

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA**



**“Perfil de personalidad y del estado de ánimo en
pacientes con ojo seco asociado a enfermedad
reumática”**

Por

Dr. César Alejandro Fernández de Luna

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

Febrero, 2019

**“Perfil de personalidad y del estado de ánimo en
pacientes con ojo seco asociado a enfermedad
reumática”**

Aprobación de la tesis:



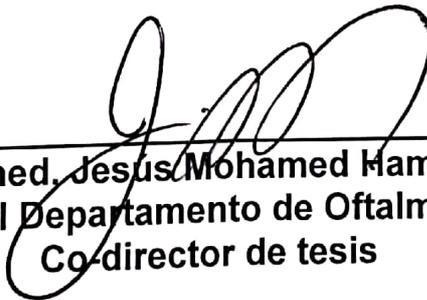
**Dr. méd. Karim Mohamed Noriega
Director de tesis**



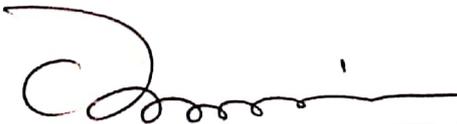
**Dr. Carlos Augusto López Acevo
Co-director de tesis**



**Dra. Janeth Riega Torres
Co-director de tesis**



**Dr. med. Jesus Mohamed Hamsho
Jefe del Departamento de Oftalmología
Co-director de tesis**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA

A mi familia, en especial a mis padres; Martín César Fernández Espinosa y María del Socorro de Luna de Fernández, y mis hermanos Marissa y Fernando Fernández, por siempre apoyarme y siempre estar ahí cuando los necesito a través de toda la carrera.

A mi novia Karla Gutiérrez, por su apoyo incondicional, sus ánimos y por nunca dejarme caer, incluso en los momentos más difíciles, y por hacerme creer.

A todos mis compañeros residentes de oftalmología, en especial a Alan Treviño, Caty Rodríguez, Iker Vincent, y Jonathan Rodríguez.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor en tesis, Dr. med. Karim Mohamed Noriega por su esfuerzo, paciencia y dedicación para la realización de este trabajo.

A todos mis profesores del departamento de oftalmología por todas las enseñanzas que me han brindado.

A la Lic. Johana Maldonado y Elena Genoveva Tovar por todo su apoyo durante el desarrollo de esta tesis.

Al Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho quien me brindó la oportunidad de estar en esta institución y aprender de él y de todos mis maestros.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 ANTECEDENTES	8
2.2 JUSTIFICACIÓN	11
2.3 ORIGINALIDAD	12
3. HIPÓTESIS	13
4. OBJETIVOS	14
5. MATERIAL Y MÉTODOS	15
6. RESULTADOS	33
7. DISCUSIÓN	47
8. CONCLUSIÓN	50
9. ANEXOS	¡Error! Marcador no definido.
10. BIBLIOGRAFÍA	52
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	¡Error! Marcador no definido.

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS CASOS INCLUIDOS.
TABLA 2. DATOS SEVERIDAD OJO SECO POR OSDI.
TABLA 3. CORRELACION OJO SECO-OJO SECO DATOS PARAMETRICOS
TABLA 4. CORRELACION OJO SECO-OJO SECO DATOS NO PARAMETRICOS
TABLA 5. CORRELACION OJO SECO-OJO SECO SIGNIFICANCIA ESTADISTICA.
TABLA 6. CORRELACION OJO SECO-PARAMETROS PSIQUIATRICOS DATOS PARAMETRICOS.....
TABLA 7. CORRELACION OJO SECO-PARAMETROS PSIQUIATRICOS DATOS PARAMETRICOS.....
TABLA 8. CORRELACION OJO SECO-PARAMETROS PSIQUIATRICOS DATOS PARAMETRICOS..... ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 9. CORRELACION OJO SECO-PARAMETROS PSIQUIATRICOS DATOS PARAMETRICOS.....
TABLA 10. CORRELACION OJO SECO-PARAMETROS PSIQUIATRICOS DATOS NO PARAMETRICOS
TABLA 11. CORRELACION OJO SECO-PARAMETROS PSIQUIATRICOS DATOS NO PARAMETRICOS
TABLA 12. CORRELACION OJO SECO-PARAMETROS PSIQUIATRICOS SIGNIFICANCIA ESTADISTICA
TABLA 13. CORRELACION EVALUACIONES PSIQUIÁTRICAS ENTRE SI CON SIGNIFICANCIA ESTADISTICA
TABLA 14. CORRELACION ANSIEDAD Y DEPRESION CON NIVEL OJO SECO POR OSDI
TABLA 15. CORRELACION ENTRE SINTOMAS PSIQUIATRICOS CON SS1 Y SS2

LISTA DE ABREVIATURAS

AO: Ambos ojos	MMP9: Matrix Metaloproteínasa 9
AV: Agudeza visual	PIO: Presión Intraocular
OD: Ojo derecho	OSDI: Ocular Surface Disease Index
OS: Ojo Izquierdo	NEI CLEK: National Eye Institute Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus
SS: Síndrome de Sjögren	SICCA OSS: Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Ocular Surface Staining
SS1: Síndrome de Sjögren Primario	NEI VFQ 25: National Eye Institute-Visual Function Questionnaire 25
SS2: Síndrome de Sjögren Secundario	DEQ 5: Dry Eye Questionnaire 5
DGM: Disfunción de Glándulas de Meibomio	MMPI-2: Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota Reestructurado
KCS: Keratoconjuntivitis sicca	GAD-7: General Anxiety Disorder-7
AR: Artritis Reumatoide	
LES: Lupus Eritematoso Sistémico	
EA: Espondilitis Anquilosante	
Osm: Osmolaridad Lagrimal	
TRL: Tiempo de Ruptura Lagrimal	

CAPITULO I

1. RESUMEN

César Alejandro Fernández de Luna

Fecha de Obtención de Grado:

Febrero, 2019

Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Medicina

Título del Estudio: Perfil de personalidad y del estado de ánimo en pacientes con ojo seco asociado a enfermedad reumática

Número de páginas:

Candidato para el grado de

Especialidad en
Oftalmología

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

• Propósito, Objetivo y Método del Estudio:

Propósito del estudio es correlacionar signos y síntomas de enfermedad de ojo seco con evaluaciones psiquiátricas para ansiedad, depresión, y perfil de personalidad en pacientes con enfermedad reumática. Realizó estudio prospectivo, observacional, descriptivo, comparativo, no ciego de pacientes con las siguientes enfermedades: SS1, SS1, AR, SICCA sin autoinmunidad. Se incluyeron un total de 51 pacientes, media edad 53.58 (\pm 11.67), mayoría sexo femenino (94%). Incluyeron pacientes con SS1 (74.6%), SS2 (11.8%), AR (13.7%). Correlaciones entre parámetros de severidad de ojo seco (SICCA, Oxford, NEI, schirmer, TRL, pérdida glándulas meibomio, expresibilidad) y cuestionarios de calidad de vida (OSDI, DEQ-5, NEIVFQ-25) con parámetros psiquiátricos: personalidad (MMPI-2), depresión (BECK), ansiedad (GAD-7), y personalidad limítrofe (McLean).

• Resultados:

La severidad de ojo seco por OSDI fue de la siguiente manera: 55.53% severo, 27.17% moderado, 7.40% leve y 9.88% normal. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) con correlación positiva ≥ 0.300 fueron las siguientes: se encontró correlación positiva entre severidad de ojo seco por OSDI con ansiedad ($p = 0.011$, $r = 0.377$), entre escala de tinción Oxford con la desesperación del paciente ($p = 0.035$, $r = 0.302$). Encontramos correlación negativa entre la osmolaridad y la inseguridad ($p = 0.004$, $r = -0.427$), entre GAD y minimización de síntomas ($p = 0.032$, $r = -0.304$), y entre depresión con minimización de síntomas ($p = 0.008$, $r = -0.371$).

• Conclusiones y Contribuciones:

El ojo seco es una enfermedad multifactorial en donde la mayoría de las veces, no existe correlación entre los síntomas subjetivos con los signos objetivos en la exploración. Esta poca correlación refleja la compleja fisiopatología y diversas etiologías implicadas en la enfermedad. Estudios previos muestran que los síntomas pueden ser influenciados no solo por las alteraciones en la superficie ocular, si no por varios factores psicológicos, como la ansiedad, la depresión y el tipo de personalidad del paciente. Pacientes con discrepancia entre signos y síntomas, pueden tener alguna enfermedad sistémica o alguna alteración de carácter psicológico, que agrave su sintomatología y cause mayor disminución en su calidad de vida. Enfocar parte del tratamiento a la alteración/afección psicológica podría resultar benéfico para la mejoría de los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente (28).

Con este proyecto se envió un abstract para el congreso ARVO 2019 y actualmente está siendo utilizado para desarrollo de diversos artículos.

Dr. med. Karim Mohamed Noriega
Profesor del Departamento de Oftalmología
Hospital Universitario "Dr. José E. González"
Facultad de Medicina, U.A.N.L.
Director de Tesis

CAPITULO II

2. INTRODUCCIÓN

La definición actual de ojo seco más aceptada es la del Dry Eye Workshop del 2017 donde se define como:

“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.” (1)

El ojo seco es una enfermedad que resulta en síntomas de malestar, alteraciones visuales e inestabilidad de la superficie ocular con potencial daño de la superficie. Un alto porcentaje de pacientes con enfermedades reumatológicas tienen ojo seco y este no siempre es diagnosticado, en estos pacientes el ojo seco puede ser tan severo que puede predisponer a infecciones y perforación corneal, con riesgo para la pérdida de función del ojo. Esto disminuye la calidad de vida y aumenta la morbilidad de los pacientes con enfermedades reumatológicas.

