de la EOS, así como su impacto en la función visual ⁽³⁾. De hecho, en el DEWS II se incluye como uno de los criterios diagnósticos ⁽¹⁶⁾.

En nuestro trabajo se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el valor del OSDI “total”, así como en las subescalas de “síntomas” y “desencadenantes ambientales”.

A continuación, se presenta un cuadro resumen con los principales trabajos publicados donde se evalúa la sintomatología de la EOS en pacientes con FM mediante el cuestionario OSDI (Tabla 28):

Tabla 28. Valores del cuestionario OSDI en estudios de FM o SDC y EOS. Comparación con nuestros resultados. Correlación con los signos.

OSDI "TOTAL"	GRUPO EOS CON SDC/FM	GRUPO EOS SIN SDC/FM	CONTROLES SANOS	CORRELACIONES
Nuestro trabajo (solo FM)	EOS+FM 46,74* (n=44)	EOS 38,97* (n=38)		EOS+FM: tinción corneal r=0,34*, estesiometría r=0,34* EOS: edad r=0,34*, BUT r=-0,71*
Vehof (GLOSSY) ⁽¹⁵⁹⁾	EOS+SDC	EOS		No calcula correlaciones
-Todos:	45,8* (n=74)	33,8* (n=351)		
-Sjögren +:	45,9* (n=23)	34,2* (n=168)		
-Sjögren -:	44,1 (n=19)	33,9 (n=119)		
Vehof ⁽¹⁵⁹⁾ (TwinsUK)	EOS+SDC 34,1* (n=24)	EOS 14,1* (n=40)		No calcula correlaciones.
Türkyilmaz ⁽¹⁶³⁾ (Solo FM)	FM (con y sin EOS) 32,0 ± 18,6* (n=53)		13,7 ± 8,2* (n=53)	No se detecta correlación con signos ni con otros cuestionarios (VAS, BDS, FIQ)
Shtein ⁽²⁵⁾	FM (con y sin EOS) 20,3 (n=23)	20,3 (n=48)	1,9 (n=26)	Densidad nerviosa corneal r=-0,36*
Aykut ⁽¹⁶⁰⁾	FM (n=36) 19,89 ± 13,70*		(n=39) 6,13 ± 4,09*	Estesiometría (positiva)

*p<0,05. VAS: Visual Analog Scale, BDS: Beck Depression Scale, FIQ: FM Impact Questionnaire. GLOSSY: Groningen Longitudinal Sicca Study, TwinsUK: TwinsUK Adult Twin Registry.

El valor total del cuestionario OSDI en nuestro trabajo es bastante similar al obtenido por Vehof et al. ⁽¹⁵⁹⁾ en su publicación sobre características clínicas de los pacientes con ojo seco y SDC. En ella expone los resultados de dos cohortes: el GLOSSY (*Groningen Longitudinal Sicca Study*), un grupo procedente de un centro terciario de pacientes con EOS de los Países Bajos y el *TwinsUK Adult Twin Registry*, un registro de gemelos de la población general del Reino Unido.

En el GLOSSY ⁽¹⁵⁹⁾ se incluyeron 425 pacientes afectados de EOS, de los cuales 74 (17,4%) declararon haber sido diagnosticados de alguno de los siguientes SDC: colon irritable (9,4%), FM (8,9%) y dolor pélvico crónico (1,6%). El valor total del cuestionario OSDI fue de 45,8 en el grupo de EOS y SDC frente a 33,8 en el grupo de EOS sin patología asociada. Estos resultados son similares a los de nuestro estudio, cuyas puntuaciones fueron de 46,74 y 38,97 en los grupos de EOS con y sin FM, respectivamente. Vehof et al. ⁽¹⁵⁹⁾ realizaron un subanálisis de los pacientes con y sin síndrome de Sjögren. Nuestros resultados se asemejan más a los del grupo con Sjögren, si bien cabe destacar que en nuestro estudio se excluyeron a los pacientes con cualquier enfermedad reumatológica distinta a la FM. En el GLOSSY también analizaron la puntuación del OSDI por subescalas, y todas resultaron superiores en el grupo de EOS y SDC, lo que en nuestro estudio solo sucedió en las subescalas de “síntomas” y “desencadenantes ambientales”.

Entre las limitaciones del GLOSSY podemos mencionar tanto el pequeño porcentaje de pacientes con FM incluidos en los SDC, lo que dificulta la comparación de los resultados con los de nuestro grupo, como los criterios de inclusión; pues, aunque el diagnóstico de EOS sí fue realizado por un oftalmólogo, los SDC fueron autodeclarados por los pacientes, hecho que pudo conducir a un sesgo.

Respecto a la cohorte *TwinsUK* ⁽¹⁵⁹⁾, la puntuación total del OSDI fue más elevada en el grupo de EOS y SDC. Cabe decir que de los 64 pacientes diagnosticados de EOS en la cohorte *TwinsUK* solo se incluyeron 4 pacientes con FM, siendo el resto pacientes con dolor pélvico crónico (17) y colon irritable (8). Las limitaciones de este estudio radican tanto en el pequeño tamaño muestral como en la forma de diagnóstico de la EOS, que se realizó a través de un cuestionario autodeclarado por los pacientes.

Türkyilmaz et al. ⁽¹⁶³⁾ analizaron un grupo de 53 pacientes procedentes de la población turca con FM y los compararon con otro grupo de 53 controles sanos. Obtuvieron una puntuación total del OSDI bastante similar al TwinsUK, aunque debemos puntualizar que son estudios poco comparables, ya que en el estudio turco no se tuvo en cuenta para la inclusión ningún criterio relacionado con la sequedad ocular y que en TwinsUK solo se incluyeron 4 pacientes con FM.

Muy interesante resulta el trabajo de Shtein et al. ⁽²⁵⁾ donde analizaron 3 grupos: pacientes con FM (sin distinción de si padecían o no EOS *a priori*), pacientes con EOS (solo diagnosticados por la sintomatología, independientemente de que tuvieran o no signos) y controles sanos. No se detectó una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación total del OSDI entre el grupo de FM y el de EOS. Tampoco hallaron correlación del OSDI con la sensibilidad corneal medida con el estesiómetro de Cochet-Bonnet. Un aspecto importante que difiere de nuestro estudio es el hecho de incluir dentro del grupo de EOS pacientes con y sin signos de sequedad ocular, aunque también realizaron un subanálisis separando estos dos grupos. A la luz del último informe del DEWS II ⁽¹⁶⁾, los pacientes que solo presentan sintomatología de EOS podrían no tratarse de ojos secos, sino de dolor ocular neuropático o también de ojos secos preclínicos. Para evitar esta fuente de confusión y una posible falta de homogeneidad, en nuestro trabajo el diagnóstico de EOS se basó en la combinación de síntomas y signos de sequedad ocular.

Aykut et al. ⁽¹⁶⁰⁾ también llevaron a cabo un estudio en la población turca, comparando un grupo de pacientes diagnosticados de FM con personas sanas. Los valores del cuestionario OSDI obtenidos fueron sustancialmente menores que los registrados en nuestros pacientes. Una correlación compartida con nuestros resultados fue la del OSDI con la sensibilidad corneal medida con el estesiómetro de Cochet-Bonnet.

En resumen, la mayoría de los trabajos muestra una tendencia de los pacientes con FM o SDC a presentar mayor puntuación en el cuestionario OSDI que el resto, con una sintomatología moderada a grave, sobre todo los que asocian EOS. La heterogeneidad en los grupos de los distintos estudios hace muy complicado extrapolar los resultados y compararlos tanto entre ellos como con los que hemos obtenido nosotros

5.2. VALORES DEL CUESTIONARIO VFQ-25 EN ESTUDIOS CON FM Y EOS. COMPARACIÓN CON NUESTROS RESULTADOS. CORRELACIÓN CON LOS SIGNOS

Realizamos una revisión de los trabajos que aplicaron el cuestionario VFQ-25 a pacientes con FM y observamos que todos obtenían una mejor puntuación que en nuestro estudio, lo que se traduce en una mejor calidad de vida y percepción de salud tanto general como visual.

Tabla 29. Valores del cuestionario VFQ-25 en estudios de FM o SDC y EOS. Comparación con nuestros resultados. Correlación con los signos.

VFQ-25			
Nuestro estudio	GRUPO EOS CON FM	GRUPO EOS SIN FM	CORRELACIONES
TOTAL	68,20 ± 15,41	73,63 ± 10,89	OS+FM: sensibilidad corneal r=-0,34* OS: BUT r=0,4* y osmolaridad r=-0,39*
SALUD GENERAL	18,18 ± 14,63*	44,59 ± 25,09*	
VISIÓN GLOBAL	61,82 ± 12,06	67,57 ± 14,42	
DOLOR OCULAR	52,84 ± 19,79	52,03 ± 18,52	
ACTIVIDADES CERCA	61,94 ± 20,36	68,69 ± 17,39	
ACTIVIDADES LEJOS	63,92 ± 19,75	67,57 ± 23,64	
VISIÓN ESPECÍFICA:			
Actividad social	81,91 ± 22,28	86,49 ± 19,63	
Afectación psicológica	67,19 ± 20,54	71,11 ± 21,77	
Actividad laboral	65,62 ± 23,37	68,58 ± 17,83	
Dependencia	77,46 ± 23,75	83,11 ± 21,29	
Shtein ⁽²⁵⁾	FM	EOS	CORRELACIONES
TOTAL	82,5 ± 13,3*	91,7 ± 4,5*	No calculadas
SALUD GENERAL	47,8 ± 21,2*	78,1 ± 17,4*	
VISIÓN GLOBAL	70,9 ± 25,7*	89,2 ± 10,2*	
DOLOR OCULAR	75,0 ± 17,3	81,3 ± 14,0	
ACTIVIDADES CERCA			
ACTIVIDADES LEJOS			
VISIÓN ESPECÍFICA:			
Actividad social	95,1 ± 11,1	99,5 ± 2,6	
Afectación psicológica	87,0 ± 20,3	89,8 ± 9,5	
Actividad laboral	89,7 ± 16,3	91,1 ± 12,0	
Dependencia	95,3 ± 12,0	99,7 ± 1,7	
Schuster ⁽¹⁶²⁾	FM CON EOS	FM SIN EOS	CORRELACIONES
TOTAL	74,1 ± 9,1	76,9 ± 8,3	No calculadas

*p<0,05

Schuster et al. ⁽¹⁶²⁾ realizaron un estudio en pacientes con dolor musculoesquelético crónico procedentes de la población alemana. El 67% de los pacientes con criterios de FM manifestaron sintomatología de ojo seco y obtuvieron un valor total del VFQ-25 de 74,1. En nuestro grupo obtuvimos una menor puntuación en el grupo de EOS y FM (68,20) traduciéndose en una peor calidad de vida y percepción de la salud que los ya publicados.

En el ya comentado trabajo de Shtein et al. ⁽²⁵⁾ también evaluaron a los pacientes con el cuestionario VFQ-25. Al comparar el grupo de ojos secos y de FM, encontraron diferencias estadísticamente significativas a nivel de la puntuación total, así como de los ítems de “salud general” y “visión global”. Dichos datos se asemejan a nuestros resultados, aunque solo obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa en la “visión global”. Se obtuvieron los mismos resultados cuando analizaron el grupo con ojo seco confirmado con síntomas y signos. Shtein et al. ⁽²⁵⁾ no mencionan los epígrafes de “conducción”, “visión de colores” ni “visión periférica” en la publicación.

5. 3. CORRELACIÓN ENTRE LOS CUESTIONARIOS OSDI Y VFQ-25. COMPARACIÓN CON NUESTROS RESULTADOS

Distintos trabajos comparan o correlacionan los cuestionarios OSDI y VFQ-25 en ojos secos ^(140, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175) (Tabla 30) aunque no hemos encontrado ninguno que correlacione estos dos cuestionarios en pacientes con EOS y FM.

Tabla 30. Correlación entre los cuestionarios OSDI y VFQ-25. Comparación con nuestros resultados.

CORRELACIONES OSDI/VFQ-25	GRUPO EOS CON FM	GRUPO EOS SIN FM
Nuestro estudio	-N=44 -Totales: $r = -0,73^*$ -"Síntomas" OSDI con "dolor" VFQ-25. -"Función visual" OSDI con todos los VFQ-25. -"Desencadenantes" OSDI con "dolor" VFQ-25.	-N=38 -Totales $r = -0,69^*$ -"Síntomas" OSDI con "dolor" VFQ-25. -"Función visual" OSDI con VFQ-25 ("visión cercana", "visión periférica", "conducción", "actividad laboral") -"Desencadenantes" OSDI con "dolor" VFQ-25.
García-Catalán (173)		-N=19 -Totales $r = -0,62^*$
Vitale (174)		-N=42 -Totales: $r = -0,61^*$
Schiffman (140)		-N=109 -Totales: $r = -0,77^*$
Buchholz (175)		-N=44 -Totales: $r = -0,75^*$

* $p < 0,05$

En nuestro trabajo se detectó una diferencia estadísticamente significativa al comparar los valores totales del OSDI en ambos grupos, mientras que en el caso del VFQ-25 se observó una tendencia que no alcanzó la significación estadística, quizás debido al tamaño muestral.

5. 4. CORRELACIÓN ENTRE LOS CUESTIONARIOS OSDI, VFQ-25 E ICAF EN FM Y EOS

En nuestro estudio se compararon y se correlacionaron los cuestionarios OSDI, VFQ-25 e ICAF por primera vez en un grupo con EOS y FM.

Se detectó una correlación negativa moderada entre el índice total de los cuestionarios VFQ-25 e ICAF ($r=-0,41$). Esta correlación confirma que a mayor puntuación obtenida en el cuestionario VFQ-25, menor es la puntuación del ICAF, lo que se traduce en una mejor calidad de vida y percepción de la salud, y una menor afectación por la FM.

No se detectó dicha significación entre el valor total del ICAF y del OSDI, aunque sí una tendencia, ya que en ambos cuestionarios existe una relación directamente proporcional entre la puntuación y la sintomatología.

En otros estudios, se han correlacionado los cuestionarios OSDI y VFQ-25 con otros cuestionarios utilizados en la evaluación de la FM como FIQ y BDS ^(25,163) no siendo los resultados publicados estadísticamente significativos.

5. 5. NUEVAS ORIENTACIONES EN LA CUANTIFICACIÓN DEL DOLOR OCULAR

Aunque varios cuestionarios han sido validados para cuantificar tanto los síntomas como la función visual y la calidad de vida en la EOS, no ha sido hasta hace poco que se han contemplado y validado otros cuestionarios más específicos para medir el dolor ocular, como el OPAS (*Ocular Pain Assessment Survey*) o el SANDE (*Symptom Assessment in Dry Eye*).

