

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y
SALUD PÚBLICA (B12.56.1)**

**INFLUENCIA DEL PATRÓN DE DIETA
MEDITERRÁNEO SOBRE LA SUPERFICIE OCULAR**



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

**TESIS DOCTORAL
IGNACIO MOLINA LEYVA
GRANADA 2020**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ignacio Molina Leyva
ISBN: 978-84-1306-692-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/64593>

ÍNDICE

APORTACIONES CIENTÍFICAS	1
RESUMEN	3
ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	7
EL ÓRGANO VISUAL: ANATOMÍA	9
a) <i>Esclera</i>	9
b) <i>Conjuntiva</i>	9
c) <i>Córnea</i>	10
d) <i>Párpados – Glándulas de Meibomio</i>	11
SÍNDROME DE OJO SECO.	15
a) <i>Película lagrimal (concepto clásico)</i>	15
b) <i>Película lagrimal (concepto actual)</i>	17
c) <i>Epidemiología</i>	19
d) <i>Fisiopatología</i>	20
e) <i>Diagnóstico</i>	21
f) <i>Tratamiento</i>	26
LA DIETA MEDITERRÁNEA	28
a) <i>Historia de la dieta mediterránea</i>	29
b) <i>Características de la dieta mediterránea</i>	29
c) <i>Beneficios de la dieta mediterránea</i>	31
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	34
OBJETIVOS.....	38
PACIENTES Y MÉTODOS.....	42
OBJETIVO GENERAL 1: REVISIÓN SISTEMÁTICA – META-ANÁLISIS.....	44
a) <i>Búsqueda de información</i>	44
b) <i>Criterios de selección</i>	44
c) <i>PICO</i>	45
d) <i>Extracción de datos</i>	45
e) <i>Evaluación de la calidad de los estudios</i>	45
f) <i>Análisis estadístico</i>	46
OBJETIVO GENERAL 2: ENSAYO CLÍNICO – PREDIMED-PLUS.....	47
a) <i>Breve descripción del estudio PREDIMED-PLUS</i>	47

<i>b) Evaluación del efecto de la dieta mediterránea sobre el ojo seco.</i>	50
RESULTADOS	62
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	64
<i>a) Resultados de la búsqueda.</i>	64
<i>b) Causas de ojo seco.</i>	68
<i>c) Composición de los suplementos.</i>	68
<i>d) Características sociodemográficas.</i>	70
<i>e) Seguimiento.</i>	70
<i>f) Abandonos y efectos adversos.</i>	70
<i>g) Uso de terapias suplementarias.</i>	70
<i>h) Mejoría cualitativa.</i>	70
<i>i) Mejoría cuantitativa.</i>	71
<i>j) Evaluación de calidad.</i>	72
<i>k) Diagrama de efectos (Forest-plot).</i>	74
EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN EL OJO SECO.	75
<i>a) Descripción de la población de estudio.</i>	75
<i>b) Características basales.</i>	75
<i>c) Características basales de función lagrimal.</i>	77
<i>d) Correlación parámetros de función lagrimal con parámetros antropométricos.</i>	77
<i>e) Efecto de la intervención de PREDIMED-PLUS en la población de estudio.</i>	78
<i>f) Correlación cambios oculares y antropométricos.</i>	81
DISCUSIÓN	84
<i>Revisión sistemática y meta-análisis.</i>	86
<i>Evaluación del efecto de la dieta mediterránea.</i>	89
LIMITACIONES	98
PERSPECTIVAS FUTURAS	102
CONCLUSIONES	106
BIBLIOGRAFÍA	110
ANEXOS	122
<i>Anexo 1. Test de ojo seco.</i>	124
<i>Anexo 2. Consentimiento informado.</i>	126

APORTACIONES CIENTÍFICAS

1. Publicaciones científicas

- Molina-Leyva I, Molina-Leyva A, Bueno-Cavanillas A. Efficacy of nutritional supplementation with omega-3 and omega-6 fatty acids in dry eye syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Acta ophthalmologica*. 2017;95(8):e677-e85.
- Molina-Leyva I, Molina Leyva A, Riquelme-Gallego B, Cano-Ibáñez N, García-Molina L, Bueno-Cavanillas A. Effectiveness of Mediterranean Diet implementation in dry eye parameters: a study of PREDIMED-PLUS trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1289

2. Comunicaciones en congresos nacionales:

- Eficacia de la suplementación nutricional con ácidos grasos omega 3 y omega 6 en ojo seco: revisión sistemática. Congreso de la Sociedad Ergofoftalmológica Española. Málaga. 2016

3. Ponencias en congresos internacionales:

- Suplementación oral en ojo seco: ¿una alternativa de tratamiento de la queratoconjuntivitis seca en pacientes con psoriasis? Congreso Internacional de Investigación en Salud y Envejecimiento. Almería. 2016

RESUMEN

El síndrome de ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que se caracteriza por la pérdida de homeostasis de la película lagrimal, en los que la hiperosmolaridad, la inestabilidad de la película lagrimal, la inflamación, el daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles fisiopatológicos fundamentales.

Su prevalencia aumenta con la edad y se ha asociado a distintas condiciones como sexo, raza, disfunción de glándulas de Meibomio, conectivopatías y síndrome metabólico. También se ha asociado a un déficit o una ratio anormal entre los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6. Por ello, se ha empleado el uso de suplementos alimenticios de omega-3 y omega-6 como parte del tratamiento. Estos ácidos grasos poli-insaturados se pueden encontrar en abundancia y en la proporción adecuada en una dieta mediterránea tradicional, asociada a una reducción del estado proinflamatorio del organismo y en particular a la mejora de la salud cardiovascular.

El objetivo de esta tesis es investigar el efecto de los suplementos alimenticios y la dieta sobre los parámetros de función lagrimal.

Para analizar la evidencia científica que avala el uso de suplementos orales de omega-3 y omega-6 para el tratamiento del ojo seco se ha realizado una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados.

Posteriormente se realizó un estudio de la modificación de los parámetros de función lagrimal en pacientes incluidos en el estudio PREDIMED-PLUS. En él se evalúa el efecto de una intervención intensiva con objetivos de pérdida de peso, basada en el consumo de dieta mediterránea hipocalórica, promoción de actividad física y terapia conductual en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Para ello se ofertó la participación en el estudio a los sujetos que se reclutaron para el estudio mencionado a partir de enero de 2016. Tras la aleatorización, aquellos que aceptaron someterse a una revisión oftalmológica adicional al protocolo de estudio fueron evaluados de forma basal y tras 6 meses de participación en el estudio. Los test empleados fueron:

encuestas relativas a sintomatología, tiempo de ruptura lagrimal, test de Schirmer y tinción corneal.

Los resultados de la revisión sistemática muestran que la suplementación oral con omega-3 y omega-6 mejora los síntomas de ojo seco, la estabilidad de la película lagrimal y la producción de lágrima. Según la evidencia actual disponible, se puede recomendar la suplementación con omega-3 en la práctica clínica para el tratamiento de esta afección.

La implementación de un patrón de dieta mediterráneo durante 6 meses produjo una mejora en los parámetros de función lagrimal relacionados con el ojo seco obteniendo una disminución significativa en la puntuación de las escalas de síntomas DEES $-0,35 \pm 0,15$ (p 0,025) y OSDI $-1,75 \pm 0,9$ (p 0,039). La estabilidad lagrimal aumentó de media $0,67 \pm 0,15$ segundos (p <0,001) tras el periodo de estudio. El aumento medio de la prueba de Schirmer desde el inicio fue de $0,5 \pm 0,14$ mm (p <0,001). La tinción de la superficie ocular, aplicando la escala de gradación de Oxford, mostró una disminución de $0,10 \pm 0,04$ puntos (p <0,01). Estas diferencias fueron mayores en el grupo de intervención intensiva.

En conclusión podemos recomendar como beneficioso para los sujetos afectados de síndrome de ojo seco tanto la suplementación oral con ácidos grasos omega-3 y omega-6 como un estilo de vida con actividad física moderada y una alimentación basada en una dieta mediterránea tradicional.

ABREVIATURAS

AG – Ácidos grasos
ALA – Ácido alfa linolénico
DESS – Dry Eye Scoring System
DGM - Disfunción de Glándulas de Meibomio
DHA- Ácido docosahexaenoico
EPA- Ácido eicosapentaenoico
GLA- Ácido gamma linolénico
HDL – Colesterol de alta densidad
HTA – Hipertensión Arterial
IMC – Índice de Masa Corporal
LA – Ácido Linoleico
OSDI – Ocular Surface Disease Index
SOS - Síndrome de Ojo Seco
 ω 3 – Ácidos grasos omega 3
 ω 6 – Ácidos grasos omega 6

INTRODUCCIÓN

EL ÓRGANO VISUAL: ANATOMÍA.

De los 5 sentidos, la vista, nos conecta con el medio que nos rodea. El ojo es el órgano principal del sistema visual, capaz de captar estímulos luminosos y convertirlos en señales nerviosas que serán traducidas por el córtex occipital, formando imágenes llenas de formas y colores.

El ojo es una esfera de aproximadamente 25 mm de diámetro con un peso aproximado de 8 gramos en el cual podemos distinguir distintas estructuras⁽¹⁾. Describiremos detalladamente aquellas que juegan un papel relevante en la homeostasis de la superficie ocular (figura 1).

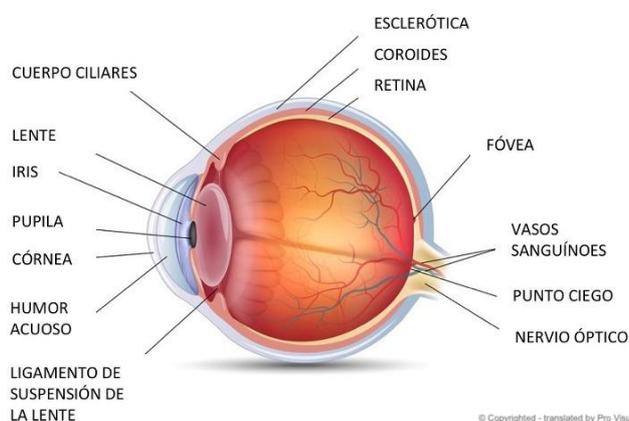


Figura 1. Anatomía del ojo. Extraído de: www.provisu.ch

a) Esclera.

Conforma la pared externa del ojo, es una capa rígida que confiere resistencia a fuerzas internas y externas y sirve de soporte para la musculatura ocular extrínseca, responsable de la motilidad ocular extrínseca. Está compuesta principalmente por colágeno y fibras elásticas que le aportan su característico color blanco. Anteriormente se continúa con la córnea y posteriormente con la duramadre⁽¹⁾.

b) Conjuntiva.

Es una membrana mucosa fina y translúcida que recubre la superficie anterior del globo ocular y la cara interna de los párpados. Discurre desde el borde palpebral hasta el limbo corneal, pudiendo clasificarse en conjuntiva bulbar, adherida a la superficie del globo ocular, y conjuntiva tarsal, que recubre la superficie interna de los párpados superior e inferior.

Tiene un papel trascendental en la inmunidad de la superficie ocular al ser la capa más expuesta y en contacto con el medio externo. Las células de Langerhans, se comportan como células dendríticas cuya función es la presentación de antígenos, ejercen una función primordial en el inicio y regulación de la respuesta inmune al procesar los antígenos, y transportarlos a los órganos linfoides secundarios, con el fin presentarlos y de estimular a los linfocitos T a proliferar y diferenciarse⁽²⁾. Las células caliciformes son glándulas unicelulares encargadas de la producción del componente mucoide de la película lagrimal, esencial para la integridad de la superficie ocular al lubricar y proteger a las células epiteliales. Se ha demostrado que estas células se dañan en las distintas formas de ojo seco⁽³⁾.

Subyacente a la capa epitelial conjuntival encontramos la sustancia propia o submucosa conjuntival. Consta en una capa linfoide superficial y una fibrosa profunda. A este nivel podemos encontrar un significativo número de células involucradas en la respuesta inmune: mastocitos (6000/mm³), linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos que componen el tejido linfoide asociado a la conjuntiva, CALT (por sus siglas en inglés)⁽⁴⁾.

c) Córnea.

Es el tejido transparente que conforma la parte anterior del ojo y se continúa posteriormente con la esclera. Se compone de 5 capas, que enumeradas desde la más superficial a la más interna son: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio.

La capa epitelial está formada por un epitelio escamoso poliestratificado y no queratinizado. Las células epiteliales tienen numerosas microvellosidades y microplicas que segregan glicocalix, importante para la adhesión y estabilidad de la película lagrimal. Las células epiteliales pluripotenciales indiferenciadas se encuentran en el limbo corneal siendo fundamentales para el adecuado recambio de las células epiteliales. El recambio epitelial dura aproximadamente 1 semana. Las nuevas células son empujadas hacia adelante hasta alcanzar la superficie, donde se acabarán desintegrando⁽⁵⁾.

La membrana de Bowman constituye una capa acelular formada por fibras de colágeno dispuestas al azar. No existe un consenso acerca del papel y la importancia de esta capa puesto que no parece modificarse el comportamiento del resto de la córnea al eliminarse de forma quirúrgica como se hace frecuentemente en la cirugía de ablación láser^(1,6).

El estroma corneal supone el 90% del total del espesor, se compone de fibras de colágeno dispuestas cuidadosamente ordenadas, queratinocitos y matriz extracelular. De la disposición de las fibras de colágeno y de la distancia entre ellas va a depender la transparencia corneal. Por ello cuando la alineación de las fibras corneales se ve alterada por el aumento del contenido de agua dentro del estroma corneal, la córnea se visualiza con una pérdida de transparencia e imagen de vidrio deslustrado⁽⁷⁾.

La membrana de Descemet es una membrana basal secretada por las células endoteliales que se encuentra débilmente adherida al estroma y fuertemente unida a las células endoteliales, factor fundamental que permite el trasplante selectivo de las células endoteliales⁽⁸⁾.

El endotelio es de un epitelio simple escamoso. Sus células son encargadas de mantener la transparencia corneal regulando la cantidad de agua en el estroma corneal. Las células endoteliales carecen de capacidad de replicación, compensando la pérdida de células con aumento del tamaño y cambio de la forma. El número de células va disminuyendo de forma fisiológica con la edad, de tal forma que el recuento endotelial de una persona joven puede ser de 2500-3000 células/mm² y el de una persona anciana de 1500-2000 células/mm². Cuando el recuento endotelial cae por debajo de 800 células/mm² se produce una descompensación corneal^(1,8).

d) Párpados – Glándulas de Meibomio.

Cubren y protegen el ojo formando la hendidura palpebral. Se componen de múltiples capas que de externa a interna son: piel, tejido celular subcutáneo, músculo orbicular, septo orbitario, tarso y conjuntiva palpebral. Las glándulas de Meibomio se encuentran dispuestas de manera vertical y paralelamente a lo largo de todo el tarso superior e inferior (figura 2) y juegan un papel fundamental en la estabilidad de la película lagrimal al secretar el componente graso de la lágrima. De la disfunción de

estas glándulas se van a derivar un gran porcentaje de los problemas de ojo seco (figura 3)⁽⁹⁾.

El producto graso de las glándulas de Meibomio (meibum) se secreta por un mecanismo holocrino, en el cual los meibocitos se transforman en meibum tras acumular lípidos en su interior. Una vez formado en el acino de la glándula, el producto es transportado por el sistema ductal hacia el orificio de salida en el margen libre del párpado, cerca del borde posterior del párpado justo delante de la unión mucocutánea de la película lagrimal⁽¹⁰⁾.

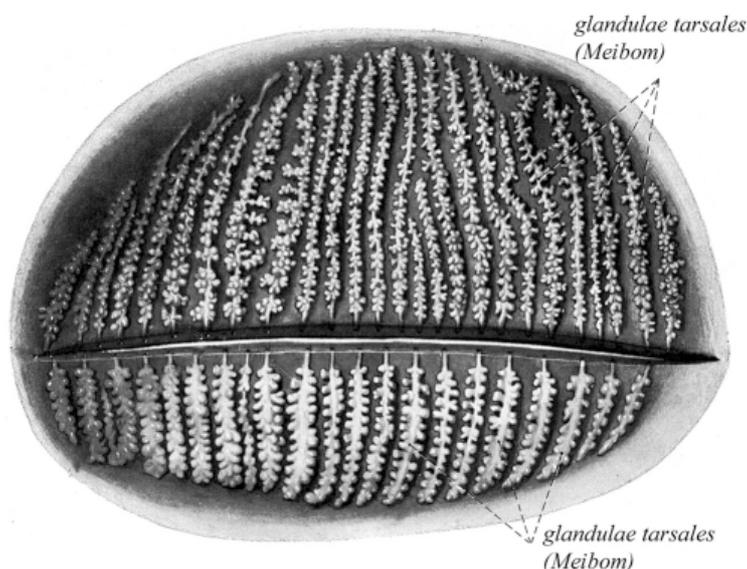


Figura 2. Glándulas de Meibomio. Se aprecia su disposición vertical a lo largo de todo el espesor del tarso con un conducto de drenaje en el margen del párpado. Extraído de: Sobotta D. *Atlas der Anatomie des Menschen*. Ferner H, Straubesand J, eds. Ed. 18, Vol. 1. Urban & Schwarzenberg 1982.

Esta secreción depende tanto de las hormonas como de la acción mecánica del parpadeo, que las exprime al contraerse el músculo orbicular. En el producto final de la misma se cree que influye la microbiota del sistema ductal de las glándulas encontrada en la mayoría de cultivos de muestras de meibum de pacientes con blefaritis y en sujetos sanos⁽¹¹⁾ que descompondrían los triglicéridos en ácidos grasos libres y pequeñas porciones de mono y diglicéridos^(10, 12).

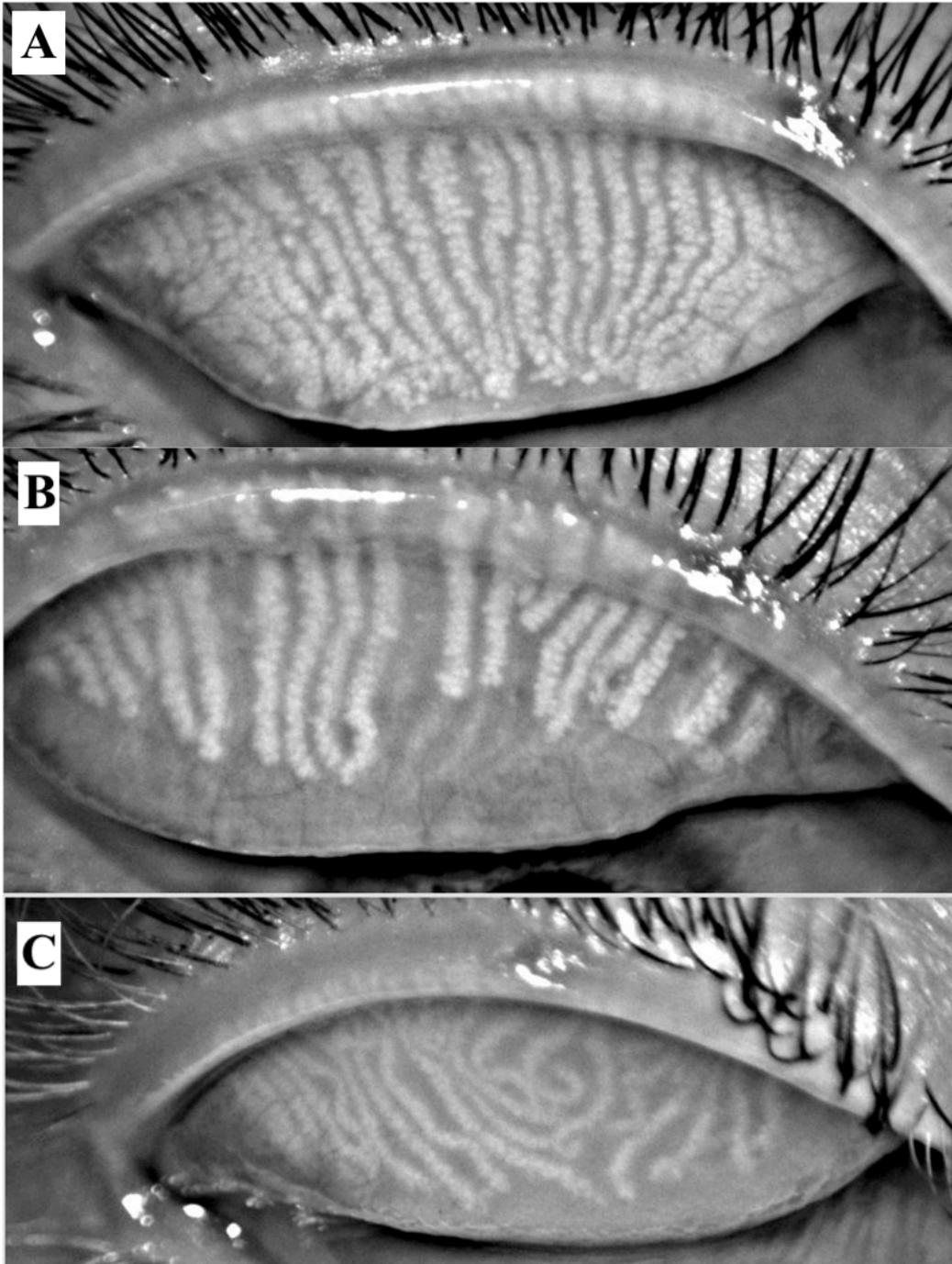


Figura 3. Meibografía obtenida con cámara infrarroja donde se pueden apreciar cambios debidos a la disfunción en las glándulas de meibomio. (A) Orientación típica de la glándula de Meibomio con glándulas paralelas y la longitud total del párpado, (B) atrofia de la glándula de Meibomio representada por glándulas acortadas y espacios vacíos, y (C) tortuosidad de la glándula de Meibomio representada por glándulas con disposición diagonal y forma de gancho. Extraído de: Thao N Yeh. Risk factors for severe Meibomian gland atrophy in a young adult population: A cross-sectional study. Plos One. 2017.