En Estados Unidos de América se confirma el diagnóstico involucrando síntomas con o sin signos de ojo seco en el 5-50%. Estudios basados solamente en signos, nos dan índices más elevados de hasta 75% de la población. Se estima que varios millones más tienen síntomas episódicos de este síndrome asociados a situaciones ambientales. El ojo seco es considerado un problema de salud pública por su alta prevalencia y afección en la calidad de vida. (2)

Los síntomas principales están relacionados con la alteración en la producción o evaporación de lágrima, inflamación de la conjuntiva o párpado y daño en la superficie ocular: Y pueden ser sensación de cuerpo extraño, arenillas, sensación de resequeidad ocular, visión fluctuante, sensación de ojos llorosos, ojo rojo, prurito, sensibilidad a cambios ambientales, sensibilidad a la luz, dolor ocular, entre otros.

El espectro de presentación clínica de ojo seco es muy diverso, puede ser desde muy leve, sin afectación visual y sin alteración de la calidad de vida, hasta grados muy severos con perforación ocular, pérdida de la función visual y alteración importante en la calidad de vida.

La clasificación de ojo seco comprende dos grandes tipos: Por falta de secreción acuosa y por componente evaporativo. El primero se subdivide en: asociado a Síndrome de Sjögren (SS) (Primario (SS1) y secundario (SS2)) y no asociado a este síndrome (falta de secreción lagrimal, obstrucción de la vía lagrimal, asociado a fármacos y bloqueo reflejo). El segundo tipo se subdivide en Intrínseco (Falta de grasa de las glándulas de Meibomio, trastorno de apertura de párpados, baja frecuencia de parpadeo) y Extrínseco (Deficiencia de vitamina A, Uso de lentes de contacto, fármacos tópicos con conservadores y enfermedad de la superficie ocular) (3).

Existen múltiples causas de ojo seco entre las cuales podemos nombrar la edad, el género femenino, la peri menopausia, enfermedades hormonales como el hipotiroidismo y diabetes mellitus, medicamentos como la Isotretinoína, uso de lentes de contacto, tabaquismo, cirugía corneal (refractiva y trasplante), enfermedades autoinmunes, alergias y la rosácea. El ojo seco puede ser exacerbado por el medio ambiente, el uso de la computadora, la televisión o la lectura (4).

Las glándulas de Meibomio producen la secreción lipídica de la lágrima, la cual se encarga de evitar la pronta evaporación de esta, si existe esta desestabilización lagrimal se produce el ojo seco. La disfunción de las Glándulas de Meibomio (DGM) es una anomalía crónica y difusa caracterizada por la obstrucción de la porción terminal de los conductillos y cambios en la cantidad y calidad de su secreción. Es una de las causas más frecuentes de ojo seco y algunos autores consideran que es la causa número uno.

Evidencias más recientes apoyan la teoría de que la fisiopatología del ojo seco por deficiencia acuosa y el evaporativo existen en conjunto, predominando una sobre otra dependiendo de la causa principal. (5)

El diagnóstico de ojo seco se realiza con la presencia de erosiones corneales, volumen lagrimal disminuido, tiempo de ruptura lagrimal (TRL) disminuido, hiperemia conjuntival, DGM, osmolaridad lagrimal y cuestionarios de ojo seco y de calidad de vida(4). En general, se realiza preguntas relacionadas al ojo seco al paciente, posteriormente se le preguntan de factores de riesgo o factores desencadenantes para su sintomatología para después realizar pruebas no invasivas como exploración de la superficie ocular, TRL, tinciones corneales, etc, para llegar al diagnóstico.(6)

El término de Keratoconjuntivitis sicca (KCS) se utiliza generalmente para llamar a una forma de ojo seco por deficiencia acuosa que se asocia frecuentemente al SS y a mecanismos de autoinmunidad. Se han propuesto mecanismos en la patogénesis de la KCS autoinmune: susceptibilidad genética, interrupciones en el reconocimiento de antígenos, alteración en respuesta inmune, alteración en la regulación inmunológica (7).

El SS es una enfermedad autoinmune que afecta a las glándulas lagrimales y salivales, teniendo como consecuencia los síntomas clínicos del ojo seco y boca seca (1). El SS1 se distingue del SS2, en que este último ocurre en el contexto de alguna enfermedad reumática de base

formalmente diagnosticada según criterios diagnósticos establecidos y en la primera no se ha podido encontrar ninguna enfermedad reumatológica de base (8). Existen múltiples clasificaciones de Síndrome de Sjögren, en la clasificación del Colegio Americano de Reumatología del 2012, en la cual se hace el diagnóstico de SS a todos los pacientes con signos y síntomas sugestivos de la enfermedad que presenten dos de los siguientes tres parámetros: 1) Anti-SSA/Ro y/o anti-SSB/La sérico POSITIVO o (FR POSITIVO Y ANA título $\geq 1:320$), 2) Biopsia de glándula salival labial que muestre sialoadenitis linfocítica focal en un focus score ≥ 1 focus/4mm, 3) KCS con tinción ocular ≥ 3 en escala SICCA Ocular Stainig Score (OSS) (en pacientes que no usan gotas para glaucoma o no tienen cirugía corneal o de párpado en los últimos 5 años). El SICCA OSS es suma total de una escala que califica una tinción corneal con fluoresceína otorgando una puntuación de 0 a 6 más a la puntuación obtenida en una tinción de ambas conjuntivas, temporal y nasal, con verde de lissamina que va de 0 a 3, la puntuación va desde 0 a 12 puntos, una puntuación ≥ 3 es igual a un criterio diagnóstico para SS (9).

Los criterios diagnósticos para SS más recientes son los del Colegio Americano de Reumatología del 2016, en los que se encuentran:

Sialoadenitis linfocitaria focal en glándula salival menor con \geq foco linfocítico/ 4mm² de tejido glandular con una puntuación de 3. Prueba anti-SSA/Ro positivo con una puntuación de 3. Puntuación de tinción ocular ≥ 5 (o ≥ 4 según escala de Bjstereld) en al menos un ojo con una puntuación de 1. Test de Schirmer $\leq 5/5$ min, en al menos un ojo con una puntuación de 1. Flujo salival sin estimular ≤ 0.1 ml/minuto con una puntuación de 1. El diagnóstico se realiza obteniendo 4 o más puntos (10)

Las enfermedad autoinmune que más frecuentemente se asocia a SS es la AR, la cual es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, de etiología desconocida cuyo diana principal es el tejido sinovial, las manifestaciones extra articulares ocurren con frecuencia. La manifestación más

frecuente en el ojo es la KCS (1). Los criterios diagnósticos de AR incluyen: cantidad y tipo de articulaciones afectadas, valores cualitativos y cuantitativos de estudios serológicos (Factor Reumatoide y Anticuerpo anti péptido citrulinado), reactantes de fase aguda, y duración de los síntomas. El diagnóstico se hace con 6 criterios o más (11).

La evaluación integral del ojo seco incluye pruebas objetivas y subjetivas como la Prueba de Schirmer, Tinción Corneal con Fluoresceína y Verde de lissamina, Tiempo de ruptura lagrimal (TRL), Medición de Osmolaridad lagrimal (Osm), presencia de Metalproteinasa 9 (MMP9), sensibilidad corneal, encuestas de calidad de vida como OSDI (Ocular Surface Disease Index), NEI-VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 questions), DEQ5 (Dry Eye Questionnaire 25 questions).

2.1 ANTECEDENTES

Estudios previos donde han asociado influencias psicológicas incluyendo depresión y ansiedad con correlación positiva con la severidad de ojo seco.

El ojo seco es un síndrome que afecta la calidad de vida del paciente. Produce discomfort y perturbaciones visuales. En un estudio de 70 pacientes se demostró: 25% pacientes sus síntomas interferían con su lectura, manejo y el uso monitores. 33% mostraban disminución en su confianza. 25% se sentían menos felices o deprimidos. 7.1% tenían que cambiar de trabajo. 35.7% disminuían su tiempo de lectura y 47% interrumpían sus actividades por síntomas de ojo seco. (12)

El SS es frecuente la afección neuropsiquiátrica, siendo la ansiedad y la depresión las más frecuentes. Es evidente la alteración en la calidad de vida de los pacientes, los factores que más influyen son: dolor, fatiga, somnolencia, ansiedad y depresión. (13)

Meiyan Li, et al. comparó síntomas de ansiedad y depresión pacientes con ojo seco con un grupo control. Escalas de depresión y ansiedad fueron significativamente más altas en grupo ojo seco que en el grupo control. Encontraron correlación entre depresión y ansiedad con la severidad de ojo seco utilizando el cuestionario OSDI. No se encontró correlación entre depresión y ansiedad con edad, sexo, TRL, Schirmer, tinción o agudeza visual. Y concluyeron que la depresión y la ansiedad son alteraciones neuropsicológicas que se asocian con la severidad del ojo seco, también el dolor en esta enfermedad como en otras enfermedades crónicas puede inducir la depresión y la ansiedad. (16)

La fatiga es un síntoma característico, y se considera un factor de riesgo para desarrollar

depresión y ansiedad. Pacientes con fatiga severa experimentan síntomas de ansiedad, perturbación en la calidad del sueño y eventualmente llegan a la depresión. (13).