El OPAS indaga también sobre otros puntos de dolor fuera del ojo, lo que está en línea con los hallazgos de la relación de la EOS y SDC generalizado ⁽¹⁷⁶⁾. Se trata de un cuestionario de 27 preguntas y 6 “dominios” que utiliza una escala numerada del 0 al 10 para cuantificar el dolor en las pasadas 24 horas y en las 2 semanas anteriores (el mejor

momento, el peor momento y la media). Valora la intensidad y la frecuencia del dolor en el peor ojo, así como si ha existido dolor fuera de esa localización. Indaga además sobre la afectación de la calidad de vida (lectura, uso de ordenador, conducción, visión de televisión, actividades generales como caminar, afectación del ánimo, sueño, etc.), el grado de preocupación que el dolor le produce, los factores agravantes (el viento, el calor, el aire acondicionado y los químicos volátiles) y los factores asociados como enrojecimiento, quemazón, sensibilidad a la luz y lagrimeo, así como si ha notado alivio del dolor desde la última visita.

El SANDE es una escala visual analógica que analiza dos aspectos: la intensidad y la frecuencia de los síntomas de la EOS, cuantificándolos de 0 a 100 mm, siendo 100 el máximo estado de intensidad y frecuencia del dolor ⁽⁵⁾.

En nuestro estudio no incluimos ningún cuestionario o prueba específica para evaluar el dolor ocular de manera aislada, más allá de los apartados que recogen este aspecto en los cuestionarios OSDI y VFQ-25.

Schuster et al. ⁽¹⁶²⁾ analizaron el dolor ocular en pacientes con FM, independientemente de otros síntomas o signos de la EOS, detectándose en un 67% de los casos. Destaca el dolor ocular como otro “punto doloroso” importante en los SDC (FM y no fibromiálgicos). Realizaron la medición del dolor ocular mediante cuestionarios autocompletados como el MPQ (*McGill pain questionnaire*) y el NRS (*Numeric Rating Scale*). El MPQ contiene 78 palabras agrupadas en 20 grupos, que representan 4 índices del dolor: sensorial, afectivo, evaluativo y miscelánea. Se rodea la palabra que mejor define el dolor en cada categoría, obteniéndose varios índices globales y subescalas. En cambio, el NRS estudia 11 puntos dolorosos, cuantificándolos de 0 a 10, donde 0 significa ausencia de dolor y 10 es el máximo dolor imaginable. A nivel ocular, se evalúa el ojo más doloroso en las últimas 4 semanas.

• 6. EXPLORACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR

6. 1. TINCIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR: CORNEAL Y CONJUNTIVAL

En el presente trabajo hemos empleado la escala de Oxford ⁽¹⁵³⁾ para evaluar la tinción de la superficie ocular por ser la más familiar en la práctica clínica, cuantificando por separado la tinción corneal y la conjuntival, y así poder obtener una información más precisa de ambas que cuando se combinan en un mismo índice

La medida de la tinción corneal fue superior en el grupo de EOS sin FM respecto al de EOS con FM de manera significativa. Sin embargo, a nivel de la tinción conjuntival no se hallaron dichas diferencias.

Comparamos nuestros resultados con los principales trabajos publicados, quedando resumidos los datos en la tabla 31:

Tabla 31. Comparación de la tinción corneal y conjuntival (escala de Oxford) entre nuestro estudio y los principales publicados sobre EOS y FM o SDC.

		TINCIÓN CORNEAL (escala de Oxford)	TINCIÓN CONJUNTIVAL (escala de Oxford)
Nuestro estudio	GRUPO EOS CON FM (n=44)	0,30 ± 0,36*	0,29 ± 0,55
	GRUPO EOS SIN FM (n=38)	0,93 ± 0,66*	0,24 ± 0,43
Vehof ⁽¹⁵⁹⁾ (GLOSSY)	GRUPO EOS CON SDC (n=74)	1,01 ± 0,13*	1,38 ± 0,22
	GRUPO EOS SIN SDC (n=351)	1,42 ± 0,07*	2,14 ± 0,15
Shtein ⁽²⁵⁾	GRUPO FM (con EOS y sin EOS) (n=23)	0,8	
	GRUPO EOS (n=48)	0,8	

*p<0,05

El grado de tinción, tanto corneal como conjuntival, determinado en nuestro estudio es inferior al medido por Vehof et al.⁽¹⁵⁹⁾ en el GLOSSY, donde también se hallaron diferencias significativas a nivel de la tinción corneal, siendo superior en el grupo de EOS sin SDC.

Por el contrario, Shtein et al. ⁽²⁵⁾, que cuantificaron la tinción corneal y conjuntival de forma conjunta, no hallaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con FM y pacientes con sequedad ocular.

Todos los resultados publicados hasta ahora en pacientes con EOS y FM o SDC apuntan en el sentido de no demostrar diferencias significativas con los pacientes que padece solo EOS o, en algunos casos como nuestro estudio o el GLOSSY, tener una mayor tinción de la superficie en los pacientes con EOS sin FM.

6. 2. BUT

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los valores del BUT en ninguno de los trabajos que comparan EOS con y sin FM o SDC, incluido el nuestro.

En nuestro estudio, se obtuvieron valores de BUT en torno a los 5 segundos, lo que apuntaría a un componente evaporativo predominante en los ojos secos de ambos grupos (Tabla 32).

Tabla 32. Comparación del BUT entre nuestro estudio y los principales publicados sobre EOS y FM o SDC.

		BUT(s)
Nuestro estudio	GRUPO EOS CON FM (n=44)	4,89 ± 2,17
	GRUPO EOS SIN FM (n=38)	5,63 ± 2,87
Vehof ⁽¹⁵⁹⁾ (GLOSSY)	GRUPO EOS CON SDC (n=74)	5,1 ± 0,4
	GRUPO EOS SIN SDC (n=351)	4,7 ± 0,2
Vehof ⁽¹⁵⁹⁾ (TwinsUK)	GRUPO EOS CON SDC (n=24)	3,3
	GRUPO EOS SIN SDC (n=40)	2,8
Türkyilmaz ⁽¹⁶³⁾	FM (N=53)	9,1 ± 3,2*
	CONTROLES (N=53)	11,7 ± 2,9*
Shtein ⁽²⁵⁾ (BUT>10s)	GRUPO FM (con EOS y sin EOS) (n=23)	26%
	GRUPO EOS (n=48)	52%
Aykut ⁽¹⁶⁰⁾	FM (N=36)	17,81 ± 5,6
	CONTROLES (N=39)	18,87 ± 5,37

*p<0,05

El BUT ha sido una de las exploraciones que más correlaciones ha presentado en nuestro estudio: con la edad (negativa en ambos grupos), la sintomatología (OSDI y VFQ-25 en el grupo de EOS sin FM) y con signos como la tinción corneal (negativa en ambos grupos). También ha mostrado una buena correlación con los NIBUT *first* y *average*, confirmando la validez de esta nueva técnica no invasiva (Tabla 23).

6. 3. NIBUT *FIRST* Y *AVERAGE*

Mientras que el valor del BUT no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sí lo hicieron las medidas del NIBUT, siendo los valores superiores en el grupo de EOS sin FM. Esto se traduce en una mayor estabilidad de la película lagrimal en los pacientes con EOS sin FM (Tabla 22).

Aunque diversos estudios confieren a la medida del NIBUT tomada con el Keratograph una buena reproducibilidad y repetibilidad ^(149, 177, 178), existe cierta controversia respecto a distintos aspectos de la medida.

Uno de los puntos críticos es si el NIBUT es inferior ^(178, 179, 180) o superior al BUT ^(181, 182). En nuestro estudio, fue superior al BUT en el grupo de EOS con FM e inferior al mismo en el grupo de EOS sin FM. Algunos autores especulan sobre los motivos. Podría suceder por la complejidad de la evaluación de la película lagrimal, pues también difieren los valores de la segunda medida dentro de la misma sesión, disminuyendo ⁽¹⁷⁷⁾ o incrementándose ⁽¹⁴⁹⁾ con respecto a la primera. En nuestro trabajo, se observó buena correlación positiva del BUT con los valores del NIBUT (*first* y *average*), sobre todo en el grupo de EOS sin FM, mientras que el grupo de EOS con FM, éstas fueron más débiles.

Parece también que las medidas del NIBUT suelen ser más fiables cuando los valores son menores ⁽¹⁴⁹⁾.

El NIBUT *average* parece mostrar mayor repetibilidad entre distintas visitas que el NIBUT *first* ⁽¹⁴⁹⁾.

Otro aspecto polémico sería el punto de corte del NIBUT que se consideraría discriminante entre lo normal y lo patológico. Parece que 6,2 s para el NIBUT sería el valor con mayor sensibilidad (86,1 %) y especificidad (81,1%) ^(149, 180, 183).

La correlación del NIBT con los signos y los síntomas también genera cierto debate. En nuestro estudio se detectó una correlación negativa con la osmolaridad en el grupo de EOS con FM. Otros trabajos publicados exponen datos contradictorios sobre la correlación del NIBUT con variables como el BUT, el test de Schirmer, la altura del menisco lagrimal o el cuestionario OSDI, algunos a favor ^(178, 179, 179) y otros en contra ^(149, 183).

Las medidas del NIBUT fueron los parámetros con mayor capacidad discriminante entre los dos grupos del estudio con un área bajo la curva ROC del 69,68% para un valor de 5,4 s para el NIBUT *first* y un área bajo la curva ROC del 75,73% para un valor de 7,16 s para el NIBUT *average*.

No hemos encontrado publicaciones previas que hayan estudiado el NIBUT en pacientes con FM, por lo que no ha sido posible realizar una comparativa de los valores de nuestro trabajo con otros.

6. 4. TEST DE SCHIRMER

Desde que este test fuera desarrollado por Schirmer en 1903 ⁽¹⁸⁴⁾, la forma de realizar la prueba ha ido variando con el tiempo cambiando los materiales, la duración de la prueba, la localización de la tira, la utilización o no de anestesia, la realización con ojos abiertos o cerrados, etc. Existen distintas versiones del mismo, como el tipo I y el tipo II. En el tipo II se realiza la medida de la secreción lagrimal tras la estimulación de la mucosa nasal, y así se mide fundamentalmente la secreción refleja de la glándula lagrimal principal. Debido a esta variabilidad, existe una falta de estandarización y reproducibilidad en los distintos estudios que los hace difícilmente comparables ^(154, 185).

Numerosos estudios han demostrado que se trata de un test poco sensible y con baja repetibilidad ⁽¹⁸⁶⁾. A pesar de sus limitaciones, sigue utilizándose de forma habitual en la clínica y en el ámbito de la investigación por su sencillez y bajo coste, sobre todo para el seguimiento y monitorización de la producción de lágrima de los pacientes. Aunque siempre se ha considerado un test importante para el diagnóstico y *screening* de la hiposecreción lagrimal, por todo lo expuesto anteriormente, se ha excluido como criterio diagnóstico de EOS en el DEWS II ⁽¹⁶⁾.

Dentro de sus variantes, parece que la versión más estandarizada es la que se realiza sin anestesia, aunque algunos autores defienden que realizarlo tras la instilación de anestesia es más objetivo y fiable ⁽¹⁶⁾, ya que se elimina la secreción refleja. En nuestro estudio, decidimos realizarlo tras instilación de colirio anestésico, determinando solo la secreción lagrimal basal y con los ojos cerrados, para reducir en la medida de lo posible dicha variabilidad.

Los valores que obtuvimos del test de Schirmer I estaban por encima de 10 mm en ambos grupos, no detectándose diferencias significativas entre ellos. Esto podría deberse a que predominaba el componente evaporativo más que acuodeficiente en los ojos secos del estudio, sumado a las limitaciones expuestas del test.

Si comparamos nuestros valores con otros estudios que miden dicha variable en pacientes con FM, observamos una gran diversidad (Tabla 33):

Tabla 33. Comparación del test de Schirmer I entre nuestro estudio y los principales publicados sobre EOS y FM o SDC.

		Schirmer I (mm)
Nuestro estudio (media y DS) (con anestesia)	GRUPO EOS CON FM (n=44)	10,12 ± 7,79
	GRUPO EOS SIN FM (n=38)	10,24 ± 6,39

Vehof (GLOSSY) ⁽¹⁵⁹⁾ (mediana) (sin anestesia)	GRUPO EOS CON SDC (n=74)	3,5*
	GRUPO EOS SIN SDC (n=351)	2,5*
Vehof (TwinsUK) ⁽¹⁵⁹⁾ (media) (sin anestesia)	GRUPO EOS CON SDC (n=24)	6,1
	GRUPO EOS SIN SDC (n=40)	6,1
Türkyilmaz ⁽¹⁶³⁾ (media y DS) (con anestesia)	FM (N=53)	8,6 ± 3,5*
	CONTROLES (N=53)	11,4 ± 3,3*
Shtein ⁽²⁵⁾ (media) (con anestesia)	GRUPO FM (con EOS y sin EOS) (n=23)	14,4*
	GRUPO EOS (n=48)	11,2*
Aykut ⁽¹⁶⁰⁾ (media y DS) (sin anestesia)	FM (N=36)	16,11 ± 3,96
	CONTROLES (N=39)	15,31 ± 3,7
Gallar ⁽¹⁸⁷⁾ (media y DS) (no especificado si con/sin anestesia)	FM (N=18)	10,5 ± 2,2
	CONTROLES (N=18)	30,6 ± 1,6

*p<0,05

6. 5. MENISCO LAGRIMAL INFERIOR

La meniscometría es el estudio del menisco lagrimal, que constituye un reservorio para la película lagrimal precorneal ⁽⁴⁾. El menisco lagrimal inferior contiene entre el 75 y 90% del volumen de la lágrima precorneal, por lo que puede considerarse un buen marcador del volumen lagrimal ^(188, 189). El test de Shirmer ha sido considerado de forma tradicional como medida del volumen lagrimal, pero su baja sensibilidad y repetibilidad ha hecho que esté siendo desplazado por medidas más fiables, como la medida del menisco ⁽¹⁵⁴⁾.

Son varios los parámetros que pueden medirse del menisco lagrimal inferior: la altura, la profundidad, el radio de curvatura y el área; siendo la altura el parámetro más efectivo para determinar la deficiencia del volumen lagrimal, sobre todo en el EOS acuodeficiente ^(154, 188).

La medida del menisco es muy variable por diferentes factores o estímulos como el tiempo transcurrido tras el parpadeo, el momento del día en el que se evalúe o las variaciones ambientales. Por lo que se requiere aparatos lo menos invasivos posibles para medir esta variable sin alterarla ^(154, 188).

Entre las diversas técnicas disponibles para realizar esta medida se encuentran la lámpara de hendidura, la OCT, los sistemas de vídeo, la interferometría de la lágrima (Tearscopy), la paquimetría óptica o las tiras meniscométricas ^(190, 191, 192, 193, 194).

La medición con lámpara de hendidura es una técnica muy variable por factores como la cantidad de fluoresceína instilada o el tiempo que transcurre entre el parpadeo y la medida, además de no estar automatizada y depender del explorador ⁽¹⁵⁴⁾.

Se han ido desarrollado otros sistemas de meniscometría dotados de espejos y sistema de grabación con vídeo que hacen innecesaria la instilación de fluoresceína, convirtiendo la medida en más objetiva y reproducible. Actualmente incluso hay una aplicación para el iPod (Apple Inc., Cupertino, CA) ⁽⁵⁾.

