

# Universidad de Oviedo

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud



**Trabajo de Fin de Grado**

**Grado en Medicina**

“Comparación del dolor neuropático en pacientes con ojo seco hiposecretor secundario a síndrome de Sjögren o a Enfermedad Injerto contra Huésped”

**Diego Fernández Acosta**

**Tutora: María Begoña Baamonde Arbaiza**

*Agradecimientos:*

*A mi tutora Begoña, por haber estado siempre disponible, por haber ayudado siempre que lo he necesitado, y por siempre recibirme con un afectuoso saludo y una cálida sonrisa.*

*Al catedrático Norberto Corral por su inestimable ayuda con el análisis estadístico.*

*Al Servicio de Oftalmología del HUCA, por haber colaborado con la recogida de encuestas.*

*A todas aquellas personas, ya sean médicos, enfermeras, celadores, compañeros de carrera o pacientes, que han colaborado, a veces sin saberlo, en mi aprendizaje y en mi formación como médico y como persona. Sin todos ellos, no estaría donde estoy, ni tendría la oportunidad de dedicarme a esta maravillosa profesión.*

*“Todo camino de 1000 millas comienza con un paso”. Lao-Tsé.*

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1	Enfermedad de ojo seco.....	1
1.1.1	Síndrome de Sjögren (SS) .....	2
1.1.2	EICH.....	3
1.2	Dolor neuropático .....	5
<b>2</b>	<b>ESTADO ACTUAL DEL TEMA .....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>8</b>
3.1	Hipótesis del trabajo .....	8
3.2	Objetivos.....	8
3.2.1	Objetivo general .....	8
3.2.2	Objetivos específicos .....	8
<b>4</b>	<b>PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>9</b>
4.1	Diseño del estudio.....	9
4.2	Muestra .....	9
4.3	Criterios de inclusión y exclusión .....	9
4.4	Método .....	10
4.5	Análisis estadístico .....	11
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
5.1	Estudio descriptivo.....	12
5.2	Estudio comparativo .....	14
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>24</b>
<b>9</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>26</b>

## Índice de acrónimos

<b>ANF</b>	Autoimmune no filiado
<b>DEQ</b>	Dry Eye Questionnaire
<b>EICH</b>	Enfermedad Injerto Contra Huésped
<b>EOS</b>	Enfermedad de Ojo Seco
<b>HUCA</b>	Hospital Universitario Central de Asturias
<b>LB</b>	Linfocitos B
<b>LT</b>	Linfocitos T
<b>OPAS</b>	Ocular Pain Assessment Survey
<b>OSDI</b>	Ocular Surface Disease Index
<b>QCS</b>	Queratoconjuntivitis seca
<b>SC</b>	Sensibilización central
<b>SP</b>	Sensibilización periférica
<b>SS</b>	Síndrome de Sjögren
<b>TAPH</b>	Trasplante Alogénico de Precursores Hematopoyéticos

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar si existe relación entre el dolor neuropático en la EOS hiposecretora secundaria a Síndrome de Sjögren (SS) primario o secundario, Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH), o a trastornos autoinmunes no filiados (ANF).

**DISEÑO:** Estudio descriptivo, observacional y transversal realizado en la Sección de Segmento Anterior del Servicio de Oftalmología del HUCA.

**MÉTODO:** Cumplimentación de una adaptación del cuestionario "*Ocular Pain Assessment Survey*" por parte de los pacientes, consistentes en escalas de valor 0 a 10, o 0 a 100%, con un total de 24 ítems subdivididos en 5 categorías.

**RESULTADOS:** No se han encontrado diferencias para el dolor neuropático entre las patologías a estudio en el presente trabajo. Entre las variables incluidas en el cuestionario, sólo la exposición al aire acondicionado, viento, aire con baja humedad o químicos volátiles es capaz de explicar un aumento en el dolor medio de los pacientes en las 2 últimas semanas. Además, la limitación en unas u otras actividades con influencia en la calidad de vida está inversamente relacionada, es decir, a mayor afectación en unas actividades, menor en otras.

**CONCLUSIONES:** la EOS hiposecretora presenta dolor, habitualmente leve-moderado, y que es similar en las diversas patologías estudiadas. No existen diferencias en la frecuencia de dolor neuropático en las patologías estudiadas.

El factor que más se correlaciona con la intensidad del dolor es la exposición a factores agravantes, como viento, aire seco, equipos de aire acondicionado y químicos volátiles.

## **ABSTRACT**

**PURPOSE:** To determine if there is relationship between neuropathic ocular pain and aqueous-deficient Dry Eye Disease caused by primary or secondary Sjögren syndrome, Graft Versus Host Disease, or non-identified autoimmune diseases.

**DESIGN:** Descriptive, observational, and cross-sectional study carried out in the Cornea and Ocular Surface Department of the Ophthalmology Service of the HUCA.

**METHOD:** Patients were asked to fill in an adaptation of the "*Ocular Pain Assessment Survey*", which consists of various scales which were graded 0-10 or 0-100%. The survey considered a total of 24 items, divided into 5 major categories.

**RESULTS:** No difference was found in the prevalence of neuropathic pain in the studied diseases. Among all the variables studied, only the exposure to air-conditioned, wind, low-humidity air or volatile chemicals were able to explain an augmentation in the perceived pain during the last 2 weeks by the patients. Moreover, the limitation in the execution of certain ordinary activities had an inverse relationship, which means that the increment of discomfort experienced in certain activities implied less limitation in others.

**CONCLUSIONS:** patients with aqueous-deficient Dry Eye Disease present mild-moderate pain, which is similar among the concerned pathologies in this work. No difference was found in the prevalence of neuropathic pain in those pathologies.. The strongest observed relationship to mean pain experienced during the last 2 weeks in this work involved aggravating factors, such as exposure to air-conditioned, wind, low-humidity air or volatile chemicals.

## 1 INTRODUCCIÓN

La EOS es una enfermedad extraordinariamente común; en España, se constata una prevalencia del 11% en personas mayores de 40 años, con una leve diferencia en función del género: 11,9% en mujeres y 9% en hombres (1). Esta patología implica un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, debido al deterioro en la función visual y a las molestias continuas, que afectan significativamente a la realización de las actividades cotidianas.

La EOS puede aparecer de manera aislada, o asociada a otras patologías, de entre las cuales nos centraremos en el SS y la EICH, al ser éstas las más frecuentes en la práctica clínica.

### 1.1 Enfermedad de ojo seco

La EOS es una patología que, se define como “una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, se acompaña de síntomas oculares, y en cuya etiología intervienen la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y daño de la superficie ocular y alteraciones neurosensoriales” (2). Esta pérdida en la función visual se debe a que la luz atraviesa una superficie no óptima, debido a la irregularidad de la película lagrimal y de la superficie ocular.

**CLASIFICACIÓN:** la EOS se puede clasificar en función de si predomina el componente hiposecretor o el componente evaporativo, de manera que hablaremos de EOS hiposecretora o EOS evaporativa. A su vez, la EOS hiposecretora se subdivide en función de su asociación al SS. La EOS hiposecretora no asociada al SS suele ser menos grave, es más frecuente en pacientes mayores y progresa más lentamente (3). Dentro de esta

Comparación del dolor neuropático en pacientes con ojo seco hiposecretor secundario a síndrome de Sjögren o a Enfermedad Injerto contra Huésped

última, se incluyen múltiples causas, como la obstrucción de los conductos lagrimales o la hiposecreción refleja, por ejemplo.

La EOS evaporativa, por su parte, es más frecuente que la anterior, y puede deberse a trastornos de los párpados o de la superficie ocular (3). De nuevo, se subdivide en dos grandes grupos, en función de si el trastorno es intrínseco (limitado al ojo) o extrínseco (relacionado con enfermedades sistémicas). Dentro del subtipo intrínseco debemos citar la disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM), por ser la causa más frecuente de ojo seco evaporativo (4).

#### 1.1.1 Síndrome de Sjögren (SS)

El SS es una enfermedad autoinmunitaria crónica, que puede aparecer de manera aislada (SS primario) o asociado a otras enfermedades (SS secundario).

Afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad, observándose una razón por sexos de 9:1 (5). La prevalencia oscila entre un 0,5 y un 1%, si bien en algunos países del norte de Europa, EEUU o Turquía, puede llegar a un 2-3% (6).

El mecanismo fisiopatológico fundamental es la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y una hiperreactividad de los LB, pero también es posible encontrar macrófagos y células dendríticas (7).

La mayor parte de pacientes refieren sintomatología relacionada con la hipoactividad glandular lagrimal y salivar, aunque también se pueden afectar glándulas del tracto respiratorio, digestivo y genitourinario.

Las manifestaciones extraglandulares aparecen en un tercio de los pacientes, e incluyen astenia, febrícula, mialgias, artralgias y Fenómeno de Raynaud. Por último, el SS se asocia con algunos linfomas, siendo el tipo más común el de predominio B de la zona marginal, que suele asentar en ganglios periféricos.

Comparación del dolor neuropático en pacientes con ojo seco hiposecretor secundario a síndrome de Sjögren o a Enfermedad Injerto contra Huésped

Existen unos criterios internacionales diagnósticos, entre los que figuran la presencia de anticuerpos característicos en suero (Ro/SS-A o La/SS-B), histología de regiones concretas o clínica compatible (5,7).

El tratamiento es fundamentalmente sintomático, si bien en casos muy incapacitantes o refractarios se puede recurrir a terapia inmunosupresora o biológica.

### 1.1.2 EICH

Suele deberse a la transferencia de LT alógenos con el reservorio de células madre del donante, que reaccionan contra antígenos presentes en las células del hospedador (8).

Siguiendo un criterio temporal, podemos distinguir entre EICH aguda (primeros tres meses tras el trasplante) y crónica (entre tres meses y dos años tras el mismo).

La EICH crónica se manifiesta en un 20 a 50% de los receptores de TAPH. Es más frecuente en ancianos, en quienes han recibido células madre no compatibles, o en quienes padecieron episodios previos (8).

En la etiopatogenia intervienen los LT, que infiltran las áreas periductales y el epitelio ductal de las glándulas lagrimales (9). Estas células promueven un proceso de fibrosis en el intersticio glandular y un incremento en el número de fibroblastos. El daño ductal y la obstrucción de los canalículos sugieren una fase precoz del proceso, mientras que el daño acinar y la fibrosis suponen un estadio más avanzado (10).

La clínica de la EICH aguda se caracteriza por lesiones maculopapulosas eritematosas, anorexia o diarrea persistentes, y afectación hepática. La EICH crónica asocia erupción malar, síndrome seco, artritis, bronquiolitis obliterante, y degeneración y colestasis de conductos biliares.

Para llegar al diagnóstico suele ser necesaria la histología, fundamentalmente de piel o hígado, pues hay muchas enfermedades que simulan esta entidad.

Comparación del dolor neuropático en pacientes con ojo seco hiposecretor secundario a síndrome de Sjögren o a Enfermedad Injerto contra Huésped

En la actualidad el tratamiento consiste en glucocorticoides, ciclosporina, o anticuerpos monoclonales contra LT. En casi todos los pacientes la enfermedad se resuelve en pocas semanas o meses.

Una estrategia profiláctica es la administración de fármacos inmunodepresores tras el trasplante, como la combinación de metotrexato y ciclosporina/tacrólimus (11).

**DIAGNÓSTICO:** se recomienda una serie de evaluaciones y pruebas que deben realizarse siguiendo una secuencia determinada, que las ordena de menos a más invasiva. Dichas evaluaciones incluyen la anamnesis (servirá para orientar el diagnóstico, pero no lo confirma) (12), cuestionarios sintomatológicos como el OSDI y el DEQ-5 (deben ser cumplimentados por el paciente), determinación de la agudeza visual funcional (AVF) y la sensibilidad al contraste, determinación del tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT), tinción de la superficie ocular con verde lisamina o fluoresceína sódica, test de Schirmer, test de aclaramiento lagrimal y meibometría. Estas pruebas son aquellas que lograron un mayor porcentaje de acuerdo entre los expertos (13), si bien se pueden realizar otras como la observación de la superficie ocular mediante microscopía confocal.

**TRATAMIENTO:** los sustitutos lagrimales (lágrimas artificiales) constituyen el pilar fundamental del tratamiento de la EOS (14,15). Actualmente, disponemos de sustitutos de base acuosa y de base lipídica, si bien la elección de uno u otro no se puede estandarizar, por lo que habrá que escoger el mejor para cada caso particular. Sí es importante evitar, en la medida de lo posible, los sustitutos que contengan conservantes, como el cloruro de Benzalconio (BAK), pues la literatura sugiere un posible efecto perjudicial a largo plazo para la superficie ocular (15).

De acuerdo con la gravedad de la EOS, el tratamiento varía. En estadios precoces, se recurre a sustitutos lagrimales, modificar las condiciones ambientales, higiene palpebral y supresión de tratamientos sistémicos que puedan causar EOS. Se puede recurrir a antiinflamatorios o antibióticos tópicos cuando las medidas anteriores no son suficientes. En casos más graves, ya podemos emplear colirios de suero autólogo, lentes terapéuticas, antiinflamatorios sistémicos o cirugía (tarsorrafia, autotrasplante de glándula salival o trasplante de mucosa o membrana amniótica en caso de complicaciones corneales) (16).

## **1.2 Dolor neuropático**

El dolor se define como “una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con un daño establecido o potencial, o descrito en relación con dicho daño” (17).

Podemos diferenciar dolor nociceptivo (transitorio, resultado del daño tisular e inflamación) (18), y dolor neuropático, causado por disfunción del sistema somatosensorial, incluyendo las fibras periféricas y las neuronas centrales. Tiene una alta probabilidad de cronificarse (19).

El tratamiento general se basa en anticomiciales contra el ligando  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC, como gabapentina y pregabalina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, como duloxetina o venlafaxina), y antidepresivos tricíclicos (ATC, como amitriptilina) (20).

## 2 ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La literatura consultada sugiere una cierta relación fisiopatológica entre el desarrollo de la EOS y del dolor neuropático ocular (20). Tal es este hecho que la última definición de EOS, formulada en el DEWS II de 2017, ya incluye la inflamación y las alteraciones neurosensoriales en la etiopatogenia de esta enfermedad, que no aparecían en la definición previa del 2007. Así, algunos de los mecanismos que inducen la génesis del dolor neuropático son comunes a los de la EOS, de la misma manera que los mecanismos que conducen al desarrollo de una EOS pueden ocasionar una agresión neural y axonal que derive en la aparición del dolor neuropático (20,21).

En la EOS, los factores que favorecen la aparición de dolor nociceptivo o neuropático pueden ser similares; la diferencia es la respuesta y adaptación neuronal en cada caso, conduciendo a un cambio transitorio o persistente y definitivo en el fenotipo de estas neuronas (18). Por tanto, la presencia de un insulto a las terminaciones nerviosas corneales (alteraciones en el ambiente como cambios bruscos de humedad o temperatura (22) o la inflamación (18,23), ambas habituales en pacientes con EOS) induce unos cambios en las mismas, que se describen como “sensibilización periférica y central” (SP y SC, respectivamente). La sensibilización periférica es la primera en aparecer, y traduce una funcionalidad alterada de los nociceptores corneales por una disfunción en sus canales iónicos, con un umbral de activación disminuido y una excitabilidad aumentada. Es importante reseñar que este fenómeno es reversible si el fenómeno inflamatorio cede, de la misma forma que algunas moléculas como resolvinas y protectinas han mostrado un efecto protector frente a dicha inflamación (24).

La sensibilización central, por su parte, refleja la persistencia del ambiente inflamatorio corneal y de los cambios acaecidos en sus terminaciones nerviosas nociceptivas. Se

define como “la hipersensibilidad al dolor que puede aparecer en respuesta a un umbral de activación disminuido y a una amplificación de señal nerviosa anormal en el SNC” (18). El hallazgo principal es la aparición de dolor que no responde a ninguna patología periférica. El desarrollo de esta sensibilización central no está bien determinado, pero sí que se observa cierta relación con otras comorbilidades como depresión o ansiedad (25).