Síntomas de ojo seco impactan negativamente en vida diaria. Muchas veces existe discrepancia entre los signos y síntomas. El paciente puede tener mucha sintomatología de su ojo seco y a la hora de realizar la exploración objetiva se encuentran muy pocos datos de daño en la superficie ocular. Esto está asociado a que los síntomas pueden estar asociados a otras formas de dolor crónico, como la depresión y la ansiedad. (14)

Ildikó Szakáts et al. investigó la asociación entre ansiedad, depresión y la severidad de los síntomas objetivamente y subjetivamente. Utilizó cuestionarios psicológicos, OSDI, osm, TRL, tinciones oculares Schirmer, y DGM. Los resultados de los cuestionarios psicológicos fueron significativamente peores en el grupo sintomático que en el asintomático. Este estudio demostró el rol de la ansiedad y la depresión en los ojo seco y como se correlacionaba la severidad de los síntomas subjetivos con las pruebas psicológicas, lo que puede servir como una explicación para la falta de correlación entre los síntomas subjetivos que tienen los pacientes con los signos objetivos de la exploración. (17)

Existe una predisposición de los pacientes con SS a padecer un cuadro de trastorno depresivo. Existe poca información sobre perfiles de personalidad del estado de ánimo en pacientes con ojo seco. Reconocer de forma objetiva las alteraciones del estado de ánimo nos puede ayudar a identificar factores predisponentes y los predictores de mal pronóstico en las evaluaciones del paciente. Realizar un abordaje objetivo correcto que limite el deterioro de la salud y de la calidad de vida. (15)

Nesime Setge Tiskaoglu et al. evaluó la asociación entre ojo seco y depresión, utilizando

parámetros objetivos y subjetivos de ojo seco en pacientes con recién diagnóstico de trastorno depresivo, para evaluar el efecto de la depresión sobre el ojo seco. Utilizó pacientes psiquiátricos con recién diagnóstico de trastorno depresivo con grupos controles. Resultados objetivos fueron menor Schirmer y TRL en grupos depresivos que en controles, mayor tinción Oxford en grupos depresivos. No se encontró diferencia significativa entre cuestionarios de calidad de vida con trastornos depresivos. Definitiva correlación entre depresión y ojo seco.(18)

SSP son los que menos entendimiento tienen de su enfermedad, y los que más atribuyen los síntomas neuopsiquiátricos a la enfermedad, los que más se ven preocupados por las consecuencias que traerá la enfermedad.

2.2 JUSTIFICACIÓN

Existe un alto porcentaje de pacientes con enfermedades reumatológicas que tiene ojo seco y este no es diagnosticado (19). El ojo seco disminuye mucho la calidad de vida de los pacientes y además aumenta la morbilidad de los pacientes con enfermedad reumatológica. Se ha encontrado correlación entre patologías reumáticas y trastornos del estado de ánimo. Se han encontrado correlaciones entre ansiedad y ojo seco en estudios previos. No existen estudios en donde se correlacione la gravedad del ojo seco con los perfiles de personalidad en pacientes con enfermedades reumáticas. De encontrarse una asociación, el tratamiento dirigido a su alteración en el estado de ánimo podría ser tratado en conjunto con el ojo seco y mejorar su calidad de vida.

2.3 ORIGINALIDAD

En este estudio se utilizan nuevos criterios diagnósticos de AR y SS lo cual da originalidad a este proyecto. El utilizar nuevas modalidades de evaluación de ojo seco, como los biomarcadores: osmolaridad lagrimal y MMP9, permite diagnosticar ojo seco de manera objetiva y cuantitativa.

Utilizamos diferentes cuestionarios que evalúan la calidad de vida y afectación por ojo seco, así como también diferentes escalas de tinción corneal.

Con estas nuevas estrategias diagnósticas le damos una originalidad y vigencia al proyecto.

Es bien sabido que tanto el ojo seco como las enfermedades reumáticas afectan la calidad de vida de los pacientes y que las enfermedades reumáticas presentan frecuentemente ojo seco y afección del estado de ánimo, no existen estudios en donde se correlacionen la severidad del ojo seco con la afección de la personalidad y del estado de ánimo en pacientes con enfermedades reumáticas. En conjunto con especialistas en psiquiatría y en reumatología se aplican los perfiles de personalidad más recientes con el fin de darle originalidad al estudio, y compararlos con parámetros de ojo seco, en caso de encontrarse una asociación, el tratamiento dirigido a su alteración en el estado de ánimo podría ser tratado en conjunto con el ojo seco y mejorar su calidad de vida.

CAPITULO II

3. HIPÓTESIS

El perfil de personalidad y el estado de ánimo sí se correlacionan con las características y severidad del ojo seco en pacientes con enfermedad reumática.

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo general

- Conocer y correlacionar el perfil de la personalidad y estado de ánimo de pacientes con severidad de ojo seco en pacientes con enfermedad reumática

Objetivos particulares

- Correlacionar el perfil de personalidad y del estado de ánimo con parámetros de ojo seco en pacientes con enfermedad reumática analizándolo como grupo de manera global y por separado para: SS1, SS2, AR y SICCA sin autoinmunidad. Utilizando estas 4 baterías: ansiedad (GAD-7), depresión (BECK), personalidad (inventario multifásico de personalidad de Minnesota), personalidad tipo limítrofe (McLean).

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

A.- Diseño metodológico del estudio

Prospectivo, Transversal, Observacional, Descriptivo, Longitudinal, comparativo, no ciego.

B.- Tipo de estudio

Serie de casos

C.- Población de estudio:

Pacientes de la consulta de Reumatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Pacientes de la consulta de Oftalmología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Pacientes de la consulta de Psiquiatría del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

D.- Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años

Pacientes que cumplan los criterios diagnósticos para alguna de las siguientes enfermedades:

- Síndrome de Sjögren 1 y 2 (2012 y 2016 Classification Criteria for Sjögren's Syndrome)
- Artritis Reumatoide sin SS (2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria)
- SICCA sin autoinmunidad demostrada

- Otras enfermedades reumatológicas.

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Pacientes con alguna discapacidad física o intelectual que impida el entendimiento o realización de las acciones concernientes al estudio
- Pacientes que no desee participar

E.- Descripción del diseño de estudio

Pacientes con diagnóstico o sospecha de SS o enfermedad reumática evaluados en la consulta de Reumatología del Hospital Universitario "Dr. José E. González" fueron referidos a la consulta de Oftalmología y Psiquiatría para su estudio.

Durante su primera visita se les explicó en que consiste el estudio y se le solicitó al paciente y a dos testigos que leyeran y firmaran el consentimiento informado donde autorizaron su participación. Durante esta misma visita se llevó a cabo una historia clínica oftalmológica completa que incluyó exploración del segmento anterior y del segmento posterior, evaluación del borde palpebral y conjuntival, evaluación de córnea, grado de DGM y la calidad del meibomium con la lámpara de hendidura y una lupa de 90 Dioptías. Se midió agudeza visual sin corrección, agudeza visual con agujero estenopéico, agudeza visual con corrección, se aplicaron tres encuestas relacionadas con la calidad de vida y ojo seco (OSDI, NEI-VFQ-25 y DEQ5), posteriormente se midió la osmolaridad lagrimal utilizando el equipo TearLab®, se midió la producción lagrimal basal y refleja mediante la prueba de Schirmer I sin anestesia, la tirilla humedecida de lágrima se utilizó como una muestra de lágrima y se almacenó para su posterior análisis formando un biobanco de lágrimas. Inmediatamente

después se tomó el tiempo de ruptura lagrimal utilizando Fluoresceína (Bio Glo®) y solución salina balanceada, se realizó una tinción corneal utilizando Fluoresceína, Verde de Lissamina (Bio Glo®) y solución salina balanceada medida con escalas cuantitativas NEI-CLEK, Oxford y SICCA OSS, posteriormente se realizó una prueba de sensibilidad corneal utilizando el estesiómetro de Cochet Bonnet, se midió la producción lagrimal basal usando la prueba de Schirmer I con anestesia y se midió la presión Intraocular.

Al concluir la visita oftalmológica, se envió al servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para realizar el llenado de las encuestas psiquiátricas, que consistían en: El Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota Reestructurado (MMPI-2), que es un instrumento para la evaluación de las características psicopatológicas globales y específicas de la personalidad del individuo, Inventario de Depresión de Beck, que es el instrumento más comúnmente utilizado para medir la severidad de la depresión del individuo, test General Anxiety Disorder-7 (GAD-7) para detectar y medir la severidad de la ansiedad de los pacientes, el test McLean que es utilizado para medir el trastorno límite de la personalidad basado en los criterios diagnósticos del DSM-IV.

A partir de este momento el paciente siguió el control de su enfermedad reumática de base por parte del servicio de Reumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y el control de su ojo seco por parte del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. La información obtenida se vació a una hoja de trabajo prediseñada y posteriormente a una base de datos en Excel para su posterior análisis estadístico.

F.- Definir el evento de interés y diferentes variables

Mediante varias pruebas de ojo seco, poder identificar y comparar la severidad de ojo seco entre los grupos de estudio, SS1, SS2, no SS y casos dudosos.

Comparar la severidad de ojo seco con los perfiles de personalidad y escalas de depresión y ansiedad.

Parámetros de Ojo Seco:

Osmolaridad lagrimal (TearLab osmolarity system OcuSense, Inc, San Diego, CA, USA). Tiempo de Ruptura Lagrimal, tinción corneal escala Oxford, Tinción corneal escala CLEK, Sensibilidad Corneal (Estesiómetro Cochet-Bonnet Luneau; Western Ophthalmics, Lynnwood, WA.) Schirmer I con Anestesia. Cuestionario de vida y calidad visual: DEQ 5 cuestionario de ojo seco que evalúa disconfort o malestar, sensación de ojo seco y sensación de ojo lloroso. Cuestionario VFQ 25 para salud visual que evalúa salud general y visión, dificultad para actividades, dificultad para manejar y respuesta a problemas visuales, y el cuestionario OSDI para ojo seco y salud visual.

Evaluación general de párpado, cornea y conjuntiva, utilizando parámetros descriptivos como evaluación de margen palpebral, evaluando borde engrosado, irregular, con cicatrices o vascularización, Expresividad de glándulas de Meibomio, calidad de meibum, Hiperemia conjuntival, y Otros. Para fines de esta tesis nosotros registramos la expresividad de la siguiente manera: se cuentan 8 orificios glandulares de Meibomio, a mayor número de expresividad, existen más glándulas funcionales, se miden el número de glándulas expresibles.

Test de personalidad: GAD-7, Depresión de Beck, McLean y MMPI-2

G.- Métodos de Evaluación

Evaluación del paciente por parte de Reumatología y posteriormente su referencia al servicio de Oftalmología y Psiquiatría. Se realizan exámenes para medir parámetros de ojo seco además de cuestionarios de vida y calidad visual, posteriormente se realizan evaluaciones de tinción corneal, párpados y conjuntiva, con un formato para evaluación de segmento anterior y posterior con lámpara de hendidura y lupa de 90 Dioptrías.