El método más extendido y aceptado actualmente es la OCT, capaz de determinar la altura del menisco superior e inferior, la curvatura y el área, con una baja variabilidad y buena reproducibilidad y repetibilidad; considerándose un método sensible y específico

para la enfermedad del EOS. Entre sus limitaciones se encuentran la falta de un *software* que evite la delimitación manual del menisco y la dependencia de la medida del tipo de aparato utilizado ^(195, 196).

En nuestro estudio utilizamos el OCULUS Keratograph 5M para determinar la altura del menisco inferior lagrimal. Elegimos dicho aparato pues también fue empleado para la medición del NIBUT. Como desventajas podemos decir que no delimita automáticamente el límite del menisco y del borde palpebral superior, al igual que la OCT, lo que aumenta el margen de error explorador-dependiente. Además, produce un incómodo fogonazo inicial, por lo que hay que indicar al paciente que no abra los ojos hasta que éste se apague, pues el deslumbramiento podría dificultar el posterior enfoque de la mirada y la producción de un lagrimeo reflejo, con la consiguiente distorsión de las medidas.

Existe controversia sobre la adecuación del Keratograph para la medición del menisco. Arriola et al. ⁽¹⁹⁵⁾ encontraron una pobre reproducibilidad y repetibilidad de la medida, así como poca correlación con la OCT Spectralis-Fourier Domain. Otros estudios concluyen que dicha medición es razonablemente repetible y reproducible ^(177, 197, 198, 199). Esta variabilidad podría deberse a que la medida del menisco se realiza de forma manual, así como la importancia de tomar dicha medida inmediatamente después del parpadeo y sin haber realizado instilaciones de colirios ni manipulaciones previas en el ojo del individuo.

Los trabajos publicados reportan valores del menisco inferior entre 0,14 a 0,269 mm en pacientes con EOS ^(178, 178, 196, 200). No hemos encontrado publicaciones que hagan referencia a la medición del mismo en pacientes con FM. Éste sería el primer trabajo que lo determina.

La medida del menisco fue superior en el grupo de EOS con FM, lo que se traduce en un mayor reservorio de lágrima en estos pacientes (Figura 36).

El valor de menisco de 0,25 mm fue el que mayor sensibilidad (72%) y especificidad (59%) obtuvo para discriminar entre ambos grupos, con un área bajo la curva ROC del 67,46%.

Se han hallado correlaciones de la altura de menisco lagrimal inferior tomadas con Keratograph y distintas OCTs con pruebas como el test de Schirmer o el BUT, aunque existe pobre correlación con la tinción de la superficie ocular ^(183, 199, 199, 201, 202, 203, 204). No en todos los estudios se corroboran éstas ^(183, 201), como en el nuestro, donde este parámetro no se correlacionó de manera significativa con ninguna variable.

6. 6. OSMOLARIDAD

El término osmolaridad está incluido en la definición de la EOS (DEWS I y II) ^(5, 15) como parte del mecanismo que lo produce, aunque se desconoce si como causa o consecuencia de la inflamación y desregulación que tiene lugar en la superficie ocular.

En distintos modelos experimentales, tanto humanos como animales, se ha demostrado que la hiperosmolaridad activaría el estrés del epitelio corneal y conjuntival ⁽²⁰⁵⁾, activando distintas cascadas de la inflamación (quinasas MAP ^(206, 207, 208), HLA-DR ⁽²⁰⁹⁾, citoquinas ⁽²¹⁰⁾, etc.) lo que llevaría a un aumento de apoptosis de las células epiteliales ⁽²¹¹⁾ y disminución de las células caliciformes ⁽²¹²⁾. Así se produciría una inestabilidad de la película lagrimal, que a su vez favorecería la evaporación y aumento de la hiperosmolaridad, en un círculo vicioso.

Existen distintas técnicas para medir la osmolarimetría basadas en principios fisicoquímicos de las disoluciones. El TearLab® se fundamenta en el principio de la impedancia donde, el aumento de la concentración de los solutos disueltos en una solución, hacen disminuir la transmisión eléctrica de una carga aplicada a la misma ⁽¹⁴⁸⁾.

La gran variabilidad en la presentación clínica y escasa correlación entre los signos y los síntomas en la EOS fomenta la búsqueda de tests lo más objetivos posibles para su diagnóstico y seguimiento, además de que sean sensibles, específicos, reproducibles, no invasivos y viables en cuanto a tiempo y coste ^(16, 148, 149). Parece que la osmolaridad cumple estos requisitos. Es el mejor marcador individual de la EOS, así como el que mejor se correlaciona con los síntomas y la gravedad, y el que más utilidad tiene para la

monitorización del tratamiento ⁽¹⁴⁹⁾. Aun así, presenta gran variabilidad, sobre todo en los pacientes con EOS, tanto entre ambos ojos como entre distintas visitas, siendo ésta mayor, cuanto más grave es la enfermedad.

Los diversos factores que pueden influir en la fluctuación de la medida son los ambientales (la humedad, la temperatura, el aire acondicionado, la calefacción), aunque también se ha planteado la posible influencia del momento del día en el que se tome la medida ⁽¹⁴⁸⁾.

Los valores normales de osmolaridad de la lágrima oscilan en los distintos estudios entre 289 y 318 mOsm/l ⁽¹⁴⁸⁾. En los individuos normales se trata de un valor bastante estable y reproducible, mientras que en los ojos secos varía tanto entre ambos ojos como en las medidas repetidas del mismo. Se considera un resultado alterado o positivo para EOS cuando el valor alcanza los 308 mOsm/l o cuando existe una diferencia de más de 8 mOsm/l entre ambos ojos, siendo 316 mOsm/l el punto de corte para determinar una EOS de grado moderado a grave ⁽²¹³⁾.

Tabla 34. Valores normales de corte de la osmolaridad medidos con TearLab® en los distintos estudios publicados ⁽¹⁴⁸⁾.

Study (year)	Cutoff (mOsm/l)	Sensitivity	Specificity	AUC	PPV	Correlation to severity (Pearson's r)	Ref.
Sullivan <i>et al.</i> (2010); Lemp <i>et al.</i> (2011)	312	0.72	0.92	0.89		0.55	[37,63]
Versura <i>et al.</i> (2010)	305	0.43	0.96	0.74	0.98	0.52	[61]
Tomlinson <i>et al.</i> (2010)	316	0.73	0.90		0.85		[62]
Jacobi <i>et al.</i> (2011)	316	0.87	0.81				[65]

AUC: Area under the curve (receiver operating characteristic curve); PPV: Positive-predictive value.

Los valores de osmolaridad obtenidos en nuestro estudio fueron superiores en el grupo de EOS sin FM (318,16 mOsm/l). En el grupo de EOS con FM, los valores fueron más bajos (310,44 mOsm/l), aunque superiores a 308 mOsm/l. En los otros trabajos publicados en pacientes con FM los valores fluctuaban entre 297,8 y 311,2 mOsm/l según estuvieran o no diagnosticados de EOS (Tabla 35).

Tabla 35. Comparación de la osmolaridad entre nuestro estudio y los principales publicados sobre EOS y FM o SDC.

		OSMOLARIMETRÍA (mOsm/l)
Nuestro estudio	GRUPO EOS CON FM (n=44)	310,44 ± 16,97
	GRUPO EOS SIN FM (n=38)	318,42 ± 21,26
Vehof ⁽¹⁵⁹⁾ (GLOSSY)	GRUPO EOS CON SDC (n=74)	309,4 ± 1,9
	GRUPO EOS SIN SDC (n=351)	311,6 ± 0,9
Vehof ⁽¹⁵⁹⁾ (TwinsUK)	GRUPO EOS CON SDC (n=24)	297,8
	GRUPO EOS SIN SDC (n=40)	299
Türkyilmaz ⁽¹⁶³⁾	FM (n=53)	311,2 ± 18,9*
	CONTROLES (n=53)	304,6 ± 10,0*

*p<0,05

En nuestro estudio no se detectó ninguna correlación estadísticamente significativa de la osmolarimetría con ningún signo ni cuestionario, en consonancia con trabajos previos (214, 215).

6. 7. ESTESIOMETRÍA

En nuestro estudio, el valor de la sensibilidad corneal central medida mediante estesiómetro de Cochet-Bonnet fue estadísticamente superior en el grupo de EOS con FM (59,07 mm) respecto al grupo sin FM (56,32 mm). Cuanto mayor es la longitud del filamento de nylon, menor es la presión ejercida y por tanto mayor la sensibilidad al estímulo.

Es difícil comparar los valores de los resultados publicados hasta el momento, pues al utilizar una metodología distinta (estesiómetros de contacto como el de Cochet-Bonnet y de no contacto como el de Belmonte), se estimulan distintos tipos de receptores corneales ⁽²¹⁶⁾. También difieren las características de las poblaciones estudiadas. Por tanto, las consideraciones que podemos hacer son relativas.

Pocos trabajos miden y comparan la sensibilidad corneal de pacientes con FM y EOS. El único que estudia poblaciones parecidas a nuestro estudio es Shtein et al. ⁽²⁵⁾, que compara la sensibilidad corneal medida con el Cochet-Bonnet entre 3 grupos: uno de controles sanos, otro de ojos secos y un tercero de pacientes fibromiálgicos (sin definir inicialmente si padecían o no EOS). En sus resultados obtiene una sensibilidad similar entre los grupos de FM (1,1 gm/mm²) y EOS (1,0 gm/mm²), pero superior al grupo de sanos (1,9 gm/mm²). Estos resultados están en línea con los nuestros, en donde hallamos una mayor sensibilidad corneal en pacientes con FM. Es difícil establecer una correspondencia de estas presiones con nuestras medidas, pues las unidades en las que se expresan son heterogéneas. Aunque existe una correspondencia de presiones para cada longitud del hilo de nylon ofrecida por los fabricantes del estesiómetro, en estudios recientes se ha constatado que el nivel de humedad ambiental influye de forma muy notable en la presión que ejerce dicho hilo, variando la presión hasta un 15% por cada incremento de la humedad ambiental de un 10% ⁽²¹⁷⁾. Teniendo en cuenta que en la sala del hospital donde se realizaron las exploraciones del estudio, la humedad ambiental se mantuvo entre un 40 y 55%, podemos establecer una correspondencia de presiones aproximada (Tabla 36). Cuando realizamos el estudio, no se había publicado aún el artículo de Lum et al. ⁽²¹⁷⁾, donde se demostraba la gran interrelación de la presión del hilo y la humedad. A la luz de este estudio, debería controlarse siempre el nivel de

humedad ambiental que hay, pues es determinante para la interpretación de los resultados.

Tabla 36. Correspondencia de los valores de estesiometría de nuestro estudio en unidades de presión.

ESTESIOMETRÍA	GRUPO EOS CON FM	GRUPO EOS SIN FM
Nuestro estudio (mm)	59,07 ± 2,94	56,32 ± 4,60
Correspondencia aproximada g/mm ² según fabricante (versión antigua)	0,96	1,08
Correspondencia aproximada g/mm ² según Lum para una humedad del 50%.	0,81	0,96

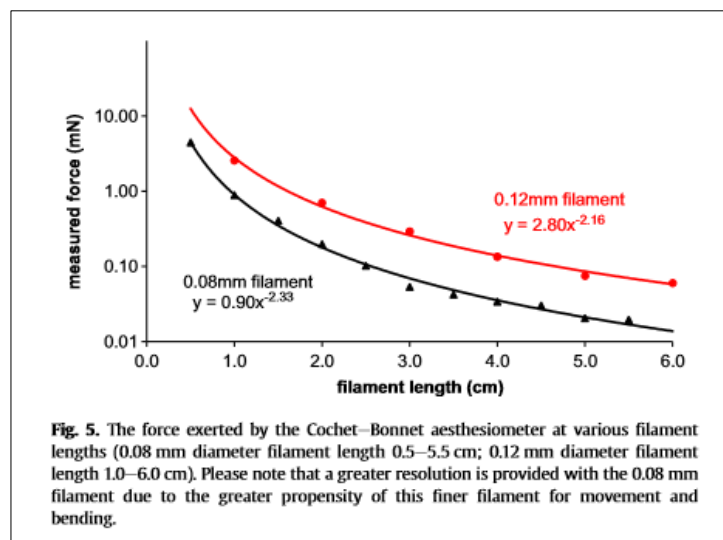
Atendiendo a estas correspondencias, podríamos decir que la sensibilidad corneal medida en nuestros pacientes fue similar a la del estudio de Shtein et al. ⁽²⁵⁾ (en términos absolutos y con una conversión aproximada). Puntualizar que, en nuestro estudio, al expresar la medida en mm sí se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos, lo que no hubiera sido posible con las hipotéticas correspondencias en g/mm².

Entre las limitaciones del uso del estesiómetro de Cochet-Bonnet podemos enumerar las siguientes:

- Se trata de una medida invasiva que requiere del toque corneal directo, lo cual puede producir queratitis o pequeñas erosiones a nivel de la superficie ocular.

- El hilo de nylon va degradándose y deformándose con el uso, lo cual altera la repetibilidad y reproducibilidad de las medidas hechas incluso con el mismo aparato.
- Los distintos estudios expresan la medida en distintas unidades, lo que dificulta la comparación entre los distintos trabajos (cm, g/mm²).
- La fuerza que ejerce el hilo no es lineal respecto a la longitud del mismo, el cambio de fuerza entre los 2 cm y 1 cm es 2 veces superior al cambio entre 6 y 5 cm, lo que supone menor sensibilidad para detectar cambios de presión a estos niveles (Figura 47).

Figura 47. Curva de correspondencia de la fuerza ejercida por el filamento del estesiómetro de Cochet-Bonnet según la longitud del mismo ⁽²¹⁶⁾.



- Como ya mencionamos, la influencia de la humedad ambiental en la presión que ejerce el hilo es crucial. Este fenómeno ya se intuía por la gran variabilidad de valores en la calibración del aparato que encontraban los distintos autores, aunque no es hasta Lum et al. ⁽²¹⁷⁾, que en 2018 publica su trabajo, donde se establece una tabla de correspondencias según la longitud del hilo y el nivel de

la humedad ambiental, variando la presión ejercida entre un 12% y un 15% por cada 10% de oscilación de la humedad, según el hilo que se utilice (0,08 mm o 0,12 mm, respectivamente). Cabe destacar que este estudio se realizó en una cámara experimental con la temperatura y la humedad controladas. La posición del hilo también es importante, ya que en los estudios experimentales se coloca de forma vertical, mientras que en la práctica clínica se posiciona horizontalmente, afectando a la medida, al curvarse alrededor de 5°.

- Otra dificultad añadida es que la compañía que fabrica el estesiómetro (Luneau) cambió el filamento entre 1990 y 2010, modificando también la tabla de conversión de longitud a presión. El nuevo filamento tiene el mismo diámetro (0,12mm) pero el nylon es más blando, por lo que ejerce menos presión. Se incluyen las tablas de las conversiones de ambas versiones (Figura 48). En nuestro estudio se utilizó el antiguo.