Los principales componentes del meibum son ésteres de cera (ácidos grasos de cadena larga y alcoholes grasos), y esteroides, particularmente colesterol. El ácido graso más abundante es el ácido oleico, que tiene 18 carbonos y es monoinsaturado. Los ésteres de cera se forman por condensación de alcoholes grasos con ácidos grasos, y los ésteres de esteroles se forman por condensación de esteroides con ácidos grasos⁽¹³⁾. Teóricamente, estos componentes lipídicos podrían sintetizarse *de novo* en las células acinares o absorberse del torrente sanguíneo o ambos. La evidencia para la síntesis *de novo* es compatible ya que se han detectado en las células acinares las enzimas intervinientes y las transesterasas para formar los productos finales tanto directa como indirectamente (ARNm)⁽¹⁴⁾. Todavía no existe evidencia sólida de que los lípidos se absorban del torrente sanguíneo, aunque si se ha demostrado que las hormonas esteroideas, que son lípidos, son absorbidas por las células acinares; esta es un área que todavía está por explorar ampliamente. Si esta hipótesis fuese cierta podrían observarse variaciones la composición lipídica con cambios en la dieta y los niveles de colesterol en plasma⁽¹⁵⁾. Estudios *in vitro* con cultivo de células epiteliales glandulares de meibomio inmortalizadas han demostrado que la cantidad de lípidos intracelulares se modifica en la presencia o ausencia de ácidos grasos omega 3 y omega 6⁽¹⁶⁾.

Al contrario de las glándulas sebáceas, en general, hay relativamente poca información sobre la regulación fisiológica de las glándulas de Meibomio. De manera similar a las anteriores, las glándulas de Meibomio son susceptibles a experimentar cambios por las hormonas sexuales donde los andrógenos estimulan la producción y los estrógenos actúan de manera opuesta⁽⁹⁾. En cambio, y a diferencia de las glándulas sebáceas, además de inervación simpática tienen inervación parasimpática compartida con las glándulas lagrimales, lo que lleva a hipotetizar que por un mecanismo de regulación común el organismo sería capaz de controlar los componentes acuoso y lipídico de la lágrima⁽¹⁷⁾.

Los andrógenos tienen un papel relevante en el control de la función de la glándula de Meibomio dado que controlan el desarrollo, la diferenciación y la producción de lípidos de las glándulas sebáceas en todo el cuerpo^(10, 14, 18, 19). Los andrógenos actúan principalmente sobre las células epiteliales acinares de las glándulas sebáceas. Las células acinares responden a los andrógenos aumentando la transcripción de múltiples

genes y sintetizando proteínas que aumentan tanto la elaboración como la secreción de lípidos. La actividad y secreción de las glándulas sebáceas puede inhibirse mediante orquiectomía o tratamiento tópico con antiandrógenos⁽²⁰⁾. De particular relevancia es que, la función de las glándulas sebáceas disminuye con la edad. Esta disfunción asociada al envejecimiento se ha correlacionado con una atrofia de células epiteliales acinares y una disminución en niveles séricos de andrógenos principalmente debido a la menopausa⁽²¹⁾. De hecho, la contracción celular relacionada con la edad en ciertas glándulas sebáceas se ha correlacionado directamente con una reducción en los niveles de andrógenos en la piel circundante.

SÍNDROME DE OJO SECO.

En tiempo de Hipócrates, el término xeroftalmía (en griego, ojo seco) se aplicaba sólo a los que tenían una sequedad absoluta de la superficie ocular. Sin embargo, este concepto ha ido cambiando a lo largo de los años, planteándose actualmente como una patología que abarca un amplio espectro en lo que se conoce como síndrome de ojo seco (SOS)⁽²²⁾. El concepto de la película lagrimal se ha ido modificando a lo largo del tiempo existiendo dos tipos de concepciones.

a) Ojo seco (concepto clásico).

El ojo seco se produce cuando el volumen o la función de la lágrima es inadecuado, lo que determina una película lagrimal inestable y consecuentemente una enfermedad de la superficie ocular. Es una afección extremadamente común, particularmente en mujeres posmenopáusicas y ancianos⁽²³⁻²⁵⁾.

La película lagrimal está constituida por 3 componentes, según queda reflejado en la figura 4:

- Componente lipídico: secretado por las glándulas de meibomio
- Componente acuoso: secretado por la glándula lagrimal
- Componente mucoso: producido principalmente por las células caliciformes

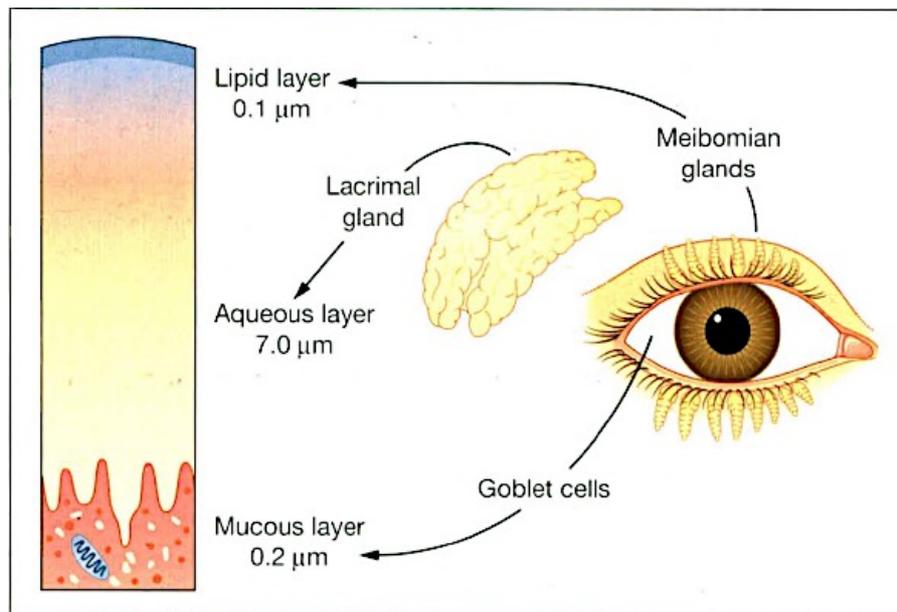


Figura 4. La película Lagrimal. Extraído de: Kanski's Clinical Ophthalmology: a systematic approach. Ed. 7, Elsevier 2011

- **Componente lipídico.**

La capa lipídica externa está compuesta por una fase polar que contienen fosfolípidos adyacentes a la fase acuosa-mucina y una fase no polar que contiene ceras, ésteres de colesterol y triglicéridos. Los lípidos polares se encuentran ligados a lipocalinas dentro de la capa acuosa. Estas son proteínas extracelulares que tienen la capacidad de unirse a moléculas hidrofóbicas contribuyendo a la viscosidad de la lágrima⁽²⁶⁾.

El grosor de esta capa, puede aumentarse mediante un parpadeo forzado y, a la inversa, reducirse mediante un parpadeo poco frecuente o incompleto. Pues como se ha indicado anteriormente el movimiento de los párpados durante el parpadeo es importante para la expresión de la glándula de meibomio⁽²⁷⁾.

Así, este componente lipídico, evita la evaporación de la capa acuosa, contribuye a mantener el espesor de la película lagrimal y actúa como un surfactante que permite la propagación de la película lagrimal colaborando a la distribución de la misma sobre la superficie ocular. El parpadeo está controlado neuronalmente y permite la renovación efectiva de la película lagrimal, en él se encuentran implicados tres factores: reflejo de parpadeo normal, el contacto entre la superficie ocular externa y los párpados y la integridad del epitelio corneal⁽²⁸⁾.

- **Capa acuosa.**

El componente acuoso de la lágrima, está producido aproximadamente en el 95% por las glándulas lagrimales principales y el resto por las glándulas accesorias de Krause y Wolfring. Existe una secreción basal que se puede acompañar de una secreción refleja en respuesta a la estimulación sensorial corneal y conjuntival, a la rotura de la película lagrimal e inflamación ocular. Este componente se reduce con anestesia tópica y disminuye durante el sueño, mientras que puede aumentar un 500% en respuesta a una lesión. Entre sus componentes destaca: agua, electrolitos, mucinas, factores de crecimiento (cuya producción aumenta en respuesta a una lesión) y citocinas e interleucinas proinflamatorias que se acumulan durante el sueño, cuando disminuye la secreción de lágrima. El bicarbonato, regula el pH lacrimal entre 6.5 y 7.6⁽²⁹⁾.

Entre las funciones de la capa acuosa destacan: suministro de oxígeno al epitelio corneal; función inmunológica gracias a la presencia de anticuerpos como la IgA, sustancias bactericidas y bacteriostáticas como lisozima, lactoferrina e interferón; eliminación de desechos de la superficie ocular; y permite la difusión de leucocitos en respuesta a una lesión⁽²⁸⁾.

- **Capa mucosa.**

Las mucinas son glucoproteínas de alto peso molecular que pueden ser transmembrana o secretoras. Se clasifican en formadoras de gel o solubles. Están producidas principalmente por las células caliciformes pero también por las glándulas lagrimales. Las células epiteliales superficiales de la córnea y la conjuntiva producen mucinas transmembrana que forman el glicocálix. Permitiendo la humidificación al convertir el epitelio corneal de una superficie hidrofóbica a otra hidrofílica⁽²⁸⁾. La lesión de las células epiteliales impide la adherencia normal de la película lagrimal.

b) Síndrome de Ojo Seco (concepto actual.)

En la actualidad el comité de la TFOS (Tear Film & Ocular Surface Society) que ha elaborado el informe DEWS II (Dry Eye WorkShop II) explica la composición de la película lagrimal con un modelo bifásico, donde la capa lipídica recubre una fase muco-acuosa. Los ésteres de cera y colesterol (lípidos no polares) constituyen la mayoría de la capa de lípidos lagrimales y estos, se adhieren a la capa muco-acuosa

por una capa subyacente de lípidos polares, que incluyen ácidos grasos poliinsaturados y posiblemente fosfolípidos. Las interacciones de todos los componentes de la lágrima (lípidos, mucinas, proteínas y sales) probablemente prevengan la evaporación y el colapso del componente muco-acuoso, pero se necesitan más trabajos para confirmarlo, además de investigar en profundidad las funciones relativas de los diversos componentes⁽³⁰⁾.

La capa muco-acuosa recubre las células epiteliales apicales y su glicocalix rico en carbohidratos, está compuesta por cuatro mucinas principales y más de 1500 proteínas y péptidos diferentes que, parece varían en concentración en los pacientes afectos de ojo seco⁽³¹⁾.

El SOS se considera una enfermedad multifactorial de la superficie ocular definida por la pérdida de homeostasis de la película lagrimal, acompañada de síntomas oculares, en los que la hiperosmolaridad e inestabilidad de la película lagrimal, la inflamación, junto al daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan un importante papel fisiopatológico .

El hecho de que en el SOS exista un bajo consenso a la hora de establecer parámetros clínicos unificados en los estudios de ojo seco unido a los conocimientos relativamente limitados de la estructura de la película lagrimal dificulta la comprensión de cómo ocurren los cambios en relación a la película lagrimal normal y su importancia en la fisiopatología del SOS⁽³²⁾.

El desarrollo de nuevas técnicas pretende mejorar la capacidad para caracterizar la bioquímica de la película lagrimal, que probablemente conducirá a la identificación de nuevos marcadores diagnósticos incluso a mejorar el tratamiento de el SOS^(30, 33).

En la clasificación de SOS, las últimas pruebas respaldan un esquema basado en su fisiopatología en el que el ojo seco por falta de secreción acuosa y el ojo seco evaporativo existen como un continuo, de modo que los elementos de cada uno deben considerarse en el diagnóstico y tratamiento⁽³⁴⁾.

c) Epidemiología.

Establecer una incidencia y prevalencia de SOS es un reto, debido a la falta de una definición estandarizada y unos criterios diagnósticos consensuados, como hemos visto.

La prevalencia de SOS, con y sin síntomas, varía de un 5 a 50% según distintas series. La prevalencia de SOS basada únicamente en el hallazgo de signos es generalmente más alta y variable, pudiendo alcanzar hasta un 75% en algunas poblaciones seleccionadas. Los criterios para considerar unos signos positivos de SOS suelen variar entre los estudios ya que no hay consenso en qué signos pueden estar relacionados con el envejecimiento normal. Además pocos estudios se han realizado en poblaciones más jóvenes (menos de 40 años), pero el SOS parece ser más frecuente en estas poblaciones de lo que cabría esperar⁽³⁴⁾.

La sociedad TFOS en el trabajo DEWS-2 ha clasificado los factores de riesgo como definidos, probables y no concluyentes. Entre los primeros se encuentra la edad, sexo, raza, disfunción de glándulas de Meibomio, conectivopatías, síndrome de Sjogren, deficiencia de andrógenos, uso pantallas retroiluminadas, portadores de lentes de contacto, terapia hormonal sustitutiva, el trasplante de células madre hematopoyéticas, ciertas condiciones ambientales (contaminación y baja humedad) y el uso de medicamentos (antihistamínicos, ansiolíticos, antidepresivos e isotretinoína) se han identificado como factores de riesgo definidos. Los factores de riesgo probables incluyen diabetes, el síndrome metabólico, infección viral, rosácea, enfermedad tiroidea, pterigion, baja ingesta de ácidos grasos, conjuntivitis alérgica, cirugía refractiva y medicamentos (diuréticos, anticolinérgicos, beta-bloqueantes). Los riesgos no concluyentes de SOS son la etnia hispana, la menopausia, el acné, la sarcoidosis, el tabaquismo, alcohol, embarazo, inyección de toxina botulínica, infestación por *Demodex folliculorum*, consumo de complementos multivitamínicos y anticonceptivos orales^(35, 36).

El síndrome metabólico se ha asociado con una mayor prevalencia de patologías oculares, entre ellas el síndrome de ojo seco. En poblaciones afectas por síndrome metabólico se describe una prevalencia doble a la de la población normal⁽³⁷⁾. Componentes del síndrome metabólico como son la hiperglucemia, el perímetro

abdominal y la hipertensión se han asociado significativamente con un mayor riesgo de SOS por sí solos después de ajustar otros factores de riesgo, como la edad, el sexo⁽³⁸⁾.

d) Fisiopatología.

Según el comité que elaboró el DEWS II, el mecanismo principal por el cual se produce el SOS es la hiperosmolaridad de la lágrima inducida por la evaporación del componente acuoso, pudiendo ser considerado como el sello distintivo de la enfermedad. El daño de la superficie ocular tiene lugar tanto de manera directa como por el inicio de una cascada inflamatoria. Ambos factores conducen al desarrollo del círculo vicioso del ojo seco (figura 5).

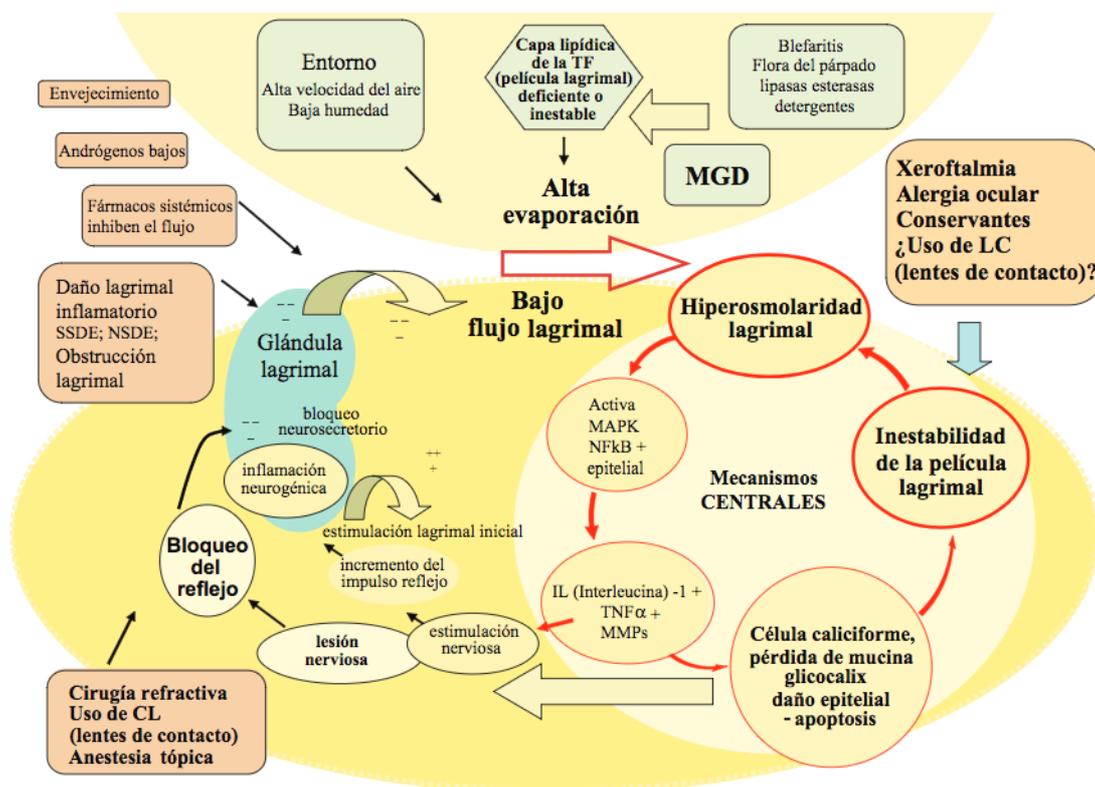


Figura 5. Mecanismos de ojo seco. Extraído de: DEWS 2. Definición y clasificación de la enfermedad de ojo seco, informe del subcomité y clasificación del taller internacional sobre ojo seco. 2007.

Se considera que la hiperosmolaridad de la lágrima es, el desencadenante de una cascada de eventos de señalización dentro de las células epiteliales superficiales, lo que conduce a la liberación de proteasas y mediadores inflamatorios. Estos mediadores, unidos a la propia hiperosmolaridad de la lágrima, causan pérdida de

células caliciformes y epiteliales y daña el glicocalix. Los mediadores inflamatorios de las células T activadas refuerzan el daño en la superficie ocular. El resultado es la epitelopatía punteada superficial característica de SOS y una inestabilidad de la película lagrimal que conduce a la ruptura prematura de la película lagrimal. Esta ruptura exagera y amplifica la hiperosmolaridad de la lágrima y completa los eventos del círculo vicioso que conducen al daño de la superficie ocular y a la perpetuación de la enfermedad⁽³¹⁾.

e) Diagnóstico.

Si bien se han propuestos muchas pruebas diagnósticas para el SOS, su sensibilidad y especificidad depende en gran medida de los criterios de inclusión y la gravedad del grupo SOS y de la población examinada⁽³⁹⁾.

Si atendemos a la presencia de síntomas, diversos cuestionarios han sido validados para el diagnóstico de ojo seco. Todos ellos tratan de evaluar la presencia de los síntomas más habituales así como cuantificar su frecuencia. Entre ellos destacamos cuatro por su uso común en la práctica clínica y/o ensayos clínicos de ojo seco (Anexo 1).

- Dry Eye Scoring System (DESS): test rápido con 6 preguntas en el que se puntúa la frecuencia de síntomas ojo seco⁽⁴⁰⁾.
- Ocular Surface Disease Index (OSDI): consta de 12 cuestiones y valora tanto la frecuencia de síntomas de ojo seco como la aparición de los mismos ante situaciones cotidianas que pueden agravar los síntomas tales como: leer, ver la televisión, sequedad ambiental, etc⁽⁴¹⁾.
- Dry Eye Questionnaire-5 (DEQ-5): incluye preguntas sobre edad, sexo y uso de lentes de contacto además de las habituales preguntas sobre sequedad ocular y añade preguntas sobre sequedad de mucosas o uso de medicamentos que pueden producir ojo seco. Consta de un total de 22 preguntas⁽⁴²⁾.
- Dry Eye-Related Quality-of-Life Score (DEQS): el cuestionario DEQS consta de 15 preguntas: seis preguntas evalúan los síntomas oculares y nueve preguntas evalúan el efecto de la enfermedad del ojo seco en la calidad de vida. Las seis preguntas relacionadas con los síntomas oculares preguntan a los encuestados

sobre la presencia y gravedad de la sensación de cuerpo extraño, sensación de sequedad, dolor o dolor, fatiga ocular, pesadez de párpados y enrojecimiento de los ojos. La frecuencia de los síntomas se puntúa de 0 (ninguno) a 4 (frecuencia más alta); La gravedad de los síntomas, de 1 (bajo) a 4 (alto)⁽⁴³⁾.

Para evaluar los signos de ojo seco se han desarrollado en los últimos años, un creciente número de herramientas que abarcan desde instrumentos sencillos disponibles en cualquier sala de exploración oftalmológica hasta sofisticados equipos con elevado coste. Las nuevas técnicas buscan una evaluación objetiva y fiable pues en muchas ocasiones su mayor problema es la dificultad de obtener resultados reproducibles o correlacionados con la clínica⁽³⁹⁾. De ellos comentamos los seis más usuales de uso común en la práctica clínica y estudios de ojo seco.