Variables oftalmológicas:

AVSC y Agujero estenopéico: Lámina de Snellen

PIO: Tonómetro de aplanación de Goldman

Estesiometría

Esta se lleva a cabo con el estesiómetro de Cochet Bonnet el cual consta de un filamento de Nylon de 60 mm. Que se aplica suave y perpendicularmente hacia el centro de la córnea. La prueba se inicia con el estesiómetro en su máxima longitud (60mm, posteriormente se va reduciendo 5mm, la sensibilidad se mide con la longitud en la cual el paciente da 50% respuestas positivas después de un mínimo de 4 estímulos.

Evaluación del borde palpebral: Evaluación general de párpado y conjuntiva, utilizando parámetros descriptivos como evaluación de margen palpebral, evaluando borde engrosado, irregularidad, con cicatrices o vascularización, Expresividad de glándulas de Meibomio, calidad de meibum, Hiperemia conjuntival, características de las pestañas entre otros. Para fines de esta tesis nosotros registramos

la expresividad de la siguiente manera: se cuentan 8 orificios glandulares de Meibomio, a mayor número de expresividad, existen más glándulas funcionales, se miden el número de glándulas expresibles.

Producción de capa acuosa lagrimal:

Test de Schirmer

Schirmer I evalúa la secreción lagrimal total, basal y refleja, la tirilla se inserta en el saco conjuntival inferior en el lado temporal y se mide después de 5 minutos, valores por encima de 10 mm son considerados como normales, Schirmer I con anestesia local mide solamente la producción de lagrimal basal, esta última se considera más objetiva en el diagnóstico de Ojo Seco, un resultado <5 mm se considera patológico.

Menisco lagrimal.

Utilizó el Keratograph para la medición del menisco lagrimal.

Biomarcadores lagrimales de inflamación en superficie ocular

Osmolaridad lagrimal

Los pacientes con ojo seco presentan niveles elevados de osmolaridad en lágrima, para medir la cantidad de osmolaridad en lágrima se utiliza el Sistema de Osmolaridad TearLab, una osmolaridad > 308 mOsm/L son indicativos de Ojo Seco. (20)

Niveles de Metaloproteinasa 9 en lágrima.

La MMP-9 es un biomarcador inflamatorio se utiliza como diagnóstico temprano de Ojo Seco, esta medición se lleva a cabo mediante el InflammDry Detector (Rapid Pathogen Screening Inc, Sarasota, FL, USA). El cuál presenta un 85% de sensibilidad y 94% de especificidad. La presencia de 1 línea es un resultado negativo y la presencia de 2 líneas es un resultado positivo

Estabilidad de la película lagrimal:

Tiempo de Ruptura Lagrimal

Esta prueba mide el tiempo en que tarda la lágrima en evaporarse. Para medir el Tiempo de Ruptura Lagrimal se instila una tira de fluoresceína (Bio Glo®) humedecida con una gota de suero salino sin conservadores en el fondo de saco inferior, luego se pide al paciente que parpadee varias veces y que después mantenga el ojo abierto, se observa en lámpara de hendidura con luz azul cobalto y se contarán los segundos entre el último parpadeo y la aparición de la primera imagen de sequedad. Esta prueba se considera normal al presentar un tiempo de ruptura lagrimal mayor a 10 segundos,

un valor menor a esto se considera disminuido.

Tiempo de Ruptura lagrimal no invasivo. Utilizó la medición del tiempo de ruptura con el Keratograph

Daño en la superficie ocular

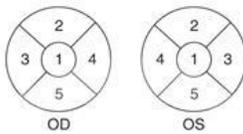
Tinción corneal y conjuntival medido con la Escala Oxford y Escala NEI-CLEK y SICCA OSS

Se tiñe película lagrimal tocando conjuntiva palpebral inferior con una tira de fluoresceína (Bio Glo®) humedecida con una gota solución salina balanceada y se espera 1 a 2 minutos para evaluar. Se observa el área de involucro y la localización de la tinción corneal y conjuntivales y se registra el patrón de tinción siguiendo los lineamientos indicados en las escalas de Oxford, NEI-CLEK y SICCA OSS. Inmediatamente después se tiñe la película lagrimal con verde de lissamina (Bio Glo®) para observar la tinción conjuntival que se requiere para la escala SICCA OSS. Esta última escala es utilizada como criterio diagnóstico en la nueva clasificación para el diagnóstico de SS de la AAR 2012.

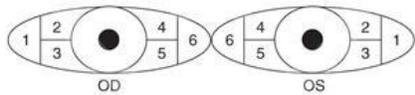
PANEL	GRADE	CRITERIA
A	0	Equal to or less than panel A
B	I	Equal to or less than panel B, greater than A
C	II	Equal to or less than panel C, greater than B
D	III	Equal to or less than panel D, greater than C
E	IV	Equal to or less than panel E, greater than D
>E	V	Greater than panel E

Oxford

Score each of 5 areas of the cornea and total score:



Score each of 6 areas of the conjunctiva and total score:



NEI-CLECK Add cornea and conjunctival scores for total score

SICCA Ocular Staining Score

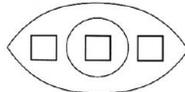
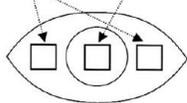
Right Eye

Left Eye

Staining pattern score:

Lissamine Green (conjunctiva only)		Fluorescein (cornea only)	
Grade	Dots	Grade	Dots
0	0-9	0	0
1	10-32	1	1-5
2	33-100	2	6-30
3	>100	3	>30

Lissamine Green (conjunctiva only)		Fluorescein (cornea only)	
Grade	Dots	Grade	Dots
0	0-9	0	0
1	10-32	1	1-5
2	33-100	2	6-30
3	>100	3	>30



Extra points—fluorescein only:
(Mark all that apply and add
to fluorescein score)

- +1 - patches of confluent staining
- +1 - staining in pupillary area
- +1 - one or more filaments

- +1 - patches of confluent staining
- +1 - staining in pupillary area
- +1 - one or more filaments

Total Ocular Staining score:

--	--

--	--

SICCA Total ocular staining scores of 0 to 12 per eye assess the range of severity for keratoconjunctivitis sicca.

Questionarios de calidad de vida y ojo seco.

OSDI (Ocular Surface Disease Index) el cual consta de 12 reactivos: Normal 0-12, leve 13-22, moderado 23-32, y severo 33-100. El DEQ 5 (Dry Eye) que consta de 5 reactivos ≥ 6 ojo seco; estos dos cuestionarios evalúan calidad de vida asociada a ojo seco y NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25) que consta de 25 reactivos el cual evalúa calidad de vida asociada a función visual, puntuación de 0-100, siendo 100 mejor calidad de vida. (21, 22).

OCULAR SURFACE DISEASE INDEX©

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

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

	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento
1. Sensibilidad a la luz.....					
2. Sensación de arenilla en los ojos.....					
3. Dolor de ojos.....					
4. Visión borrosa.....					
5. Mala visión.....					

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

	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	N/A
6. Leer.....						
7. Conducir de noche.....						
8. Trabajar con un ordenador o utilizar un cajero automático.....						
9. Ver la televisión.....						

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

	En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	N/A
10. Viento.....						
11. Lugares con baja humedad (muy secos).....						
12. Zonas con aire acondicionado.....						

OSDI

DEQ-5

1. Preguntas acerca de incomodidad en el ojo

a. Durante el mes pasado, en un típico día; ¿Con que frecuencia sintió incomodidad en sus ojos?

0. Nunca

1. Raramente

2. Algunas veces

3. Frecuentemente

4. Constantemente

b. Cuando sus ojos sintieron incomodidad, ¿qué tan intensa fue esta sensación de incomodidad al final del día, dentro de las 2 horas antes de irse a dormir?

Nunca	No tan				Muy
La tuve	intensa				intensa
0	1	2	3	4	5

2. Preguntas acerca de la sequedad en los ojos

a. Durante el mes pasado, en un típico día; ¿Con que frecuencia sintió sus ojos secos?

0. Nunca

1. Raramente

2. Algunas veces

3. Frecuentemente

4. Constantemente

b. Cuando sintió sus ojos secos, ¿qué tan intensa fue esta sensación de sequedad al final del día, dentro de las 2 horas antes de irse a dormir?

Nunca	No tan				Muy
La tuve	intensa				intensa
0	1	2	3	4	5

3. Pregunta acerca de **ojos llorosos**

a. Durante el mes pasado, en un típico día; ¿Con que frecuencia sintió o vió sus ojos excesivamente llorosos?

- 0. Nunca
- 1. Raramente
- 2. Algunas veces
- 3. Frecuentemente
- 4. Constantemente

Puntuación: 1a + 1b + 2a + 2b + 3 = Total
_____ + _____ + _____ + _____ + _____ = _____

NEI VFQ-25

PARTE 1 - ESTADO GENERAL DE SALUD Y VISTA

PARTE 2 - DIFICULTAD CON ACTIVIDADES DIARIAS

PARTE 3 - CONSECUENCIAS DE LOS PROBLEMAS VISUALES

Evaluaciones Psiquiátricas

El Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota Reestructurado

MMPI-2-RF (23): Es un instrumento auto aplicable para la evaluación de las características psicopatológicas globales y específicas de la personalidad del individuo. Es el "test" más empleado en la evaluación de la personalidad. Consta de 338 reactivos, divididos en 50 escalas con 6 secciones globales, los cuales se contestan con verdadero o falso.