Figura 48. Correspondencia de la fuerza ejercida por el “nuevo” (arriba) y “antiguo” (debajo) filamentos del estesiómetro de Cochet-Bonnet en función de su longitud. Según instrucciones del fabricante ⁽²¹⁸⁾.

NOUVELLE FABRICATION / NEW PRODUCT / NEUE FERTIGUNG
 Conversion des mesures faites avec l'esthésiomètre (section du fil de Nylon S=0,0113mm² soit Ø 12/100 mm)
 Conversion table of measurements made with the aesthesiometer (Nylon monofilament size S=0,0113 sq mm - Ø 12/100 mm dia.)
 Tabelle zur Umrechnung des Meßwerte des Ästhesiometer (Fadenquerschnitt S=0,0113 mm² bei Dia =12/100 mm)

Longueur de fil en millimètres Nylon length in mm Fadenlänge in Millimetern	60	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
Valeurs moyennes des pressions en mg/S Mean values of pressures in mm/grs/S Mittlere Druckwerte in mg/S	5	5,5	6	8	9,5	11,5	15,5	20,5	31,5	58	116	180
Valeurs moyennes des pressions en gr/mm² Mean values of pressures in gm²/q/mm Mittlere Druckwerte in gr/mm²	0,4	0,5	0,55	0,7	0,8	1	1,4	1,8	2,8	5,1	10,3	15,9

12

CONVERSION DES MESURES FAITES AVEC L'ESTHESIOMETRE (section du fil de nylon S = 0,0115mm² soit Ø 12/100 mm)
 CONVERSION TABLE OF MEASUREMENTS MADE WITH THE AESTHESIOMETER (Nylon monofilament size S = 0,0115 sq mm Ø 12/100 mm dia.)
 TABELLE ZUR UMRECHNUNG DES MEßWERTE DES ÄSTHESIOMETER (Fadenquerschnitt S = 0,0115 mm² bei dia = 12/100 mm)

Longueur du fil en millimètres Nylon length in mm Fadenlänge in Millimetern	60	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
Valeurs moyennes des pressions en mg/S Mean values of pressures in mm/grs/S Mittlere Druckwerte in mg/S	11	12	13	16	21	27	36	52	75	100	145	200
Valeurs moyennes des pressions en gr/mm² Mean values of pressures in gm²/q/mm Mittlere Druckwerte in gr/mm²	0,96	1,08	1,16	1,40	1,84	2,40	3,20	4,60	6,64	8,84	12,84	17,68

LUNEAU 00902734020300593028 CHARTRES

- Por último, hay que mencionar que solo estimula la sensibilidad en un punto de la córnea, a diferencia de los estesiómetros de no contacto, que estimulan un área. ⁽²¹⁹⁾.

Como ventaja del Cochet-Bonnet podemos decir que se trata de un aparato comercializado del que se puede disponer en la clínica habitual, con un fácil manejo, lo que ha permitido que se utilice durante décadas para los estudios de sensibilidad corneal.

Indiscutiblemente, los estesiómetros de no contacto como el de Belmonte ofrecen la ventaja de no ser invasivos, tomar medidas repetibles y fiables, así como de estimular los distintos tipos de receptores corneales. Como desventajas, podemos citar que el manejo de estos aparatos requiere de un mayor entrenamiento y tiempo de toma, así como la dificultad de acceder a uno de estos dispositivos.

Además de Shtein et al. ⁽²⁵⁾, otros estudios como los de Gallar et al. ⁽¹⁸⁷⁾ y Aykut et al. ⁽¹⁶⁰⁾ midieron la sensibilidad corneal en pacientes con FM, pero comparándolos con controles sanos.

Gallar et al. ⁽¹⁸⁷⁾ detectaron una reducción de la sensibilidad corneal en los pacientes con FM respecto a los controles. A diferencia de nuestro estudio, compararon las medidas con personas sanas y utilizaron el estesiómetro de no contacto de Belmonte. Reportaron la reducción de la sensibilidad a los estímulos de calor, frío y CO₂, mientras que no detectaron diferencia a nivel de la sensibilidad mecánica entre ambos grupos (FM y sanos), que sería la medida más equiparable a la que tomamos con el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet (por estimulación de los mecanorreceptores). Según Gallar et al., parece existir una mayor afectación de los nociceptores polimodales y termorreceptores de la córnea, y una menor afectación a nivel de mecanorreceptores en los pacientes con FM. Sus resultados apuntarían a una hiperexcitabilidad a nivel central en la FM más que a una sensibilización periférica. Nuestros resultados, por el contrario, sugieren una mayor sensibilidad corneal mecánica en los pacientes con FM. Podrían establecerse varias hipótesis: que se debiera a un dolor neuropático por sensibilización periférica debido a la sequedad ocular, que se tratara de otro “punto

doloroso” de la FM por alteración de los mecanismos de regulación del dolor a nivel central o bien que fuera por una combinación de ambos.

Por otra parte, Aykut et al. ⁽¹⁶⁰⁾ detectaron una mayor sensibilidad corneal medida con el estesiómetro de Cochet-Bonnet en pacientes con FM respecto a los controles, descartando la EOS en ambos grupos mediante medición del BUT (<10 segundos), test de Schirmer I sin anestesia (>10mm) y tinción de la superficie ocular. Tomaron las medidas tanto en la córnea central como en los cuatro cuadrantes periféricos. La sensibilidad central fue de 60,0 mm en el grupo con FM y de 55,0 mm en el grupo control. El valor obtenido en el grupo con FM fue similar al de nuestro estudio (59,07 mm), a pesar de que en nuestro trabajo todos los pacientes estaban diagnosticados de EOS y nuestros valores en los pacientes de EOS sin FM fueron similares a los del grupo de sanos. No es fácil saber si esta afectación de la sensibilidad se debe a la FM, a la EOS, o a la suma de ambas. Teniendo en cuenta que en el trabajo de Aykut et al. se excluyeron los posibles casos de sequedad ocular y los valores se asemejan a los de nuestro estudio, los resultados de sensibilidad podrían explicarse más por la FM que por la EOS.

Tabla 37. Comparación de la estesiometría entre nuestro estudio y los principales publicados sobre EOS y FM.

	TIPO DE ESTESÍOMETRO	FM	EOS	SANOS
Nuestro estudio (mm)	Cochet-Bonnet	FM+OS 59,07 ± 2,94* (n=44)	56,32 ± 4,60* (n=38)	
Shtein ⁽²⁵⁾ (g/mm ²)	Cochet-Bonnet	1,1 (n=23)	1,0 (n=48)	1,9* (n=26)
Aykut ⁽¹⁶⁰⁾ (mm)	Cochet-Bonnet	60,0* (n=36)	-	55,0* (n=39)
Gallar ⁽¹⁸⁷⁾	No contacto- Belmonte	(n=18) =mecánica * ↓ frío, calor, CO ₂		(n=18) =mecánica

*p<0,05

Distintos estudios han evaluado la sensibilidad corneal en la EOS. La mayoría concluye que hay una disminución de la misma, pero con discrepancias que se atribuyen a los distintos estadios de afectación de la enfermedad y a los distintos métodos de exploración (Tabla 6).

En nuestro trabajo se detectó una correlación entre la sensibilidad corneal en el grupo de EOS con FM con los valores globales de los cuestionarios (OSDI, VFQ-25 e ICAF). La correlación con el cuestionario OSDI ya fue detectada por Aykut et al. ⁽¹⁶⁰⁾, pero no confirmada por otros autores como Shtein et al. ⁽²⁵⁾.

Si ahondamos en el aspecto estructural, Shtein et al. ⁽²⁵⁾ detectaron una disminución de la densidad de los nervios del plexo subbasal en pacientes con FM, comparándolos con

pacientes con EOS y controles sanos. No observaron que este hallazgo se correlacionara con la sensibilidad corneal, pero sí con el cuestionario OSDI. En un pequeño grupo de pacientes con FM realizaron una biopsia cutánea distal en la pierna, correlacionándose la densidad nerviosa cutánea y la de la córnea. Estos resultados confirmarían la existencia de NPF en los pacientes con FM.

También se ha publicado la existencia de alteraciones a nivel de los nervios corneales en otras patologías reumatológicas como el síndrome de Sjögren ⁽²²⁰⁾, la enfermedad de Crohn ⁽²²¹⁾, la artritis reumatoide ⁽²²²⁾, así como en la EOS (Tabla 7), como ya se describió en el apartado de “Sensibilidad y dolor ocular” de la Introducción.

El estudio de los nervios corneales mediante microscopía confocal ayudaría a entender la alteración de la sensibilidad en los pacientes de nuestro estudio. Sería interesante llevarlo a cabo en un futuro y así dilucidar qué cambios predominan en los pacientes con FM y EOS.

• 7. TRATAMIENTO DE LA EOS EN LOS PACIENTES CON FM

En nuestro estudio, todos los pacientes del grupo de EOS sin FM recibían ya tratamiento con lágrimas artificiales y geles lubricantes y, además, un 15,79% realizaba higiene palpebral. Esto se debe a que todos procedían de la consulta monográfica de EOS del Hospital Clínico San Carlos, donde habían sido diagnosticados y eran seguidos.

Dentro del grupo de EOS y FM, solo un 38,64% empleaba lágrimas y geles lubricantes y un 4,55% higiene palpebral, no recibiendo ningún tratamiento un 61,36%. La explicación es que este grupo procede de una consulta de Reumatología, no habiendo sido diagnosticados ni valorados por un Oftalmólogo en la mayoría de los casos.

Algunos estudios ^(223, 224) han valorado la respuesta al tratamiento de EOS de los pacientes con mayor dolor ocular y enfermedades asociadas como la ansiedad, la depresión, la FM, la migraña o el dolor a nivel sistémico. Se ha visto una respuesta menos eficaz que en los pacientes menos sintomáticos y sin dichas enfermedades asociadas.

Aun así, se ha observado cierta mejoría, por lo que parece mandatorio aplicar los escalones terapéuticos clásicos para la EOS (Tabla 2).

Está descrito que las lágrimas artificiales consiguen una mejoría total o parcial de los síntomas en un 71-81% de pacientes con dolor intenso ^(223, 224).

También se ha observado que el suero autólogo es eficaz en el control del dolor de aproximadamente la mitad de los pacientes con dolor intenso y componente neuropático, fundamentalmente en el control de la fotoalodinia ⁽²²⁵⁾ (fotofobia por afectación neuropática). Parece que los factores de crecimiento epitelial y nervioso que contiene el suero autólogo como el factor de crecimiento neural, la vitamina A, el factor de crecimiento epidérmico, la fibronectina, la sustancia P y el factor de crecimiento insulínico-1 podrían contribuir a la regeneración de los nervios corneales dañados unido a una mejoría del dolor y de la fotofobia asociada ⁽²²⁵⁾.

El uso de corticoides tópicos también ha resultado eficaz casi en el 50% de los casos con EOS y dolor ocular intenso, incluso más que la ciclosporina. La medicación antiinflamatoria podría actuar sobre la inflamación que daña los nociceptores corneales y afecta a la excitabilidad de las neuronas del SNC ⁽²²⁵⁾.

Otros tratamientos como la higiene palpebral y los suplementos de ácidos omega 3 en los casos de DGM podrían ser útiles ⁽²²⁵⁾.

A pesar de ello, el dolor ocular no responde a los tratamientos propios de la sequedad ocular en un alto porcentaje de casos, pudiendo ser necesario un abordaje multidisciplinar, ya que en estos casos el dolor podría deberse a un componente neuropático (por el EOS en sí o por los mecanismos de control del dolor asociados a la FM). Comentar que quizá el tratamiento precoz de la EOS podría contribuir a disminuir la sensibilización a nivel de la córnea y ayudar a prevenir los mecanismos de cronificación del dolor ^(223, 224, 225).

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

• 1. FORTALEZAS

- Hasta la fecha, éste es el primer trabajo que correlaciona los tres cuestionarios (OSDI, VFQ-25 e ICAF).
- Es el primer estudio del que tenemos constancia que determina el NIBUT y el menisco lagrimal en pacientes con FM.
- Los resultados obtenidos en nuestro estudio confirman la teoría de que existe una mayor discordancia entre los signos y los síntomas en los pacientes con EOS y FM.

• 2. LIMITACIONES

- El tamaño muestral puede haber sido un factor limitante a la hora de no detectar diferencias significativas en algunas comparaciones, ya que dicho tamaño fue calculado en base a los resultados de publicaciones previas para encontrar diferencias a nivel de la variable principal del estudio, que es el valor total del cuestionario OSDI.
- La prevalencia de la EOS en los pacientes con FM obtenida en nuestro estudio no es extrapolable a otras poblaciones, tanto por el reducido tamaño muestral como por los posibles sesgos en la selección de los pacientes.
- El examen de la córnea de estos pacientes con microscopía confocal podría confirmar la alteración de los nervios corneales y su posible asociación con la sensibilidad y los cuestionarios, lo que abre una vía de investigación para futuros trabajos.

CONCLUSIONES

1. La sintomatología ocular medida con el cuestionario OSDI fue mayor en el grupo de EOS con FM. En dicho cuestionario, ambos grupos (EOS con y sin FM) obtuvieron una puntuación total que se define como sintomatología grave.
2. La percepción de la calidad de vida y la salud visual general determinadas mediante el cuestionario VFQ-25 fueron peores en el grupo de EOS con FM. La diferencia no alcanzó la significación estadística a nivel del valor total, pero sí a nivel de las subescalas de “salud general”, “visión de colores” y “visión periférica”.
3. La afectación sintomática multidimensional de la FM determinada mediante el cuestionario ICAF fue de intensidad moderada a grave en el grupo de EOS con FM.
4. En ambos grupos (EOS con y sin FM) se detectó una correlación negativa alta entre las puntuaciones totales de los cuestionarios OSDI y VFQ-25. La correlación más potente se obtuvo entre las subescalas de “función visual” del OSDI y de “conducción” del VFQ-25. En el grupo de EOS con FM la correlación entre el total de los cuestionarios OSDI e ICAF mostró una tendencia positiva.
5. En relación a los signos de la EOS, se observó una afectación similar en ambos grupos a nivel de la tinción conjuntival, el BUT, el Schirmer I, la osmolaridad y la DGM. Sin embargo, los siguientes signos: la tinción corneal, los NIBUT *first* y *average* y el menisco de la lágrima presentaban una mayor alteración en el grupo de EOS sin FM.
6. Se detectó una asociación significativa entre la sensibilidad corneal y los valores totales de los cuestionarios OSDI, VFQ-25 e ICAF en el grupo de EOS con FM, no siendo así en el grupo de EOS sin FM.
7. La prevalencia de EOS en pacientes con FM en nuestro grupo de estudio fue del 80%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO J.* 1995;21:221-32.
2. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea.* 2006;25(8):900-7.
3. [No authors listed]. Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop *Ocul Surf.* 2007;5(2):118-152.
4. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-83.
5. 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.
6. 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.
7. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol.* 2009;16(1):15-21.
8. 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.
9. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubiña B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):2601-6.
10. Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares MT. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a population-based study in Spain. *Cornea.* 2011;30(1):1-6.
11. Ramírez M, Martínez-Martínez LA, Hernández-Quintela E, Velazco-Casapía J, Vargas A, Martínez-Lavín M. Small fiber neuropathy in women with fibromyalgia. An in vivo assessment using corneal confocal bio-microscopy. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):214-9.