- Citología conjuntival: consiste en obtener las células epiteliales conjuntivales para analizar, mediante técnicas de tinción, la presencia de distintos grados de metaplasia, displasia o la expresión de metaloproteinasas (MMP-9) que han mostrado relación con el daño de la superficie ocular inducido por el ojo seco (figura 6)^(39, 44).



Figura 6. Citología conjuntival: tinción PAS(-) y hematoxilina-eosina (+). Se aprecia la aparición de metaplasia escamosa. Extraído de: Kumar P et al. Conjunctival impression cytology versus routine tear function tests for dry eye evaluation in contact lens wearers. J Cytol. 2015

- Test de Schirmer: mide la cantidad de lágrima producida. Se realiza con la colocación de una tira de papel milimetrado en el fondo de saco conjuntival la cual absorberá la lágrima por capilaridad durante 5 minutos (figura 7). Puede realizarse bajo anestesia tópica para evaluar la secreción basal o sin anestesia para evaluar la secreción reactiva^(39, 45).



Figura 7. Test de Schirmer papel absorbente con una escala milimetrada insertado en el fondo de saco conjuntival. Extraído de: <http://www.innovativeeyecare.net>

- Tiempo de ruptura lagrimal: permite evaluar la estabilidad de la película lagrimal tras teñirla con fluoresceína y analizar bajo biomicroscopía directa con luz azul cobalto, el tiempo que tarda la película lagrimal en romperse (figura 8)^(39, 46).

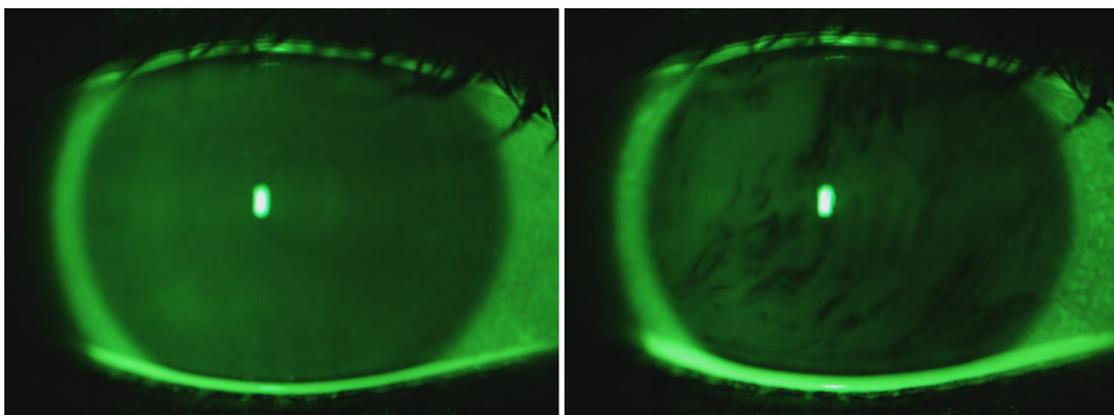


Figura 8. Tiempo de ruptura lagrimal. En la imagen de la izquierda se observa la película lagrimal teñida completamente. En la segunda imagen se aprecian áreas negras al romperse la película lagrimal. Extraído de: <http://www.varpa.es>

- Tiempo de ruptura lagrimal no invasivo: de modo similar al estudio previo permite evaluar la estabilidad de la lágrima sin la necesidad de instilar colorantes. Se realiza mediante aparatos específicos que analizan la distorsión de la superficie ocular tales como *Keratograph 5M* (figura 9)^(39, 47).

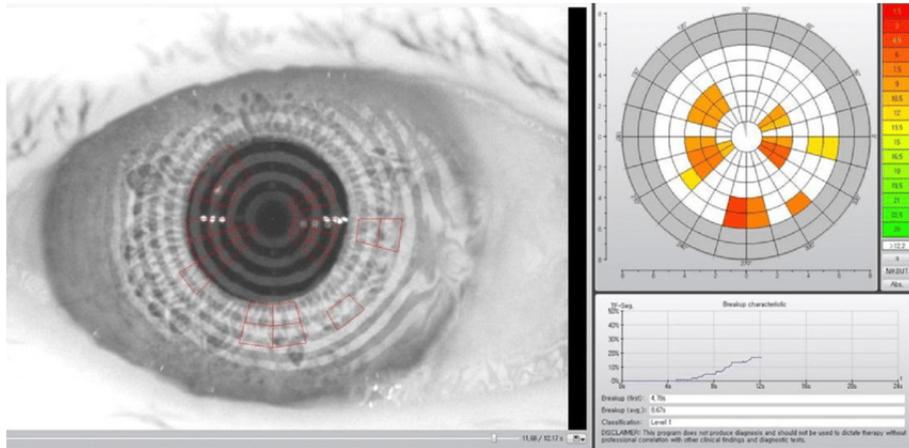


Figura 9. Captura de pantalla del sistema Keratograph 5M. A la izquierda se observa la proyección de círculos concéntricos de luz sobre la córnea y el marcadas en rojo las áreas donde se produce distorsión de los mismos por la inestabilidad de la película lagrimal. En la parte superior derecha se muestra el mapa resumen de las variaciones durante el periodo de análisis. Extraído de: Jiang Y et al. Noninvasive Keratograph assessment of tear film break-up time and location in patients with age-related cataracts and dry eye syndrome. The Journal of international medical research. 2014.

- Test de osmolaridad lagrimal: los avances en ojo seco sugieren que el ciclo del ojo seco tiene como factor fundamental la osmolaridad de la lágrima. Por ellos se han diseñado aparatos específicos que analizan la osmolaridad lagrimal en una pequeña muestra de lágrima del paciente. Sin embargo no se ha logrado correlacionar los resultados con la clínica (figura 10)^(39, 48).

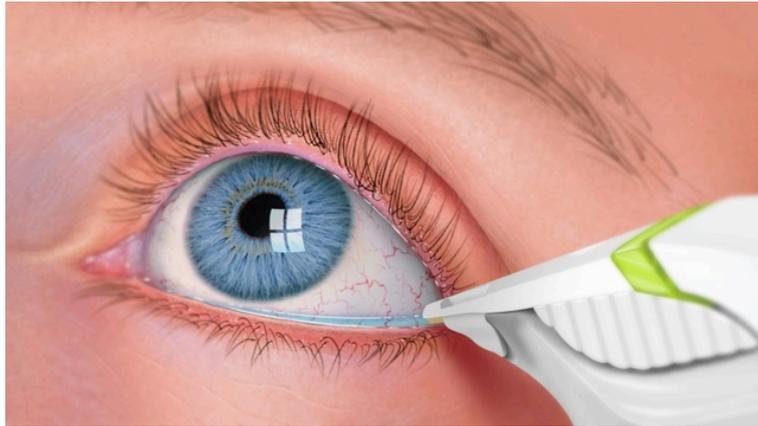


Figura 10. Esquema de recogida de la muestra de lágrima mediante el sistema Tearlab™. Extraído de www.tearlab.com

- Tinciones oculares: permiten visualizar fácilmente el daño producido por la sequedad ocular e inflamación en la superficie ocular, tanto en córnea como en conjuntiva. Se dispone de distintas tinciones: fluoresceína, rosa de bengala y verde lisamina; siendo la primera la más utilizada por su disponibilidad y buena tolerancia (figura 11)⁽³⁹⁾.

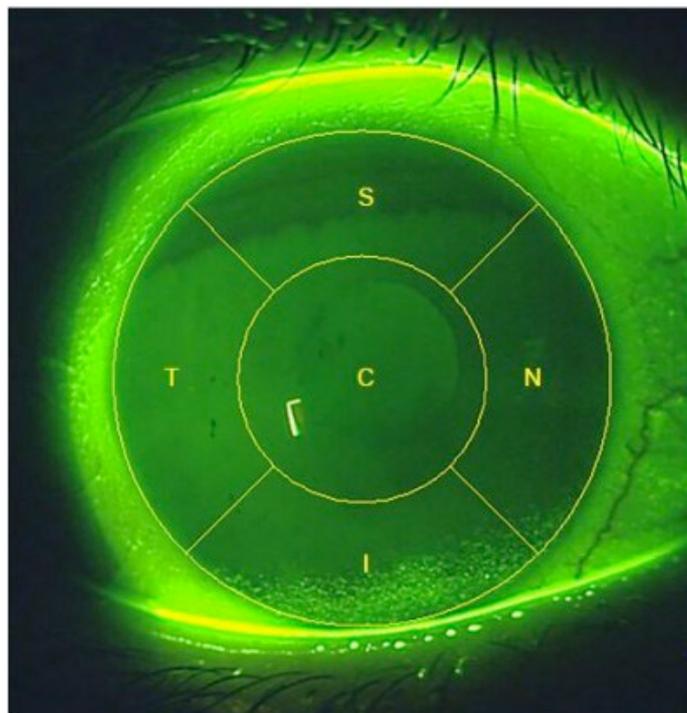


Figura 11. Tinción ocular con fluoresceína, ojo derecho. Se aprecia superpuesta cuadrícula que delimita sectores Central, Nasal, Superior, Inferior y Temporal. Extraído de: Woods J et al. A novel scale for describing corneal staining. Clinical ophthalmology. 2018.

f). Tratamiento.

El tratamiento para el SOS tradicionalmente ha consistido en el uso de lágrimas artificiales que tratan de suplir el déficit de lágrimas así como paliar los síntomas, por esto solía considerarse un tratamiento a demanda⁽⁴⁹⁾.

En la actualidad las líneas de investigación se encaminan hacia un tratamiento fisiopatológico que rompa el ciclo inflamatorio de la superficie ocular. De lo contrario, la hiperosmolaridad que se establece en la superficie ocular va agravando y perpetuando el ciclo inflamatorio⁽³¹⁾. En esta línea de pensamiento se han postulado medidas terapéuticas que buscan luchar contra el ojo seco a nivel molecular. Destacamos algunas como el uso de emulsiones catiónicas que se han mostrado eficaces para de estabilizar el componente lipídico de la película lagrimal⁽⁵⁰⁾. También moléculas antiinflamatorias como la ectoína^(51, 52) y la ciclosporina tienen un efecto beneficioso sobre el ojo seco ejerciendo su acción sobre la cascada inflamatoria⁽⁵³⁾. O bien, la aplicación de suero autólogo parece favorecer la regeneración celular por su componente rico en factores de crecimiento⁽⁵⁴⁾.

En otra línea de pensamiento encontramos los tratamientos sistémicos como son los suplementos orales. Dado que los ácidos grasos poliinsaturados, principalmente omega 3 y omega 6, son precursores metabólicos que juegan un papel importante en la regulación de la actividad inflamatoria sistémica se han usado suplementos orales que permitan alcanzar niveles apropiados y reducir el estado pro-inflamatorio sistémico (figura 12)⁽⁵⁵⁾.

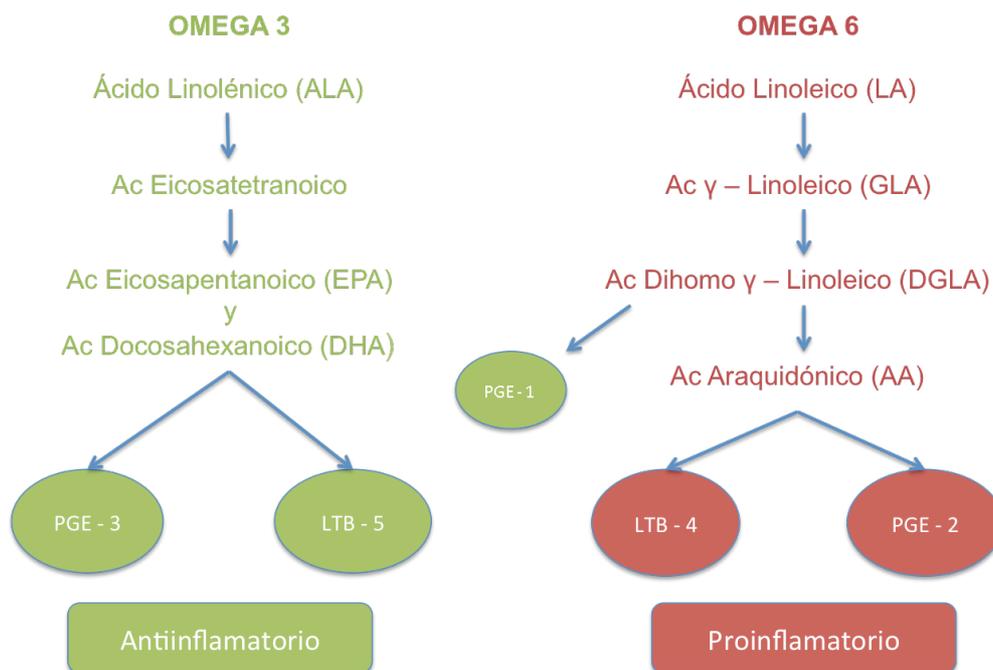


Figura 12. Vías metabólicas de los ácidos grasos esenciales.

En los últimos años, se ha desarrollado un número cada vez mayor de suplementos nutricionales que contienen ácidos grasos omega-3 y omega-6 ya que no pueden ser sintetizados por nuestro organismo. Y su presencia en concentraciones adecuadas contribuye a mantener una buena salud principalmente cardiovascular y a mejorar el SOS, aumentando la calidad de vida de los sujetos que padecen esta patología⁽⁵⁶⁾. Los ácidos grasos poliinsaturados más importantes son omega-3 (PUFA n-3) y omega-6 (PUFA n-6), al desempeñar un importante papel en la regulación de la respuesta inflamatoria e inmune.

Sin embargo, su consumo en suplementos orales está limitado por restricciones económicas y dificultad para lograr una buena adherencia al tratamiento.

El patrón de la dieta mediterránea supone un aporte natural de ácidos grasos poliinsaturados y sustancias con efecto antioxidante que podrían obtener el mismo beneficio que los suplementos orales de omega 3 y omega 6. Demostrándose en la actualidad una fuerte evidencia en términos de reducción del riesgo cardiovascular y promoción de un estado antiinflamatorio sistémico (tabla 1)⁽⁵⁷⁾.

Tabla 1. Ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 y Omega-6. Fuente de alimentos y recomendaciones de consumo diarias

Ácidos grasos poliinsaturados	Estructura (n° carbonos:n° dobles enlaces)	Ejemplo de fuentes de alimentos	Recomendaciones dietéticas
Omega-3	Ácido Alfa Linolénico (ALA)	C18:3 Frutos secos Aceite de oliva	2g/día de ácido graso omega-3 ALA y 250 mg/día de EPA y DHA
	Ácido Eicosapentanoico (EPA)	C20:5 Pescado azul	
	Ácido Docosahexaenoico (DHA)	C22:6 Pescado azul	
Omega-6	Ácido Linoleico (LA)	C18:2 Frutos secos Aceites vegetales (girasol, soja) Verduras	10g/día de ácido omega-6
	Ácido Gamma Linolénico (GLA)	C18:3 Aceite de onagra	

Basado en las recomendaciones dietéticas de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Disponible en <https://www.efsa.europa.eu>

LA DIETA MEDITERRÁNEA.

La dieta mediterránea tradicional es la herencia de miles de años de intercambios entre personas, culturas y alimentos de todos los países alrededor de la cuenca mediterránea, considerada origen de la civilización, pues albergó los principales hechos históricos del mundo antiguo⁽⁵⁸⁾. Está basada en modelos agrícolas y rurales mediterráneos. de múltiples pueblos y culturas, siendo el resultado del intercambio cultural a través de las rutas comerciales durante siglos⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, el modelo tradicional ahora se está deteriorando progresivamente debido a la difusión de la economía de tipo occidental, la cultura urbana y la cultura impulsada por la tecnología, así como la globalización de la producción y el consumo de alimentos, relacionados con la homogeneización de los comportamientos alimentarios en la era moderna⁽⁶⁰⁾.

a) Historia de la dieta mediterránea.

El cultivo de cereales y legumbres era común en la región del mediterráneo oriental. Primero los fenicios y griegos y posteriormente los romanos, atraídos por los recursos minerales de la Península Ibérica y por su afán conquistador extendieron el cultivo de los principales elementos de la dieta mediterránea: olivos para producir aceite, trigo para hacer pan y uvas para el vino. La existencia de un clima templado con veranos secos y calurosos e inviernos húmedos y lluviosos con temperaturas suaves (clima mediterráneo) común en la cuenca del mediterráneo también favoreció la generalización de esta producción agrícola.

Durante el Imperio Romano, la alimentación se sustentaba en una amplia gama de verduras (cebollas, puerros, lechuga, zanahoria, espárragos, nabos, col, apio y alcachofa), frutas (higos, manzanas, peras, cereza, ciruelas, melocotones, albaricoques y cidras (un tipo de fruta cítrica), frutos secos (castañas, almendras y nueces), queso de oveja, poca carne y una fuerte preferencia por el pescado y el marisco⁽⁵⁸⁾. La triada básica de la dieta mediterránea: pan, aceite y vino, fueron exportados a las regiones de Europa continental durante la evangelización de dichas tierras por órdenes monásticas al formar parte de la liturgia cristiana. Generalizándose posteriormente su uso en la alimentación común⁽⁵⁹⁾.

La influencia de la presencia árabe en la península marcó notablemente el concepto actual de dieta mediterránea, y el conocimiento integrador acerca de la importancia de la dieta para la salud en general. Durante los años de asentamiento en el reino de Al-Andalus se impulsó una renovación del modelo agrícola generalizando las especies vegetales que habían permanecido reservadas a las clases altas como la caña de azúcar, arroz, cítricos, berenjenas, espinacas, granadas y frutos secos. Posteriormente estos productos se extenderían al resto de la cuenca del mediterráneo. Otro aporte importante de la cultura árabe, fue el conocimiento integrador acerca de la importancia de la dieta para la salud en general^(61, 62).

b) Características de la dieta mediterránea.

La dieta mediterránea se caracteriza por una alta ingesta de frutas, verduras, legumbres, nueces, cereales, pescado y aceite de oliva; baja ingesta de carne, grasas

saturadas y productos lácteos; y consumo regular pero moderado de alcohol, principalmente vino⁽⁶³⁾.

Los principios básicos para seguir una adecuada dieta mediterránea se establecen en el decálogo, recogido en la tabla 2.

Tabla 2. Decálogo de la dieta mediterránea.

1. Utilizar el aceite de oliva como principal grasa de adición.
2. Consumir alimentos de origen vegetal en abundancia: frutas verduras, legumbres, champiñones y frutos secos.
3. El pan u los alimentos procedentes de cereales (pasta, arroz y especialmente sus variantes integrales) deberían formar parte de la alimentación diaria.
4. Los alimentos poco procesados, frescos y de temporada son los más adecuados.
5. Consumir diariamente productos lácteos, principalmente yogurt y quesos.
6. La carne roja se debe consumir con moderación y si puede ser como parte de guisos y otras recetas.
7. Consumir pescado en abundancia y huevos con moderación.
8. La fruta fresca debería ser el postre habitual.
9. El agua debe ser la bebida principal. El consumo de alcohol debe ser moderado y en forma de vino acompañando las comidas
10. Realizar actividad física todos los días es tan importante como una alimentación adecuada

La pirámide alimenticia expone de manera gráfica (figura 13) la cantidad de los diferentes grupos de alimentos que debemos consumir diariamente para ajustarnos al modelo de alimentación propio de la dieta mediterránea. En general se recomienda que la ingesta energética diaria, adecuada al gasto realizado, se consiga a expensas de una ingesta diaria de carbohidratos que aporte el 55% de la energía total, una ingesta de grasas que suponga el 30% de las calorías y que las proteínas aporten el 15% restante, mediante una dieta variada rica en vitaminas, minerales y fibra⁽⁶⁴⁾.

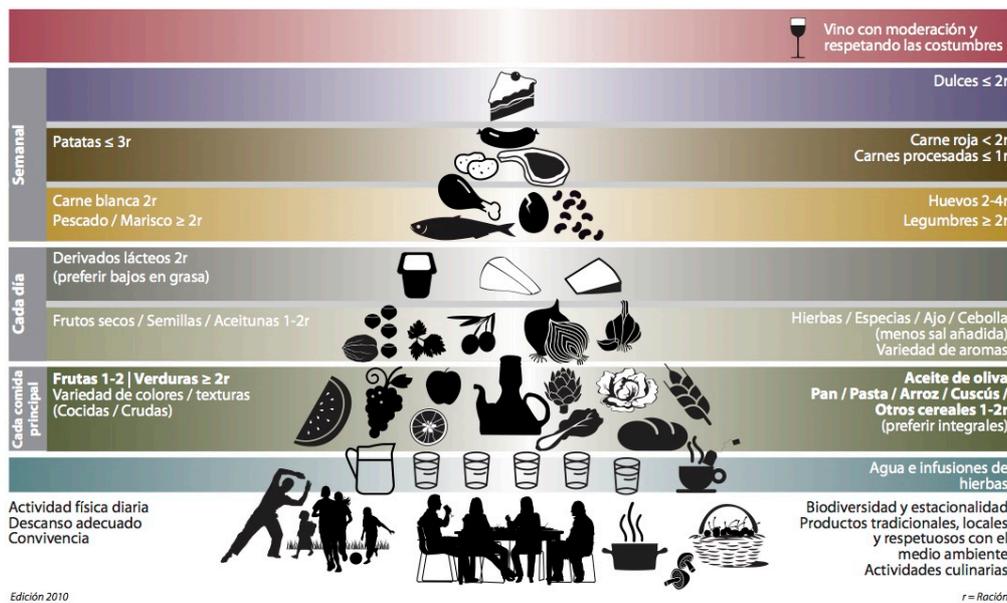


Figura 13. Pirámide de alimentación de la dieta mediterránea. Extraído de: www.dietamediterranea.com

c) Beneficios de la dieta mediterránea.