1. Escalas de validez (8). Evaluación problemas validez de un protocolo
 - Inconsistencia de la respuesta
 - Exageración de síntomas
 - Minimización de síntomas

2. Dimensiones globales (3). Funcionamiento global del sujeto en las áreas emocionales, conductuales y pensamiento
 - Alteraciones emocionales internalizadas
 - Alteraciones del pensamiento
 - Alteraciones comportamentales o externalizadas

3. Escalas clínicas reestructuradas (RC) (9) Evaluación de las áreas clínicas de problemas más relevantes

- Desmoralización
- Quejas somáticas
- Escasez emocional positiva
- Desconfianza
- Conducta antisocial
- Ideas persecutoras
- Emociones negativas disfuncionales
- Experiencias anormales
- Activación hipomaniaca

4. Escalas de problemas específicos (23). Evaluación aspectos específicos distintivos consideración independiente

1. Escalas somáticas/cognitivas (5)

- Malestar general
- Quejas gastrointestinales
- Quejas dolor cabeza
- Quejas neurológicas
- Quejas cognitivas

2. Escalas de internalización(9)

- Ideas suicidas
- Indefensión/Desesperación
- Inseguridad
- Ineficacia
- Estrés/Preocupación
- Ansiedad

- Propensión ira
- Miedos incapacitantes
- Miedos específicos

3. Escalas de externalización(4)

- Problemas conducta juveniles
- Abuso de sustancias
- Agresión
- Activación

4. Escalas interpersonales (5)

- Problemas familiares
- Pasividad interpersonal
- Evitación social
- Timidez
- Misanropía

5. Escalas de intereses (2) Interés del sujeto por tareas estéticas-literarias y mecánica-físicas

- Interés estético-literario
- Interés mecánico físico

6. Cinco escalas de personalidad psicopatológica (PSY-5)

- Agresividad
- Psicoticismo
- Falta de control
- Neurotismo
- Introversión

Inventario de Depresión de Beck (24)

Instrumento más comúnmente utilizado para medir la severidad de una depresión. Tiene una sensibilidad de 82%. Consta de 21 "ítems", y se evalúa de la siguiente manera:

0-13: Sin depresión

14-19: Depresión leve

10-28: Depresión moderada

29-63: Depresión severa

Test General Anxiety Disorder (GAD-7) (25)

Escala utilizada para evaluar la gravedad del trastorno de ansiedad generalizada. Auto-aplicable de 7 preguntas, detecta y mide la severidad de la ansiedad, mantiene una sensibilidad de 86% y una especificidad de 93%. Evalúa:

0-4: No se aprecia ansiedad

5-9: Se aprecia ansiedad leve

10-14: Se aprecia ansiedad moderada

15-21: Se aprecia ansiedad severa

McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BPD) (26)

El trastorno límite de la personalidad, *borderline* (TLP), se caracteriza primariamente por *inestabilidad emocional*, pensamiento extremadamente polarizado y dicotómico, *impulsividad* y *relaciones interpersonales caóticas*. El perfil global del trastorno también incluye típicamente una inestabilidad acusada y generalizada del estado de ánimo, de la autoimagen y de la conducta, así como del sentido de identidad, que puede llevar a periodos de disociación. Es, con mucho, el más común de los trastornos de la personalidad. Presenta 10 ítems, con una evaluación 1 si está presente y de 0 si está ausente. Con un puntaje de 7 o más, indica probabilidad de cumplir criterios diagnósticos.

H.- Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico con software de Excel 2013 y SPSS Statistics 20. Se realizó correlación entre los parámetros objetivos y subjetivos de ojo seco con los test psiquiátricos de personalidad. Se verificó la distribución de la muestra por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para los cuestionarios oftalmológicos de calidad de vida y cuestionarios psiquiátricos se utilizaron pruebas de coeficiente de correlación de Pearson para datos paramétricos, y coeficiente de Rho de Spearman para datos no paramétricos. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrada para variables cualitativas. Se tomó como significancia estadística un valor de <0.05 .

CAPÍTULO VI

6. RESULTADOS

Datos demográficos

Se lograron incluir un total de 51 pacientes. De cada paciente se eligió el ojo más afectado por los parámetros de ojo seco, tomando en cuenta los siguientes parámetros en orden de importancia: TRL, Schirmer y tinciones oculares. La distribución de pacientes por grupo fue de la siguiente manera: SS1 con 36 pacientes (70.6%) SS2 6 (11.8%), AR 7 pacientes (13.7%), Ojos secos sin autoinmunidad 1 (2%), y pacientes sin diagnóstico 1 (2%). En la tabla 1 se describe a detalle las características demográficas de cada uno de los cuatro grupos.

Tabla 1.
Datos Demográficos de los casos incluidos.

	Masculino	Femenino	Total
Ojos n (%)	3 (5.88)	48 (94.12)	51 (100)
SS1	2 (3.92)	34 (66.66)	36 (76)
SS2	0 (0)	6 (11.8)	6 (11.8)
AR	1 (1.96)	6 (11.76)	7 (13.7)
Seco sin autoinmunidad	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Sin Dx	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Comentado [o1]: H y . m para cada grupo
Voltear tabla

La mayoría de los pacientes fue del sexo femenino, con un porcentaje de 94.12%.

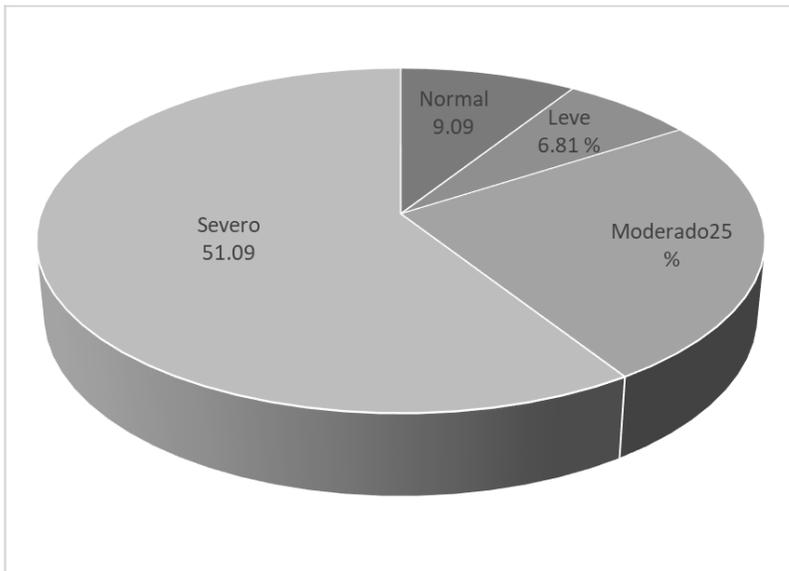
La edad de los pacientes fue de 53.58 (+/- 11.67). No se encontraron datos estadísticamente significativos entre estos parámetros.

La severidad de ojo seco se evaluó en base a la escala OSDI. Un OSDI normal es con un puntaje entre 0-12, leve entre 13-22, moderado entre 23-32, y severo entre 33-100. La mayoría de los pacientes presentaban un grado de ojo seco severo.

Tabla 2

Tabla 2.
Datos severidad ojo seco por OSDI

	Normal	Leve	Moderado	Severo
<i>OSDI</i>				
9.09%	6.81	25	51.09	



Comentado [02]:

Parámetros de Ojo Seco

En la tabla 3 y 4 se describen las correlaciones entre los parámetros de ojo seco entre sí. Se utilizó correlaciones de Pearson o Spearman según el caso.

OJO SECO- OJO SECO

Tabla 3.

		Pinhole	Osmolaridad Lagrimal	PIO	% Secreion Oleosa	OSDI	NEI VFQ25
Osmolaridad Lagrimal	Pearson	-0.128	1	0.359	-0.221	0.197	-0.005
	P	0.59		0.051	0.248	0.305	0.982
PIO	Pearson	-0.082	0.359	1	-0.083	0.079	-0.262
	P	0.709	0.051		0.65	0.666	0.17
% Secreion Oleosa	Pearson	-0.097	-0.221	-0.083	1	-0.294	0.545
	P	0.676	0.248	0.65		0.103	0.002
OSDI	Pearson	0.044	0.197	0.079	-0.294	1	-0.399
	P	0.849	0.305	0.666	0.103		0.032
NEI VFQ25	Pearson	-0.538	-0.005	-0.262	0.545	-0.399	1
	P	0.021	0.982	0.17	0.002	0.032	

Comentado [o3]: Osmolaridad con sicca
 Checar bien las tablas correlacion

*correlaciones paramétricas (Pearson)
 P significancia estadística

OJO SECO- OJO SECO

Tabla 4.

		AVSC	MAVC	MMP9	Schirmer_s	TRL	OXFORD	NEICLECK	ESTESIO	Schirmer_c	Osm	SICCA
AVSC	Spearmann P	1	0.657	-0.055	-0.171	0.095	0.24	0.279	-0.203	-0.166	0.099	0.02
			0	0.759	0.35	0.6	0.178	0.116	0.258	0.365	0.528	0.77
MAVC	Spearmann P	0.657	1	-0.084	-0.117	-	0.196	0.231	-0.354	-0.295	0.025	-0.056
			0	0.642	0.524	0.328	0.266	0.188	0.04	0.102	0.87	0.706
MMP9	Spearmann P	-0.055	-	1	-0.296	-	0.546	0.459	0.267	-0.42	.299	.496
			0.084			0.162						
Schirmer_s	Spearmann P	-0.171	-	-0.296	1	-	-0.572	-0.473	-0.383	0.606	-0.377	-0.549
			0.117			0.102						
TRL	Spearmann P	0.095	-	-0.162	-0.102	1	-0.168	-0.085	0.121	0.011	-0.049	-0.264
			0.176									
OXFORD	Spearmann P	0.24	0.196	0.546	-0.572	-	1	0.833	0.018	-0.706	.388	.799
						0.168						
NEICLECK	Spearmann P	0.279	0.231	0.459	-0.473	-	0.833	1	-0.098	-0.634	.417	.833
						0.085						
ESTESIO	Spearmann P	0.116	0.188	0.007	0.006	0.638	0		0.581	0	0.005	0
Schirmer_c	Spearmann P	-0.203	-	0.267	-0.383	0.121	0.018	-0.098	1	-0.042	-0.049	0.044
			0.354									
Osm	Spearmann P	0.258	0.04	0.133	0.03	0.504	0.921	0.581		0.82	0.754	0.765
Sicca	Spearmann P	-0.166	-	-0.42	0.606	0.011	-0.706	-0.634	-0.042	1	-0.292	-0.374
			0.295									
		0.365	0.102	0.017	0	0.954	0	0	0.82		1	0.011
		0.099	0.025	.299	-0.377	-	.388	.417	-0.049	0.754	1	-0.453
						0.049	0.009	0.005	0.754	-0.292		0.002
						0.75						
		0.02	-	.496	-0.549	-	.799	.833	0.044	-0.374	-0.453	1
			0.056	0	0	0.264	0	0	0.764	0.011	0.002	
			0.706			0.073						

*correlaciones no paramétricas (Rho de Spearman)

P significancia estadística

Tabla 5 describe las correlaciones ojo seco-ojoseco con significancia estadística P de <0.05 y una correlación arriba de 0.25

Tabla5
Correlación ojo seco-ojo seco con significancia estadística

	Nei-Cleck		Osmolaridad		OSDI	
	C	P	C	P	C	P
Oxford	0.302	0.035				
SICCA			-0.427	0.004		
NEI-VFQ-25					-4.99	0.001

C coeficiente de correlacion
P significancia estadística

Se encontró una correlación estadísticamente negativa entre los parámetros de calidad de vida del NEI-VFQ25 con la afección en calidad de vida por OSDI.