-
12. 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. Erratum in: *Ocul Surf.* 2019;17(4):842.
 13. 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.
 14. Marshall LL, Roach JM. Treatment of Dry Eye Disease. *Consult Pharm.* 2016;31(2):96-106.
 15. [No authors listed]. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92.
 16. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539-74.
 17. Jones L, Downie LE, Korb D, Benítez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):575-628.
 18. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2 Suppl 1:S55-66.
 19. Cheng CW, Wong CS, Hui GK, Chung EK, Wong SH. Fibromyalgia: is it a neuropathic pain? *Pain Manag.* 2018;8(5):377-88.
 20. Wolfe F, Clauw J, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mesase P, et al. Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research.* 2010;62(5):600-10.
 21. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6):339-52.
 22. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(6):339-56.
 23. Quintner J. Fibromyalgia: the Copenhagen declaration. *Lancet.* 1992;340(8827):1103.
 24. Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(4):356-63.

-
25. Shtein RM, Harper DE, Pallazola V, Harte SE, Hussain M, Sugar A, et al. Discordant Dry Eye Disease (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2016;114:T4.
 26. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):19-28.
 27. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(15):1547-55.
 28. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):448-53.
 29. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B; EPISER Study Group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(4):519-26.
 30. Font Gayà T, Bordoy Ferrer C, Juan Mas A, Seoane-Mato D, Álvarez Reyes F, Delgado Sánchez M, et al. Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 123(1):47-52.
 31. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. [Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología]. *Reumatol Clin.* 2019;15(2):90-6.
 32. Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos.* *Med Clin (Barc).* 2017;149(10):441-8.
 33. Aparicio VA, Ortega FB, Heredia JM, Carbonell-Baeza A, Delgado-Fernández M. Análisis de la composición corporal en mujeres con fibromialgia [Analysis of the body composition of Spanish women with fibromyalgia]. *Reumatol Clin.* 2011;7(1):7-12.
 34. Rivera J, Rejas J, Esteve-Vives J, Vallejo MA; Grupo ICAF. Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(5 Suppl 56):S39-S45.
 35. Earvolino-Ramirez M. Resilience: a concept analysis. *Nurs Forum.* 2007;42(2):73-82.
 36. Casale R, Sarzi-Puttini P, Botto R, Alciati A, Batticciotto A, Marotto D, et al. Fibromyalgia and the concept of resilience. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 116(1):105-113.

-
37. Giamberardino MA. Update on fibromyalgia syndrome. *Pain Clinical Updates*. 2008; 16(4):1-6.
 38. Clauw DJ. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):680-92.
 39. Stahl SM. Fibromyalgia--pathways and neurotransmitters. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24 Suppl 1:S11-S17.
 40. Park DJ, Lee SS. New insights into the genetics of fibromyalgia. *Korean J Intern Med*. 2017;32(6):984-95.
 41. Docampo E, Escaramís G, Gratacòs M, Villatoro S, Puig A, Kogevinas M, et al. Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system. *Pain*. 2014;155(6):1102-9.
 42. Rodríguez-Rodríguez L, Ramón Lamas J, Abásolo L, Baena S, Olano-Martin E, Collado A, et al. The rs3771863 single nucleotide polymorphism of the TACR1 gene is associated to a lower risk of sicca syndrome in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1 Suppl 88):S33-S40.
 43. Chen SS, Zhang JM. Progress in sympathetically mediated pathological pain. *J Anesth Perioper Med*. 2015;2:216-225.
 44. Coskun Benlidayi I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2019;39(5):781-91.
 45. Blanco LE, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Kassam DA, Arbesu D, Rodríguez C, et al. Alpha1-antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. *Med Hypotheses*. 2005;64:759-69.
 46. Applbaum E, Lichtbroun A. Novel Sjögren's autoantibodies found in fibromyalgia patients with sicca and/or xerostomia. *Autoimmun Rev*. 2019;18(2):199-202.
 47. Richard JY, Hurley RA, Taber KH. Fibromyalgia: Centralized Pain Processing and Neuroimaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019;31(3):A6-A187.
 48. Pilar Bambo M, García-Martin E, Gutiérrez-Ruiz F, Magallón R, Roca M, García-Campayo J, et al. Study of perfusion changes in the optic disc of patients with fibromyalgia syndrome using new colorimetric analysis software. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(7):580-7.
 49. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):933-40.

-
50. Martínez-Lavín M. Fibromyalgia and small fiber neuropathy: the plot thickens!. *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3167-71.
51. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain.* 2008;131(Pt 7):1912-25.
52. Oudejans L, He X, Niesters M, Dahan A, Brines M, van Velzen M. Cornea nerve fiber quantification and construction of phenotypes in patients with fibromyalgia. *Sci Rep.* 2016;6:23573.
53. Erkan Turan K, Kocabeyoglu S, Unal-Cevik I, Bezci F, Akinci A, Irkec M. Ocular Surface Alterations in the Context of Corneal In Vivo Confocal Microscopic Characteristics in Patients With Fibromyalgia. *Cornea.* 2018;37(2):205-10.
54. García-Martin E, García-Campayo J, Puebla-Guedea M, et al. Fibromyalgia Is Correlated with Retinal Nerve Fiber Layer Thinning. *PLoS One.* 2016;11(9):e0161574.
55. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol.* 1996;23:1407-17.
56. Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(9):513-20.
57. Bhargava J, Hurley J A. Fibromyalgia. StatPearls [monografía en Internet, actualizada 1/may/2019; citada 14/jun/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540974/#article-65391.s1>.
58. Blasco Claros L, Mallo Caño M, Mencía Presa A, Franch Barceló J, Casaus Satamán P, Peña Roca J, et al. Clinical profiles in fibromyalgia patients of the community mental health center: a predictive index of psychopathological severity. *Actas Esp Psiquiatr.* 2006;34(2):112-22.
59. Malt EA, Berle JE, Olafsson S, Lund A, Ursin H. Fibromyalgia is associated with panic disorder and functional dyspepsia with mood disorders. A study of women with random sample population controls. *J Psychosom Res.* 2000;49:285-9.
60. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorders in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:38-50.
61. Sansone RA, Whitecar P, Meier BP, Murry A. The prevalence of borderline personality among primary care patients with chronic pain. *Gen Hosp Psychiatry.* 2001;23(4):193-7.

-
62. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):291-302.
63. Clauw DJ, Katz P. The Overlap Between Fibromyalgia and Inflammatory Rheumatic Disease: When and Why Does it Occur? *J Clin Rheumatol.* 1995;1(6):335-42.
64. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain.* 2019;160(1):28-37.
65. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2^a ed. Seattle: International Association for Study of Pain (IASP Press); 1994.
66. Docampo E, Collado A, Escaramís G, Carbonell J, Rivera J, Vidal J, et al. Cluster analysis of clinical data identifies fibromyalgia subgroups. *PLoS One.* 2013;8(9):e74873.
67. Fundación Española de Reumatología [sede Web]. Madrid: Fundación Española de Reumatología; [acceso 1 de junio de 2020] Disponible en: <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/fibromialgia/>
68. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
69. Thieme K, Mathys M, Turk DC. Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective Psychological Treatments Been Overlooked? *J Pain.* 2017;18(7):747-56.
70. Nishishinya MB, Rivera J, Alegre C, Pereda CA. Intervenciones no farmacológicas y tratamientos alternativos en la fibromialgia [Non pharmacologic and alternative treatments in fibromyalgia]. *Med Clin (Barc).* 2006;127(8):295-9.
71. Rivera J, Tercero MJ, Salas JS, Gimeno JH, Alejo JS. The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2243-50.
72. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(4):1786-8.
73. Alegre de Miquel C, Alejandra-Pereda C, Betina-Nishishinya M, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en la fibromialgia [Systematic review of pharmacologic treatment in fibromyalgia]. *Med Clin (Barc).* 2005;125(20):784-7.
74. Rivera J, Vallejo MÁ, Esteve-Vives J; Grupo ICAF. Drug prescription strategies in the treatment of patients with fibromyalgia. *Reumatol Clin.* 2012;8(4):184-8.

-
75. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):404-37.
76. IASP-pain.org. International Association for the Study of Pain [sede Web]. Washington: International Association for the Study of Pain; 2018- [acceso 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/>
77. von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 2012;73(4):638-52.
78. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013;154 Suppl 1(0 1):S10-28.
79. Müller LJ, Pels L, Vrensen GF. Ultrastructural organization of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(4):476-88.
80. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Experimental Eye Research*. 2010;90(4):478-92.
81. Müller LJ, Vrensen GF, Pels L, Cardozo BN, Willekens B. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(5):985-94.
82. Belmonte C, Giraldez F. Responses of cat corneal sensory receptors to mechanical and thermal stimulation. *J Physiol*. 1981;321:355-68.
83. Belmonte C, Gallar J, Pozo MA, Rebollo I. Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea. *J Physiol*. 1991;437:709-25.
84. Gallar J, Pozo MA, Tuckett RP, Belmonte C. Response of sensory units with unmyelinated fibres to mechanical, thermal and chemical stimulation of the cat's cornea. *J Physiol*. 1993;468:609-22.
85. Alamri A, Bron R, Brock JA, Ivanusic JJ. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 expressing corneal sensory neurons can be subdivided into at least three subpopulations. *Front Neuroanat*. 2015;9:71.
86. Mantelli F, Micera A, Sacchetti M, Bonini S. Neurogenic inflammation of the ocular surface. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(5):498-504.
87. Tanelian DL, Beuerman RW. Responses of rabbit corneal nociceptors to mechanical and thermal stimulation. *Exp Neurol*. 1984;84(1):165-78.
88. Carr RW, Pianova S, Fernandez J, Fallon JB, Belmonte C, Brock JA. Effects of heating and cooling on nerve terminal impulses recorded from cold-sensitive receptors in the guinea-pig cornea. *J Gen Physiol*. 2003;121(5):427-39.

-
89. Parra A, Gonzalez-Gonzalez O, Gallar J, Belmonte C. Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. *Pain*. 2014;155(8):1481-91.
 90. Parra A, Madrid R, Echevarría D, del Olmo S, Morenilla-Palao C, Acosta MC, et al. Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. *Nat Med*. 2010;16(12):1396-9.
 91. McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002;416(6876):52-8.
 92. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*. 2002;108(5):705-15.
 93. Knowlton WM, Palkar R, Lippoldt EK, McCoy DD, Baluch F, Chen J, et al. A sensory-labeled line for cold: TRPM8-expressing sensory neurons define the cellular basis for cold, cold pain, and cooling-mediated analgesia. *J Neurosci*. 2013;33(7):2837-48.
 94. Bron R, Wood RJ, Brock JA, Ivanusic JJ. Piezo2 expression in corneal afferent neurons. *J Comp Neurol*. 2014;522(13):2967-79.
 95. Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, Merayo-Llodes J, Boboridis KG, Akova YA, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(2):137-45.
 96. Oppenheimer DR, Palmer E, Weddell G. Nerve endings in the conjunctiva. *J Anat*. 1958;92(3):321-52.
 97. Luhtala J, Uusitalo H. The distribution and origin of substance P immunoreactive nerve fibres in the rat conjunctiva. *Exp Eye Res*. 1991;53(5):641-6.
 98. Luhtala J, Palkama A, Uusitalo H. Calcitonin gene-related peptide immunoreactive nerve fibers in the rat conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(3):640-5.
 99. ten Tusscher MP, Klooster J, van der Want JJ, Lamers WP, Vrensen GF. The allocation of nerve fibres to the anterior eye segment and peripheral ganglia of rats. I. The sensory innervation. *Brain Res*. 1989;494(1):95-104.
 100. Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(4):217-31.
 101. Belmonte C, Aracil A, Acosta MC, Luna C, Gallar J. Nerves and sensations from the eye surface. *Ocul Surf*. 2004;2(4):248-53.

-
102. Ordovas-Montanes J, Rakoff-Nahoum S, Huang S, Riol-Blanco L, Barreiro O, von Andrian UH. The regulation of immunological processes by peripheral neurons in homeostasis and disease. *Trends Immunol.* 2015;36(10):578-604.
103. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(1):57-91.
104. Djouhri L, Koutsikou S, Fang X, McMullan S, Lawson SN. Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *J Neurosci.* 2006;26(4):1281-92.
105. Xiao WH, Bennett GJ. Persistent low-frequency spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons during an inflammatory pain condition. *Anesthesiology.* 2007;107(5):813-21.
106. Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci.* 2009;32(12):611-8.
107. Labbé A, Liang Q, Wang Z, Zhang Y, Xu L, Baudouin C, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-sjogren dry eye: clinical correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(8):5144-50.
108. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea.* 1996;15(3):235-9.
109. Versura P, Frigato M, Cellini M, Mule R, Malavolta N, Campos EC. Diagnostic performance of tear function tests in Sjogren's syndrome patients. *Eye (Lond).* 2007;21(2):229-37.
110. Barboza MN, Barboza GN, de Melo GM, et al. Correlação entre sinais e sintomas de olho seco em pacientes portadores da síndrome de Sjögren [Correlation between signals and symptoms of dry eye in Sjögren's syndrome patients]. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(4):547-52.
111. Toker E, Asfuroglu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy. *Cornea.* 2010;29(2):133-40.
112. Kim IG, Lee JH, Kim SS. Reduced corneal sensitivity in patients with rheumatoid arthritis. *Cornea.* 2012;31(12):1381-5.
113. Labbé A, Alalwani H, Van Went C, Brasnu E, Georgescu D, Baudouin C. The relationship between subbasal nerve morphology and corneal sensation in ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):4926-31.

-
114. Nepp J, Wirth M. Fluctuations of Corneal Sensitivity in Dry Eye Syndromes-A Longitudinal Pilot Study. *Cornea*. 2015;34(10):1221-6.
115. Rahman EZ, Lam PK, Chu CK, Moore Q, Pflugfelder SC. Corneal Sensitivity in Tear Dysfunction and its Correlation With Clinical Parameters and Blink Rate. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(5):858-66.
116. Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Díaz-Valle D, Gegúndez JA, Fernandez C, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(1):173-81.
117. Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borr as F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(7):2341-5.
118. Tuisku IS, Konttinen YT, Konttinen LM, Tervo TM. Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res*. 2008;86(6):879-85.
119. Situ P, Simpson TL, Fonn D, Jones LW. Conjunctival and corneal pneumatic sensitivity is associated with signs and symptoms of ocular dryness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):2971-6.
120. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1):109-15.
121. Spierer O, Félix ER, McClellan AL, Parel JM, González A, Feuer WJ, et al. Corneal Mechanical Thresholds Negatively Associate With Dry Eye and Ocular Pain Symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(2):617-25.
122. Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K. Relationship of Corneal Pain Sensitivity With Dry Eye Symptoms in Dry Eye With Short Tear Break-Up Time. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(3):914-9.
123. Erdélyi B, Kraak R, Zhivov A, Guthoff R, N emeth J. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(1):39-44.
124. Zhang M, Chen J, Luo L, Xiao Q, Sun M, Liu Z. Altered corneal nerves in aqueous tear deficiency viewed by in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2005;24(7):818-24.
125. Hoşal BM, Ornek N, Zilelioğlu G, Elhan AH. Morphology of corneal nerves and corneal sensation in dry eye: a preliminary study. *Eye*. 2005;19:1276-9.