Los efectos beneficiosos del aceite de oliva se han atribuido a su alto contenido de ácido oleico, un tipo de ácido graso monoinsaturado, ya que protege contra el daño oxidativo⁽⁶⁵⁾. Además de los ácidos grasos monoinsaturados, los compuestos fenólicos también exhiben efectos antioxidantes y antiinflamatorios comúnmente asociados con el origen de las principales enfermedades crónicas. Como uno de los principales compuestos fenólicos presentes en los aceites de oliva vírgenes, el hidroxitirosol presenta una variedad de actividades farmacológicas, como propiedades antioxidantes y actividades anticancerígenas, antiinflamatorias y neuroprotectoras, y efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular⁽⁶⁶⁾. Pese a tratarse de una dieta rica en grasas al utilizar grandes cantidades de aceite de oliva y frutos secos, que aportan una considerable cantidad de energía⁽⁶⁷⁾. La evidencia científica ha documentado que dietas con un contenido de ácidos grasos monoinsaturados relativamente alto, tienen un efecto positivo sobre los factores de riesgo cardiovascular, la obesidad y la diabetes⁽⁶⁸⁾. Así por ejemplo una dieta enriquecida en nueces, que son un alimento con alto contenido en ácidos grasos mono y poli insaturados, se ha relacionado con una pérdida de adiposidad y circunferencia abdominal^(69, 70)

El estudio PREDIMED (estudio predecesor al que nos ocupa), ha demostrado el beneficio de la dieta mediterránea. En este ensayo clínico se logró demostrar que una

intervención dietética basada en una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos disminuía el número de eventos cardiovasculares en sujetos con elevado riesgo cardiovascular. Adicionalmente, el estudio PREDIMED permitió comprobar los beneficios sobre otros órganos diana de esta intervención^(57, 59, 71-74). La intervención se asoció a una disminución del peso, presión arterial y niveles de glucosa en sangre, así como un aumento del colesterol HDL con una mejoría del cociente HDL-Colesterol total y una menor resistencia a la insulina en los sujetos que siguieron una dieta mediterránea^(72, 74).

La dieta mediterránea ha mostrado grandes beneficios antiinflamatorios al disminuir la concentración de citoquinas proinflamatorias circulantes en sangre: PCR, interleucina-6, ICAM-1 y VCAM-1, que disminuyeron su concentración de manera significativa^(71, 75-77). Y la modulación de la expresión de los receptores para el factor de crecimiento tumoral TNFR60 y TNFR80⁽⁷⁷⁾. La adherencia a una dieta mediterránea podría modificar la expresión de genes, en concreto los relacionados con el proceso inflamatorio, el desarrollo de aterosclerosis y la remodelación vascular. Así *Llorente-Cortés et al*, describen que la dieta mediterránea puede influir en la expresión tales como COX-2, MCP-1 y LRP1, implicados en la activación de los leucocitos en la placa de ateroma⁽⁷⁸⁾.

Igualmente se comprueba, gracias a la dieta, las concentraciones de apolipoproteína B y apolipoproteína A-I y el cociente entre ellas, factores predictores de enfermedad cardiovascular e infarto, experimentan una reducción⁽⁷⁹⁾. De forma equivalente, los polimorfismos en genes relacionados con la obesidad y la diabetes como son los genes Fat Mass and Obesity (FMO) y el receptor de la melanocortina 4 (MC4R) pueden sufrir cambios en su expresión tras la exposición a un patrón de dieta adecuado, como la mediterránea, antagonizando la predisposición genética a padecer obesidad y diabetes de tipo 2⁽⁸⁰⁾. Al tratarse de una dieta con un bajo índice glicémico y una carga glicémica baja además, produce modulación de moléculas adipostáticas como la lecitina y la adiponectina⁽⁸¹⁾. Por último otro efecto positivo del seguimiento de un patrón de dieta mediterráneo que merece destacar es una mejor función cognitiva respecto a otros sujetos con alto riesgo cardiovascular que siguen otro tipo de dietas bajas en grasas^(73, 82)

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El síndrome de ojo seco es una patología de alta prevalencia en nuestro medio y que supone una alteración significativa de la calidad de vida de muchos sujetos. Aunque el SOS puede tener múltiples etiologías y un origen multifactorial, es probable que esté ligado a la evolución del síndrome metabólico, también con una prevalencia muy elevada, debido al estado proinflamatorio y las alteraciones en la osmolaridad lagrimal.

El patrón de dieta mediterránea y una actividad física moderada han demostrado disminuir el riesgo cardiovascular en paciente con síndrome metabólico, fundamentalmente debido a la mejora del perfil inflamatorio sistémico. Por otra parte, existe una evidencia científica creciente que avala el uso de complementos dietéticos de ácidos grasos poliinsaturados para el tratamiento del SOS. Estas dos premisas permiten asumir que una intervención sobre el estilo de vida, con un enfoque sostenible basado en una dieta mediterránea tradicional hipocalórica asociada a actividad física en adultos con sobrepeso u obesidad, podría producir una mejoría mantenida en los signos y síntomas de ojo seco. Adicionalmente, consideramos que el aumento de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados tendrá un efecto positivo sobre la función del sistema lagrimal por un mecanismo similar al de los suplementos para ojo seco de ácidos grasos poliinsaturados.

Se han realizado numerosos estudios sobre ojo seco, encaminados a mejorar la comprensión de la fisiopatología o en busca de un tratamiento que mitigue los síntomas y su progresión. Esto contrasta con que los escasos estudios que analizan el papel de la dieta sobre la función lagrimal, y es por ello que se plantea este estudio con el objetivo fundamental de responder a esta pregunta: ¿Puede una intervención dietética basada en un patrón de dieta mediterráneo mejorar la función lagrimal?

OBJETIVOS

El objetivo de esta Tesis Doctoral es buscar un tratamiento fisiológico, tolerable y aceptable para pacientes afectados de ojo seco. Para ello se pretende investigar el efecto de los suplementos alimenticios y la dieta en los parámetros de función lagrimal.

Objetivo general 1: Evaluar y analizar la evidencia científica disponible en referencia a los efectos beneficiosos de los ácidos grasos poliinsaturados en el síndrome de ojo seco.

Objetivos específicos

- 1.1. Analizar la composición de los suplementos orales de ácidos grasos poliinsaturados utilizados.
- 1.2. Estudiar las variables que pueden modificar el efecto del tratamiento.
- 1.3. Evaluar la tolerabilidad de los suplementos orales.

Objetivo general 2: Determinar los efectos de la intervención dietética basada en un modelo de dieta mediterránea hipocalórica sobre los signos y síntomas relacionados con el síndrome de ojo seco.

Objetivos específicos

- 2.1. Evaluar la potencial asociación entre parámetros biométricos, bioquímicos y nutricionales y la función lagrimal
- 2.2. Analizar el efecto de dos estrategias dietéticas (dieta mediterránea vs. dieta + actividad física) sobre la función del sistema lacrimal.
- 2.3. Comparar el efecto de la intervención dietética con el de uso de suplementos orales para ojo seco.

PACIENTES Y MÉTODOS

OBJETIVO GENERAL 1: REVISIÓN SISTEMÁTICA – META-ANÁLISIS.

a) Búsqueda de información.

El 15 de septiembre de 2015, realizamos una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos electrónicas: *Pubmed*, *Scopus*, *TripDatabase*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y *Web of Science*. Las palabras clave utilizadas fueron: “*dry eye*” OR “*dry eye syndromes*” OR “*keratoconjunctivitis sicca*” combinado con “*diet*” “*supplement*” “*omega fatty acid*” y “*PUFA*”.

Los límites de búsqueda fueron: fecha de publicación en los últimos 10 años, ubicación de los términos de búsqueda en el título, resumen o palabras clave. Hubo restricciones de idioma en dos estudios (chino, alemán). Se consideraron las referencias de los artículos extraídos para encontrar otras publicaciones relevantes.

En diciembre de 2019 y con objetivo de actualizar el estado actual de conocimiento sobre la materia se repitió la búsqueda empleando la misma metodología e incorporando todos los resultados en un meta-análisis.

b) Criterios de selección.

- Tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA).
- Tipo de participante: incluimos estudios realizados en humanos, sujetos afectados de síndrome de ojo seco de distintas etiologías, en los que se especifican criterios diagnósticos de ojo seco, ya fuese mediante parámetros objetivos o subjetivos. Poblaciones con ojo seco sin importar la edad y el sexo.
- Tipo de intervención: suplementación oral mediante cápsulas de ácidos grasos omega-3 y/o omega-6 con preparados industriales comercializados para el tratamiento oral del ojo seco o preparados elaborados por los investigadores del estudio expresamente para el mismo.
- Grupo control: pacientes tratados con placebo.
- Efecto estudiado: se eligieron aquellos artículos en los que el desenlace medido fue la mejora de la sequedad ocular determinada mediante test subjetivos que evalúan los síntomas más comunes del síndrome del ojo seco y/o por parámetros objetivos que reflejan la función lagrimal, mediante al menos uno de los siguientes test oftalmológicos: tiempo de ruptura de la

película lagrimal, conocido por su acrónimo inglés TBUT (*Tear Break Up Time*) o test de Schirmer.

c) PICO.

Nuestra pregunta PICO fue:

- P (paciente problema) = dry eye/dry eye syndrome;
- I (intervención) = diet/diet supplement/omega/fatty acid;
- C (comparación) = placebo;
- O (outcome o resultado) = mejora objetiva y/o subjetiva.

d) Extracción de datos.

Dos revisores independientes seleccionaron y analizaron los artículos científicos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

De cada estudio se extrajo la siguiente información: primer autor, año de publicación, revista, tipo de estudio, gravedad y etiología del ojo seco, tamaño de la muestra, tipo de suplemento de la población del estudio, duración del seguimiento, resultados de la escala de síntomas, TBUT y prueba de Schirmer.

En estudios con varios grupos de intervención, el grupo de tratamiento con la dosis más alta de suplementos orales se analizaría contra el placebo.

e) Evaluación de la calidad de los estudios.

Para la evaluación de la calidad de los estudios y el riesgo de sesgos se utilizó la herramienta “*The Cochrane collaboration tool*” que valora:

- Generación de la secuencia aleatoria
- Ocultación de la asignación
- Cegamiento de los participantes
- Cegamiento de la evaluación de resultados
- Pérdidas en el seguimiento
- Publicación selectiva de los resultados
- Presencia de otro sesgo.

f) Análisis estadístico.

Se usó un modelo de efectos aleatorios para analizar los datos, suponiendo que los tamaños reales del efecto podrían variar en función del diseño del estudio. El peso de a los estudios se aplicó mediante un análisis inverso de la varianza para cada estudio. Para todas las variables, el tamaño del efecto se estimó utilizando las diferencias medias. Los análisis se realizaron con un intervalo de confianza del 95%, se calculó para cada medida de resultado de la media, la desviación estándar y el tamaño de la muestra. $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba de Chi^2 . El sesgo de publicación potencial se evaluó mediante la evaluación visual de los gráficos en embudo y la prueba de Egger. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software Review Manager versión 5.3. (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

OBJETIVO GENERAL 2: ENSAYO CLÍNICO – PREDIMED-PLUS.

El estudio se anidó en el ensayo clínico PREDIMED-PLUS y todos los participantes proceden de dicho ensayo⁽⁸³⁾. El objetivo fue comparar el efecto de una intervención dietética, basada en la dieta mediterránea, sobre los parámetros de función lagrimal. Para comprender mejor las características de la intervención llevada a cabo en este estudio es necesario conocer la metodología del ensayo PREDIMED-PLUS⁽⁸⁴⁾.

a) Breve descripción del estudio PREDIMED-PLUS.

i) Objetivos.

Evaluar el efecto de una intervención sobre el estilo de vida basada en una dieta mediterránea hipocalórica acompañada de actividad física moderada sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular, la pérdida de peso y su mantenimiento a largo plazo.

ii) Diseño.

El estudio PREDIMED PLUS consiste en un ensayo de campo aleatorizado y multicéntrico, con grupos paralelos, dirigido a la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en adultos con sobrepeso y obesidad mediante una intervención intensiva basada en una dieta mediterránea hipocalórica, promoción de actividad física y terapia conductual comparada con a un grupo control que recibe consejo de baja intensidad también sobre dieta mediterránea para la prevención de morbimortalidad CV⁽⁸⁴⁾.

Entre los centros participantes se encuentra la Universidad de Granada. En este nodo se reclutaron 296 participantes entre 2015 y 2016 que cumplían los criterios de inclusión y aceptaron participar.

iii) Criterios de inclusión.

- Hombres de 55-75 años y mujeres de entre 60-75 años,
- IMC ≥ 27 y < 40 kg/m²
- Cumplen con al menos 3 criterios de síndrome metabólico.

iv) Criterios exclusión.

- Incapacidad o falta de voluntad para dar consentimiento informado por escrito o comunicarse con el personal del estudio o analfabetismo.
- La incapacidad para seguir las visitas programadas en la intervención.
- Historia documentada de ECV previa.
- Imposibilidad de seguir la dieta recomendada o incapacidad para realizar actividad física.
- Baja probabilidad predicha de cambiar los hábitos alimentarios de acuerdo a los estadios de Prochaska y Di Clemente del modelo de estadios de cambio.
- Haber sido incluido en otro programa de consejos para pérdida de peso (> 5 kg) durante los 6 meses previos a la visita de selección.
- Comorbilidad hepato-digestiva, cáncer activo o antecedentes de tumores malignos en los últimos 5 años. Así como toda condición severa de comorbilidad con menos de 24 meses de esperanza de vida.
- Historia de haber seguido una dieta de muy bajo valor calórico durante los 6 meses antes del inicio del estudio.
- Antecedentes de procedimientos quirúrgicos para bajar de peso o intención de someterse a cirugía bariátrica en los próximos 12 meses o uso actual de medicación para la pérdida de peso.
- Obesidad de origen endocrino conocido (con la excepción de hipotiroidismo tratado).
- Inmunodeficiencia o estado VIH positivo.
- Trastornos psiquiátricos graves.
- Tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores o agentes citotóxicos.
- Tratamiento actual con corticosteroides sistémicos.
- Cualquier otra condición que pueda interferir con la realización del protocolo del estudio.

v) Intervención.

Grupo control (intervención estándar): se proporcionará a los sujetos material escrito educativo, así como instrucciones para la adecuación de la alimentación a un modelo

de dieta mediterráneo y recomendaciones para el manejo del síndrome metabólico. Esta misma metodología se utilizó en el ensayo PREDIMED y ha demostrado beneficios en la prevención de morbi-mortalidad cardiovascular.

Con el objetivo de potenciar la dieta mediterránea y fidelizarlos al ensayo se les ofrecerá una sesión grupal cada 6 meses por parte del equipo de dietistas del estudio PREDIMED-PLUS. En dichas sesiones se proporciona, de forma gratuita, aceite de oliva virgen (6 litros cada 6 meses) y frutos secos (3 kg cada 6 meses) a los sujetos que asisten.

Grupo intervención (intervención intensiva): estos sujetos reciben una dieta mediterránea tradicional, pero en este caso, hipocalórica y asociada con un aumento de la actividad física y soporte conductual, con objetivos específicos de pérdida de peso, incluyendo la auto-monitorización y un seguimiento frecuente durante todo el estudio.

Durante el seguimiento se realizan entrevistas individuales, personales y telefónicas, así como sesiones grupales de motivación, con una frecuencia de 3 contactos mensuales el primer año y dos el segundo año. Se les suministrará gratuitamente aceite de oliva virgen extra (1 l/mes) y frutos secos (500 g/mes)⁽⁸⁴⁾.

vi) Seguimiento.

La intervención se mantendrá durante 6 años, con un seguimiento medio de 8 años para eventos clínicos. El esquema de seguimiento se muestra en la figura 14.

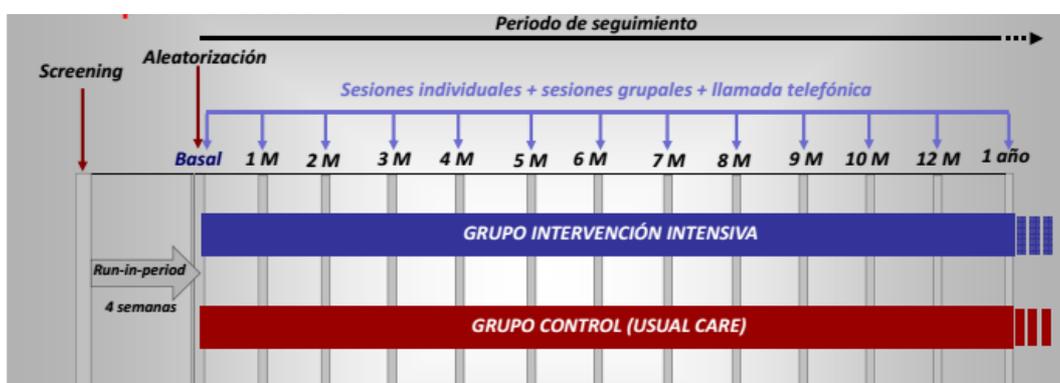


Figura 14. Esquema de seguimiento durante el primer año.

vii) Adherencia al patrón de dieta mediterráneo.

Al inicio del estudio mensualmente, y a partir del segundo año trimestralmente, los dietistas realizan sesiones individuales y grupales por separado para cada uno de los grupos de intervención, con menos de 20 participantes por grupo⁽⁸⁵⁾. En cada sesión se recoge un cuestionario con 17 puntos para evaluar la adherencia a la intervención. En el caso del grupo control, se recoge el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea de 14 puntos⁽⁸⁶⁾. De esta manera, las dietistas pueden personalizar los consejos dietéticos y negociar los cambios dietéticos apropiados con cada participante.

Se puede encontrar información adicional acerca del estudio PREDIMED-PLUS en <http://predimedplus.com>.

b) Evaluación del efecto de la dieta mediterránea sobre el ojo seco.

Las dietistas del estudio ofertaron la participación a todos los sujetos reclutados en el Nodo de Granada en el último año del período de inclusión (2016). Todos los sujetos siguieron el protocolo general sin que se realizara ninguna modificación sobre el proceso de aleatorización. El objetivo fue evaluar el efecto del patrón de dieta mediterráneo en la superficie ocular. Por ello, la única modificación sobre el protocolo del estudio PREDIMED-PLUS consistió en una evaluación adicional, basal y a los seis meses, de los parámetros de funcionamiento lacrimal.

Todos los procedimientos necesarios para la realización del estudio oftalmológico fueron aprobados por el comité directivo de PREDIMED-PLUS. El protocolo de estudio se realizó de acuerdo con las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki y se sometió a evaluación por la Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada (Expediente 1532/CEIH/2020). En el Anexo 2 se adjunta el consentimiento informado, por escrito, que se pidió a todos los participantes en el subestudio.

i) Criterios de inclusión.

- Inscripción en el estudio PREDIMED PLUS a partir de enero de 2016
- Aceptación de la revisión ocular.
- Disponibilidad para acudir a las visitas del estudio.

ii) Criterios de exclusión.

- Alergia o infección activa en la superficie ocular.
- Pacientes que actualmente utilizaran cualquier medicación oftálmica excepto lágrimas artificiales o solución de limpieza de ojos.
- Uso de antiinflamatorios esteroideos o esteroides tópicos.
- Cirugía ocular en los últimos 6 meses.
- Consumo de medicamentos sistémicos que pueden interferir con la producción de lágrimas, que incluye fármacos antidepresivos, ansiolíticos o antihistamínicos.
- Alergia a la fluoresceína o anestesia tópica oftálmica.
- Diagnóstico de enfermedad ocular previa que afectase severamente a la superficie ocular.
- Diagnóstico de síndrome de Sjögren

iii) Exploración oftalmológica.

El estudio constó de dos exámenes oftalmológicos realizados al inicio y a los 6 meses. Todas las evaluaciones se realizaron en las consultas externas de oftalmología adscritas al Hospital Virgen de las Nieves. La evaluación oftalmológica fue realizada por el autor de esta tesis durante el tercer año de realización de la formación especializada de oftalmología y tras finalizar un proceso específico de capacitación para la evaluación de los signos y síntomas de ojo seco. El evaluador no participó en el proceso de aleatorización ni en ninguno de los aspectos de la intervención, por tanto no conocía el grupo al que los pacientes habían sido asignados. La evaluación estuvo compuesta por diversos test de uso habitual en la práctica clínica y estudios experimentales de enfermedad de ojo seco que evalúan de manera cuantitativa y cualitativa la alteración de la superficie ocular. Primero se explicó a los sujetos las exploraciones a realizar y se obtuvo consentimiento informado por escrito. A continuación, se sometieron a los cuestionarios de ojo seco y posteriormente se realizó el examen físico en el siguiente orden.

1. Evaluación de la mejor agudeza visual corregida.

2. Biomicroscopia en busca de hallazgos patológicos significativos que impidan la realización del examen ocular externo.
3. Aplicación de colirio de fluoresceína con micropipeta en conjuntiva bulbar superior.
4. Evaluación de tiempo de ruptura lagrimal.
5. Evaluación de tinción de superficie ocular.
6. Tiempo de lavado de 10 minutos: el sujeto era instado a parpadear normalmente mientras se le ofrecía la posibilidad de dar un paseo o tomar una bebida.
7. Aplicación de colirio anestésico doble con micropipeta en conjuntiva bulbar superior.
8. Realización del test de Schirmer tipo 2.
9. Irrigación de superficie ocular con Suero Salino Balanceado e instilación de lágrima artificial con ácido hialurónico.