Tinción ocular de Oxford con Nei-Cleck también se correlacionó

La osmolaridad lagrimal se correlacionó negativamente con el grado daño ocular por SICCA

Las siguientes tablas muestran la correlación entre los parámetros de ojo seco con los parámetros de test de psiquiatría evaluados.

OJO SECO- PSIQUIÁTRICO

Tabla 6

Correlación ojo seco-parámetros psiquiátricos datos paramétricos

		BECK	GAD7	Fr28	Fpsir_15	Fs14	FVsr713	SI_611	Lr_410	Kr612
Pinhole	Pearson	-0.106	-0.034	-0.07	-0.02	0.092	-0.169	-0.258	0.266	0.03
	P	0.629	0.876	0.749	0.927	0.677	0.441	0.235	0.22	0.891
Osmolaridad Lagrimal	Pearson	-0.222	0.099	-0.217	-0.116	-0.247	-0.299	-0.271	0.074	0.185
	P	0.239	0.602	0.249	0.541	0.189	0.108	0.147	0.699	0.327
PIO	Pearson	0.019	0.115	-0.002	-0.002	0.209	0.133	0.165	0.103	-0.051
	P	0.916	0.516	0.99	0.991	0.235	0.452	0.35	0.563	0.775
% Secreion Oleosa	Pearson	0.116	0.058	0.264	0.196	0.124	0.341	0.147	-0.226	-0.021
	P	0.529	0.754	0.144	0.282	0.498	0.056	0.422	0.215	0.908
OSDI	Pearson	0.21	0.373	0.187	0.307	0.27	0.115	0.232	-0.159	-0.01
	P	0.249	0.036	0.304	0.087	0.135	0.531	0.201	0.386	0.956
NEI_VFQ25	Pearson	-0.004	-0.116	-0.137	-0.137	-0.252	-0.069	-0.305	0.111	0.226
	P	0.983	0.543	0.469	0.469	0.179	0.718	0.101	0.558	0.23

*correlaciones paramétricas (Pearson)

P significancia estadística

Tabla 7

Correlación ojo seco-parámetros psiquiátricos datos paramétricos

		AEPI_619	AP_17	ACAP_411	Crd_311	CR1_311	CR3_512	CR4_28	CR7_512	CR8_27
Pinhole	Pearson	-0.1	0.269	0.102	-0.14	-0.101	0.228	-0.082	0.018	0.159
	P	0.651	0.215	0.643	0.524	0.646	0.295	0.709	0.936	0.47
Osmolaridad Lagrimal	Pearson	-0.197	-0.228	0.155	-0.208	-0.348	-0.091	-0.1	-0.205	-0.244
	P	0.297	0.225	0.414	0.271	0.06	0.631	0.599	0.278	0.194
PIO	Pearson	0.074	0.019	-0.046	0.09	0.018	-0.176	-0.204	0.064	0.239
	P	0.676	0.917	0.795	0.613	0.92	0.319	0.248	0.717	0.174
% Secreion Oleosa	Pearson	0.229	0.009	-0.012	0.211	0.247	-0.113	0.021	0.21	0.172
	P	0.208	0.963	0.949	0.247	0.174	0.538	0.907	0.248	0.346
OSDI	Pearson	0.11	0.015	0.045	0.139	0.177	-0.087	-0.031	0.042	-0.019
	P	0.55	0.935	0.809	0.449	0.334	0.636	0.868	0.82	0.919
NEI_VFQ25	Pearson	-0.052	-0.145	-0.093	-0.035	-0.09	-0.161	-0.025	-0.162	-0.225
	P	0.786	0.445	0.625	0.853	0.635	0.395	0.894	0.393	0.233

*correlaciones paramétricas (Pearson)

P significancia estadística

Tabla 8
Correlación ojo seco-parámetros psiquiátricos datos paramétricos

		CR9_519	MAL_16	INE_26	PE_25	LCM_15	MEM_28	PCIJ_03	ABS_24	AG_15
Pinhole	Pearson	0.363	-0.214	-0.155	0.179	0.144	-0.055	-0.078	-0.139	0.099
	P	0.088	0.326	0.479	0.414	0.513	0.803	0.722	0.527	0.654
Osmolaridad Lagrimal	Pearson	-0.077	-0.336	-0.211	-	-0.257	-0.335	0.074	-0.103	0.073
	P	0.685	0.069	0.264	0.438	0.17	0.07	0.699	0.588	0.701
PIO	Pearson	-0.074	0.091	0.182	0.089	0.036	0.043	0.024	-0.159	0.186
	P	0.677	0.608	0.304	0.617	0.84	0.81	0.894	0.369	0.292
% Secreion Oleosa	Pearson	0.249	0.303	0.334	0.167	0.244	0.107	0.085	-0.161	0.031
	P	0.17	0.092	0.062	0.362	0.178	0.561	0.646	0.379	0.868
OSDI	Pearson	-0.092	0.096	0.006	0.263	-0.079	0.025	-0.153	-0.117	0.124
	P	0.618	0.602	0.973	0.146	0.667	0.892	0.403	0.522	0.5
NEI_VFQ25	Pearson	-0.11	-0.037	-0.095	-	-0.048	-0.077	-0.115	0.238	-0.358
	P	0.563	0.846	0.619	0.157	0.802	0.686	0.546	0.205	0.052

*correlaciones paramétricas (Pearson)
P significancia estadística

Tabla 9
Correlación ojo seco-parámetros psiquiátricos datos paramétricos

		EUF_15	PFA_05	PIP_16	ESO_27	AGGRr1014	PSYCr_16	NEGEr_512	INTRr_59	ESSPRI
Pinhole	Pearson	0.35	-0.205	0.03	-0.235	0.056	0.246	0.022	-0.272	-0.058
	P	0.102	0.349	0.892	0.28	0.801	0.257	0.921	0.209	0.793
Osmolaridad Lagrimal	Pearson	-0.143	-0.139	0.021	-0.048	0.078	-0.138	-0.233	-0.081	-0.209
	P	0.452	0.464	0.911	0.8	0.682	0.468	0.216	0.67	0.268
PIO	Pearson	0.05	0.079	0.176	0.057	-0.097	0.17	0.066	0.004	0.236
	P	0.777	0.655	0.32	0.748	0.585	0.337	0.712	0.98	0.179
% Secreion Oleosa	Pearson	0.273	0.142	-0.049	0.037	0.07	0.079	0.263	0.026	0.191
	P	0.13	0.437	0.791	0.839	0.701	0.666	0.146	0.887	0.295
OSDI	Pearson	-0.187	0.134	0.143	0.136	-0.096	-0.01	0.068	0.114	0.022
	P	0.305	0.465	0.434	0.459	0.601	0.959	0.711	0.535	0.905
NEI_VFQ25	Pearson	-0.054	-0.152	-0.032	0.174	0.013	-0.203	-0.203	0.101	-0.029
	P	0.776	0.424	0.868	0.359	0.945	0.283	0.282	0.595	0.879

*correlaciones paramétricas (Pearson)
P significancia estadística

Tabla 10
Correlación ojo seco-parámetros psiquiátricos datos no paramétricos

		Mclean	CR2_48	CR6_05	CR8_27	QGI_03	ISU_01	ImD_03	DSM_02
AVSC	Spearman	0.093	-0.079	-0.11	0.151	0.174	0.234	0.131	-0.085
	P	0.607	0.664	0.541	0.402	0.333	0.19	0.467	0.638
MAVC	Spearman	0.001	-0.208	0.053	0.167	-0.05	-0.239	-0.141	-0.242
	P	0.995	0.237	0.764	0.346	0.777	0.173	0.427	0.168
MMP9	Spearman	0.267	-0.165	0.339	0.175	-0.357	0.358	0.108	0.244
	P	0.134	0.359	0.053	0.329	0.042	0.041	0.549	0.172
Schirmer_s	Spearman	0.033	0.112	-0.004	-0.04	0.126	-0.114	0.034	0.159
	P	0.859	0.543	0.984	0.826	0.491	0.536	0.851	0.383
TRL	Spearman	0.134	0.272	-0.325	-0.092	0.197	-0.013	0.043	-0.066
	P	0.456	0.126	0.065	0.61	0.272	0.942	0.813	0.717
OXFORD	Spearman	0.025	-0.086	0.119	0.17	-0.181	0.372	0.249	0.073
	P	0.885	0.625	0.494	0.33	0.298	0.028	0.149	0.677
NEICLECK	Spearman	0.042	-0.036	0.16	0.133	-0.11	0.191	0.082	-0.093
	P	0.813	0.841	0.367	0.452	0.534	0.279	0.646	0.6
ESTESIO	Spearman	-0.043	0.244	0.042	0.226	0.001	0.219	0.221	0.161
	P	0.808	0.164	0.812	0.2	0.994	0.214	0.209	0.364
Schirmer_c	Spearman	-0.195	0.004	-0.146	-0.148	0.208	-0.154	-0.08	0.101
	P	0.284	0.982	0.426	0.417	0.254	0.401	0.662	0.584