-
126. Benítez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(9):3030-3035.
127. Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Ratiglia R. The cornea in Sjogren's syndrome: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(5):2017-22.
128. Tuominen IS, Konttinen YT, Vesaluoma MH, Moilanen JA, Helintö M, Tervo TM. Corneal innervation and morphology in primary Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(6):2545-9.
129. Zhang XC, Kainz V, Burstein R, Levy D. Tumor necrosis factor- α induces sensitization of meningeal nociceptors mediated via local COX and p38 MAP kinase actions. *Pain.* 2011;152(1):140-9.
130. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(5):615-21.
131. Grubbs JR Jr, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea.* 2014;33(2):215-218.
132. Margolis MK, Coyne K, Kennedy-Martin T, Baker T, Schein O, Revicki DA. Vision-specific instruments for the assessment of health-related quality of life and visual functioning: a literature review. *Pharmacoeconomics.* 2002;20(12):791-812.
133. Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(1):94-101.
134. Walt J. Ocular Surface Disease Index (OSDI) Administration and Scoring Manual. Irvine, CA: Allergan, Inc; 2004.
135. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802-12.
136. Mangione CM, Berry S, Spritzer K, Janz NK, Klein R, Owsley C, Lee PP. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(2):227-33.
137. Mangione CM. NEI VFQ-25 Scoring Algorithm August 2000.
138. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1496-504.

-
139. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD; National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1050-8.
140. Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, Doyle JJ, Lebovics G, Sumner W. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1412-9.
141. Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J, Group ICAF. Development of a self-reporting tool to obtain a Combined Index of Severity of Fibromyalgia (ICAF). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010;8:2.
142. Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J, Rejas J, Group ICAF. A confirmatory study of the Combined Index of Severity of Fibromyalgia (ICAF): factorial structure, reliability and sensitivity to change. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011;9:39.
143. Rivera J, Vallejo MA, Offenbächer M. Classifying fibromyalgia patients according to severity: the combined index of severity in fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2014;34:1683-89.
144. Shamir RR, Friedman Y, Joskowicz L, Mimouni M, Blumenthal EZ. Comparison of Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts using a computer simulation. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(1):119-23.
145. Chen AH, Norazman FN, Buari NH. Comparison of visual acuity estimates using three different letter charts under two ambient room illuminations. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(2):101-4.
146. Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt*. 1976;53(11):740-5.
147. Precision-vision.com. Precision Vision, Inc. [sede Web]; 2019- [acceso 25 mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.precision-vision.com/>
148. Versura P, Campos EC. TearLab® Osmolarity System for diagnosing dry eye, *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2013;13(2):119-29.
149. Fernández J, Rodríguez-Vallejo M, Martínez J, Tauste A, García-Montesinos J, Piñero DP. Agreement and repeatability of objective systems for assessment of the tear film. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(8):1535-41.
150. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literatura. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2039-47.

-
151. 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):1922-9.
152. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):2006-49.
153. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003;22(7):640-50.
154. Savini G, Prabhawasat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol.* 2008;2:31-55.
155. Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506,Part B:1121-5.
156. Johnson ME, Murphy PJ. The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea.* 2005;24:811-7.
157. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(10):637-47.
158. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benítez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(5):792-8.e1.
159. Vehof J, Sillevius Smitt-Kamminga N, Kozareva D, Nibourg SA, Hammond CJ. Clinical Characteristics of Dry Eye Patients With Chronic Pain Syndromes. *Am J Ophthalmol.* 2016;162:59-65.
160. Aykut V, Elbay A, Çigdem Uçar I, Esen F, Durmus A, Karadag R, Oguz H. Corneal sensitivity and subjective complaints of ocular pain in patients with fibromyalgia. *Eye (Lond).* 2018;32(4):763-7.
161. Günaydin I, Terhorst T, Eckstein A, Daikeler T, Kanz L, Kötter I. Assessment of keratoconjunctivitis sicca in patients with fibromyalgia: results of a prospective study. *Rheumatol Int.* 1999;19(1-2):7-9.
162. Schuster AK, Wettstein M, Gerhardt A, Eich W, Bieber C, Tesarz J. Eye Pain and Dry Eye in Patients with Fibromyalgia. *Pain Med.* 2018;19(12):2528-35.

-
163. Türkyilmaz K, Türkyilmaz AK, Kurt EE, Kurt A, Öner V. Dry eye in patients with fibromyalgia and its relevance to functional and emotional status. *Cornea*. 2013;32(6):862-6.
164. Generali E, Cantarini L, Selmi C. Ocular Involvement in Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):263-70.
165. Henrich CF, Ramulu PY, Akpek EK. Association of dry eye and inflammatory systemic diseases in a tertiary care-based sample. *Cornea*. 2014;33(8):819-25.
166. Chen CH, Yang TY, Lin CL, Chen CS, Lin WM, Kuo CN, et al. Dry Eye Syndrome Risks in Patients With Fibromyalgia: A National Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2607.
167. Oftagalia.es. Portal de Carlos Sevillano Torrado. Escala de conversión de agudeza visual. Oftagalia. 2012. [acceso 15 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.oftagalia.es/es/utilidades/61-escala-de-conversion-de-agudeza-visual>
168. Schwartzmann L. Calidad de vida relacionada con la salud: aspectos conceptuales. Health-related quality of life: conceptual aspects. *Ciencia y enfermería*. 2003(2):9-21.
169. Zhang Y, Lin T, Jiang A, Zhao N, Gong L. Vision-related quality of life and psychological status in Chinese women with Sjogren's syndrome dry eye: a case-control study. *BMC Womens Health*. 2016;16(1):75.
170. Li M, Gong L, Chapin WJ, Zhu M. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5722-7.
171. Nichols KK, Smith JA. Association of clinical diagnostic tests and dry eye surveys: the NEI-VFQ-25 and the OSDI. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506(Pt B):1177-81.
172. Le Q, Ge L, Li M, Wu L, Xu J, Hong J, Gong L. Comparison on the vision-related quality of life between outpatients and general population with dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(2):e124-e132.
173. García-Catalán MR, Jerez-Olivera E, Benítez-Del-Castillo-Sánchez JM. Dry eye and quality of life. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(9):451-8.
174. Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:44.
175. Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf*. 2006;4(3):155-61.

-
176. Qazi Y, Hurwitz S, Khan S, Jurkunas UV, Dana R, Hamrah P. Validity and Reliability of a Novel Ocular Pain Assessment Survey (OPAS) in Quantifying and Monitoring Corneal and Ocular Surface Pain. *Ophthalmology*. 2016;123(7):1458-68.
177. Tian L, Qu JH, Zhang XY, Sun XG. Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease. *J Ophthalmol*. 2016:8013621.
178. Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea*. 2013;32(5):716-21.
179. Hong J, Liu Z, Hua J, Wei A, Xue F, Yang Y, et al. Evaluation of age-related changes in noninvasive tear breakup time. *Optom Vis Sci*. 2014;91(2):150-5.
180. Bhandari V, Reddy JK, Relekar K, Ingawale A, Shah N. Non-invasive assessment of tear film stability with a novel corneal topographer in Indian subjects. *Int Ophthalmol*. 2016;36(6):781-90.
181. Abdelfattah NS, Dastiridou A, Sadda SR, Lee OL. Noninvasive Imaging of Tear Film Dynamics in Eyes With Ocular Surface Disease. *Cornea*. 2015;34 Suppl 10:S48-S52.
182. Lan W, Lin L, Yang X, Yu M. Automatic noninvasive tear breakup time (TBUT) and conventional fluorescent TBUT. *Optom Vis Sci*. 2014;91(12):1412-8.
183. Wang J, Palakuru JR, Aquavella JV. Correlations among upper and lower tear menisci, noninvasive tear break-up time, and the Schirmer test. *Am J Ophthalmol* 2008;145:795-800.
184. Cho P, Yap M. Schirmer test. I. A review. *Optom Vis Sci*. 1993;70(2):152-156.
185. Li N, Deng XG, He MF. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(4):478-81.
186. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*. 2004;23(3):272-85.
187. Gallar J, Morales C, Freire V, Acosta MC, Belmonte C, Duran JA. Decreased corneal sensitivity and tear production in fibromyalgia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(9):4129-34.
188. Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea*. 2000; 19:497-500.
189. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res*. 1996;15:653-61.

-
190. Johnson ME, Murphy PJ. The agreement and repeatability of tear meniscus height measurement methods. *Optom Vis Sci.* 2005;82(12):1030-7.
191. Yokoi N, Bron A, Tiffany J, Brown N, Hsuan J, Fowler C. Reflective meniscometry: a noninvasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:92-7.
192. Shinzawa M, Dogru M, Miyasaka K, Shimazaki J, Sekiryu T. Application of OCT tear meniscus imaging and new strip meniscometry in the diagnosis of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:293.
193. Uchida A, Uchino M, Goto E, Hosaka E, Kasuya Y, Fukagawa K, et al. Noninvasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:232-7.
194. Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, Goto E, Ishioka M, Kojima T, Goto T, Saeki M, Tsubota K. Strip meniscometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1895-901.
195. Arriola-Villalobos P, Fernández-Vigo JI, Díaz-Valle D, Peraza-Nieves JE, Fernández-Pérez C, Benítez-Del-Castillo JM. Assessment of lower tear meniscus measurements obtained with Keratograph and agreement with Fourier-domain optical-coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(8):1120-5.
196. Arriola-Villalobos P, Fernández-Vigo JI, Díaz-Valle D, Almendral-Gómez J, Fernández-Pérez C, Benítez-Del-Castillo JM. Lower Tear Meniscus Measurements Using a New Anterior Segment Swept-Source Optical Coherence Tomography and Agreement With Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Cornea.* 2017;36(2):183-8.
197. Baek J, Doh SH, Chung SK. Comparison of Tear Meniscus Height Measurements Obtained With the Keratograph and Fourier Domain Optical Coherence Tomography in Dry Eye. *Cornea.* 2015;34(10):1209-13.
198. Lee KW, Kim JY, Chin HS, Seo KY, Kim TI, Jung JW. Assessment of the Tear Meniscus by Strip Meniscometry and Keratograph in Patients With Dry Eye Disease According to the Presence of Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea.* 2017;36(2):189-95.
199. Wei A, Le Q, Hong J, Wang W, Wang F, Xu J. Assessment of Lower Tear Meniscus. *Optom Vis Sci.* 2016;93(11):1420-5.
200. Koh S, Ikeda C, Watanabe S, Oie Y, Soma T, Watanabe H, et al. Effect of non-invasive tear stability assessment on tear meniscus height. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(2):e135-e139.

-
201. Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear meniscus evaluation by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37:112-8.
202. Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y, Satake Y, Wakamatsu TH, Fukagawa K, et al. Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology*. 2010;117(10):1923-9.
203. Nguyen P, Huang D, Li Y, Sadda SR, Ramos S, Pappuru RR, Yiu SC. Correlation between optical coherence tomography-derived assessments of lower tear meniscus parameters and clinical features of dry eye disease. *Cornea*. 2012;31:680-5.
204. Fukuda R, Usui T, Miyai T, Yamagami S, Amano S. Tear meniscus evaluation by anterior segment swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:620-4.
205. Corrales RM, Stern ME, De Paiva CS, Welch J, Li DQ, Pflugfelder SC. Desiccating stress stimulates expression of matrix metalloproteinases by the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(8):3293-302.
206. Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(12):4302-11.
207. Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2006;82(4):588-96.
208. Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(12):4293-301.
209. Versura P, Profazio V, Schiavi C, Campos EC. Hyperosmolar stress upregulates HLA-DR expression in human conjunctival epithelium in dry eye patients and in vitro models. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5488-96.
210. Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernández I, Carreño E, García-Vázquez C, Herreras JM, Calonge M. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis*. 2010;16:862-73.
211. Pflugfelder SC, de Paiva CS, Li DQ, Stern ME. Epithelial-immune cell interaction in dry eye. *Cornea*. 2008;27 Suppl 1(0 1):S9-11.

-
212. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(1):124-9.
213. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4309-15.
214. Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol.* 2010;45:129-38.
215. Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(2):161-6.
216. Golebiowski B, Papas E, Stapleton F. Assessing the sensory function of the ocular surface: implications of use of a non-contact air jet aesthesiometer versus the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Exp Eye Res.* 2011;92(5):408-13.
217. Lum E, Murphy PJ. Effects of ambient humidity on the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Eye (Lond).* 2018;32(10):1644-51.
218. Wieser B, Tichy A, Nell B. Correlations between corneal sensitivity and quantity of reflex tearing in cows, horses, goats, sheep, dogs, cats, rabbits, and guinea pigs. *Vet Ophthalmol.* 2013;16(4):251-62.
219. Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO₂ esthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(2):513-9.
220. Tepelus TC, Chiu GB, Huang J, Huang P, Sadda SR, Irvine J, et al. Correlation between corneal innervation and inflammation evaluated with confocal microscopy and symptomatology in patients with dry eye syndromes: a preliminary study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(9):1771-8.
221. Ceresara G, Fogagnolo P, De Cillà S, Panizzo V, Danelli PG, Orzalesi N, et al. Corneal involvement in Crohn's disease: an in vivo confocal microscopy study. *Cornea.* 2011;30(2):136-42.
222. Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Del Papa N, Ratiglia R. Corneal involvement in rheumatoid arthritis: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(2):560-4.
223. Siedlecki AN, Smith SD, Siedlecki AR, Hayek SM, Sayegh RR. Ocular pain response to treatment in dry eye patients. *Ocul Surf.* 2020;18(2):305-11.

224. Galor A, Batawi H, Felix ER, Margolis TP, Sarantopoulos KD, Martin ER, Levitt RC. Incomplete response to artificial tears is associated with features of neuropathic ocular pain. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):745-9.

225. Aggarwal S, Kheirkhah A, Cavalcanti BM, et al. Autologous Serum Tears for Treatment of Photoallodynia in Patients with Corneal Neuropathy: Efficacy and Evaluation with In Vivo Confocal Microscopy. *Ocul Surf*. 2015;13(3):250-62.

ANEXOS

• ANEXO 1: INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio:

“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL, RELACIÓN CON SÍNDROME DE OJO SECO, VALORACIÓN DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y CORRELACIÓN CON MODELO DE SEGMENTACIÓN VIRTUAL DEL GROSOR CORNEAL”

Investigador principal: Dr. Enrique Santos Bueso. Departamento de Neuroftalmología Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Este formulario de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor, pregunte a su doctor o al personal del estudio cualquier palabra o información que no entienda claramente.

INTRODUCCIÓN.