En caso de encontrar hallazgos patológicos en la exploración oftalmológica que pudieran afectar salud ocular de los sujetos se notificó a los sujetos (si así lo habían indicado en el consentimiento informado) y se ofertó posibilidad de seguimiento en consulta especializada.

Se emplearon dos cuestionarios de evaluación de frecuencia y severidad de síntomas de ojo seco, los test fueron administrados de manera secuencial por el mismo investigador que realizó la exploración. Se pueden examinar dichos test en el Anexo 1

Dry Eye Scoring System (DESS): es un test estandarizado traducido al castellano elaborado por Bhargava et al en 2013. Con él se explora la presencia de distintos síntomas oculares relacionados con el ojo seco y se puntúa la frecuencia en 4 niveles: ausente (0 puntos), poco frecuente (1 punto), frecuente (2 puntos) y siempre (3 puntos)⁽⁴⁰⁾.

Los síntomas a los que hace referencia son:

- Picor o quemazón
- Sensación de arenilla
- Enrojecimiento (ocular)
- Visión borrosa
- Fatiga ocular
- Exceso de parpadeo

Las puntuaciones de 0 a 6 se clasifican como ojo seco leve, valores de 7 a 12 como ojo seco moderado y por resultados por encima de 13 como ojo seco grave.

Ocular Surface Disease Index (OSDI): es un cuestionario de 12 ítems diseñado para proporcionar una evaluación rápida de los síntomas de irritación ocular relacionados con la enfermedad de ojo seco y su impacto en la visión relacionada con el funcionamiento referido a la semana previa al examen, fue desarrollado por el Grupo de Investigación de Resultados en Allergan Inc (Irvine, California). Se valora tanto la frecuencia de síntomas de ojo seco como la aparición de los mismos ante situaciones cotidianas que pueden agravar los síntomas tales como: leer, ver la televisión, sequedad ambiental, etc. Los ítems se puntúan acorde a su frecuencia: en todo momento (4), casi en todo momento (3), 50% del tiempo (2), casi en ningún momento (1), en ningún momento (0). La puntuación obtenida se divide por el número de preguntas contestadas y se multiplica por 25 clasificando puntuaciones hasta 13 como normal, de 13 a 22 como leve/moderado y a partir de 23 como ojo seco moderado/grave⁽⁴¹⁾.

El tiempo de ruptura lagrimal se evaluó aplicando 1 microlitro de fluoresceína sódica medidos con una micropipeta (figuras 15 y 16) e instilados en la conjuntiva bulbar superior sin entrar en contacto directo con la superficie ocular (Colircusi Fluorescína, Alcon Laboratories Inc., TX EE. UU.). Después de varios parpadeos, los pacientes fueron examinados en una lámpara de hendidura utilizando una luz azul cobalto. Se instó al paciente a evitar el parpadeo y se cronometró el tiempo pasado desde el último parpadeo hasta la aparición de signos de disrupción en la película lagrimal (Figura 17). Se tomaron tres medidas con un cronómetro digital con precisión hasta

10 milisegundos. Tras realizar tres mediciones en cada ojo de manera alterna se realizó la media aritmética de las medidas de ambos ojos⁽⁸⁷⁾.



Figura 15. Colirio Fluoresceína sódica empleado para tinción corneal y tiempo de ruptura lagrimal.



Figura 16. Micropipeta para instilación de colirio de fluoresceína

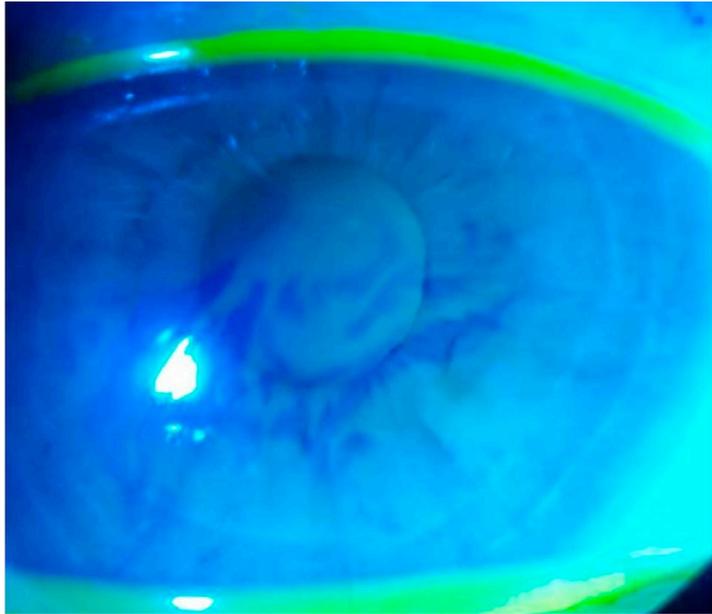


Figura 17. Tiempo de ruptura lagrimal: se aprecian áreas negras al romperse la película lagrimal. Extraído de: Demirci G et al. Dry Eye Assessment in Patients With Vitamin D Deficiency. Eye & Contact Lens 2016.

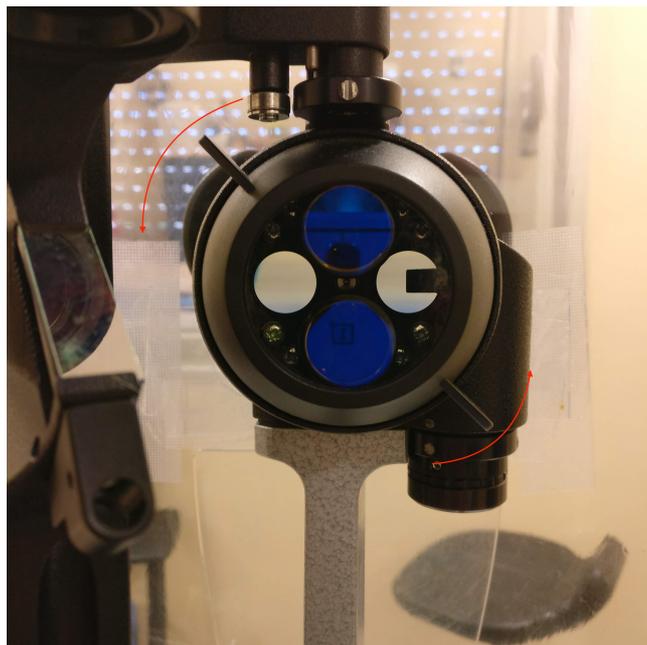


Figura 18. Lámpara de hendidura con filtro azul. La flecha indica el mecanismo de activación del filtro.

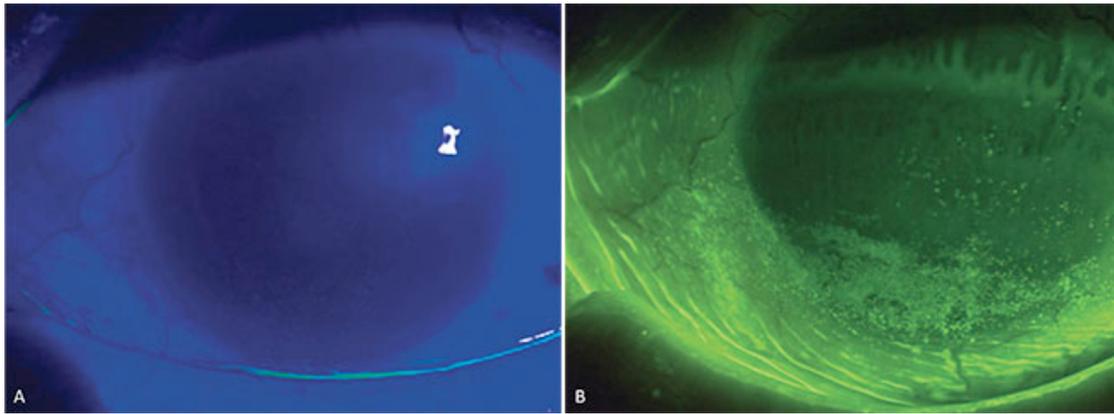


Figura 19. Examen de fluoresceína sin filtro azul (A) y con filtro azul (B). Se aprecia tinción corneal y conjuntival más claramente con el uso de filtro azul. Extraído de: www.opticianonline.net

La tinción de la superficie ocular se evaluó consecutivamente al tiempo de ruptura lagrimal dado que para ambos se emplea la misma tinción ocular. Los sujetos fueron examinados empleando una lámpara de hendidura con luz azul cobalto. Para maximizar la rentabilidad de la técnica se empleó un filtro para luz azul que ayuda a resaltar la existencia de lesiones conjuntivales (figuras 18 y 19)⁽⁸⁸⁾.

Ambos ojos se examinaron y se clasificaron de acuerdo con la escala de tinción de Oxford (figuras 20 y 21).

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

Figura 20. Escala de gradación de Oxford. Se representan el área corneal (círculo central) y conjuntival (triángulos laterales). Extraído de: <https://www.aaopt.org>

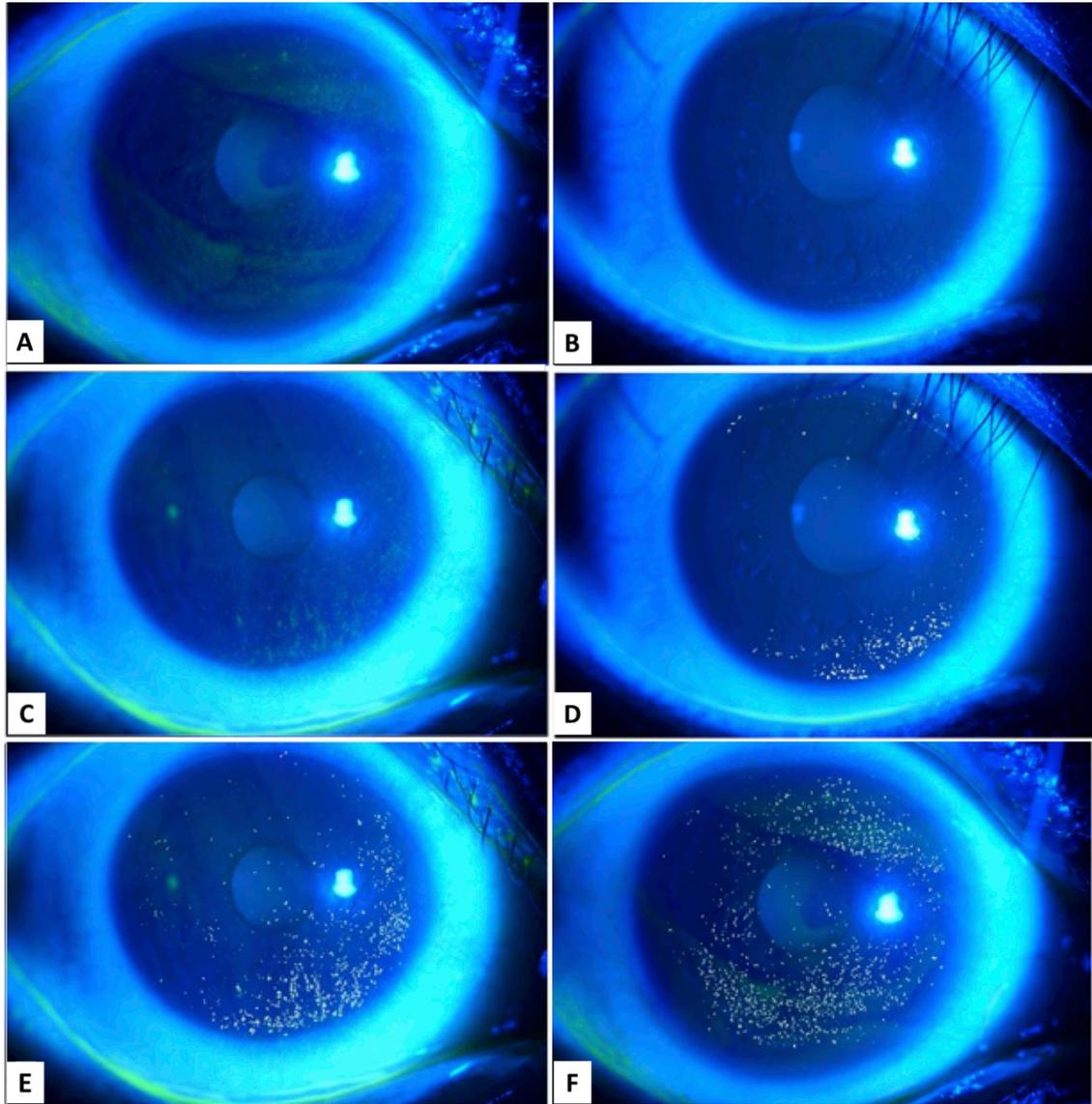


Figura 21. Tinción ocular con fluoresceína, ojo derecho. A: Tinción negativa, acumulación del exceso de fluoresceína en la superficie ocular. B: Tinción negativa, distribución regular de la fluoresceína tras el parpadeo. C: Tinción positiva, queratitis superficial inferonasal. D-F: tinción positiva, queratitis leve, moderada e intensa. Chun Y et al. Objective Assessment of Corneal Staining Using Digital Image Analysis. *Cornea*. 2014. 55, 7896-7903

El test de Schirmer se realizó después de un período de lavado de diez minutos. Se instilaron quince microlitros de oxibuprocaina 1 mg / ml + tetracaína 4 mg / ml (Colirio Anestésico Doble, Alcon laboratories Inc., TX EE. UU.). Después de un minuto, se eliminó el exceso de lágrima y se colocó una tira milimétrica en el saco conjuntival (figura 22). Los resultados se midieron después de cinco minutos, en ambos ojos⁽⁸⁷⁾.



Figura 22. Test de Schirmer papel absorbente con una escala milimetrada insertado en el fondo de saco conjuntival.

iv) **Variables dependientes.**

- Test Ocular Surface Comfort Index (OSDI)
- Test Dry Eye Scoring System (DESS)
- Tiempo de ruptura lagrimal (TBUT)
- Test de Schirmer's tipo II
- Gradación de Oxford de la tinción de la superficie ocular

v) **Variables independientes.**

Los datos recogidos en la exploración oftálmica se fusionaron con los datos del estudio PREDIMED-Plus (basal y tras 6 meses de seguimiento), utilizando para ello los códigos de identificación de los pacientes. De esta forma se pudo utilizar la información recogida en el estudio PREDIMED-PLUS, en concreto se tomaron variables relacionadas con las características sociodemográficas de los sujetos, variables relacionadas con el síndrome metabólico y variables dietéticas.

- Variables socio-demográficas: edad, sexo, estado civil y nivel educativo
- Variables antropométricas: peso, talla, IMC, perímetro de cintura

- Variables clínicas: hipertensión arterial, diabetes y datos bioquímicos (Colesterol total, colesterol-HDL, glucosa y triglicéridos)
- Variables de Dieta: ingesta total de grasas, ácidos grasos saturados, mono y poliinsaturados (linoleico, linolénico y omega 3)

vi) Análisis estadístico.

Se utilizaron estadísticos descriptivos para explorar las características de la muestra. Los datos continuos se expresaron como media y desviación estándar. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. La prueba de U de Mann Whitney se utilizó para comparar datos cuantitativos entre grupos. El test de la Chi², o el test exacto de Fisher cuando fue necesario, se utilizó para comparar variables cualitativas y la regresión lineal simple para realizar comparaciones entre variables cuantitativas.

Las comparaciones antes y después de la intervención se realizaron mediante la prueba de la t de Student para muestras apareadas. El nivel de significación fue establecido para todas las pruebas en dos colas, $p < 0.05$. Los análisis estadísticos se realizaron usando SPSS versión 22, (SPSS, Chicago, IL, U.S.A).

RESULTADOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

a) Resultados de la búsqueda.

Los 15 estudios seleccionados después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se muestran en el diagrama de flujo (figura 23). Estos estudios incluyeron un total de 2591 pacientes.

De cada estudio se extrajeron los siguientes datos: autores, año de publicación, revista de publicación, diseño del estudio, etiología de ojo seco, tamaño de muestra, periodos de seguimiento, características de los sujetos incluidos, Odds hombres/mujeres, tipo de suplementación empleada y variables respuesta. En la tabla 3 se resumen los datos más importantes de cada estudio.

Tras la segunda revisión realizada en Diciembre de 2019 se identificaron 16 estudios adicionales, de los cuales 5 cumplían los criterios de inclusión tras la revisión de texto completo. Los motivos de exclusión fueron: estudios en animales [1], no variables de interés reportadas [2], no suplemento de interés [7], no control con placebo [1]. Estos estudios aportaron 744 nuevos pacientes con un total final de 3335 sujetos bajo análisis.

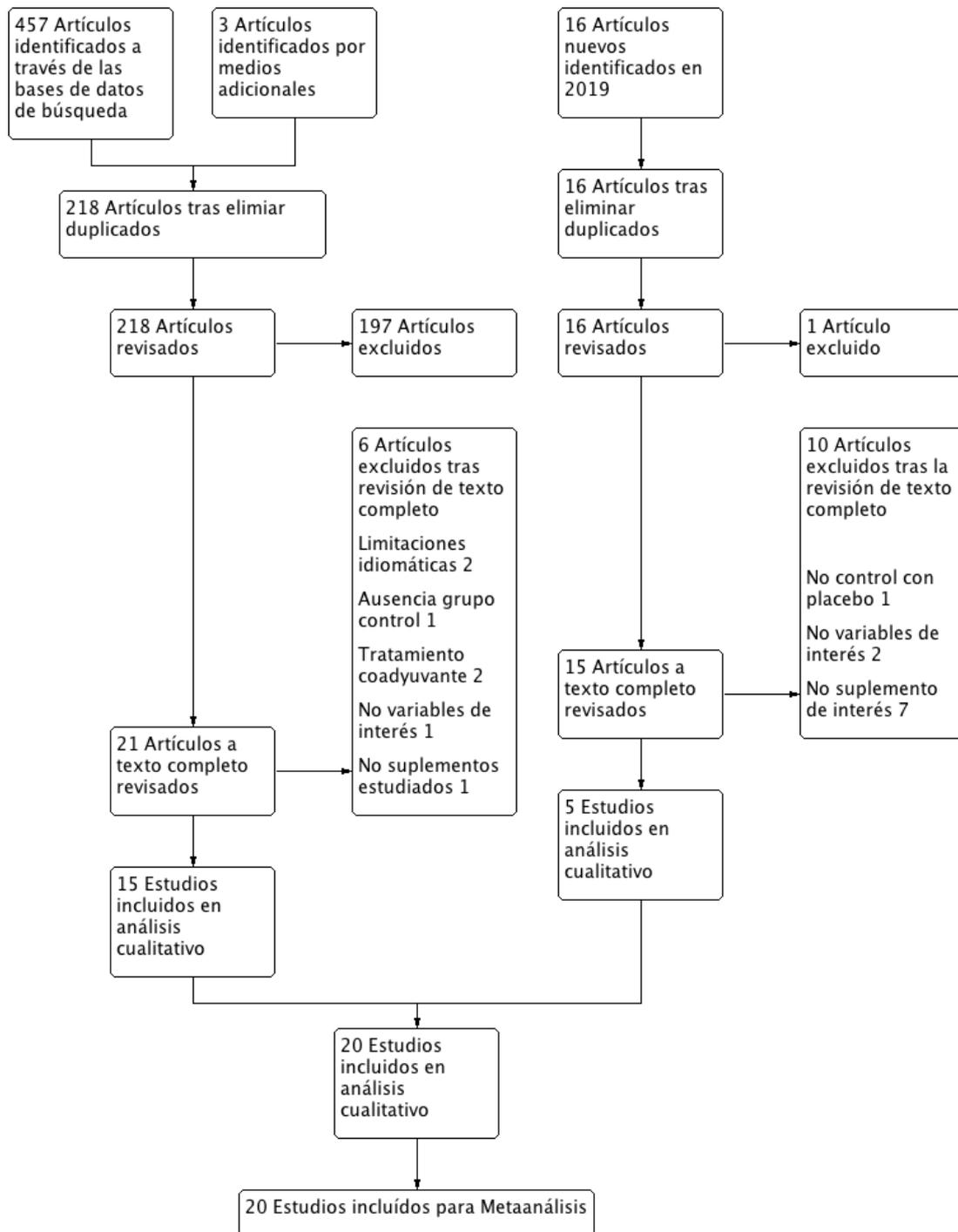


Figura 23. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

Tabla 3a. Estudios incluidos en la revisión sistemática y meta análisis.

Autor (Año)	Revista	Etiología	Tamaño muestra	Seguimiento (semanas)	Edad media	Odds Varón/ mujer	Test su
							T
DREAM (2018) ⁽⁸⁹⁾	N Engl J Med	No especificado	535	48	43,5	0,2	OSDI
Goyal (2017) ⁽⁹⁰⁾	Cornea	Cirugía LASIK	60	12	23,6	0,81	OSDI
Deinema (2017) ⁽⁹¹⁾	Ophthalmology	No especificado	54	12	57,9	0,5	OSDI
Bhargava 16a (2016) ⁽⁹²⁾	Curr Eye Res	Rosácea	130	24	48,3	0,66	DESS
Kawashima (2016) ⁽⁹³⁾	Ocul Surf	No especificado	40	8	42,35	1,1	DEQS
Bhargava 16b (2016) ⁽⁹⁴⁾	Eye Contact Lens	Usuarios pantallas retroiluminadas	522	6	29,25	-	DESS
Bhargava 15a (2015) ⁽⁹⁵⁾	Cont Lens Anterior Eye	Usuarios pantallas retroiluminadas	478	12	23,25	0,92	DESS
Bhargava 15b (2015) ⁽⁹⁶⁾	Cornea	Portadores de lentes de contacto	496	24	20,75	0,00	DESS
Sheppard (2013) ⁽⁹⁷⁾	Cornea	Menopausia	45	24	61,50	0,00	OSDI
Oleñik (2013) ⁽⁹⁸⁾	Clin Interv Aging	Disfunción de glándulas de Meibomio	64	12	56	0,39	OSDI

(+) diferencias significativas; (-) diferencias no significativas; (+/-) diferencias significativas en parte de los resultados; (1) test de

Tabla 3b. Estudios incluidos en la revisión sistemática y meta análisis.