No obstante, puede haber otros trastornos que provoquen la aparición de los cambios citados sin agredir las terminaciones nerviosas corneales *per se*, como alteraciones en la modulación del dolor por parte de las vías descendentes, en el procesamiento de los estímulos aferentes algésicos en el tálamo posterolateral, amígdala o sustancia parabraquial (20). Por tanto, la SP y la SC pueden aparecer en ausencia de una EOS, y conducir, de manera independiente, a una alteración en la inervación corneal, que puede ocasionar una respuesta inadecuada del aparato lagrimal y provocar una EOS.

Sin embargo, estamos haciendo un resumen un tanto simplista e independiente de ambos trastornos, porque, en realidad, parece que ambos se desarrollan de manera conjunta en un número significativo de pacientes, si bien la literatura disponible hasta la fecha no lo deja claro. Por todo lo descrito, el fundamento de este trabajo es determinar la relación entre el dolor neuropático y dos patologías causantes de EOS que asocian un importante componente inflamatorio sistémico, como son el SS y la EICH.

### **3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1 Hipótesis del trabajo**

La EOS hiposecretora tiene relación con el dolor neuropático, una entidad que ocasiona con un impacto muy negativo en la calidad de vida. La presencia y gravedad del dolor es independiente de su causa.

#### **3.2 Objetivos**

##### **3.2.1 Objetivo general**

Determinar si existe relación entre el dolor neuropático en la EOS hiposecretora secundaria a SS primario y secundario, EICH, o a trastornos autoinmunes no filiados.

##### **3.2.2 Objetivos específicos**

- Establecer si el dolor neuropático es más frecuente en la EOS hiposecretora secundaria a SS o a EICH.
- Determinar si un tiempo de evolución más prolongado comporta una mayor intensidad de dolor.
- Observar la influencia del tratamiento de la EOS en relación con el dolor.
- Evaluar qué aspectos de la vida diaria se ven más afectados.
- Determinar si existe relación entre gravedad de ojo seco y dolor.
- Determinar si los factores agravantes ejercen alguna influencia sobre el dolor experimentado

## **4 PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO**

### **4.1 Diseño del estudio**

Estudio descriptivo, observacional y transversal realizado en la Sección de Segmento Anterior del Servicio de Oftalmología del HUCA.

Previamente al inicio del estudio, se solicitó autorización al Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias (Anexo I), que fue concedida.

### **4.2 Muestra**

La muestra incluyó a los pacientes que acudieron a las consultas de Córnea y Segmento Anterior de la doctora Baamonde, entre septiembre de 2020 y febrero de 2021.

Todos los pacientes fueron informados de las características del estudio mediante un Consentimiento Informado, que leyeron tras la comunicación verbal, y firmaron (Anexo II).

### **4.3 Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes con el diagnóstico de EOS de predominio hiposecretor, cuyo test de Schirmer (sin instilación de anestésicos previamente) arrojara un valor mínimo no superior a los 5 mm.

Se excluyeron aquellos pacientes en los que la sequedad de la superficie ocular se debiese a causas distintas de la hiposecreción, o aquellos en los que no se pudiese garantizar un componente hiposecretor predominante de manera clara.

Para considerar la presencia de dolor neuropático, los pacientes debían haber padecido sintomatología compatible durante 5 meses o más, y haber referido un alivio del dolor de un 50% o menos, habiendo estado tratados adecuadamente.

#### 4.4 Método

En primer lugar, se hacía al paciente una historia clínica completa, para preseleccionar a los candidatos ideales para el estudio. Una vez hecho esto, se practicaba un test de Schirmer, con el objetivo de determinar qué pacientes podían ser finalmente incluidos. Tras un Schirmer válido para el estudio, era preciso la cumplimentación de una adaptación del “*Ocular Pain Assessment Survey*” (OPAS), la mayoría de las ocasiones por los pacientes de manera individual, o en otras con ayuda de los investigadores por dificultad en la comprensión de algunos términos.

El OPAS (incluido en el anexo III), ideado por el *Massachusetts Eye and Ear Hospital*, es un cuestionario complejo, en el que se incluye iconografía para que el paciente cuantifique la localización y la intensidad de su dolor, además de otros 24 ítems principales divididos en 5 categorías, que son “Dolor”, “Calidad de Vida”, “Factores agravantes”, “Factores Asociados” y “Alivio de los Síntomas”. Como datos adicionales para tener en cuenta, se incluyeron otros ítems para reflejar el tiempo de evolución de la enfermedad, si existen otras patologías concomitantes, y si el paciente consume medicación para el dolor (en caso afirmativo, además debe especificar durante cuánto tiempo lleva haciéndolo, aproximadamente).

Tras completar este cuestionario, se administraba otro a los pacientes, el “Ocular Surface Disease Index” (OSDI), creado por Allergan (incluido en el anexo IV), trata de evaluar la intensidad de los síntomas de la EOS del paciente independientemente del dolor, y consta de 3 grupos de preguntas diferentes, con un total de 12 ítems.

Se considera patológico un valor superior a 13.

Además de los datos ya mencionados, se decidieron incluir otros como el uso de colirio de suero autólogo, pues el uso de los mismos indica una mayor severidad de la EOS. Se

decidió incluir otros, como el colirio de suero autólogo, pues su uso indica mayor severidad de la EOS.

#### **4.5 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó mediante el software de libre distribución R versión 4.0.5, con la ayuda del Área de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Oviedo.

Las variables cualitativas se definieron empleando frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas fueron definidas mediante medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación típica). Además, se presenta el tamaño muestral de los principales subgrupos.

Dado el gran número de subgrupos presentes en el estudio, hubo algunos que fueron eliminados del análisis final, dada su elevada correlación entre sí. Tal es el caso de los subgrupos “Dolor”, en el cual se seleccionó “Dolor máximo/medio 24 horas” y “Dolor máximo/medio 2 semanas”. Por tanto, se seleccionaron los subgrupos “Dolor máximo/medio 2 semanas”.

A continuación, para comparar los resultados de los subgrupos de las distintas patologías se contrastó si seguían o no una distribución normal, mediante el test de Shapiro-Wilk. Al observarse que no existía dicha normalidad, se emplearon test no paramétricos, que en nuestro caso fueron el de Kruskal-Wallis para comparar la intensidad del dolor con la patología de base, y el test de correlación de Spearman para el resto de estudios del trabajo.

En todos los casos se trabajó con un p-valor inferior a 0,05, que permitiera descartar la hipótesis nula de no diferencia entre los grupos estudiados.

## 5 RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 47 pacientes, de los cuales 6 fueron excluidos por no cumplir, en todos ellos, los dos requisitos necesarios para catalogarlos como “dolor neuropático”, que eran un alivio del 50% o más con tratamiento correcto de su enfermedad, y una duración mínima de 5 meses.

### 5.1 Estudio descriptivo

De los 41 pacientes considerados para el estudio final, 4 fueron varones, y el resto mujeres. La edad de los pacientes oscilaba entre los 17 y los 87 años. Si tenemos en cuenta las patologías, 11 correspondieron a SS primario (26,2%), 13 a SS secundario (30,9%), 7 a EICH (16,7%) y 10 a trastorno autoinmune no filiado (ANF, 23,8%, figura 1). Un total de 23 pacientes (56,1%) utilizan colirios de suero autólogo.

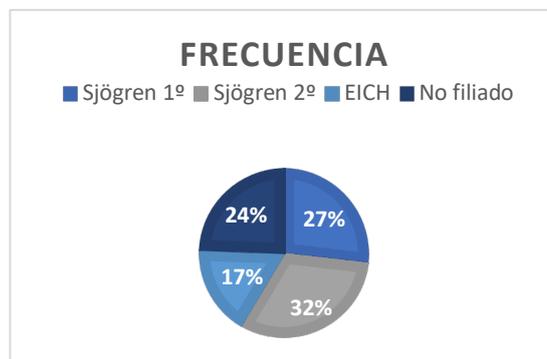


Figura 1: gráfica que representa la frecuencia relativa de las patologías principales del estudio

No existían diferencias significativas en cuanto a edad, sexo o tiempo de evolución de la enfermedad entre las distintas patologías estudiadas. En la tabla 1 se representa la media, mediana y desviación estándar del dolor referido por los pacientes en el día de la consulta y del dolor medio sufrido las últimas dos semanas.