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee. La decisión de participar en el estudio es voluntaria y en cualquier momento podrá

retirarse del mismo. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para su tratamiento.

ANTECEDENTES Y OBJETIVO.

Se pretende estudiar la relación del ojo seco y la fibromialgia.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO.

Si tiene interés en participar en el estudio, no se le tendrán que aplicar exploraciones distintas a las convencionales que usamos rutinariamente en la práctica clínica.

Se le tomará la visión, se le realizarán una serie de cuestionarios relacionados con su salud visual, se le explorará con la lámpara de hendidura y con una serie de aparatos que no requieren contacto con sus ojos.

Se realizarán una serie de pruebas que requieren instilación de algunos colirios.

La mayoría de las pruebas no requieren contacto con sus ojos, excepto la toma de presión intraocular.

En el caso de que esté diagnosticado de fibromialgia:

En el hospital Gregorio Marañón, donde le realizan habitualmente su seguimiento, sólo se le tomarán una serie de datos para asegurarnos que puede participar en el estudio.

Posteriormente, nos pondremos en contacto con usted para realizar las pruebas oftalmológicas descritas en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

EFFECTOS SECUNDARIOS/ RIESGOS.

No dude en preguntar al médico sobre cualquier duda que presente sobre las exploraciones que se le van a realizar.

Las pruebas de no contacto carecen de efectos secundarios, los únicos efectos adversos que pueden tener lugar serán los asociados a la utilización de los colirios que se emplean de manera habitual en la consulta de oftalmología.

Los más comunes son la sensibilidad a la luz y la visión borrosa especialmente de cerca. Ambos efectos secundarios desaparecerán gradualmente. Así mismo pueden ocasionar irritación ocular, leve enrojecimiento o escozor al instilar las gotas. Ocasionalmente también pueden producir picor, inflamación y molestia a la luz. Las reacciones alérgicas a las gotas son raras, pero pueden darse y estas incluyen inflamación palpebral y ojo rojo. Está descrita de manera anecdótica en la bibliografía la aparición de reacciones de hipersensibilidad a las gotas, pudiendo inducir una toxicidad sistémica manifiesta por estimulación del sistema nervioso central.

RIESGOS IMPREVISTOS

Además de estos riesgos, podrían existir otros imprevisibles. En caso de cualquier problema de salud debe informar al médico inmediatamente, tanto si sospecha que puede estar relacionado con el estudio como si no cree que lo esté.

BENEFICIOS

No se esperan beneficios directos derivados de la participación en el estudio. Las pruebas diagnósticas servirán para una mejor valoración de su patología.

CONFIDENCIALIDAD

Se recogerán y procesarán datos sobre usted, según el protocolo del estudio. Esto incluye información sobre su salud, resultados de pruebas realizadas durante el estudio o información demográfica (edad o raza). Estos datos serán codificados y formarán parte de un Fichero de Investigación Clínica cuyo responsable es el centro y su finalidad es realizar estudios de investigación. Su médico guardará en el centro del estudio el listado

de códigos que le vinculan y su código. No se identificará ni su nombre ni sus iniciales en la información que se recoja sobre usted.

El médico del estudio y su equipo mantendrán la confidencialidad de su información médica que no se hará pública a no ser que sea requerida por ley. Las Autoridades Reguladoras, miembros de los Comités Éticos y el personal del centro de estudio que participe en la investigación pueden mirar su historial médico para verificar que los datos recogidos son correctos comparándolos con los documentos fuente y para cumplir con las leyes y regulaciones vigentes. Estos registros no saldrán del hospital. Firmando este consentimiento, usted permite el acceso directo de este personal a su historial.

Tiene derecho a la privacidad; y toda la información que se recoja durante este estudio se mantendrá confidencial en el alcance permitido por la ley y autoridades. Se garantizará que sus datos personales se protegerán de acuerdo a la normativa vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal).

Los datos del estudio pueden ser publicados o enviados a autoridades regulatorias. Se mantendrá la confidencialidad de su identidad en todos los casos, y su nombre no aparecerá en ningún caso.

El proceso, informe y transferencia de sus datos de carácter personal seguirán la legislación concerniente a la Protección Personal de Datos. De acuerdo con lo establecido en dicha legislación, podrá ejercer sus derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de sus datos, para lo cual deberá comunicárselo a su médico.

Puede tener acceso a la información recogida sobre usted por medio de su médico.

Sus datos relacionados con el estudio no se retendrán más tiempo que el requerido por los propósitos del estudio y en cumplimiento con las leyes y requerimientos aplicables. Durante este tiempo se mantendrán confidenciales hasta el alcance permitido por la ley.

Después de este período, sus datos se destruirán de manera segura y confidencial. Cualquier dato necesario para investigaciones estadísticas futuras será totalmente anónimo.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es voluntaria. Si decide no participar o se retira en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que de otra manera tendría.

TERMINACIÓN PRECOZ

Como en cualquier estudio, existe la posibilidad de que el estudio finalice de forma precoz o que su participación finalice antes de la visita final sin su consentimiento.

NUEVOS HALLAZGOS

Si aparecen nuevos hallazgos en el estudio que pudieran afectar su deseo de participar, o afectar a su salud tanto durante como después de su participación en este estudio, el médico del estudio se lo notificará.

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

• ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio:

“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL, RELACIÓN CON SÍNDROME DE OJO SECO, VALORACIÓN DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y CORRELACIÓN CON MODELO DE SEGMENTACIÓN VIRTUAL DEL GROSOR CORNEAL”

Yo:

(Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones

3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

• ANEXO 3: DICTAMEN FAVORABLE DEL CEIC



Dictamen Protocolo Favorable

C.P. HCSC-FIB2016 - C.I. 16/546-E

22 de diciembre de 2016

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 14/12/2016, acta 12.1/16 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: "EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL, RELACIÓN CON SÍNDROME DE OJO SECO, VALORACIÓN DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y CORRELACIÓN CON MODELO DE SEGMENTACIÓN VIRTUAL DEL GROSOR CORNEAL".

Código Interno: 16/546-E

Investigador: Dr. Enrique Santos Bueso

Versión Protocolo Evaluada: V. 1.0 de noviembre de 2016

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el Dr. Enrique Santos Bueso como investigador/a principal en el Servicio de oftalmología del Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 22 de diciembre de 2016

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

• ANEXO 4: CUESTIONARIO OSDI

Cuestionario sobre la discapacidad de la superficie del ojo

(Spanish version of the OSDI)

Por favor, conteste a las siguientes preguntas marcando con una cruz la casilla que mejor describa su respuesta.

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

	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
Ojos sensibles a la luz					
Sensación de tener arena en los ojos					
Ojos doloridos					
Visión borrosa					
Mala visión					

¿Los problemas con sus ojos le han limitado a la hora de realizar alguna de las siguientes actividades **durante la pasada semana?**

	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca	No procede
Leer						
Conducir de noche						
Usar un ordenador o un cajero automático						
Ver la televisión						

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

	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca	No procede
Cuando hacía viento						
En lugares con una humedad baja (muy secos)						
En lugares con aire acondicionado						

• ANEXO 5: CUESTIONARIO VFQ-25

Hora : ::
(24-h) hh min

PB/SA

National Eye Institute
Cuestionario sobre el funcionamiento visual - 25
preguntas
(VFQ-25)

versión 2000

(FORMATO AUTOADMINISTRADO)

Enero 2000

RAND hereby grants permission to use the "National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (VFQ-25) July 1996, in accordance with the following conditions which shall be assumed by all to have been agreed to as a consequence of accepting and using this document:

1. Changes to the NEI VFQ-25 - July 1996 may be made without the written permission of RAND. However, all such changes shall be clearly identified as having been made by the recipient.
2. The user of this NEI VFQ-25 - July 1996 accepts full responsibility, and agrees to hold RAND harmless, for the accuracy of any translations of the NEI VFQ-25 Test Version - July 1996 into another language and for any errors, omissions, misinterpretations, or consequences thereof.
3. The user of this NEI VFQ-25 - July 1996 accepts full responsibility, and agrees to hold RAND harmless, for any consequences resulting from the use of the NEI VFQ-25.
4. The user of the NEI VFQ-25 - July 1996 will provide a credit line when printing and distributing this document or in publications of results or analyses based on this instrument acknowledging that it was developed at RAND under the sponsorship of the National Eye Institute.
5. No further written permission is needed for use of this NEI VFQ-25 - July 1996.

7/29/96

© R 1996

Spain/Spanish_Mapi Research Institute_ID2285_item 16a: 1980

A continuación encontrará un cuestionario con preguntas sobre los problemas relacionados con su vista o los sentimientos que tiene sobre estos problemas. Para cada pregunta elija la respuesta que mejor describa su situación.

Por favor, conteste a todas las preguntas como si llevara puestas sus gafas o lentes de contacto (si lleva).

Tómese todo el tiempo necesario para contestar a cada pregunta. Todas sus respuestas son confidenciales. Con el fin de que este cuestionario sirva para mejorar nuestro conocimiento de los problemas de la vista y cómo afectan a su calidad de vida, sus respuestas deben ser lo más exactas posible. Recuerde, si lleva gafas o lentes de contacto, conteste a todas las preguntas como si las llevara puestas en este momento.

INSTRUCCIONES

1. En general, nos gustaría que intentara contestar usted solo/a a las preguntas. Si cree que necesita ayuda, no dude en pedirla al personal del estudio y ellos le ayudarán.
2. Por favor, conteste a todas las preguntas (a no ser que se le pida que se salte algunas porque no se aplican a su caso).
3. Conteste a las preguntas rodeando con un círculo el número apropiado.
4. Si no está seguro/a sobre cómo debe contestar a una pregunta, responda lo mejor que pueda y escriba un comentario en el margen izquierdo.
5. Por favor, complete el cuestionario antes de irse del centro y déselo a un miembro del personal del estudio. No se lo lleve a casa.
6. Si tiene alguna pregunta, no dude en dirigirse a un miembro del personal del estudio, que estará encantado de ayudarle.

DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD

Toda información relacionada con la identificación de aquellas personas que hayan rellenado el presente cuestionario será mantenida en la más estricta confidencialidad. Dicha información será utilizada únicamente a efectos de este cuestionario y en ningún caso será revelada o difundida con otros propósitos sin previo consentimiento, salvo cuando la ley así lo requiera.

Cuestionario sobre el funcionamiento visual - 25 preguntas

PARTE 1 - VISTA Y SALUD GENERAL

1. **En general**, diría que su **salud** en conjunto es:

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Excelente 1
- Muy Buena..... 2
- Buena..... 3
- Regular 4
- Mala..... 5

2. Actualmente, diría que la vista de sus dos ojos (con gafas o lentes de contacto, si las lleva) es **excelente**, **buena**, **regular**, **mala**, **muy mala** o está **completamente ciego/a**

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Excelente 1
- Buena..... 2
- Regular 3
- Mala..... 4
- Muy mala 5
- Completamente ciego/a ... 6

3. ¿Con qué frecuencia le preocupa su vista?

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Nunca..... 1
- Pocas veces 2
- Algunas veces 3
- La mayoría de las veces 4
- Siempre 5

4. ¿Cuánto dolor o molestias ha tenido en los ojos y alrededor de ellos (por ejemplo, escozor, picor o dolor agudo)?

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguno 1
- Leve..... 2
- Moderado..... 3
- Fuerte..... 4
- Muy fuerte..... 5

PARTE 2 - DIFICULTAD EN LAS ACTIVIDADES

Las siguientes preguntas tratan sobre el grado de dificultad, si es que la hay, que tiene al realizar determinadas actividades con las gafas o las lentes de contacto puestas, si es que las usa para esa actividad.

5. ¿Qué grado de dificultad tiene para leer la letra impresa normal de los periódicos?

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema 4
- Dejó de hacerlo a causa de su vista 5
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

6. **¿Qué grado de dificultad tiene para realizar trabajos o aficiones que exigen que vea bien de cerca, como cocinar, coser, arreglar cosas en casa o usar herramientas?**

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
Poca dificultad 2
Dificultad moderada 3
Dificultad extrema 4
Dejó de hacerlo a causa de su vista 5
Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

7. **A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para encontrar algo en una estantería llena de cosas?**

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
Poca dificultad 2
Dificultad moderada 3
Dificultad extrema 4
Dejó de hacerlo a causa de su vista 5
Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

8. **¿Qué grado de dificultad tiene para leer las señales de tráfico o los nombres de las tiendas?**

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
Poca dificultad 2
Dificultad moderada 3
Dificultad extrema 4
Dejó de hacerlo a causa de su vista 5
Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

9. **A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para bajar escalones, escaleras o bordillos con poca luz o de noche?**

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema 4
- Dejó de hacerlo a causa de su vista 5
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

10. **A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para notar objetos que están a los lados mientras camina?**

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema 4
- Dejó de hacerlo a causa de su vista 5
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

11. **A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ver cómo reacciona la gente a lo que usted dice?**

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema 4
- Dejó de hacerlo a causa de su vista 5
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

12. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para escoger y combinar su propia ropa?

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema 4
- Dejó de hacerlo a causa de su vista 5
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

13. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para relacionarse con gente en sus casas, en fiestas o en restaurantes?

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema 4
- Dejó de hacerlo a causa de su vista 5
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

14. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ir a ver películas, obras de teatro o acontecimientos deportivos?

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad 2
- Dificultad moderada 3
- Dificultad extrema 4
- Dejó de hacerlo a causa de su vista 5
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

15. ¿Conduce actualmente, al menos de vez en cuando?

(Rodee con un círculo sólo un número)

Sí 1 Pase a la pregunta 15c

No 2

15a. SI LA RESPUESTA ES NO: ¿No ha conducido nunca o ha dejado de conducir?

(Rodee con un círculo sólo un número)

No ha conducido nunca..... 1 Pase a la Parte 3, pregunta 17

Ha dejado de conducir..... 2

15b. SI HA DEJADO DE CONDUCIR: ¿Fue principalmente a causa de su vista, principalmente por alguna otra razón o a causa tanto de su vista como de otras razones?

(Rodee con un círculo sólo un número)

Principalmente por la vista 1 Pase a la Parte 3, pregunta 17

Principalmente por otras razones 2 Pase a la Parte 3, pregunta 17

Tanto por la vista como por otras razones.... 3 Pase a la Parte 3, pregunta 17

15c. SI CONDUCE ACTUALMENTE: ¿Qué grado de dificultad tiene al conducir de día por lugares que le son familiares?

(Rodee con un círculo sólo un número)

Ninguna dificultad..... 1

Poca dificultad 2

Dificultad moderada 3

Dificultad extrema..... 4

16. ¿Qué grado de dificultad tiene al conducir de noche?

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad..... 2
- Dificultad moderada..... 3
- Dificultad extrema 4
- Dejó de hacerlo a causa de su vista..... 5
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto 6

16a. ¿Qué grado de dificultad tiene para conducir en condiciones difíciles, tales como mal tiempo, durante las horas punta, en la autopista o con el tráfico de la ciudad?