Autor (Año)	Revista	Etiología	Tamaño muestra	Seguimiento (semanas)	Edad media	Odds Varón/mujer
Kawakita (2013) ⁽⁹⁹⁾	Biomed Res	No especificado	27	16	52,20	0,30
Kangari (2013) ⁽¹⁰⁰⁾	Ophthalmology	No especificado	73	4	61,20	0,92
Bhargava (2013) ⁽¹⁰¹⁾	Int J Ophthalmology	No especificado	259	16	39,44	0,95
Wojtowicz (2011) ⁽¹⁰²⁾	Cornea	No especificado	36	12	61	0,80
Creuzot-Garcher (2011) ⁽¹⁰³⁾	J Fr Ophtalmol	No especificado	181	12	61,53	0,09
Brignole-Baudoin (2011) ⁽¹⁰⁴⁾	Acta Ophthalmol	No especificado	138	12	59,85	0,03
Larmo (2010) ⁽¹⁰⁵⁾	J Nutr	No especificado	100	12	45,5	0,18
Kokke (2008) ⁽¹⁰⁶⁾	Cont Lens Anterior Eye	Portadores de lentes de contacto	76	24	41,85	0,00
Pinheiro (2007) ⁽¹⁰⁷⁾	Arq Bras Oftalmo	Enfermedad reumatoide	25	24	38	0,00
Creuzot (2006) ⁽¹⁰⁸⁾	J Fr Ophtalmol	No especificado	71	24	60,4	0,04

(+) diferencias significativas; (-) diferencias no significativas; (+/-) diferencias significativas en parte de los resultados; (1) test de

b) Causas de ojo seco.

La lista de estudios según la etiología del SOS se muestra en la tabla 3.

Dos estudios analizan el efecto de la suplementación oral en pacientes con ojo seco debido al uso de lentes de contacto blandas. *Bhargava et al*, utiliza una combinación de ácidos grasos omega-3 (EPA + DHA) en cerca de 600 pacientes que encuentran una mejoría significativa de los signos y síntomas⁽⁹⁵⁾. En contraste, *Kokke et al*, no obtienen diferencias significativas en TBUT o en la prueba de Schirmer que emplea un suplemento de omega-6 (GLA), pero informa una mejora en la comodidad del lente en el grupo de tratamiento⁽¹⁰⁶⁾.

Hubo dos estudios que observaron el efecto de la suplementación en usuarios de pantallas retroiluminadas, los cuales encontraron una mejoría significativa. Estos estudios involucran a un gran número de pacientes de entre 20 y 30 años^(95, 96).

Los mejores resultados objetivos y subjetivos se observaron en un estudio realizado en pacientes con disfunción de la glándula de Meibomio⁽⁹⁸⁾.

El estudio realizado por *Pinherio et al*, con un tamaño de muestra discreto, evaluó la suplementación oral en pacientes con ojo seco asociado a enfermedad reumatoidea como Lupus o Artritis Reumatoide⁽¹⁰⁷⁾.

Mención especial requiere el ensayo clínico desarrollado por *Goyal et al* donde se explora la recuperación de los parámetros de función lagrimal tras cirugía refractiva con LASIK, la cual induce un ojo seco postoperatorio⁽⁹⁰⁾.

c) Composición de los suplementos.

El principal componente de los suplementos orales son los ácidos grasos omega-3: ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DHA) y ácido α -linolénico (ALA). Los dos primeros ácidos grasos omega-3 se encuentran en el aceite de pescado; En contraste, el ALA está presente en algunas plantas. Los ácidos grasos omega-6 incluidos en los suplementos son: ácido gamma-linolénico (GLA) y ácido linoleico (LA); ambos se encuentran en aceites vegetales y semillas.

Con respecto al tipo de suplemento y la dosis diaria total de omega-3 y omega-6, existen diferencias notables entre los estudios. Ocho estudios utilizaron preparaciones

comerciales (que podrían adquirirse por compra regular), que difieren en su composición. Dos de los suplementos tenían un mayor porcentaje de omega-6^(97, 105) que omega-3 y solo uno usaba exclusivamente omega 6⁽¹⁰⁶⁾. Los estudios restantes emplearon preparaciones experimentales. Se puede ver un resumen de dichos suplementos en la tabla 4. El principal componente de los suplementos fueron los ácidos grasos omega 3 EPA y DHA, combinados en 6 ocasiones con omega 6, principalmente GLA y LA. La proporción ω -3/ ω -6 fue a favor del primero en todos los estudios salvo en dos.

Tabla 4 Componentes de los suplementos empleados en los distintos estudios.

Autor	Año	Omega 3 (mg/día)			Omega 6 (mg/día)		Total ω -3/ ω -6
		EPA	DHA	ALA	GLA	LA	
DREAM ⁽⁸⁹⁾	2018	2000	1000	-	-	-	3000/0
Goyal et al ⁽⁹⁰⁾	2017	720	480	-	-	-	1200/0
Deinema et al ⁽⁹¹⁾	2016	945	510	-	-	-	1455/0
		1000	500	-	-	-	1500/0
Bhargava et al (16a) ⁽⁹²⁾	2016	720	480	-	-	-	1200/0
Kawashima et al ⁽⁹³⁾	2016	81	54	-	-	-	300/0
Bhargava et al (16b) ⁽⁹⁴⁾	2016	1440	960	-	-	-	2400/0
Bhargava et al (15a) ⁽⁹⁵⁾	2015	720	480	-	-	-	1200/0
Bhargava et al (15b) ⁽⁹⁶⁾	2015	720	480	-	-	-	1200/0
Sheppard et al ⁽⁹⁷⁾	2013	126	99	196	240	710	460/950
Oleñik et al ⁽⁹⁸⁾	2013	127,5	1050	-	-	-	1267,5
Kawakita et al ⁽⁹⁹⁾	2013	1245	540	-	-	-	1785
Kangari et al ⁽¹⁰⁰⁾	2013	360	240	-	-	-	600
Bhargava et al ⁽¹⁰¹⁾	2013	650	350	-	-	-	1000
Wojtowicz et al ⁽¹⁰²⁾	2011	450	300	-	-	-	2250
Creuzot-Garcher et al ⁽¹⁰³⁾	2011	-	560	-	420	-	560/420
Brignole-Baudouin et al ⁽¹⁰⁴⁾	2011	427,5	285	-	15	-	855/15
Larmo et al ⁽¹⁰⁵⁾	2010	-	-	149	-	245	149/245
Kokke et al ⁽¹⁰⁶⁾	2008	-	-	-	300	-	0/300
Pinheiro et al ⁽¹⁰⁷⁾	2007	-	-	1100	-	320	1100/320
Creuzot et al ⁽¹⁰⁸⁾	2006	-	560	-	420	-	560/420

Los estudios realizados por el mismo autor en el mismo año se identifican como (a) y (b) para poder distinguirlos. En el estudio de Deinema et al se detallan en distintas filas los dos suplementos utilizados. En la columna final se muestra la odds ácidos grasos omega 3 frente a omega 6

d) Características sociodemográficas.

Con respecto a la edad de los participantes, la media fue de 46,37 años (DE 13,96) y el rango 20,75-61,53.

En cuanto a la distribución por género, predominaron las mujeres participantes con una razón femenina / masculina de aproximadamente 3:1.

e) Seguimiento.

El tiempo medio de seguimiento fue de 16,9 semanas (rango min-max 6-48) y la mediana fue de 12 semanas (P25: 12 P75: 24).

f) Abandonos y efectos adversos.

Un total de 182 pérdidas fueron reportadas. La causa principal fue la intolerancia gástrica (88) seguida de no cumplimiento (67) y otras menos frecuentes como por ejemplo erupción cutánea (27).

g) Uso de terapias suplementarias.

Todos los estudios permitieron el uso de lágrimas artificiales, y en algunos estudios incluso se proporcionaron lágrimas artificiales a todos los sujetos para homogeneizar su uso. Solo en el estudio de *Goyal et al*, donde se exploraba el efecto de la suplementación tras cirugía LASIK se prescribió a ambos grupos el uso de corticoides y antibióticos tópicos con la misma pauta en ambos grupos.

h) Mejoría cualitativa.

La mejora subjetiva se evaluó en todos los estudios. Nueve estudios utilizaron el *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) y el *Dry Eye Scoring System* (DESS) se utilizó en cinco. Un estudio empleó el test Dry Eye-Related Quality-of-Life Score (DEQS). Los cinco estudios restantes utilizaron pruebas no estandarizadas: dos escalas analógicas visuales (VAS) diferentes y otras pruebas elaboradas por los examinadores.

Los cinco estudios que utilizaron el DESS y tres de los nueve estudios que usaron el OSDI encontraron mejoras estadísticamente significativas de los síntomas del DES.

Es ensayo clínico que empleó el test DEQS encontró diferencias significativas. Ninguno de los estudios que utilizaron una prueba no estandarizada encontró diferencias entre los grupos (Tabla 3).

i) Mejoría cuantitativa.

El TBUT se evalúa en todos los estudios. Los valores anteriores y posteriores al tratamiento se muestran en la figura 24, cuando los autores de los estudios los informaron. Nueve estudios encontraron diferencias que no fueron estadísticamente significativas y once estudios observaron una mejoría estadísticamente significativa (Tabla 3).

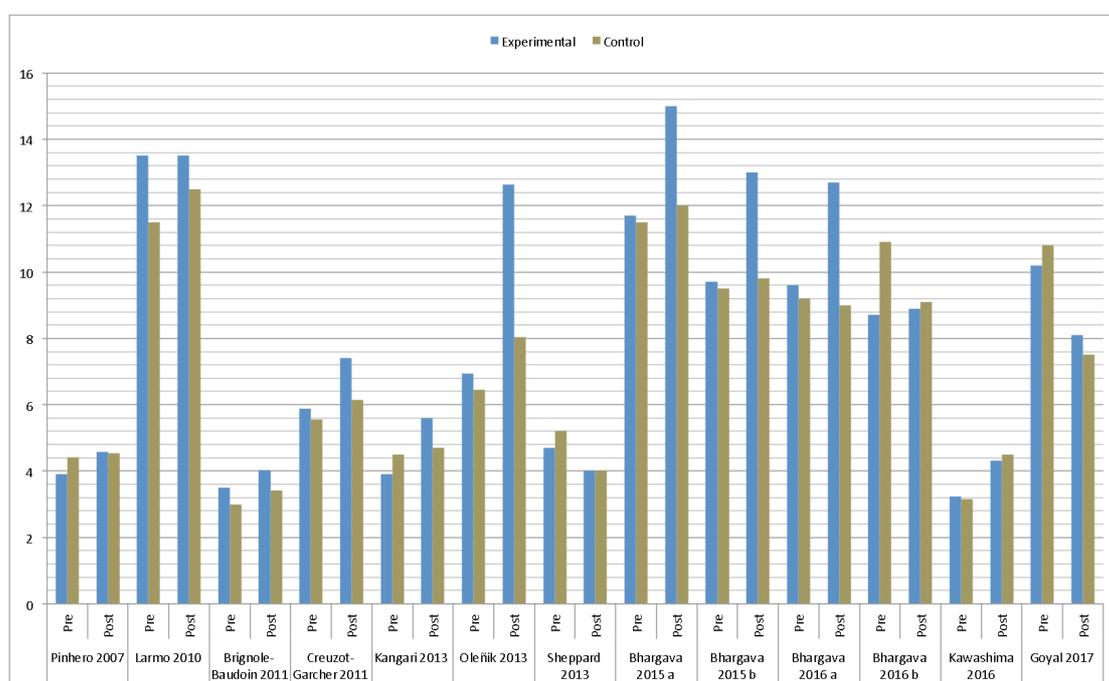


Figura 24. Tiempo de ruptura lagrimal (TBUT). Se representan valor basal y posttratamiento en ambos grupos.

La prueba de Schirmer se usa en todos los estudios. Diez no usan anestesia (prueba de Schirmer tipo 1) en contraste con ocho que la utilizaron (tipo 2); Los dos estudios restantes no especificaron el tipo de prueba. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en siete ensayos independientemente del tipo de test realizado (figura 25).

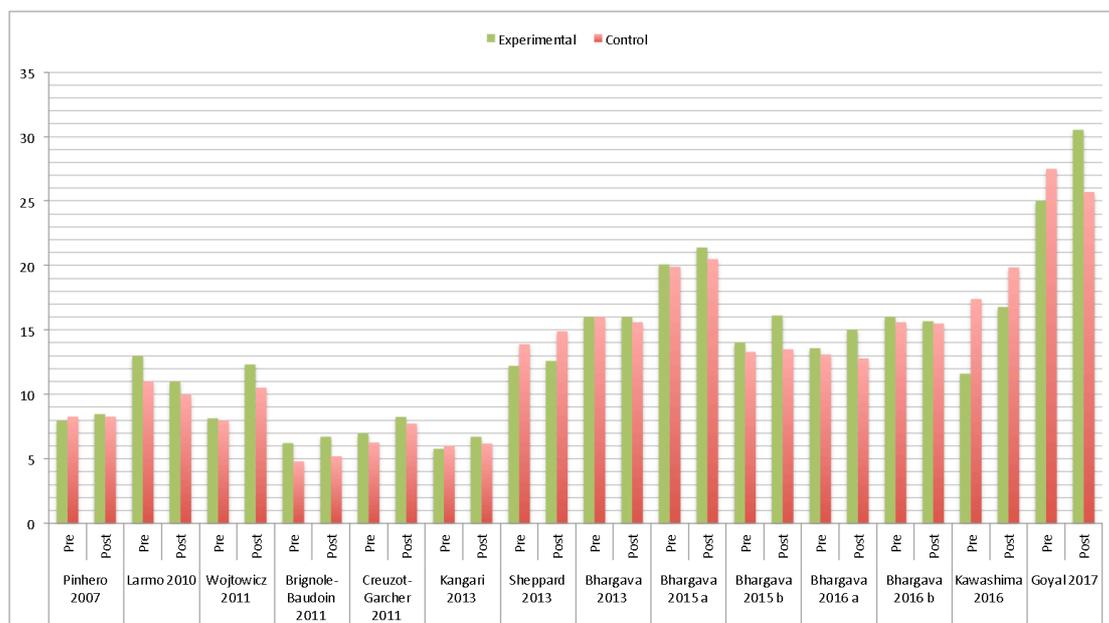


Figura 25. Test de Schirmer. Se representan valor basal y posttratamiento en ambos grupos.

j) Evaluación de calidad.

Para evaluar la calidad de los ECA, priorizamos las características que pretenden minimizar el riesgo de sesgo (Tabla 5). Todos los estudios tuvieron un diseño paralelo doble ciego aleatorizado. La información sobre la secuencia de la generación aleatoria y el ocultamiento de la asignación solo se especificó en cuatro estudios

Tabla 5. The Cochrane Collaboration Tool.

Estudio	Año	Generación de secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes	Cegamiento de evaluador	Seguimiento $\geq 80\%$
DREAM ⁽⁸⁹⁾	2018	+	+	+	+	+
Goyal ⁽⁹⁰⁾	2017	+	?	-	+	+
Deinema ⁽⁹¹⁾	2016	+	+	+	+	+
Bhargava (16a) ⁽⁹²⁾	2016	+	+	+	+	+
Kawashima ⁽⁹³⁾	2016	+	+	+	+	+
Bhargava (16b) ⁽⁹⁴⁾	2016	+	+	+	+	+
Bhargava (15a) ⁽⁹⁵⁾	2015	+	+	+	+	+
Bhargava (15b) ⁽⁹⁶⁾	2015	+	+	+	+	+
Sheppard ⁽⁹⁷⁾	2013	+	+	+	+	+
Oleñik ⁽⁹⁸⁾	2013	?	?	+	+	+
Kawakita ⁽⁹⁹⁾	2013	?	?	+	+	+
Kangari ⁽¹⁰⁰⁾	2013	+	+	+	+	+
Bhargava ⁽¹⁰¹⁾	2013	+	+	+	+	+
Wojtowicz ⁽¹⁰²⁾	2011	?	?	+	?	+
Creuzot-Garcher ⁽¹⁰³⁾	2011	?	?	+	+	+
Brignole-Baudin ⁽¹⁰⁴⁾	2011	?	?	+	+	+
Larmo ⁽¹⁰⁵⁾	2010	?	?	+	+	+
Kokke ⁽¹⁰⁶⁾	2009	+	+	+	+	+
Pinheiro ⁽¹⁰⁷⁾	2007	?	+	+	?	+
Creuzot ⁽¹⁰⁸⁾	2006	?	?	+	+	+

(+) Bajo riesgo de sesgos; (-) Alto riesgo de sesgos; (?) Riesgo de sesgos incierto.

k) Diagrama de efectos (Forest-plot).

Los diagramas de efectos de los resultados se muestran en las figuras 26 y 27.

En 16 de los 20 estudios los valores de TBUT se recopilaron de los grupos experimental y control. En el resto de estudios no se proporcionó un valor numérico exacto que se pudiera incorporar. El TBUT se incrementó de manera estadísticamente significativa en el grupo experimental (SDM = 1,08; 95% IC, 0,66-1,51; $P < 0,00001$). El estudio realizado por *Deinema et al* se subdividió comparando el grupo de aceite de pescado y el grupo de aceite de crustáceo (krill) frente a placebo.

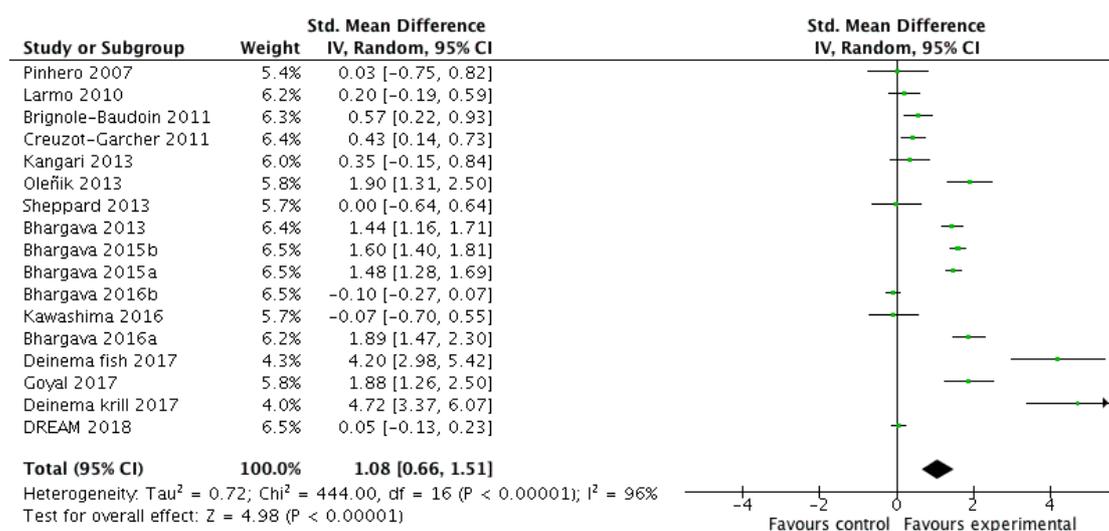


Figura 26. Diagrama de efectos del tiempo de ruptura lagrimal (TBUT) en estudios que comparan suplementos con ácidos grasos poliinsaturados frente a placebo. La diferencia de medias fue calculada mediante un modelo de efectos aleatorios.

En 15 de los 20 estudios se recopilaron los resultados del test de Schirmer de los grupos experimental y control. Los resultados del test de Schirmer se incrementaron de manera estadísticamente significativa en el grupo experimental (SDM = 0.31; 95% IC, 0,07-0,55; $P < 0,00001$). El estudio realizado por *Deinema et al* se subdividió comparando el grupo de aceite de pescado y el grupo de aceite de crustáceo (krill) frente a placebo.

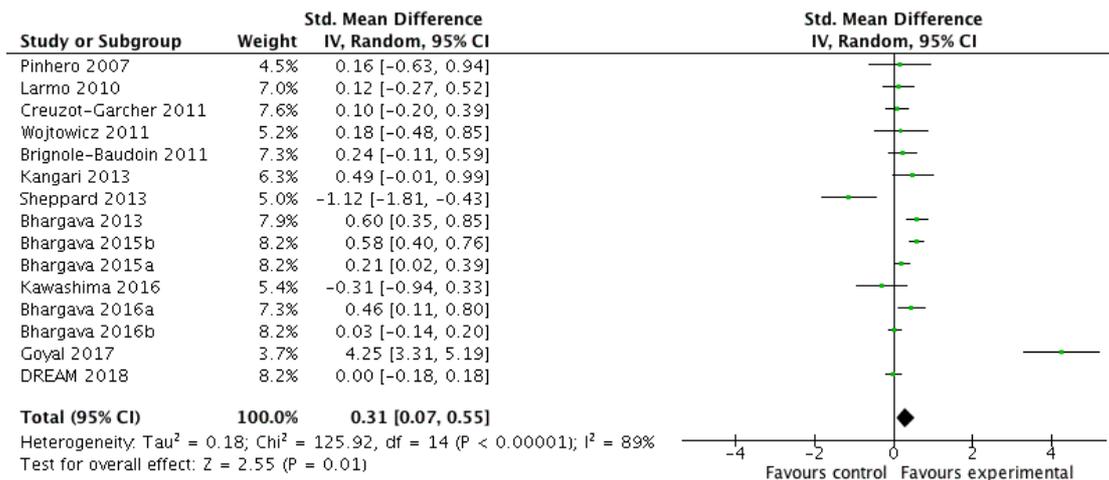


Figura 27. Diagrama de efectos del test de Schirmer en estudios que comparan suplementos con ácidos grasos poliinsaturados frente a placebo. La diferencia de medias fue calculada mediante un modelo de efectos aleatorios

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN EL OJO SECO.

a) Descripción de la población de estudio.