*correlaciones no paramétricas (Rho de Spearman)
P significancia estadística

Tabla 11
Correlación ojo seco-parámetros psiquiátricos datos no paramétricos

		ANS_05	TEN__06	TIM_06	DES_02	IEL_25	IFM_16	DISCr_510
AVSC	Spearman	0.34	0.028	0.104	-0.048	0.046	0.077	0.306
	P	0.053	0.876	0.564	0.789	0.798	0.668	0.084
MAVC	Spearman	0.103	-0.154	0.009	-0.153	-0.109	0.07	-0.015
	P	0.562	0.383	0.959	0.386	0.539	0.692	0.934
MMP9	Spearman	0.078	0.052	0.044	0.219	-0.198	0.013	-0.12
	P	0.665	0.772	0.809	0.221	0.27	0.945	0.506
Schirmer_s	Spearman	-0.117	0.245	-0.085	0.038	0.114	-0.168	-0.228
	P	0.524	0.177	0.642	0.837	0.533	0.357	0.21
TRL	Spearman	0.104	-0.188	0.195	-0.103	0.276	-0.119	-0.032
	P	0.565	0.294	0.278	0.568	0.121	0.508	0.861
OXFORD	Spearman	0.181	0.093	0.2	0.242	-0.226	0.235	-0.063
	P	0.298	0.595	0.248	0.16	0.193	0.174	0.718
NEICLECK	Spearman	0.128	-0.026	0.028	0.153	-0.19	0.143	-0.117

	P	0.469	0.884	0.875	0.387	0.282	0.419	0.508
ESTESIO	Spearman	0.251	-0.142	0.393	0.191	-0.143	-0.135	-0.01
	P	0.152	0.423	0.021	0.28	0.418	0.448	0.956
Schirmer_c	Spearman	-0.204	0.149	-0.136	0.053	0.354	-0.251	0.096
	P	0.263	0.416	0.459	0.774	0.047	0.166	0.603

*correlaciones no paramétricas (Rho de Spearman)
P significancia estadística

La siguiente tabla muestra las correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los parámetros de ojo seco y evaluaciones psiquiátricas.

Tabla 12.
Correlación datos ojo seco-parámetros psiquiátricos con significancia estadística

	OSMOLARIDAD		OSDI		OXFORD	
	C	p	C	P	C	p
<i>Quejas Somáticas (CR-11)</i>	-0.35	0.02				
<i>Malestar General (MAL-16)</i>	-0.337	0.025				
<i>Ansiedad Generalizada (GAD)</i>			0.377	0.011		
<i>Inseguridad (DSM)*</i>	-0.427	0.004				
<i>Desesperacion (IMD)*</i>					0.302	0.049

C coeficiente de correlación
P significancia estadística menor 0.05

Se encontró correlación significativa negativa entre la osmolaridad lagrimal con síntomas de quejas somáticas, con malestar general, y con inseguridad.
OSDI correlacionó con trastorno de ansiedad generalizada
Escala Oxford de daño superficie ocular de correlacionó con síntomas de **desesperación**

Comentado [04]: Nombre tabla
Revisar texto de entre las tablas correcto

La siguiente tabla muestra las correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre las evaluaciones psiquiátricas entre sí

Tabla 13.
Correlación evaluaciones psiquiátricas entre sí con significancia estadística

	BECK		GAD	
	C	P	C	P
Alteraciones emocionales (AEPEI 619)	0.333	0.018		
Estrés/Preocupaciones (PE-25)	0.327	0.02		
Minimización de síntomas (KR-612)	-0.371	0.008		
Minimización de síntomas (LR410)			-0.304	0.032
Emociones negativas disfuncionantes (CR7)	0.342	0.015	0.301	0.034

C coeficiente de correlación
P significancia estadística menor 0.05

Se encontró correlación entre la depresión con: alteraciones emocionales, estrés, emociones negativas disfuncionantes y negativamente con minimización de síntomas.
Se encontró correlación entre ansiedad con emociones negativas disfuncionantes y negativamente con minimización de síntomas.

La siguiente tabla muestra la diferencia en nivel de severidad de ansiedad y depresión entre los niveles de severidad de ojo seco evaluado por OSDI

Tabla 14.
Severidad de ansiedad y depresión con nivel ojo seco por OSDI

		NORMAL	LEVE	OSDI		Total	Significancia <i>P</i>
				MODERADO	SEVERO		
BECK	<i>SIN DEPRESION</i>	4	2	10	21	37	>0.05
	<i>DEPRESION LEVE</i>	0	0	1	3	4	>0.05
	<i>DEPRESION MODERADA</i>	0	1	0	1	2	>0.05
	<i>Total</i>	4	3	11	25	43	
GAD 7	<i>NO ANSIEDAD</i>	4	2	7	9	22	>0.05
	<i>ANSIEDAD LEVE</i>	0	0	2	8	10	>0.05
	<i>ANSIEDAD MODERADA</i>	0	1	1	5	7	>0.05
	<i>ANSIEDAD SEVERA</i>	0	0	1	3	4	>0.05
	<i>Total</i>	4	3	11	25	43	
MC LEAN	<i>SIN TLP</i>	4	3	11	21	39	>0.05
	<i>CON TLP</i>	0	0	0	4	4	>0.05
	<i>Total</i>	4	3	11	25	43	

Prueba de Chi-Cuadrada para variables cualitativas de calificaciones OSDI, BECK, GAD y McLean. Significancia estadística menor a 0.05

Se correlacionó la severidad de ojo seco con OSDI, con la severidad de depresión o ansiedad sin que ningún resultado fuera significativo

La siguiente tabla muestra la correlación entre síntomas psiquiátricos con los grupos de SS1 y SS2

Tabla 15
Correlación entre síntomas psiquiátricos con grupos SS1 y SS2

	SS1 N=32		SS2 N=6	
	C	P	C	P
OSMOLARIDAD/ QUEJAS SINTOMATICAS (CR.11)	-0.348	0.06	-0.57	0.23
OSMOLARIDAD/MALESTAR (MAL-16)	-0.336	0.069	-0.7	0.118
OSMOLARIDAD/DSM*	0.369	0.045	-0.54	0.26
OSDI/ANSIEDAD (GAD)	0.37	0.036	0.412	0.417
OXFORD/DESESPERACION (IMD)*	0.249	0.149	0.317	0.541

*correlaciones no paramétricas (Rho de Spearman)

C coeficiente de correlación

P significancia estadística

Se intentó correlacionar los resultados psiquiátricos previamente significativos dividiendo los grupos de estudio en SSP y SSS, sin encontrar ningún dato significativo. El número de pacientes fue muy bajo una vez dividido en grupo.

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación, evaluamos la gravedad de los parámetros de ojo seco en diferentes enfermedades reumáticas, principalmente SS1 y SS2. Un alto porcentaje de los pacientes presentó alteraciones en los parámetros evaluados de ojo seco, esto habla sobre la variación en severidad y presentación de las enfermedades autoinmunes y su afectación ocular y muestra la importancia de realizar múltiples evaluaciones de ojo seco para poder detectar y cuantificar esta enfermedad en los pacientes.

La mayoría de los pacientes fueron clasificados en un grupo de ojo seco severo por evaluaciones de afección en la calidad de vida. Lo que demuestra la alta incomodidad y las múltiples afecciones que sufren estos pacientes en su vida diariamente.

Sobre antecedentes demográficos, se encontró que la mayor parte de los pacientes presentaban SS1 con un 70.6%, seguido por SS2 con 11.8%. Un 94 % de los pacientes fueron del sexo femenino, corresponde a los datos de la literatura (2). La principal enfermedad asociada al SS2 fue la AR. No existió ninguna diferencia significativa entre los grupos al evaluar los diferentes antecedentes oftalmológicos, procedimientos quirúrgicos oculares y uso de tratamiento lubricante entre ellos.

Al comparar los resultados de ojo seco entre sí, se encontró que los cuestionarios sobre calidad de vida tenían una buena correlación, entre OSDI y NEI-VFQ 25. La correlación fue de -0.99 , lo que se atribuye a que el NEI-VFQ25 es un cuestionario sobre calidad de vida, y el OSDI habla de la severidad de los síntomas de ojo seco, por lo que se concluye que los pacientes tienen más afección en su calidad de vida entre más severo sea su cuadro de síntomas de ojo seco. Correlaciona con

estudios previos donde se demuestra que los síntomas ojo seco afectan mucho en la calidad de vida, como el dolor, sensación cuerpo extraño, fatiga, ansiedad y depresión. (13)

Parámetros de daño en la superficie ocular medido con tinciones oculares, como Oxford y Neidecl, se correlacionaron entre sí con 0.302, lo que es esperado ya que las dos miden parámetros iguales de daño en la superficie corneal y pueden ser una buena herramienta diagnóstica para evaluar el daño objetivo del ojo seco.

Pudimos observar una correlación ilógica a la cual no pudimos darle una explicación concreta, esta fue la correlación negativa entre la osmolaridad lagrimal y el daño a la superficie ocular evaluado por el SICCA. Esto quiere decir que a menor osmolaridad, mejor calidad lagrimal, se encontró mayor daño en la superficie ocular. Datos con correlaciones ilógicas ya han sido previamente documentados (27) lo que demuestra la alta variabilidad, la poca especificidad y las diferentes formas de presentación del ojo seco.

En cuanto a los datos más relevantes en este proyecto de tesis, la correlación entre los parámetros de ojo seco y cuestionarios de personalidad, ansiedad y depresión, encontramos una correlación significativa de 0.377 entre la ansiedad medida con test de GAD-7 con la afección en la calidad de vida por ojo seco medida por cuestionario OSDI, lo que confirma que los pacientes con ojo seco tienen alto grado de ansiedad, y que ha sido demostrada en estudios previos (13,14). Esto fortalece la asociación entre ambos parámetros, lo que puede contribuir a una mayor afección en la calidad de vida y empeoramiento en la sintomatología de ojo seco, sin afectar los parámetros objetivos en las pruebas. La escala para medir el daño en la superficie ocular Oxford se correlacionó positivamente 0.302 con un mayor grado de desesperación, lo que contribuye a que los pacientes sientan más desesperación por su enfermedad y peor calidad de vida. Las enfermedades crónicas

que afectan a los pacientes, suelen producir desesperación, por lo que no es raro que una enfermedad crónica como el ojo seco lo haga.