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
- Poca dificultad..... 2
- Dificultad moderada..... 3
- Dificultad extrema 4
- Ha dejado de hacerlo a causa de su vista 5
- Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto..... 6

PARTE 3 - RESPUESTAS A LOS PROBLEMAS DE LA VISTA

Las siguientes preguntas tratan de cosas que es posible que le pasen a causa de su vista. Para cada una, rodee con un círculo el número que indique si la afirmación es verdad en su caso siempre, la mayoría de las veces, algunas veces, pocas veces, o nunca.

(Rodee con un círculo un número en cada línea)

POR FAVOR, LEA LA LISTA DE REPUESTAS POSIBLES:

Siempre	La mayoría de las veces	Algunas veces	Pocas veces	Nunca
---------	-------------------------	---------------	-------------	-------

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 17. <u>¿Consigue menos cosas de las que le gustaría a causa de su vista?</u> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. <u>¿Está limitado/a respecto al período de tiempo que puede usted trabajar o realizar otras actividades a causa de su vista?</u> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. <u>¿Hasta qué punto su dolor o molestias en los ojos o alrededor de ellos, por ejemplo, escozor, picor o dolor agudo, le impiden hacer lo que le gustaría estar haciendo?</u> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Para cada una de las siguientes afirmaciones, rodee con un círculo el número que indique si la afirmación es para usted totalmente cierta, cierta en su mayor parte, falsa en su mayor parte, totalmente falsa o si no está seguro/a.

(Rodee con un círculo un número en cada línea)

	Total- mente cierto	Cierto en su mayor parte	No estoy seguro/a	Falso en su mayor parte	Total- mente falso
20. <u>Me quedo en casa la mayor parte del tiempo</u> a causa de mi vista.....	1	2	3	4	5
21. Me siento <u>frustrado/a</u> muchas veces a causa de mi vista.....	1	2	3	4	5
22. Tengo <u>mucho menos control</u> sobre lo que hago, a causa de mi vista	1	2	3	4	5
23. A causa de mi vista, tengo que <u>fiarme demasiado de lo que otras personas me dicen</u>	1	2	3	4	5
24. <u>Necesito mucha ayuda</u> de los demás a causa de mi vista.....	1	2	3	4	5
25. Me preocupa <u>hacer cosas que puedan avergonzarme a mí o a los demás</u> , a causa de mi vista	1	2	3	4	5

• ANEXO 6: CUESTIONARIO ICAF

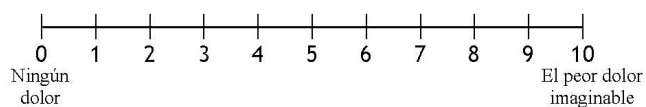
ICAF

INSTRUCCIONES

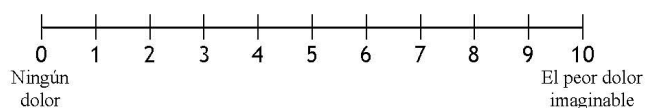
- Nos interesa conocer cómo han sido los síntomas de su enfermedad durante la **ÚLTIMA SEMANA**.
- Por favor, marque una sola respuesta por cada pregunta.

INTENSIDAD DEL DOLOR

1.- Rodee con un círculo el número que mejor describa la **intensidad MÍNIMA** de su dolor en la **ÚLTIMA SEMANA**.



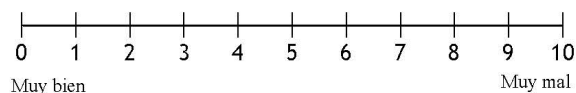
2.- Rodee con un círculo el número que mejor describa la **intensidad MEDIA** de su dolor en la **ÚLTIMA SEMANA**.



PUNTUACIÓN 1
(ítems 1+2)
Rango 0-20

CALIDAD DEL SUEÑO

3.- Rodee con un círculo para indicar **cómo ha dormido por las noches** durante la **ÚLTIMA SEMANA**.

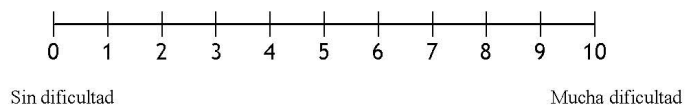


PUNTUACIÓN 2
(ítem 3)
Rango 0-10

IMPACTO

Rodee con un círculo el número que mejor indique **cómo se sintió en general** durante la **ÚLTIMA SEMANA**.

4.- En su trabajo habitual, incluido el doméstico, ¿hasta qué punto el **dolor y otros síntomas** de la fibromialgia **dificultaron su capacidad para trabajar?**

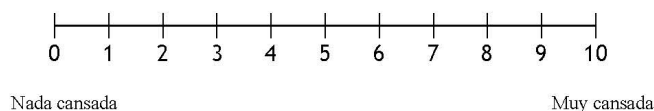


(Vallejo MA et al. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010,8:2)

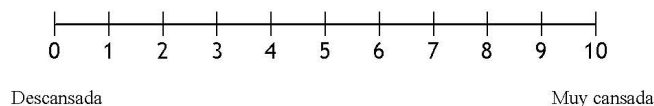
[1]

ICAF

5.- ¿Cómo se ha encontrado de cansada?



6.- ¿Cómo se ha sentido al levantarse por las mañanas?



PUNTUACIÓN 3
(ítems 4+5+6)
Rango 0-30

FATIGA

Rodee con un círculo para indicar cómo se ha sentido durante la **ÚLTIMA SEMANA**.

	Nunca	Pocas veces	Bastantes veces	Muchas veces	Siempre
7 - Estoy molesta por la fatiga	0	1	2	3	4
8 - Me canso enseguida	0	1	2	3	4
9 - No hago mucho durante el día	0	1	2	3	4
10 - Físicamente, me encuentro agotada	0	1	2	3	4
11 - Me cuesta ponerme a hacer cosas	0	1	2	3	4

PUNTUACIÓN 4
(ítems 7-11)
Rango 0-20

CAPACIDAD FUNCIONAL

Rodee con un círculo la respuesta que mejor indique su **capacidad para realizar** las siguientes actividades durante la **ÚLTIMA SEMANA**.

Durante la última semana, ¿ha sido capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
12 - Vestirse sola, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	0	1	2	3

ICAF

Durante la última semana, ¿ha sido capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
13 - Lavarse y secarse todo el cuerpo?	0	1	2	3
14 - Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	0	1	2	3
15 - Entrar y salir de un coche?	0	1	2	3
16 - Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	0	1	2	3

PUNTUACIÓN 5
(ítems 12-16)
Rango 0-15

ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Marque con una cruz la respuesta que mejor describa **cómo se ha sentido durante la ÚLTIMA SEMANA.**

17 - Me siento tensa y ansiosa

(3) Casi todo el día

(2) Gran parte del día

(1) De vez en cuando

(0) Nunca

18- Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre

(0) Ciertamente, igual que antes

(1) No tanto como antes

(2) Solamente un poco

(3) Ya no disfruto con nada

19- Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas

(0) Igual que siempre

(1) Actualmente, algo menos

(2) Actualmente, mucho menos

(3) Actualmente, en absoluto

20 - Tengo la cabeza llena de preocupaciones

(3) Casi todo el día

(2) Gran parte del día

(1) De vez en cuando

(0) Nunca

21 - Espero las cosas con ilusión

- (0) Como siempre
 (1) Algo menos que antes
 (2) Mucho menos que antes
 (3) En absoluto

22 - Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor

- (3) Muy a menudo
 (2) Con cierta frecuencia
 (1) Raramente
 (0) Nunca

PUNTUACIÓN 6
 (ítems 17-22)
 Rango 0-18

SALUD GENERAL

¿Cómo ha estado de salud durante la **ÚLTIMA SEMANA**? Sólo debe responder sobre los problemas recientes y los que tiene ahora, no sobre los que tuvo en el pasado. Ponga una cruz en la casilla correspondiente.

23 - ¿Se ha notado constantemente agobiada y en tensión?

- (0) No, en absoluto
 (1) No más que lo habitual
 (2) Bastante más que lo habitual
 (3) Mucho más que lo habitual

24 - ¿Se ha sentido con los nervios a flor de piel y malhumorada?

- (0) No, en absoluto
 (1) No más que lo habitual
 (2) Bastante más que lo habitual
 (3) Mucho más que lo habitual

25 - ¿Ha tenido la sensación de que todo se le viene encima?

- (0) No, en absoluto
 (1) No más que lo habitual
 (2) Bastante más que lo habitual
 (3) Mucho más que lo habitual

26 - ¿Se ha notado nerviosa y "a punto de explotar" constantemente?

- (0) No, en absoluto
(1) No más que lo habitual
(2) Bastante más que lo habitual
(3) Mucho más que lo habitual

27 - ¿Ha tenido la impresión, en conjunto, de que está haciendo las cosas bien?

- (0) Mejor que lo habitual
(1) Igual que lo habitual
(2) Peor que lo habitual
(3) Mucho peor que lo habitual

28 - ¿Se ha sentido satisfecha con su manera de hacer las cosas?

- (0) Más satisfecha que lo habitual
(1) Igual que lo habitual
(2) Menos satisfecha que lo habitual
(3) Mucho menos satisfecha que lo habitual

29 - ¿Ha sido capaz de disfrutar de sus actividades normales de cada día?

- (0) Más que lo habitual
(1) Igual que lo habitual
(2) Menos que lo habitual
(3) Mucho menos que lo habitual

30 - ¿Ha tenido el sentimiento de que la vida no merece la pena vivirse?

- (0) No, en absoluto
(1) No más que lo habitual
(2) Bastante más que lo habitual
(3) Mucho más que lo habitual

31 - ¿Ha pensado en la posibilidad de "quitarse de en medio"?

- (0) Claramente, no
(1) Me parece que no
(2) Se me ha cruzado por la mente
(3) Claramente, lo he pensado

32 - ¿Ha notado que desea estar muerta y lejos de todo?

- (0) No, en absoluto
(1) No más que lo habitual
(2) Bastante más que lo habitual
(3) Mucho más que lo habitual

33 -¿Ha notado que la idea de quitarse la vida le viene repentinamente a la cabeza?

- (0) No, en absoluto
- (1) No más que lo habitual
- (2) Se me ha cruzado por la mente
- (3) Claramente lo he pensado

PUNTUACIÓN 7
(ítems 23-33)
Rango 0-33

ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO

Durante la **ÚLTIMA SEMANA**, ¿cuántos días ha utilizado cada uno de los siguientes medios para **intentar reducir el dolor?** (Anótelos con independencia de que en ese momento se encontrara con dolor, con menos dolor, o sin dolor).

		Número de días							
		0	1	2	3	4	5	6	7
34 -	Pensar en algo agradable o que me distraiga y me ayude a relajarme								
35 -	Ignorar el dolor								
36 -	Pedirle a alguien que haga algo por mí								
37 -	Centrarme en relajar mis músculos								
38 -	Apoyarme en algo cuando me siento o me levanto								
39 -	Decirme cosas a mí misma que me hagan sentirme mejor								
40 -	Conseguir el apoyo de algún familiar								
41 -	Pensar en las cosas buenas que tengo								
42 -	Pedir ayuda si tengo que levantar, llevar o empujar algo								
43 -	Decirme a mí misma que el dolor mejorará								
44 -	Evitar ponerme peso en los pies o en las piernas								
45 -	No dejar que el dolor interfiera mis actividades								
46 -	Caminar menos a causa del dolor								
47 -	No prestar atención al dolor								
48 -	Hablar con un familiar o amigo para pedirles ayuda o apoyo								
49 -	Sigo haciendo lo que estoy haciendo en ese momento								
50 -	Tumbarme en la cama								
51 -	Recordarme las cosas buenas que tengo, como buenos amigos, inteligencia, etc.								
52 -	Estar junto a un familiar								
53 -	Respirar profunda y lentamente para relajarme								
54 -	Irme a descansar a una habitación								
55 -	No dejar que el dolor interfiera en lo que estoy haciendo								

PUNTUACIÓN 8
(ítems fondo blanco
34+35+37+39+41+43+45+47+49+51+53+55)
Rango 0-84

PUNTUACIÓN 9

(ítems fondo gris
36+38+40+42+44+46+48+50+52+54)
Rango 0-70

AUTOEFICACIA

Con las siguientes preguntas nos gustaría saber cómo le afecta o influye la fibromialgia y su opinión sobre su **habilidad para controlarla**.

56- ¿Está usted segura de que puede hacer disminuir su dolor bastante?



Nada segura

Totalmente segura

57 - ¿Está usted segura de que puede evitar que el dolor le dificulte el sueño?



Nada segura

Totalmente segura

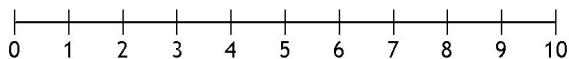
58 - ¿Está usted segura de que puede hacer algo para ayudarle a sentirse mejor si se siente triste o deprimida?



Nada segura

Totalmente segura

59 - En comparación con otras personas con fibromialgia, ¿está usted segura de que puede manejar el dolor mientras realiza sus actividades diarias?



Nada segura

Totalmente segura

PUNTUACIÓN 10

(ítems 56-59)
Rango 0-40

HOJA DE PUNTUACIONES ICAF

<u>Factor Físico</u>		<u>Factor Afrontamiento activo</u>	
Puntuación directa (1+2+3+4+5)	<input type="text"/>	Puntuación directa (8+10)	<input type="text"/>
Punt. Z ¹ (directa - 61.7) / 13.43	<input type="text"/>	Punt. Z ¹ (directa - 63.99) / 24.04	<input type="text"/>
Punt. T ² (z * 10) + 50	<input type="text"/>	Punt. T ² (z * 10) + 50	<input type="text"/>
<u>Factor Emocional</u>		<u>Factor Afrontamiento pasivo</u>	
Puntuación directa (6+7)	<input type="text"/>	Puntuación directa (9)	<input type="text"/>
Punt. Z ¹ (directa - 23.84) / 10.48	<input type="text"/>	Punt. Z ¹ (directa - 37.06) / 14.38	<input type="text"/>
Punt. T ² (z * 10) + 50	<input type="text"/>	Punt. T ² (z * 10) + 50	<input type="text"/>

Para el cálculo del ICAF TOTAL, utilizar las **puntuaciones directas** según la siguiente fórmula:

F. Físico *	F. Emocional *	F. Afront. Pasivo *	F. Afront. Activo *	Puntuación directa
0,23	0,53	0,1	0,14	
<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	+	<input type="text"/>
		+	-	=
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
				ICAF
Punt. Z ¹ (directa - 21,38) / 9,8			Punt. T ² (z * 10) + 50	<input type="text"/>

¹ La puntuación Z permite ubicar al paciente con respecto a los valores de referencia del estudio inicial realizado con 301 pacientes de fibromialgia (Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J and Grupo ICAF. Development of a self-reporting tool to obtain a Combined Index of Severity of Fibromyalgia (ICAF). *Health and Quality of Life Outcomes* 2010,8:2. (<http://www.hqlo.com/content/8/1/2>)). En su cálculo se tiene en cuenta la media y la desviación estándar de la muestra del referido estudio.

² La puntuación T tiene una media de 50 y una desviación estándar de 10.