Se contactó telefónicamente con sesenta y tres sujetos consecutivos participantes en el estudio PREDIMED PLUS y se les ofreció participar en el estudio oftalmológico. Treinta y cuatro sujetos aceptaron y se incluyeron en el estudio. Los principales motivos para declinar la participación en el estudio fueron: imposibilidad para desplazarse al centro de estudio, (11); imposibilidad para acudir a las citas (5); cirugía ocular en los últimos 6 meses (5); aversión manifiesta al contacto con los ojos (1); no contesta a varias llamadas (4); descontento con el progreso en el ensayo PREDIMED PLUS (3).

Treinta y cuatro sujetos que representan 67 ojos se incluyeron para los análisis.

Cuarenta y dos ojos correspondieron al grupo de intervención intensiva y 25 al grupo de intervención estándar.

b) Características basales.

La edad media de los sujetos de estudio fue $64,47 \pm 5,19$ años, rango 55-74, siendo comparable en la distribución por edad entre los grupos *intervención estándar* e

intensiva (p=0,23). La proporción de mujeres fue 61,8% (p=0,14). Las principales características de los participantes del estudio de acuerdo con el grupo asignado se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Características basales de la población de estudio

Parámetro		Intervención estándar (N=13 sujetos)		Intervención intensiva (N=21 sujetos)		p
		Media / N	DE / %	Media / N	DE / %	
Edad		63,23	5,29	65,47	5,18	0,23
Mujeres		7	50%	14	71%	0,14
Estado Civil	Soltero/Viudo/ otros	1	7%	6	35%	0,29
	Casado/ en pareja	12	93%	15	65%	
Nivel educativo	E. Primarios / Incompletos	7	54%	9	43%	0,92
	E. Secundarios	0	0%	5	24%	
	E. Universitarios	6	46%	7	33%	
Peso (kg)		87,39	14,51	85,64	12,65	0,89
Talla (cm)		164,69	8,25	162,21	10,40	0,61
IMC (kg/m ²)		32,07	3,66	32,49	3,15	0,47
Perímetro Abdominal (cm)		110,19	10,56	106,7	11,36	0,76
HTA (n° pacientes)		11	84%	18	85%	0,59
DM-2 (n° pacientes)		2	15%	3	14%	0,99
Glucosa (mg/dl)		105,30	28,76	102,85	29,67	0,84
Colesterol total (mg/dl)		194,69	37,95	202,95	28,98	0,82
Colesterol HDL (mg/dl)		50,61	13,35	51,71	8,99	0,82
Triglicéridos (mg/dl)		133,46	35,41	172	80,83	0,19
Dieta Grasas Totales (g/día)		109,45	29,49	100,03	21,76	0,34
Dieta AG Saturados (g/día)		26,75	8,06	24,49	7,19	0,43
Dieta AG Monoinsaturados (g/día)		55,35	15,10	52,44	11,59	0,45
Dieta AG Poliinsaturados (g/día)		19,46	7,11	15,96	5,42	0,09
Dieta Ac Linoleico (g/día)		15,36	5,9	12,06	4,42	0,08
Dieta Ac Linolenico (g/día)		1,82	0,8	1,37	0,7	0,07
Dieta AG omega 3 (g/día)		1,19	0,65	1,11	0,47	0,93
Dieta AG omega 3 marino (g/día)		0,88	0,48	0,87	0,82	0,93

Las variables discretas se representan como número y proporción y que las continuas como media y desviación estándar. N: número; DE: desviación estándar; %: porcentaje; E. : estudios; n°: número; IMC: Índice de Masa Corporal; HTA: HiperTensión Arterial; AG: Ácidos Grasos.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Se observa una tendencia a una mayor ingesta de mayores niveles de ácidos grasos poliinsaturados en el grupo control que no resultó estadísticamente significativa.

c) Características basales de función lagrimal.

Los síntomas, tiempo de ruptura, tinción de superficie ocular y test de Schirmer registrados en la primera visita del estudio tras la aleatorización se muestran en la tabla 7. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos al inicio del estudio.

Tabla 7. Variables oftalmológicas: resultados basales.

	Intervención estándar (N=25 ojos)		Intervención intensiva (N=42 ojos)		p
	Media	DE	Media	DE	
DESS	4,46	4,13	3,52	2,58	0,4
OSDI	21,28	22,18	18,58	20,02	0,7
TBUT	6,81	1,84	6,74	3,11	0,92
Test Schirmer	6,64	3,04	6,09	2,87	0,46
Tinción corneal	0,52	0,51	0,79	0,75	0,12

N: número; DE: desviación estándar; DESS: Dry Eye Scoring System; OSDI: Ocular Surface Disease Index; TBUT Tear Break-Up Time.

Al analizar los test de evaluación de síntomas encontramos una prevalencia de ojo seco en la muestra del 55 %, de estos el 20% eran catalogados como ojo seco leve y el 35% como ojo seco moderado-severo. Tras los 6 meses de suplementación la prevalencia cambió a un 50% de los casos pero se redujo el número de sujetos con ojo seco severo del 35 al 25%.

d) Correlación parámetros de función lagrimal con parámetros antropométricos

Se evaluó la potencial correlación de los distintos parámetros del SM con la presencia de SOS en la visita basal. Observamos una asociación significativa entre los niveles basales de colesterol HDL y la presencia de síntomas de ojo seco y entre el IMC y el tiempo de ruptura lagrimal (tabla 8).

Tabla 8. Regresión lineal simple de test de función lagrimal y parámetros asociados a síndrome metabólico.

	OSDI		DESS		TBUT		Test de Schirmer		Tinción corneal	
	Beta (DE)	p	Beta (DE)	p	Beta (DE)	p	Beta (DE)	p	Beta (DE)	p
IMC	-0,01 (0,02)	0,58	-0,17 (0,11)	0,33	-0,41 (0,11)	0,02	-0,24 (0,22)	0,24	0,40 (0,81)	0,62
Perímetro abdominal	-0,07 (0,09)	0,44	-0,01 (0,63)	0,9	-0,10 (0,61)	0,8	0,01 (0,71)	0,98	-0,75 (2,73)	0,77
Triglicéridos	-0,24 (0,59)	0,68	0,67 (3,71)	0,8	-4,9 (3)	0,2	-0,55 (4,4)	0,90	10,11 (17,03)	0,55
Colesterol HDL	-0,26 (0,07)	0,01	1,17 (0,51)	0,03	0,56 (0,63)	0,3	-0,39 (0,67)	0,56	0,59 (2,61)	0,82
Glucosa	-0,19 (0,24)	0,43	-0,23	0,8	-0,92 (1,62)	0,58	2,28 (1,81)	0,21	-0,82 (7,15)	0,89

Beta: coeficiente de regresión; DE: desviación estándar; DESS: Dry Eye Scoring System; OSDI: Ocular Surface Disease Index; TBUT Tear Break-Up Time; IMC: Índice Masa Corporal.

e) Efecto de la intervención de PREDIMED-PLUS en la población de estudio.

El Índice de Masa Corporal y el perímetro abdominal experimentaron una reducción significativa tras seis meses de seguimiento en ambos grupos, la reducción fue mayor en el grupo de intervención intensiva y estas diferencias fueron estadísticamente significativas (tabla 9).

Los parámetros bioquímicos estudiados glucosa y colesterol total no mostraron diferencias significativas. Encontramos un aumento del nivel de colesterol HDL y una reducción del nivel de triglicéridos en sangre en ambos grupos, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

El análisis de la ingesta de ácidos grasos muestra un aumento significativo del consumo de ácidos grasos mono y poliinsaturados en el grupo de intervención intensiva y una leve reducción en el grupo estándar. Al evaluar los ácidos grasos de forma individualizada, observamos una reducción del consumo de ácidos grasos omega-3 en el grupo de intervención estándar con respecto al de intervención intensiva.

Tabla 9: Diferencias en las variables antropométricas y dietéticas a los 6 meses de la intervención

	Diferencias totales	p	Diferencias entre grupos		p
	Diferencia (DE)		Grupo control	Grupo intervención	
IMC	-0,74 (1,56)	0,01	-0,59	-1,78	0,03
Perímetro abdominal (cm)	-3,33 (5,67)	0,01	-0,75	-4,98	0,03
Glucosa (mg/dl)	-6,70 (21,55)	0,10	-9,30	-5	0,57
Colesterol total (mg/dl)	7,55 (23,41)	0,09	14,25	3,31	0,19
Colesterol HDL (mg/dl)	2,37 (5,03)	0,02	3,83	1,36	0,17
Triglicéridos (mg/dl)	-17,62 (40,42)	0,02	-16,92	-17,26	0,98
Dieta Grasas Totales (g/día)	-0,48 (27,09)	0,91	-10,67	6,67	0,06
Dieta AG Saturados (g/día)	-2,68 (6,53)	0,02	-3,66	-1,86	0,43
Dieta AG Monoinsaturados (g/día)	4,74 (17,37)	0,12	-2,11	9,20	0,05
Dieta AG Poliinsaturados (g/día)	1,74 (8,29)	0,23	-1,78	3,92	0,04
Dieta Ac Linoleico (g/día)	1,19 (6,63)	0,30	-1,18	2,70	0,09
Dieta Ac Linolenico (g/día)	0,30 (1,05)	0,11	-0,06	0,43	0,17
Dieta AG omega 3 (g/día)	-0,21 (0,62)	0,06	-0,45	-0,03	0,04
Dieta AG omega 3 marino (g/día)	-0,15 (0,47)	0,07	-0,34	-0,01	0,03

DE: desviación estándar; %; IMC: Índice de Masa Corporal; AG: Ácidos Grasos.

Función lagrimal

Respecto a los test subjetivos que analizan la aparición de síntomas relacionados con ojo seco. La intervención de dieta mediterránea mostró una mejoría de los síntomas del ojo seco con una reducción en la puntuación de los test DEES $-0,35 \pm 0,15$ (p 0,025) y OSDI $-1,75 \pm 0,9$ (p 0,039). La diferencia entre los tipos de *intervención intensiva* frente a *estándar* no fue estadísticamente significativa (figura 28).

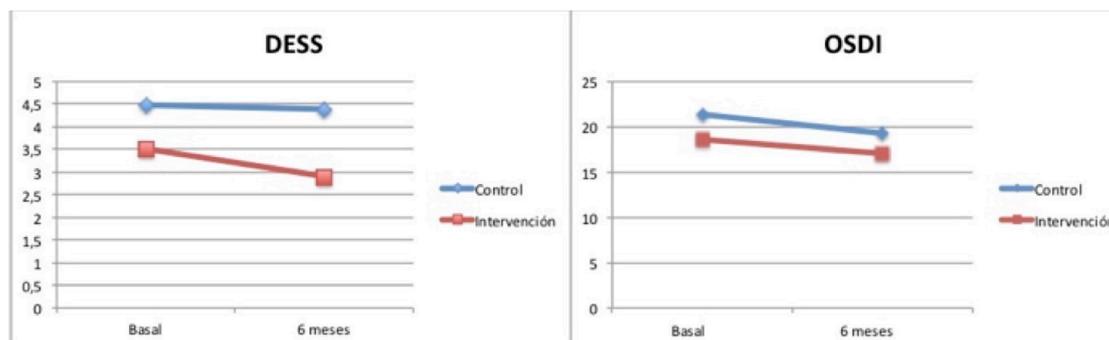


Figura 28. Evolución de la puntuación de los test de evaluación de síntomas DEES y OSDI visita basal y tras 6 meses.

La estabilidad lagrimal aumentó de media $0,67 \pm 0,15$ segundos ($p < 0,001$) tras el periodo de estudio. El grupo de *intervención intensiva* mostró una mayor mejoría de la estabilidad lagrimal en comparación con la *intervención estándar* $0,95 \pm 1,3$ segundos frente a $0,23 \pm 0,9$ segundos ($p < 0,02$) (figura 29).

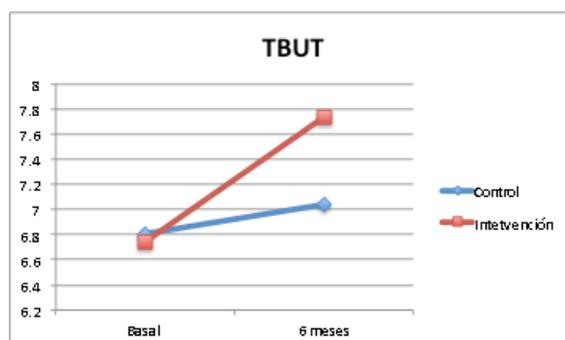


Figura 29. Evolución del tiempo de ruptura lagrimal medido en segundos visita basal y 6 meses.

El aumento medio de la prueba de Schirmer con anestesia desde el inicio fue de $0,5 \pm 0,14$ mm ($p < 0,001$). El grupo de *intervención intensiva* experimentó un mejor rendimiento en la prueba de Schirmer en comparación con la intervención estándar $0,72 \pm 1,2$ mm frente a $0,12 \pm 0,8$ ($p < 0,03$) (figura 30).

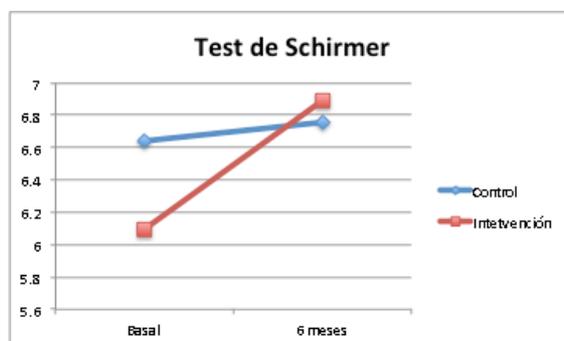
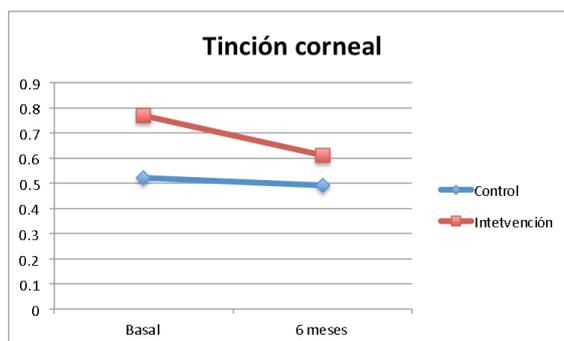


Figura 30. Evolución del resultado del test de Schirmer medido en milímetros, visita basal y 6 meses.



La tinción de la superficie ocular, aplicando la escala de gradación de Oxford, mostró una disminución de $0,10 \pm 0,04$ puntos ($p < 0,01$). La reducción fue mayor en el grupo de intervención intensiva en comparación con el grupo estándar $0,16$ (SD $0,37$) y 0 (SD 0), respectivamente, ($p < 0,03$) (figura 31).

Figura 31. Evolución de resultados de la evaluación de la tinción de la superficie ocular medido mediante la escala de Oxford, visita basal y 6 jmeses.

f) Correlación cambios oculares y antropométricos

Se evaluó la correlación entre los parámetros de función lagrimal y las variables relacionadas con síndrome metabólico tras el periodo de intervención de seis meses (tabla 10).

Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre el nivel de colesterol HDL y una menor presencia de síntomas en el test OSDI y menor cantidad de lesiones en la superficie corneal evaluadas por tinción corneal (escala de Oxford).

El aumento del IMC se correlacionó con una disminución de la estabilidad lagrimal.

Tabla 10. Regresión lineal simple de test oftalmológicos y parámetros asociados a síndrome metabólico tras 6 meses de intervención.

	OSDI		DESS		TBUT		Test de Schirmer		Tinción corneal	
	Beta (DE)	p	Beta (DE)	p	Beta (DE)	p	Beta (DE)	p	Beta (DE)	p
IMC	-0,01 (0,03)	0,81	-0,20 (0,20)	0,33	-0,44 (0,15)	0,04	-0,16 (0,18)	0,36	-0,01 (0,06)	0,79
Perímetro abdominal	-0,03 (0,09)	0,73	0,03 (0,57)	0,94	-0,32 (0,44)	0,47	0,63 (0,49)	0,20	-0,15 (0,15)	0,33
Triglicéridos	-0,3 (0,61)	0,62	-2,11 (4,07)	0,60	-1,17 (3,17)	0,71	2,18 (3,84)	0,57	-0,27 (1,07)	0,80
Colesterol HDL	-0,21 (0,09)	0,03	0,75 (0,66)	0,26	-0,14 (0,52)	0,77	0,62 (0,63)	0,33	-0,42 (0,13)	0,01
Glucosa	-0,28 (0,20)	0,18	-1,76 (1,20)	0,17	-0,08	0,93	2,33 (1,1)	0,04	-0,42 (0,37)	0,26

Beta: coeficiente de regresión; DE: desviación estándar; DESS: Dry Eye Scoring System; OSDI: Ocular Surface Disease Index; TBUT Tear Break-Up Time; IMC: Índice Masa Corporal.

DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos evidenciado la potencial utilidad de los suplementos orales para el tratamiento del ojo seco mediante una revisión sistemática y meta-análisis de la evidencia científica, posteriormente, mediante la realización de un ensayo clínico hemos investigado el efecto beneficioso de un patrón de dieta mediterránea sobre los signos y síntomas del ojo seco.

Revisión sistemática y meta-análisis.

Con respecto a la revisión sistemática, múltiples estudios se han publicado y continúan publicándose sobre el papel de los ácidos grasos omega 3 y omega 6 en el tratamiento del ojo seco^(56, 109). En nuestro estudio hemos analizado el resultado de los ensayos clínicos aleatorizados controlados frente a placebo con el objetivo de evaluar la evidencia que apoya el uso de suplementos orales, con formulaciones que contienen omega 3 y omega 6, en el tratamiento integral del síndrome de ojo seco. Encontrando heterogeneidad en el tipo de pacientes y causas de ojo seco.

Hay ensayos como los realizados por *Bhargava et al*⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾ y *Kokke et al*⁽¹⁰⁶⁾ donde los sujetos de estudio tienen una edad media entorno a los 20-40 años y una causa de ojo seco exógena: uso de lentes de contacto o de pantallas de ordenador. Por otro lado encontramos otros estudios llevados a cabo sobre una población de 50-70 años con un ojo seco endógeno debido a los cambios postmenopáusicos, como es el caso *Sheppard et al*⁽⁹⁷⁾ o disfunción de glándulas de Meibomio, en el caso de *Oleñik et al*⁽⁹⁸⁾.

Las características demográficas de las poblaciones incluidas en los diferentes estudios pueden explicar las diferencias observadas en los resultados. La capacidad para mantener homeostasis de la superficie ocular se deteriora con el proceso natural de envejecimiento y el aumento del estrés oxidativo, pudiendo resultar menos efectiva la suplementación oral en poblaciones de mayor edad. Observamos que en aquellos estudios realizados sobre una población joven, como son los de *Bhargava et al*^(95, 96), los parámetros objetivos que marcan la existencia de un SOS están por encima del resto de estudios, siendo el TBUT previo a la suplementación 11,7 y 9,7 frente, por ejemplo, a los resultados de *Kangari et al*, *Sheppard et al* y *Creuzot-Garcher et al* de 3,9; 4,7; 5,9 respectivamente^(97, 100, 103).

En relación con la variable sexo, existe un predominio del sexo femenino con una Odds total mujeres/total hombres de 4,4 que no queda justificado con la distinta

prevalencia de SOS entre sexos, dos veces mayor en mujeres que en hombres⁽¹¹⁰⁾. Parcialmente podría explicarse a causa de que existen varios estudios en los que la muestra son mujeres postmenopáusicas⁽⁹⁷⁾, o enfermos afectados de síndrome de Sjögren⁽¹⁰⁷⁾, de predominio en sexo femenino. Aunque el motivo principal parece ser el estudio de llevado a cabo por *Bhargava et al*^(95,96), realizado en mujeres portadoras de lentes de contacto, que es uno de los estudios con mayor tamaño de muestra, 496 mujeres, sin que se justifique el motivo de la elección de mujeres de manera exclusiva.

Por otra parte, aunque sabemos que el SOS puede tener diversas etiologías, y el tratamiento de base es el mismo, la suplementación tópica del déficit con lágrimas artificiales, asociado o no a otras terapias coadyuvante. Nos interesa analizar el posible efecto de suplementos orales con omega 3 y omega 6 que puede estar fuertemente influenciado por la patogenia del proceso. Según los resultados de *Oleñik et al*⁽⁹⁸⁾, los pacientes afectados de disfunción de glándulas de Meibomio podrían obtener mayor beneficio, ya que encuentra una disminución de los síntomas y un incremento del 82% en el TBUT en el grupo experimental. Situación que también podría ser aplicable a portadores de lentes de contacto jóvenes⁽⁹⁶⁾.