Comparación del dolor neuropático en pacientes con ojo seco hiposecretor secundario a síndrome de Sjögren o a Enfermedad Injerto contra Huésped

Tabla 1: media, DE y mediana del dolor el día de la consulta y en las dos últimas semanas

	Dolor	DMed2S	
Sjögren 1º	3	3,1	$\bar{X}$
	3,44	2,26	$\sigma$
	2	4	$M_e$
Sjögren 2º	3,04	4	$\bar{X}$
	2,26	2,12	$\sigma$
	3	5	$M_e$
EICH	1,79	2,71	$\bar{X}$
	2,51	2,42	$\sigma$
	0	3	$M_e$
ANF	3,3	3,4	$\bar{X}$
	3,4	2,41	$\sigma$
	2,5	3,5	$M_e$

En la figura 2 se representan cómo se afectan las actividades incluidas en la escala “Calidad de vida”, por término medio, en cada patología.

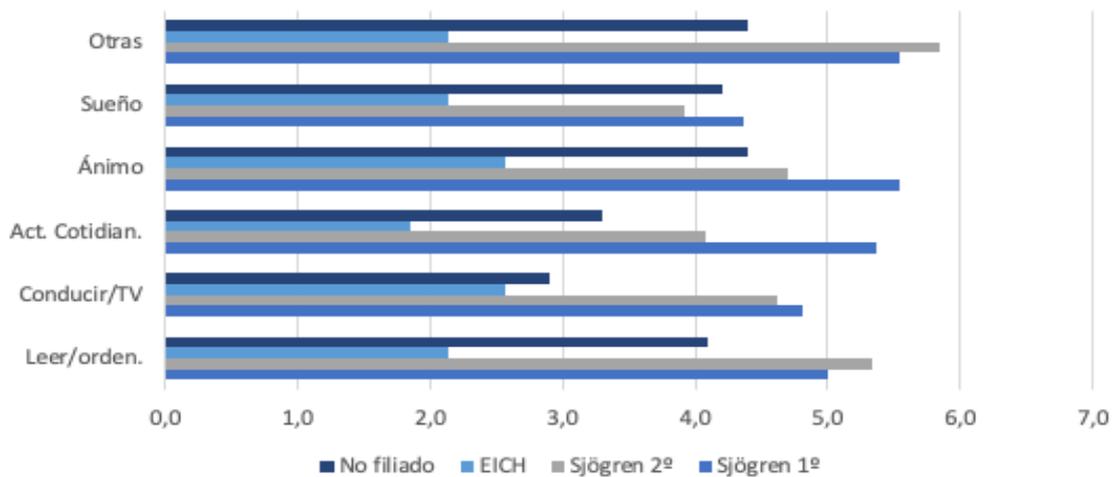


Figura 2: interferencia en diversas actividades provocada por la enfermedad.

En la figura 3, se aprecia cómo la exposición a los factores agravantes empeoró la sintomatología referida.

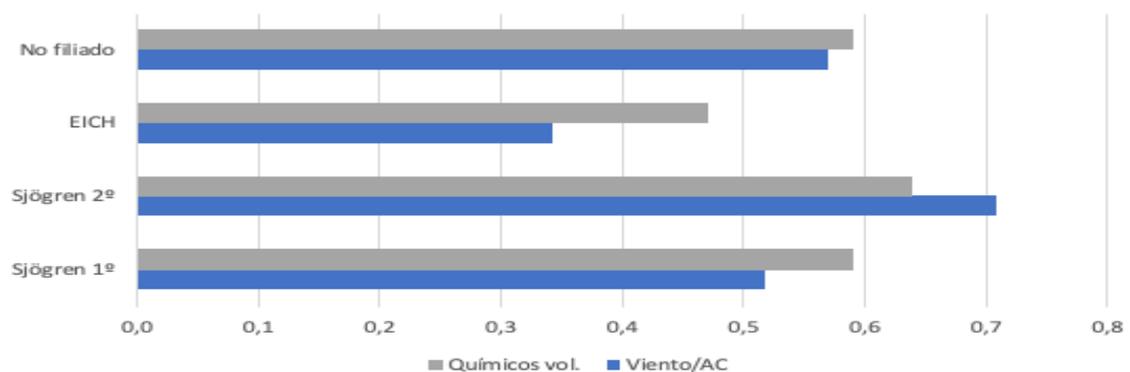


Figura 3: empeoramiento de los síntomas tras la exposición a los factores agravantes, sobre 1.

En la figura 4, observamos cómo las patologías estudiadas se relacionan con otros factores.

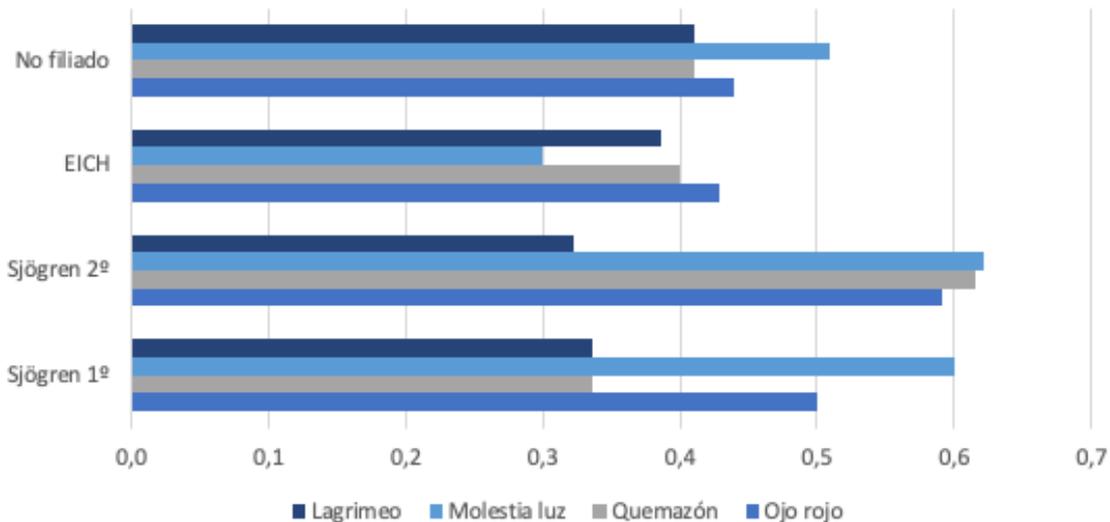


Figura 4: relación de las patologías estudiadas con otros factores

## 5.2 Estudio comparativo

En las tablas 2 y 3, como ya pudimos apreciar en el anterior apartado, el dolor referido por el paciente el día en el que se realiza el cuestionario y en las dos últimas semanas es ligeramente inferior en la EICH, pero sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 2: Relación del dolor con la patología principal

Patología	$\bar{X}$	$\sigma$
SS 1º	3	3.44
SS 2º	3.04	2.26
EICH	1.79	2.51
ANF	3.3	3.4
Kruskal-Wallis: 2.234. P-valor: 0.5253		

Tabla 3: Relación del dolor medio a 2 semanas con patología principal

Patología	$\bar{X}$	$\sigma$
SS 1º	3.1	2.26
SS 2º	4	2.12
EICH	2.71	2.42
ANF	3.4	2.41
Kruskal-Wallis: 1.3992. P-valor: 0.7057		

Como podemos apreciar en la tabla 4, existe una considerable correlación entre los dolores máximo y medio en las últimas 24 horas, mínimo a 24 horas y a 2 semanas, medio a 24 horas y 2 semanas, máximo y medio a 2 semanas, y máximo no ocular a 24 horas y 2 semanas.