Mayor grado de osmolaridad se correlacionó negativamente con síntomas de malestar general, inseguridad, y quejas somáticas, esto lo podemos interpretar en que la osmolaridad es un signo de inflamación ocular y es algo real y un dato objetivo y que los síntomas de somatización es una percepción falsa y subjetiva, por lo que pacientes con más inflamación, al tener un dato objetivo suelen somatizar menos. Se encontró una correlación entre tiempo de ruptura lagrimal asociado con mayores quejas gastrointestinales, lo que no pudimos encontrarle algún significado relevante y lo consideramos más como una correlación ilógica, lo que es frecuente en las evaluaciones de ojo seco, como comentamos previamente. (27)

Al comparar los resultados psiquiátricos entre sí, encontramos una relación significativa e importante entre la ansiedad y la depresión, se correlacionaron negativamente con -0.304 y -0.371 respectivamente, lo que significa que los pacientes con ojo seco que presentan ansiedad y depresión tienden a exacerbar su sintomatología, y tener más afección en su calidad de vida aunque los parámetros objetivos no estén tan alterados. La escala de depresión se correlacionó con alteraciones emocionales, con estrés y con emociones negativas disfuncionantes con un 0.333 , 0.327 y 0.342 respectivamente, lo que enfatiza más los problemas psicológicos que pueden presentar los pacientes que sufren depresión.

Al dividir los grupos por severidad de ojo seco por OSDI y compararlos con los diferentes niveles de severidad de depresión y ansiedad para ver si tenían alguna relación, no se encontró ninguna variable que fuera estadísticamente significativa. El bajo volumen de pacientes al ser divididos puede ser uno de los factores por lo que nos salió este resultado, al aumentar el número de pacientes podría ser interesante esta división para correlacionar ambos parámetros por severidad.

Comparamos los parámetros psiquiátricos que salieron significativos con el SS1 y SS2 en forma separadas, para ver si alguno era más propenso a sufrir más afección psiquiátrica. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos, una vez más, el bajo número de pacientes pudiera haber sido un factor para estos resultados.

CAPÍTULO VIII

8. CONCLUSIÓN

El síndrome de ojo seco es una enfermedad de alta prevalencia en la población general, especialmente en pacientes con enfermedades reumáticas, es un padecimiento que afecta de manera importante la calidad de vida de los pacientes. Cada una de las pruebas diagnósticas de ojo seco que se comparan en este estudio evalúan diferentes aspectos de este síndrome, algunas si se correlacionan entre ellas pero otras no, por lo que es muy importante llevar a cabo múltiples evaluaciones que permitan estudiar los diferentes aspectos del síndrome de ojo seco.

El ojo seco es una enfermedad multifactorial, en donde no todos los factores causantes son conocidos, y en donde muchas de las veces, no se encuentra una correlación entre los síntomas subjetivos del paciente con los signos objetivos en la exploración, y presenta mucha sintomatología y afección en su calidad de vida a pesar de tener pocos datos de gravedad en la exploración física. Esto refleja la compleja fisiopatología y las diversas etiologías implicadas en la enfermedad.

Estudios previos muestran que los síntomas pueden ser influenciados no solo por las alteraciones en la superficie ocular, si no por varios factores psicológicos, como la ansiedad, la depresión y el tipo de personalidad del pacientes (28). Pacientes con discrepancia entre los signos y

síntomas, pueden tener alguna enfermedad sistémica o alguna alteración de carácter psicológico que agrave su sintomatología y cause una mayor disminución en su calidad de vida.

Parte del tratamiento holístico en los pacientes con enfermedad de ojo seco debería enfocarse en la alteración/afección psicológica y resultar beneficiosa para la mejoría de los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

CAPÍTULO X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2017). *Ocul Surf* 2017; 2017;doi:10.1016/j.jtos.2017.05.008
2. Pflugfelder SC: Prevalence, burden, and pharmacoconomics of dry eye disease. *Am J Manag Care*. 14 (3 Suppl):S102-S106 2008
3. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5:75–92.
4. Zeev MS, Miller DD, Latkany R., Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies, *Clinical Ophthalmology* 2014;8 581–590
5. Resumen ejecutivo del informe de TFOS DEWS II, J.P. Craig et al. / *The Ocular Surface xxx* (2017) 1e11. © 2017 Elsevier Inc. Todos los derechos reservados
6. J.P. Craig et al. / *The Ocular Surface xxx* (2017) 1e11
7. [Schaumberg DA](#), [Nichols JJ](#), [Papas EB](#), [Tong L](#), [Uchino M](#), [Nichols KK](#). The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 30;52(4):1994-2005
8. [Maldini C](#), [Seror R](#), [Fain O](#), [Dhote R](#), [Amoura Z](#), [De Bandt M](#), [Delassus JL](#), [Falgarone G](#), [Guillevin L](#), [Le Guern V](#), [Lhote F](#), [Meyer O](#), [Ramanoelina J](#), [Sacré K](#), [Uzunhan Y](#), [Leroux JL](#), [Mariette X](#), [Mahr A](#). Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area, *Arthritis Care & Research* Vol. 66, No. 3, March 2014, pp 454 – 463
9. [Shiboski SC](#), [Shiboski CH](#), [Criswell L](#), [Baer A](#), [Challacombe S](#), [Lanfranchi H](#), [Schjødtt M](#), [Umehara H](#), [Vivino F](#), [Zhao Y](#), [Dong Y](#), [Greenspan D](#), [Heidenreich AM](#), [Helin P](#), [Kirkham B](#), [Kitagawa K](#), [Larkin G](#), [Li M](#), [Lietman T](#), [Lindegaard J](#), [McNamara N](#), [Sack K](#), [Shirlaw P](#), [Sugai S](#), [Vollenweider C](#), [Whitcher J](#), [Wu A](#), [Zhang S](#), [Zhang W](#), [Greenspan J](#), [Daniels T](#); Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) [Research Groups](#). American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A

Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort, *Arthritis Care & Research*, Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 475–487

10. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):9-
11. Daniel Aletaha, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–258
12. Neil J. Friedmana. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Current Opinion in Ophthalmology* 2010, 21:310–316
13. Karageorgas, T., Fragioudaki, S., Nezos, A., Karaiskos, D., Moutsopoulos, H. M., & Mavragani, C. P. (2015). Fatigue in primary Sjogren's syndrome: Clinical, laboratory, psychometric and biological associations. *Arthritis Care & Research*. <http://doi.org/10.1002/acr.22720>
14. *Eye* (2016) 30, 1558–1567 © 2016 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 0950-222X/16
15. Kotsis, K., Voulgari, P. V., Tsifetaki, N., Drosos, A. A., Carvalho, A. F., & Hyphantis, T. (2014). Illness perceptions and psychological distress associated with physical health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome compared to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 34(12), 1671–1681. <http://doi.org/10.1007/s00296-014-3008-0>
16. *Current Eye Research*, 36(1), 1–7, 2011 Copyright © 2011 Informa Healthcare USA, Inc. ISSN: 0271-3683 print/ 1460-2202 online DOI: 10.3109/02713683.2010.519850
17. Ildikó Szakáts, Margit Sebestyén, János Németh, Emma Birkás & György Purebl (2015): The Role of Health Anxiety and Depressive Symptoms in Dry Eye Disease, *Current Eye Research*, DOI: 10.3109/02713683.2015.1088955
18. Nesime Setge Tiskaoglu, Alper Yazıcı, Tunay Karlıdere, Esin Sari, Elif Yılmaz Oguz, Musa Musaoglu, Seyda Aslan & Sıtkı Samet Ermiş (2016): Dry Eye Disease in Patients with Newly Diagnosed Depressive Disorder, *Current Eye Research*, DOI

19. Schaumburg CS, Siemasko KF, De Paiva CS, Wheeler LA, Niederkorn JY, Pflugfelder SC, Stern ME. Autoimmunity in the Pathogenesis and Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca, *Curr Allergy Asthma Rep* (2014) 14:403
20. 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 and Quality of Life Outcomes* 2004, 2:44
21. Begley CG, Caffery B. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea*. 2002 Oct;21(7):664-70.
22. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, Pepose JS, Kosheleff V, Porreco A, Lemp MA. An objective approach to dry eye disease severity, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010, Dec;51(12) 6125-3
23. Costa, P.T. Jr., Zonderman, A.B., McCrae, R.R. & Williams, R.B. Jr. (1985) Content and comprehensiveness in the MMPI: An item factor analysis in a normal adult sample. *Journal of Personality and Social Psychology*. 48 (4): 925 – 933.
24. Aasen, H. (2001). An empirical investigation of depression symptoms: norms, psychometric characteristics and factor structure of the Beck Depression Inventory-II
25. Robert L. Spitzer, MD, Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute, Unit 60, 1051 Riverside Dr, New York, NY 10032 (RLS8@Columbia.edu).
26. Mary C. Zanarini, A. Anna Vujanovic, Elizabeth A. Parachini, Jennifer L. Boulanger, Frances R. Frankenburg, John Hennen, (2003). A Screening Measure for BPD: The McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BPD) *Journal of Personality Disorders*: Vol. 17, No. 6, pp. 568-573.
27. Meiyang Li¹, Lan Gong¹, Xinghui Sun¹, and William J. Chapin²
28. Disease, *Current Eye Research*, Nesime Setge Tiskaoglu, Alper Yazıcı, Tunay Karlıdere, Esin Sari, Elif Yılmaz Oguz, Musa Musaoglu, Seyda Aslan & Sıtkı Samet Ermiş (2016): Dry Eye Disease in Patients with Newly Diagnosed Depressive Disorder, *Current Eye Research*