Comparación del dolor neuropático en pacientes con ojo seco hiposecretor secundario a síndrome de Sjögren o a Enfermedad Injerto contra Huésped

Tabla 4: Correlación entre varias intensidades de dolor en tiempos de evolución distintos

	DMax24	DMin24	DMed24	DMax2S	DMin2S	DMed2S	DMNO24	DMNO2S	DNO
DMax24	1	0.312	0.838	0.774	0.305	0.706	0.266	0.272	- 0.021
DMin24	0.312	1	0.533	0.166	0.886	0.401	0.057	0.008	0.039
DMed24	<b>0.838</b>	0.533	1	0.685	0.467	0.789	0.369	0.281	0.096
DMax2S	0.774	0.166	0.685	1	0.203	<b>0.866</b>	0.405	0.290	0.126
DMin2S	0.305	<b>0.886</b>	0.467	0.203	1	0.461	-0.067	-0.045	0.038
DMed2S	0.706	0.401	<b>0.789</b>	0.866	0.461	1	0.349	0.288	0.218
DMNO24	0.266	0.057	0.369	0.405	-0.067	0.349	1	0.828	0.448
DMNO2S	0.272	0.008	0.281	0.290	-0.045	0.288	<b>0.828</b>	1	1
DNO	-0.021	0.039	0.096	0.126	0.038	0.218	0.448	0.486	0.454

En lo referente a los distintos aspectos estudiados en la “Calidad de Vida”, no se apreciaron diferencias entre las distintas patologías de base investigadas.

En la tabla 5, vemos la correlación que existe entre la afectación de las actividades incluidas en la escala “Calidad de Vida”. Un índice de correlación más alto implica que la limitación en una actividad comporta una limitación semejante en la otra actividad comparada.

Tabla 5: Correlación entre la afectación de diversas actividades de la vida cotidiana entre sí

	Leer/ordenador	TV/conducir	A. cotidianas	Ánimo	Sueño	Aficiones
Leer/ordenador	1	<b>0.723</b>	0.5	0.392	0.224	0.494
TV/conducir	<b>0.723</b>	1	<b>0.672</b>	0.377	0.281	0.566
A. cotidianas	0.5	<b>0.672</b>	1	0.478	0.421	0.614
Ánimo	0.392	0.377	0.478	1	<b>0.711</b>	0.583
Sueño	0.224	0.281	0.421	<b>0.711</b>	1	0.509
Aficiones	0.494	0.566	0.614	0.583	0.509	1

En la tabla 6, se ha hecho una estimación de la influencia que tienen ciertas variables entre sí, de manera contrapuesta. El “componente 1” alude a la calidad de vida general, sin tener en cuenta otros factores del estudio. El “componente 2” contrapone leer/usar el ordenador y ver la TV/conducir con el sueño y el estado de ánimo. El “componente 3” contrapone leer con el desempeño de otras actividades cotidianas y otras aficiones. Como se puede observar, la suma de los coeficientes de estos tres componentes permite

Comparación del dolor neuropático en pacientes con ojo seco hiposecretor secundario a síndrome de Sjögren o a Enfermedad Injerto contra Huésped

explicar hasta el 85,6% de la variabilidad encontrada en la intensidad del dolor experimentado.

Tabla 6: Importancia relativa de variables

	Componente 1	Componente 2	Componente 3
<b>Variabilidad</b>	0.585	0.189	0.082
<b>Variabilidad acumulada</b>	0.585	0.774	0.856

En la Tabla 7 se observa la correlación que existe entre las distintas variables estudiadas entre sí. Al hacer el estudio de correlación múltiple entre estas variables (se hace el análisis anterior para ver cuáles son las que más influyen, con el objetivo de simplificar el análisis final), se obtiene un índice de correlación múltiple de 0.33 para el Factor Agravante 1 (exposición al viento, aire acondicionado o aire con baja humedad) y para el Factor Agravante 2 (exposición a químicos volátiles). Esto significa que ambos parámetros son capaces de explicar el 33% de la variabilidad del dolor medio en las últimas 2 semanas, con un P-Valor de 8,261e-05. No se obtienen índices estadísticamente significativos con ninguna otra variable.

Tabla 7: Análisis de correlación entre variables de distintas categorías de manera conjunta

	Dolor hoy	DMed24	DMed2S	Agr.1	Agr.2	T.Ev	OSDI	CDV	F.Asc
<b>Dolor hoy</b>	1	0.76	0.58	0.53	0.31	0.07	0.3	0.28	0.39
<b>DMed24</b>	0.76	1	0.79	0.45	0.39	0.04	0.29	0.38	0.35
<b>DMed2S</b>	0.58	0.79	1	0.58	0.53	0.14	0.36	0.46	0.47
<b>Agr.1</b>	0.53	0.45	0.58	1	0.78	0.12	0.49	0.46	0.75
<b>Agr.2</b>	0.31	0.39	0.53	0.78	1	0.17	0.56	0.39	0.69
<b>T.Ev</b>	0.07	0.04	0.14	0.12	0.17	1	0.26	0.14	0.17
<b>OSDI</b>	0.3	0.29	0.36	0.49	0.56	0.26	1	0.24	0.56
<b>CDV</b>	0.28	0.38	0.46	0.46	0.39	0.14	0.24	1	0.4
<b>F.Asc</b>	0.39	0.35	0.47	0.75	0.69	0.17	0.56	0.4	1

## 6 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La Medicina surge ante la necesidad de estudiar y tratar aquellas afecciones de las que aqueja el ser humano. Por tanto, la Medicina ha de ir ligada a una constante búsqueda de aquellos factores o fenómenos que limitan la calidad de vida de los pacientes, con el objetivo de definirlos, comprenderlos y, en la medida de lo posible, tratarlos. Es por este motivo por el que surge la idea de realizar el presente trabajo, pues la patología sobre la que versa, la EOS, es una entidad que, a pesar de su aparente levedad, comporta una importante restricción en las actividades que los pacientes pueden realizar, además de una sintomatología más o menos avanzada.

Ya hemos visto que la EOS es una patología en la que intervienen diversos procesos fisiopatológicos (2), de elevada importancia por varios aspectos, como su elevada frecuencia entre la población (1), y por la severidad que puede llegar a comportar para los pacientes, a la hora de desarrollar sus actividades habituales (26). Todos estos parámetros quedan recogidos en el cuestionario OSDI, una herramienta válida para medir la severidad de la EOS (27). Sin embargo, dada la escasa correlación en los estudios entre la sintomatología presentada por los pacientes con EOS y los hallazgos en la exploración física (28,29), nos planteamos la duda de si existiría una variable adicional que no se estuviera teniendo en cuenta, como es el dolor neuropático, dado que en su génesis parecen influir factores comunes a los que aparecen en la EOS, entre los cuales destaca un proceso de inflamación mantenida en el tiempo (18). Este proceso inflamatorio, no obstante, es más acusado en el caso de algunas entidades causantes de EOS, como son el SS primario y secundario, o la EICH. Por cuestiones relacionadas con el volumen de pacientes a incluir en el estudio, se decidió incluir una cuarta categoría, en la que no se pudo hacer un diagnóstico definitivo de SS, pero que, por las características

clínicas de los pacientes, su tiempo de evolución y su sintomatología asociada, el proceso etiopatogénico de base en los mismos no difería de el de las otras patologías anteriormente mencionadas, es decir, un trastorno autoinmunitario de evolución prolongada en el tiempo. Puede resultar llamativa la gran predominancia del sexo femenino en el estudio, pero no debemos olvidar que las patologías consideradas en el mismo son mucho más prevalentes en mujeres.

Por este motivo, aparece la idea de tratar de objetivar la presencia o no de dolor neuropático mediante la distribución a los pacientes de un test (el OPAS) ideado por el *Massachusetts Eye and Ear Hospital*, una institución de reconocido prestigio en el tratamiento e investigación de todas aquellas patologías oftalmológicas y del área ORL. El OPAS ha demostrado ser un cuestionario válido a la hora de valorar la cualidad y la intensidad del dolor ocular, así como de la afectación de la calidad de vida (30,31).

El principal problema al que tuvimos que enfrentarnos fue el de cómo determinar qué pacientes podían ser diagnosticados de dolor neuropático, para lo que decidimos emplear dos criterios fundamentales, que fueron una duración prolongada de la sintomatología (al menos 5 meses), así como de una mejoría limitada de la misma, una vez asegurado el tratamiento correcto de la enfermedad (un 50% o menos), siguiendo las sugerencias generales establecidas en la literatura (32).

Con todo, la consideración de las actividades más limitadas para los pacientes o la influencia psicológica de la enfermedad (valorada mediante el tiempo que el paciente ha pasado pensando sobre dicha enfermedad), pudiendo ser consideradas como impacto en la calidad de vida, junto con la determinación de la presencia de dolor neuropático, no aportaría información suficiente acerca del grado de severidad de la enfermedad, pues estaríamos obviando otros detalles importantes. Estos detalles

incluyen aspectos como factores agravantes independientemente del tratamiento, factores asociados, tiempo de evolución de la enfermedad, consumo de fármacos para alivio del dolor (de nuevo, de manera adyuvante al tratamiento específico de la EOS), puntuación obtenida en el cuestionario OSDI o resultado observado en el test de Schirmer. Pasaremos ahora a revisar cada uno de estos parámetros, y el resto de los mismos contenidos en el cuestionario de manera relativamente independiente.

En primer lugar, no se han observado diferencias en el dolor neuropático en ninguna de las patologías de base, lo que podría deberse a un número de pacientes insuficiente, en cuyo caso estaríamos cometiendo un error de tipo II por falta de potencia estadística.

Teniendo en cuenta este hecho, pasamos a valorar si la intensidad y frecuencia del dolor era más alta en algún grupo de patologías que en otro. El resultado es que la citada intensidad media del dolor en las últimas 24 horas y en las últimas 2 semanas es discretamente inferior en los pacientes con EICH, pero de nuevo los resultados no son estadísticamente significativos ( $p=0,53$  y  $0,7$ ). Podría ser objeto de un futuro estudio adentrarse en esta posibilidad, con estudios con un mayor tamaño muestral. Sí que se observó una fuerte asociación entre el dolor máximo y medio a 24 horas ( $r=0,84$ ), entre el dolor máximo y medio a 2 semanas ( $0,87$ ), entre el dolor mínimo en 24 horas y 2 semanas ( $0,89$ ) y entre el dolor no ocular máximo a 24 horas y 2 semanas ( $0,83$ ).

Igualmente, se observa una correlación importante entre los factores asociados: el ojo rojo se relaciona especialmente con la quemazón (según un índice  $r=0,74$ ), con la luz ( $r=0,63$ ), del mismo modo que la quemazón se relaciona con el lagrimeo ( $r=0,6$ ) y con la luz ( $r=0,61$ ). Este hecho podría poner de relieve que estas expresiones clínicas son el resultado de un proceso común, y que, por lo tanto, no hay ninguno que esté más relacionado con una intensidad superior del dolor, o con otra sintomatología manifiesta.

Se observaron resultados interesantes en la limitación de ciertas actividades asociadas, englobadas dentro de la escala "Calidad de Vida". El 85,6% de la variabilidad en este grupo se explica por tres componentes, que son el promedio general, la contraposición de leer y ver la TV con el descanso nocturno y el ánimo, y la contraposición de leer con la realización de actividades cotidianas y aficiones. El significado de esto podría ser que aquellos pacientes con un promedio más bajo tienen una afectación global más acusada, y que las actividades de leer y ver la TV se relacionan a la inversa con el resto de actividades contempladas en este bloque; es decir, que a mayor número de horas invertidas en ver la TV y en leer, existe una mayor afectación del resto de actividades, independientemente del dolor y resto de sintomatología que asocien los pacientes.

También se encontró una asociación moderada (0,78) entre ambos factores agravantes, lo que implica que el empeoramiento de la sintomatología ante uno de ellos, será extrapolable al que experimente el paciente al exponerse al otro.

A la hora de hacer un análisis más global de las variables contenidas en el cuestionario, encontramos unos resultados muy interesantes.

Por un lado, se aprecia que las variables que más se relacionan con la intensidad del dolor son aquellas contenidas dentro de la escala de "Factores agravantes", especialmente la exposición al viento, aire con baja humedad o aire acondicionado, con un índice  $r$  en torno a 0,6, que, no obstante, tampoco es una relación especialmente fuerte. La afectación en las variables dentro de la escala "Calidad de Vida" no se ve especialmente relacionada con ninguna de las otras variables contempladas en el estudio, siendo la asociación más fuerte con la intensidad media del dolor a 2 semanas y con la exposición al viento, aire con baja humedad o aire acondicionado, en ambos casos con un índice  $r=0,46$ . Tampoco se aprecia una relación importante entre el tiempo

de enfermedad y el resto de variables estudiadas, siendo la asociación más fuerte con la puntuación obtenida en el OSDI, pero con un índice  $r=0,26$ .

El OSDI, por su parte, sí que presenta relación con los factores agravantes y con los factores asociados, pero no de manera especialmente fuerte, con un índice  $r$  en torno a 0,5.

En lo referente al alivio del dolor, tanto ocular como no ocular, no podemos determinar que exista una relación significativa con ningún otro parámetro incluido en el estudio.

Si estudiamos todas las variables previamente desgranadas de manera individual de forma conjunta, curiosamente observamos que el aumento en la intensidad y la frecuencia del dolor solamente se relaciona con la exposición a los factores agravantes, apreciando una mayor intensidad y frecuencia del dolor en aquellos pacientes que refieren un agravamiento más acusado de la sintomatología de su enfermedad al exponerse a los factores ya mencionados en otros epígrafes del presente trabajo, especialmente, con la exposición a un viento intenso, aire con poca humedad o aire acondicionado en el interior de un recinto cerrado. Este parámetro llega a explicar el 33% de la variabilidad observada en el dolor medio a dos semanas, que consideramos que es el parámetro de mayor interés para el paciente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas. Por tanto, sería interesante ahondar en este aspecto, abriendo la posibilidad a realizar otros estudios en el futuro, relacionando específicamente estas variables y profundizando en los factores agravantes considerados en este estudio.

En resumen, no hemos encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre dolor neuropático y las enfermedades incluidas en el estudio, ni correlación entre intensidad y frecuencia del dolor con otra sintomatología, empeoramiento en la calidad

de vida, tiempo de evolución de la enfermedad, o peor resultado en el test de Schirmer o en el test de OSDI. Las únicas relaciones significativas se obtuvieron al contraponer la afectación de los distintos aspectos de la calidad de vida, y entre la frecuencia e intensidad del dolor y los factores agravantes.

Durante la realización de este estudio, nos hemos encontrado con algunas complicaciones importantes, entre las cuales destaca, sin duda alguna, la actividad reducida en las Consultas Externas del HUCA debido a la situación sociosanitaria global, secundaria a la pandemia por el SARS-CoV-2. Por este motivo, el número de pacientes incluidos en el estudio es algo menor del deseable.

Otro aspecto que considerar es la cierta dificultad a la hora de responder a algunos ítems de la encuesta, como el “Porcentaje del tiempo”, pues puede ser difícil distinguir entre un 30% o un 40%, por ejemplo. Además, al ser un cuestionario relativamente largo, se corre el riesgo de que en algunos casos los pacientes tiendan a repetir la misma respuesta, o a mostrar predilección por alguna de ellas.

Por otra parte, y en relación con la relativamente larga duración del cuestionario, algunos pacientes solicitaban rellenarlo en casa y traerlo de nuevo a Consultas debidamente cumplimentado, pero no eran pocos los casos en los que se les olvidaba traerlo de nuevo.

## **7 CONCLUSIONES**

1. La EOS hiposecretora presenta dolor, habitualmente leve-moderado, y que es similar en las diversas patologías estudiadas.
2. No existen diferencias en la frecuencia de dolor neuropático en las patologías estudiadas.
3. El tiempo de evolución de la enfermedad no se relaciona con el dolor ni con la sintomatología referida por los pacientes.
4. El tratamiento instaurado no parece tener relación con el dolor ni con la sintomatología referida.
5. En general, todas las actividades incluidas en la escala "Calidad de Vida" se afectaron de manera similar, sin destacar unos sobre otros de manera significativa.
6. Una mayor gravedad de la EOS no se relaciona con una mayor intensidad en el dolor referido por los pacientes.
7. La exposición a factores agravantes, como viento, aire seco, equipos de aire acondicionado y químicos volátiles aumentan significativamente la intensidad del dolor.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol.* febrero de 2009;16(1):15-21.
2. TFOS DEWS II REPORT [Internet]. [citado 20 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.tfosdewsreport.org/report-informe\\_de\\_definicion\\_y\\_clasificacion\\_de\\_tfos\\_dews\\_ii/48\\_36/es/](https://www.tfosdewsreport.org/report-informe_de_definicion_y_clasificacion_de_tfos_dews_ii/48_36/es/)
3. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* julio de 2017;15(3):438-510.
4. Geerling G, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Boboridis KG, Benítez-Del-Castillo JM, et al. Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction: Proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf.* abril de 2017;15(2):179-92.
5. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Síndrome de Sjögren. En: *Principios de medicina interna.* Mexico D.F.: McGraw-Hill Educación; 2016. p. 2166-7.
6. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 1 de marzo de 2010;9(5):A305-10.
7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* junio de 2002;61(6):554-8.
8. Appelbaum FR. Trasplante de células hematopoyéticas. En: *Principios de medicina interna.* Mexico D.F.: McGraw-Hill Educación; 2016.
9. Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, Mashima Y, Nakamura Y, Ishida S, et al. A Significant Role of Stromal Fibroblasts in Rapidly Progressive Dry Eye in Patients with Chronic GVHD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 de enero de 2001;42(1):111-9.
10. Sale GE, Shulman HM, Schubert MM, Sullivan KM, Kopecky KJ, Hackman RC, et al. Oral and ophthalmic pathology of graft versus host disease in man: predictive value of the lip biopsy. *Hum Pathol.* noviembre de 1981;12(11):1022-30.
11. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplantation.* febrero de 2014;49(2):168-73.
12. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int.* 30 de enero de 2015;112(5):71-81; quiz 82.
13. Merayo-Llodes J, Benítez-Del-Castillo JM, Montero Iruzubieta J, Galarreta Mira D, Alejandre Alba N. Guías españolas para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco. Documento de consenso.
14. Heergard S, Loumann KL, van Setten G. Nordic Guidelines 2016 for Dry Eye Disease. :26.
15. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The Ocular Surface.* 1 de julio de 2017;15(3):575-628.
16. Bowling B. Capítulo 4: Ojo seco. En: *Kanski Oftalmología clínica: Un enfoque sistemático* [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20150058233>
17. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised

International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN*. septiembre de 2020;161(9):1976-82.

18. Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, Alon E, Coluzzi F, Dahan A, et al. The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Curr Med Res Opin*. septiembre de 2013;29(9):1127-35.
19. Geber C, Baumgärtner U, Schwab R, Müller H, Stoeter P, Dieterich M, et al. Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *Am J Med*. octubre de 2009;122(10 Suppl):S3-12.
20. Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye. *Eye (Lond)*. marzo de 2015;29(3):301-12.
21. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*. 16 de febrero de 2017;3(1):1-19.
22. Ousler GW, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the Study of Ocular Surface Disease. *The Ocular Surface*. 1 de julio de 2005;3(3):143-54.
23. Shim J, Park C, Lee HS, Park MS, Lim HT, Chauhan S, et al. Change in Prostaglandin Expression Levels and Synthesizing Activities in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. noviembre de 2012;119(11):2211-9.
24. Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and Protectins in Inflammation-Resolution. *Chem Rev*. 12 de octubre de 2011;111(10):5922-43.
25. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. Self-reported pain severity, quality of life, disability, anxiety and depression in patients classified with 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central sensitisation' pain. The discriminant validity of mechanisms-based classifications of low back ( $\pm$ leg) pain. *Manual Therapy*. 1 de abril de 2012;17(2):119-25.
26. Shigeyasu C, Yamada M, Kawashima M, Suwaki K, Uchino M, Hiratsuka Y, et al. Quality of life measures and health utility values among dry eye subgroups. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 31 de agosto de 2018 [citado 20 de mayo de 2021];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119313/>
27. Schiffman RM. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 1 de mayo de 2000;118(5):615.
28. Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The Ocular Surface*. 1 de abril de 2007;5(2):163-78.
29. 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 Ophthalmologica*. 2014;92(2):161-6.
30. 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*. 1 de julio de 2016;123(7):1458-68.
31. Kim J, Yoon HJ, You IC, Ko BY, Yoon KC. Clinical characteristics of dry eye with ocular neuropathic pain features: comparison according to the types of sensitization based on the Ocular Pain Assessment Survey. *BMC Ophthalmology*. 18 de noviembre de 2020;20(1):455.
32. Galor A, Moein H-R, Lee C, Rodriguez A, Felix ER, Sarantopoulos KD, et al. Review. Neuropathic Pain and Dry Eye. *Ocul Surf*. enero de 2018;16(1):31-44.

## 9 ANEXOS

### ANEXO I. Autorización del Comité de Ética de Investigación.

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias
CONSEJERÍA DE SALUD	Hospital Universitario Central de Asturias
Dirección General de Calidad, Transformación y Gestión del Conocimiento	N-1, S3, 19 Avda. de Roma, s/n 33011 Oviedo Tfno: 9851079 27 (ext. 37027/38028). ceim.asturias@asturias.org

Oviedo, 16 de julio de 2020

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación (Trabajo Fin de Grado) T.F.G. Código del CEImPA nº 2020.337, titulado "*Comparación del dolor neuropático en pacientes con ojo seco hiposecretor secundario a síndrome de Sjögren o a Enfermedad Injerto contra Huesped*". Investigador Principal, D.DIEGO FERNANDEZ ACOSTA, Hospital Universitario Central de Asturias.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

ANEXO II. Consentimiento informado firmado por los participantes en el estudio.

Facultad de Medicina – Hospital Universitario Central de Asturias

CONSENTIMIENTO INFORMADO

*Comparación del dolor neuropático en pacientes con Enfermedad de ojo seco hiposecretora secundaria a Síndrome de Sjögren o Enfermedad Injerto contra Huesped.*

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Nº de historia : \_\_\_\_\_

Nombre del profesional / alumno que informa: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

*La Enfermedad de Ojo seco es una patología que se caracteriza por un déficit en la secreción lagrimal, que puede ocasionar numerosas molestias, disminución de visión e incluso dolor. Las características de éste último no están bien definidas y resulta interesante conocerlo para poder realizar un abordaje terapéutico adecuado y mejorar la calidad de vida de los pacientes.*

En qué consiste este estudio

*El estudio pretende conocer la frecuencia, intensidad y características del dolor neuropático en pacientes que presentan Enfermedad de ojo seco secundaria a Síndrome de Sjögren o a Enfermedad injerto contra huesped*

Riesgos típicos

*Participar en el estudio no conlleva ningún riesgo añadido puesto que solo consistirá en contestar una encuesta, y no modifica en nada el seguimiento que se realice de su enfermedad.*

Alternativas posibles

*Si no desea participar en este estudio debe saber que esto no va a condicionar de ningún modo el tratamiento de su enfermedad, que seguirá realizándose de la forma que requiera su patología, según los criterios de su oftalmólogo.*

*Declaro que he sido informado de las características del Estudio y de la colaboración que se me solicita.*

*Estoy satisfecho con la información recibida, he podido formular toda clase de preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.*

*En consecuencia doy mi consentimiento para realizar el tratamiento propuesto.*

*Firma del paciente*

*Firma del alumno / médico*

*Representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc.)*

*Nombre del representante legal:* \_\_\_\_\_

*D.N.I.:* \_\_\_\_\_

*Firma del representante legal*

### **REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

*Con fecha ..... revoco el consentimiento prestado para la realización del procedimiento.*

***Firma del paciente***

***Firma del alumno / médico***

*Nombre del representante legal*

*Firma del representante legal*

*DNI*

*“Información básica sobre protección de datos: En cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y del REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE, se les informa que firmando este documento **aceptan el tratamiento de datos de carácter personal por parte del hospital HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, con CIF Q-8350064-E, como responsable del fichero y sus datos.** Si lo desea puede ejercitar su derecho a presentar una reclamación ante una unidad de control, así como ejercer los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, portabilidad y limitación del tratamiento previstos en el reglamento. Para ejercer estos derechos, puede dirigirse **al Delegado de Protección de datos:** [\(30,31\)](#)”*

ANEXO III. Cuestionario empleado en el estudio basado en el OPAS.

Por favor, rellene este cuestionario solamente si tiene dolor ocular o facial, o si ha rellenado este cuestionario anteriormente	<i>Identificación del paciente</i>
--	------------------------------------

1. Por favor, valore la intensidad de su dolor HOY (0=no dolor; 10=peor dolor de su vida)

2. En el diagrama de debajo, por favor señale la zona en la que siente el dolor

3. ¿Ha sentido dolor de evolución prolongada en alguna otra zona de su cuerpo?  
Si la respuesta es Sí, por favor indique dónde:

4. Por favor, responda las siguientes cuestiones, teniendo en cuenta que SIEMPRE ha de considerar el ojo en el que sienta MAS dolor:

DOLOR	VALOR (0 A 10)
Dolor MÁXIMO en las ÚLTIMAS 24 HORAS	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dolor MÍNIMO en las ÚLTIMAS 24 HORAS	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nivel PROMEDIO de dolor en las ÚLTIMAS 24 HORAS	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dolor MÁXIMO en las últimas 2 SEMANAS	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dolor MÍNIMO en las últimas 2 SEMANAS	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dolor PROMEDIO en las últimas 2 SEMANAS	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dolor MÁXIMO NO OCULAR en las ÚLTIMAS 24 HORAS	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dolor MÁXIMO NO OCULAR en las últimas 2 SEMANAS	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

DOLOR	PORCENTAJE DEL TIEMPO (0-100%)
Cuánto he pensado en el dolor NO OCULAR	0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
<b>CALIDAD DE VIDA</b>	Indique cuánto ha interferido el dolor (0-10)
Leer y/o usar el ordenador	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Conducir y/o ver la TV	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Actividades de la vida cotidiana	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Estado de ánimo	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hábitos de sueño	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Disfrutar con actividades que le gusten	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
<b>CALIDAD DE VIDA</b>	<b>PORCENTAJE DEL TIEMPO (0-100%)</b>
Cuánto he pensado en el dolor OCULAR	0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
<b>FACTORES AGRAVANTES</b>	<b>CUÁNTO AUMENTA EL DOLOR (0-100%)</b>
Al exponerse al viento, AC, aire seco	0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
Al exponerse a químicos volátiles	0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
<b>FACTORES ASOCIADOS</b>	<b>PORCENTAJE DEL TIEMPO (0-100%)</b>
El dolor se acompaña de ojo rojo	0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
El dolor se acompaña de quemazón	0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
El dolor se acompaña de molestia a la luz	0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
El dolor se acompaña de lagrimeo	0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
<b>ALIVIO DE LOS SÍNTOMAS</b>	<b>PORCENTAJE DE ALIVIO (0-100%)</b>
Dolor OCULAR desde la última visita	0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
Dolor NO OCULAR desde la última visita	0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

5. Aproximadamente, indique durante cuánto tiempo lleva con su enfermedad:  
Especifique si padece alguna otra enfermedad de interés:

6. ¿Toma algún medicamento para el dolor?  
En caso afirmativo, ¿de cuál se trata?  
¿Durante cuánto tiempo lleva haciéndolo?

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Comparación del dolor neuropático en pacientes con ojo seco hiposecretor secundario a síndrome de Sjögren o a Enfermedad Injerto contra Huésped

ANEXO IV. Cuestionario OSDI administrado de manera adicional a los participantes en el estudio.

### ÍNDICE DE ENFERMEDAD DE LA SUPERFICIE OCULAR (OSDI)

El test OSDI es una prueba sencilla para establecer la gravedad del ojo seco según su sintomatología.

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

**Durante la última semana, ¿ha experimentado alguno de estos síntomas?**

	Siempre	Casi siempre	50% del tiempo	Raramente	Nunca
Sensibilidad a la luz	4	3	2	1	0
Sensación de arenilla en los ojos	4	3	2	1	0
Dolor o molestias oculares	4	3	2	1	0
Visión borrosa	4	3	2	1	0
Mala visión	4	3	2	1	0
<b>SUBTOTAL A</b>					

**Durante la última semana, ¿ha tenido problemas oculares que le han limitado para realizar las siguientes actividades?**

	Siempre	Casi siempre	50% del tiempo	Raramente	Nunca
Leer	4	3	2	1	0
Conducir de noche	4	3	2	1	0
Trabajar delante del ordenador	4	3	2	1	0
Ver la televisión	4	3	2	1	0
<b>SUBTOTAL B</b>					

**Durante la última semana, ¿ha notado alguna molestia en las siguientes circunstancias?**

	Siempre	Casi siempre	50% del tiempo	Raramente	Nunca
Viento	4	3	2	1	0
Ambientes secos	4	3	2	1	0
Ambientes con aire acondicionado	4	3	2	1	0
<b>SUBTOTAL C</b>					

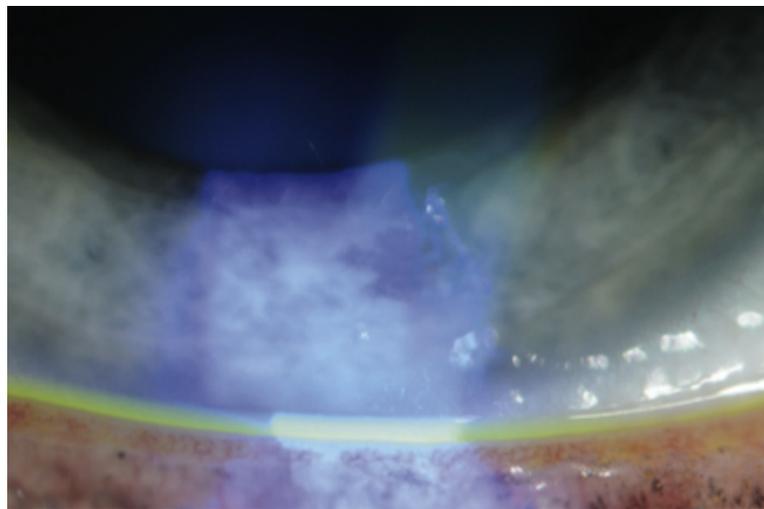
TOTAL	$\frac{(A + B + C) \times 25}{\text{N.º Preguntas contestadas}}$	
-------	--	--

Comparación del dolor neuropático en pacientes con ojo seco hiposecretor secundario a síndrome de Sjögren o a Enfermedad Injerto contra Huésped

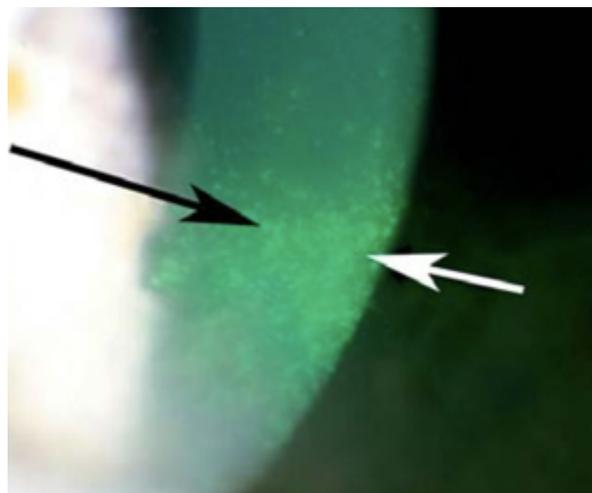
#### ANEXO V: Imágenes



*Figura 5: Test de Schirmer*



*Figura 6: menisco lagrimal adelgazado en un paciente con ojo seco*



*Figura 7: Tinción con fluoresceína en la que se aprecian múltiples puntos de desecación en la superficie ocular*