Hemos comprobado que existe disparidad en relación a la composición y posología empleada en los estudios. En 6 ensayos se utilizaron los preparados comerciales: Theratears, Brudysec, Nutrilarm e Hydroeye. Los dos primeros se componen exclusivamente de omega 3 y los dos restantes son una combinación de omega 3 y 6, a una razón de 2:1 y 1,5:1 respectivamente. En el resto de estudios se utilizaron preparados experimentales como Medilar, a base de omega 3, u otros preparados sin nombre, donde el componente principal es el omega 3, salvo en el caso de *Kokke et al*⁽¹⁰⁶⁾ que usa exclusivamente omega 6 como suplemento.

Así mismo la cantidad diaria ingerida de ácidos grasos varía de un estudio a otro, de modo que no se puede establecer una cantidad diaria recomendada como tratamiento del SOS. Los resultados obtenidos no parecen estar en relación con la cantidad ingerida, puesto que se obtiene resultados estadísticamente significativos con 60mg diarios de omega 3⁽¹⁰⁷⁾ y en cambio con 1400mg no se encuentra significación⁽⁹⁷⁾. Este hecho nos hace pensar en la existencia de limitaciones adicionales en el diseño de los estudios.

Como se ha mencionado, los ácidos grasos esenciales son necesarios para la salud del individuo, pero no pueden ser sintetizados por el organismo. Los dos principales son el omega-3 y omega-6. Estudios en animales han evidenciado la influencia de los ácidos grasos poliinsaturados en el sistema visual. La retina y las glándulas lacrimales incorporan ácidos grasos de la dieta, lo que indica que ambos tejidos son muy sensibles a los cambios en la dieta y la proporción de los ácidos grasos esenciales incorporados⁽¹¹¹⁾. Además, las mediciones lagrimales en ratas después de un período de suplementación han mostrado un aumento de la producción de lágrimas y una menor inflamación de la superficie ocular⁽¹¹²⁾. Los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta se han revelado como un factor protector contra los signos del ojo seco en ratas experimentales que sufren de ojo seco inducido por pilocarpina. La dieta EPA + DHA podría modificar la relación antiinflamatoria / proinflamatoria y disminuir los niveles proinflamatorios de prostaglandina en la glándula lagrimal. Los animales suplementados mostraron una disminución de los signos clínicos de sequedad crónica corneal⁽¹¹³⁾. Estudios como los de *Brignole et al*⁽¹¹⁴⁾ y *Tsubota et al*⁽¹¹⁵⁾ han demostrado inflamación subclínica a nivel de la superficie ocular en sujetos con SOS.

En relación al meta-análisis cabe decir que hasta la fecha, el efecto tanto del consumo dietético como de la suplementación de ácidos grasos omega-3 sobre los signos y síntomas de SOS es un tema controvertido que suscita distintas opiniones entre la comunidad científica⁽⁴⁹⁾. Los resultados agrupados del meta-análisis indicaron que la suplementación con omega-3 proporciona beneficios con respecto a los parámetros, TBUT y test de Schirmer, no fue posible analizar los parámetros subjetivos debido a la disparidad de instrumentos de medición.

El presente metanálisis mostró heterogeneidad en los ensayos incluidos debido a diferencias significativas en las poblaciones de estudio, los criterios de elegibilidad, las características demográficas, la severidad de la SOS y la etiología. Por ejemplo, el ensayo *DREAM* incluyó un amplio espectro de pacientes con SOS de moderada a severa a quienes se les permitió continuar con sus tratamientos actuales, por lo que se asemeja más a un escenario del “mundo real”⁽⁸⁹⁾. Por el contrario, otros estudios tenían entornos altamente controlados y criterios de elegibilidad restrictivos⁽¹¹⁶⁾. Además, algunos estudios incluyeron solo pacientes con SOS debido a etiologías específicas, como rosácea o DGM. En este último caso, la eficacia de los ácidos grasos omega-3

puede reflejar no solo sus propiedades antiinflamatorias sino también su influencia en la composición de los lípidos producidos por las glándulas de Meibomio⁽¹⁶⁾. Otra fuentes de variabilidad de los ensayos analizados fueron diferencias con respecto a las características de los pacientes: edad, sexo, criterios de ojo seco y etiología, todo lo cual puede tener un efecto sobre la eficacia de la suplementación con ácidos grasos.

En segundo lugar, no pudimos identificar ninguna relación entre la eficacia y la dosis y la duración del tratamiento. La dosis óptima de omega-3, la proporción de omega-6 / omega-3 y la duración del tratamiento para lograr el beneficio terapéutico aún no se han definido, y se justifica que los ECA más rigurosos aborden estos problemas. Recientemente se ha publicado una exhaustivo revisión sistemática en Cochrane Library donde se analizan 34 ensayos clínicos en los que emplearon suplementos orales con ácidos omega-3 y/u omega-6 sus resultados concuerdan con los nuestros⁽¹¹⁷⁾.

Evaluación del efecto de la dieta mediterránea.

Tras un examen crítico de la literatura que avala el uso de suplementos orales para el ojo seco, hemos analizado si una dieta mediterránea tradicional, con alta ingesta de grasas de origen vegetal y de pescado, ricos en omega-3 y omega-6, es capaz de obtener resultados comparables a los obtenidos por los suplementos orales para ojo seco. Los resultados encontrados son alentadores y podrían suponer una futura línea de tratamiento para el síndrome de ojo seco.

En relación a las características sociodemográficas de la población, los participantes reclutados en nuestro estudio tenían una edad entre 55 y 75 años, como marcan los criterios de inclusión del estudio PREDIMED-PLUS. Al comparar con otros estudios comprobamos que existe una amplia variabilidad en la edad de los sujetos y que hay indicios de que se obtiene una mayor mejoría de los parámetros de función lagrimal cuando la suplementación tiene lugar en sujetos jóvenes. Es posible que en nuestro estudio, las diferencias encontradas hubieran sido mayores si la edad de los sujetos hubiera sido menor. Sin embargo, en la práctica clínica la prevalencia de ojo seco se incrementa con la edad, por ello consideramos que nuestra muestra podría ser representativa de la población afecta de ojo seco y sobre la que irían destinadas este tipo de intervenciones.

Otro de los criterios de inclusión en el estudio era la presencia de obesidad tipo 1 y síndrome metabólico en todos los pacientes de la muestra. Estos elementos constituyen criterios de inclusión del estudio PREDIMED-PLUS. La prevalencia estimada de síndrome metabólico en la población adulta de España está entorno al 31%⁽¹¹⁸⁾ y su prevalencia aumenta con la edad, por lo que no creemos que represente una limitación importante a la hora de poder extrapolar los resultados a la población general⁽¹¹⁹⁾. Por otra parte sabemos que el síndrome metabólico conlleva un estado general pro-inflamatorio y aumento del estrés oxidativo y que en el SOS se producen cambios inflamatorios de la superficie ocular y los anejos oculares. Este mecanismo fisiopatológico podría explicar los hallazgos en estos pacientes⁽¹²⁰⁾. En nuestro estudio encontramos correlación entre la variación de los niveles de HDL e IMC y los resultados en la evaluación del ojo seco, no hallando más asociaciones como se describe en la literatura como hiperglucemia y/o hipertrigliceridemia^(35, 37, 121).

La hiperglucemia está asociada al síndrome metabólico y por sí sola podría también aumentar significativamente el riesgo de SOS, especialmente en el caso de pacientes con síntomas típicos de esta enfermedad y con los cambios a nivel celular que conlleva. Se ha identificado una disminución de la sensibilidad corneal en pacientes diabéticos, como parte de la neuropatía diabética, lo que conlleva una disminución del reflejo de producción de lágrima. A lo que se suma la alteración de la actividad metabólica celular causada por la diabetes y daño tisular que producen la perpetuación del ciclo inflamatorio⁽¹²¹⁾.

Por otra parte, se postula que el síndrome metabólico altera la osmolaridad de la lágrima. La hiperosmolaridad activa las vías inflamatorias e induce la liberación de citocinas, causando daño a la córnea y pérdida de células caliciformes. Es posible que la inflamación de la superficie ocular pueda conducir a anomalías en la producción, composición o estabilidad de la película lagrimal, contribuyendo o empeorando aún más las alteraciones en la osmolaridad lagrimal. También varios estudios muestran aumento de la osmolaridad lagrimal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2^(122, 123), principalmente debido a las complicaciones angiopáticas y neuropáticas de la diabetes como hemos comentado⁽¹²⁴⁾. Este análisis hubiera sido interesante de disponer de los instrumentos adecuados para la medición de la osmolaridad lagrimal.

La hipertensión se ha relacionado con una mayor prevalencia de ojo seco aunque no se ha explicado el mecanismo fisiopatológico por el que podría afectar a la superficie ocular. Por ello se ha optado por pensar que probablemente se trate de ciertas medicaciones anti-hipertensivas las responsables de la mayor prevalencia de ojo seco⁽¹²⁵⁾.

Así pues en nuestra muestra de sujetos afectados por síndrome metabólico hemos encontrado correlación entre los parámetros antropométricos y bioquímicos y la función lagrimal. No hemos encontrado correlación en todas las variables descritas en otros estudios y lo atribuimos al tamaño de muestra que ha limitado la capacidad para detectar diferencias de pequeña magnitud. Sería necesario realizar estudios con un mayor número de participantes para detectar este tipo de asociaciones.

Respecto al posible efecto de la dieta mediterránea sobre los sujetos hemos de comentar que en pacientes afectados de SOS se ha descrito la presencia de leucocitos polimorfonucleares, incremento de citocinas como la IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α e IFN- γ ⁽¹²⁶⁾ y la expresión de marcadores de inflamación tales como el HLA-DR y el ICAM-1 en la superficie ocular⁽¹²⁷⁾. Mientras que el mecanismo de acción antiinflamatorio de los ácidos grasos poliinsaturados podría ser asemejado al de los corticosteroides, dado que actúan a través del mismo mediador de la cascada inflamatoria, el factor nuclear kappa B. Los ácidos omega 6 son proinflamatorios puesto que producen mediadores como las prostaglandina E2 y el leucotrieno B4, en contraste con los ácidos omega 3, cuyos productos bloquean la producción de estos últimos así como también bloquean la IL-1 y el TNF alfa, implicados en la cascada inflamatoria. Y es el equilibrio entre los ácidos grasos esenciales el que determina el estado inflamatorio del organismo. En los países occidentalizados el ratio entre omega 3: omega 6 es aproximadamente 1:15, lo que es alto y podría justificar la suplementación con omega 3 si las medidas dietéticas estándar no son suficientes para aumentar la proporción.

Los ácidos grasos omega-3 tiene efectos antiinflamatorios sobre las células epiteliales de la córnea humana in vitro, reduciendo drásticamente la producción de varias citocinas proinflamatorias y cambios inflamatorios en la superficie⁽¹²⁸⁾. El efecto podría atribuirse a mediadores lipídicos endógenos, como las resolvinas y las proteínas, que se sintetizan a partir de ácidos grasos omega-3 a través de diferentes lipoxigenasas y son esenciales para limitar y resolver la inflamación⁽¹²⁹⁾. Se ha

demostrado que estas moléculas disminuyen la respuesta inflamatoria de la superficie ocular, aumentan el volumen lagrimal y contribuyen a mantener la integridad epitelial⁽¹⁶⁾.

El ácido araquidónico (AA) es un metabolito n-6 y el precursor de las prostaglandinas, leucotrienos y otras moléculas inmunitarias. Los metabolitos PUFA n-3, el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) compiten con el AA para incorporarse en los fosfolípidos de la membrana celular⁽¹³⁰⁾. El aceite de pescado contiene el ácido eicosapentaenoico PUFA n-3 (EPA). El incremento en el consumo de pescado graso resulta en un reemplazo parcial de AA en las membranas celulares por EPA. Esto conduce a una disminución de la producción de mediadores derivados de AA. Además, la EPA es un sustrato para la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa y da lugar a mediadores que a menudo tienen diferentes acciones o potencias biológicas que las formadas a partir de AA. Los estudios en animales han descrito niveles más altos de AGPI n-3 en la retina y el sistema lagrimal, logrando una menor inflamación local^(112, 131). El equilibrio entre estos dos PUFA puede dar lugar a un estado antiinflamatorio o proinflamatorio en el organismo.

Las investigaciones han demostrado que la ingesta dietética de ácidos grasos ω -3 y la relación entre su consumo y la de los ω -6 afectan la cantidad total de actividad inflamatoria en el cuerpo⁽¹³²⁾. *Miljanovic et al* observaron que una mayor ingesta dietética de ω -3 FA se asoció con una disminución en el riesgo de ojo seco, mientras que una mayor proporción de ω -3 a ω -6 redujo el riesgo de ojo seco en un estudio transversal realizado a 39,876 mujeres⁽¹³³⁾. Los ensayos aleatorios pequeños de ω -3 a ω -6, así como datos en animales, también sugieren efectos beneficiosos de los FA esenciales en la superficie ocular en el ojo seco^(106, 128). Más recientemente, *Macsai* presentó un ensayo aleatorizado doble enmascarado controlado con placebo de 38 pacientes con blefaritis y disfunción de glándulas de meibomio. Después de 12 meses de ingesta, el grupo asignado a ácidos grasos ω -3 tuvo una mejoría en el TBUT, OSDI y es estado de las glándulas de meibomio, en comparación con el grupo de placebo. Se observaron cambios en la composición de meibum en el grupo ω -3 ya que el nivel de ácidos grasos saturados disminuyeron en el meibum cuando se midió por cromatografía⁽¹³⁴⁾. Nuestro estudio es el primer ensayo clínico que trata de reproducir estos efectos beneficiosos a través de la dieta.

El patrón de dieta mediterráneo empleado en este ensayo se caracteriza por ser una dieta con alto contenido lipídico, aunque principalmente de origen vegetal y ha demostrado ser más efectiva que las dietas hipocalóricas basadas en una baja ingesta de grasas saturadas y con restricción energética en el objetivo de pérdida de peso sostenida en el tiempo y disminución del riesgo cardiovascular. Los ensayos Look AHEAD y *Women's Initiative Dietary Modification*⁽¹³⁵⁾, basados en un patrón de dieta hipocalórica con una ingesta de grasas <30% de la energía total no lograron su objetivo de reducción de peso y en cambio el ensayo PREDIMED puso sobre la mesa un nuevo paradigma de dieta eficaz para la pérdida de peso. Además, la adherencia a la dieta mediterránea tradicional tiende a ser mayor gracias a que su alto contenido en grasa la hace más palatable. Parte de estas grasas se tratan de ácidos grasos esenciales con un papel importante en la formación de las membranas celulares y por ello en la homeostasis celular. De hecho, pese a que el consumo total de grasas se ha mantenido, la hipertrigliceridemia ha disminuido en ambos grupos y ha aumentado el colesterol HDL. Si se añade un objetivo de ingesta hipocalórica, el efecto de pérdida de peso se duplica y es mantenido en el tiempo^(57, 83, 136).

En respuesta al objetivo principal de nuestro estudio, se evidencia una mejora de los parámetros de SOS tras 6 meses de dieta mediterránea al analizar de intervención de forma global. Esta mejoría hace referencia tanto en los test que valoran los síntomas como con aquellos que hemos medido los signos. Los resultados son similares a los obtenidos en los estudios de suplementación oral con ácidos grasos poliinsaturados.

La evaluación del ojo seco es una tarea compleja debido a las limitaciones de las pruebas como TBUT y Schirmer, dado que no siempre se correlacionan sus resultados con la existencia de síntomas de ojo seco. Por su parte, los estudios basados en cuestionarios suelen demostrar una mayor tasa de prevalencia de ojo seco que cuando se emplean métodos que analizan directamente el daño en la superficie ocular.

En la investigación del ojo seco, un cuestionario puede servir como instrumento de detección y ayudar a definir los grupos de tratamiento según los síntomas. Sin embargo, una limitación importante de la detección basada en síntomas es que no predice la magnitud de los cambios físico-químicos en la superficie ocular, y la resolución de los síntomas por sí sola después de la terapia de ojo seco no se puede utilizar como medida de resultado. En nuestro estudio hemos empleado dos test de

síntomas de ojo seco (OSDI y DESS) dado que no se ha demostrado la superioridad de un test sobre otro en la literatura científica y que los resultados pueden variar según las características sociodemográficas de la población a la que se aplique⁽¹⁰⁹⁾. Con ello pretendíamos comparar la concordancia entre ambos y ampliar la comparabilidad de nuestro estudio con aquellos en los que se use uno u otro. Los resultados, aunque puedan variar entre la severidad que asignan a dicha puntuación, van en la misma dirección y nos sugieren que la frecuencia de las molestias oculares pudiera reducirse con un consumo elevado de aceite de oliva virgen extra y otros componentes de la dieta mediterránea.

El tiempo de ruptura lagrimal (TBUT) nos informa sobre la estabilidad de la película lagrimal y para que sea estable es de vital importancia el componente lipídico, el cual podría verse modificado por la dieta. Modelos animales en los que se someten a una dieta con restricción de lípidos han mostrado el desarrollo de una disfunción de las glándulas de meibomio y alteración en el meibum⁽¹³⁷⁾. La dieta mediterránea al tener alto contenido lipídico con un perfil más orientado a la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados puede haber favorecido la mejoría de este parámetro. Estos hallazgos también se han observado tras la cirugía bariátrica, donde el déficit de absorción de grasas produce modificaciones en la película lagrimal⁽¹³⁸⁾. En nuestro estudio hemos observado que ambos grupos obtenían una mejora en la estabilidad lagrimal, posiblemente por la alta ingesta de lípidos. Además los sujetos del grupo de intervención intensiva se les añade el efecto beneficioso de la pérdida de peso.

El papel de la capa lipídica de la película lagrimal en la prevención de la evaporación y la ruptura de las lágrimas en el ojo es controvertido. Es probable que las interacciones de toda la película lagrimal, incluidos los lípidos, mucinas, proteínas y sales, eviten la evaporación y el colapso, pero se necesita más trabajo para confirmar esto junto con las funciones relativas de los diversos componentes. Varios estudios han intentado correlacionar los cambios en la bioquímica de los lípidos de la lágrima con el SOS, pero aún no se ha establecido un vínculo definitivo puesto que se encuentran resultados contradictorios según el estudio que analizamos^(33, 102, 134).

En relación a la cantidad de lágrima producida, medida mediante el test de Schirmer, obtenemos al igual que en otros estudios de suplementación oral una mejoría en ambos grupos.

Cuando se comparan los dos tipos de intervención observamos que las diferencias en la mejoría observada son de discreta magnitud. Estos resultados pueden tener varias interpretaciones, por una parte debido al limitado tamaño de muestra ya que es probable que estos análisis no sean capaces de detectar diferencias significativas, aunque se han seguido las recomendaciones del comité TFOS respecto al tamaño de muestra mínimo para encontrar diferencias⁽³⁹⁾. Ambas intervenciones están basadas en un patrón de dieta mediterránea cuyas principales diferencias son que en grupo control se dan recomendaciones generales y se hace un seguimiento más laxo de los sujetos y en el grupo intervención intensiva se fomenta la pérdida de peso y la adherencia a la dieta con un seguimiento más estrecho y facilitando a los sujetos del estudio el acceso a aceite de oliva virgen extra y frutos secos. Por ellos cabe esperar que ambos grupos obtengan mejoría en los parámetros de función lagrimal y que estos sean de mayor magnitud en el grupo con una actuación más intensiva, creemos que sería necesario un estudio con mayor número de sujetos para elucidar esta cuestión. Solo se ha realizado un estudio similar al nuestro dónde se estudiase el efecto de cambios en el estilo de vida y dieta sobre el ojo seco. Kawashima et al describe una mejora en los síntomas de ojo seco tras 2 meses de una intervención basada en actividad física y dieta sana y equilibrada⁽¹³⁹⁾.

Además, sería necesario considerar el resto de beneficios esperables para los sujetos que se derivan de la participación en el ensayo PREDIMED-PLUS. Según datos de PREDIMED (ensayo precursor), la dieta mediterránea tradicional (alta en grasa y suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos) ha logrado una reducción del número de eventos clínicos relacionados con la enfermedad cardio-vascular de un 30% tras aproximadamente 5 años ⁽¹³⁶⁾. Recordemos que la enfermedad cardiovascular supone la principal causa de muerte a nivel mundial. En subsiguientes estudios también se pudo observar la disminución de la incidencia de diabetes tipo 2, otro de los principales problemas de salud globales. También conocemos algunos de los resultados de PREDIMED-PLUS donde se ha descrito una asociación entre la actividad física moderada y la disminución de los marcadores inflamatorios como las interleucinas IL-6, IL-8 e IL-18⁽¹⁴⁰⁾ así como una mejora en la capacidad cognitiva global y la función frontal⁽¹⁴¹⁾.

Actualmente estamos presenciando un aumento de la obesidad y síndrome metabólico a todas las edades. Este perfil de paciente es esperable que tenga un patrón dietético alejado de la dieta mediterránea y más con un estilo occidentalizado o norteamericano que está asociado al consumo de una mayor proporción de grasas saturadas y carbohidratos de absorción rápida con efectos deletéreos sobre la película lacrimal. En España la prevalencia de obesidad con distribución abdominal es mayor del 35%, y se describe una prevalencia de sobrepeso u obesidad en edad adulta que supera el 60% de la población⁽¹⁴²⁾. Dada la frecuencia del síndrome de metabólico y su potencial efecto negativo sobre la función lacrimal los resultados de nuestro estudio pueden tener un amplio ámbito de aplicación. Señalar que la primera intervención que recomiendan los grupos de expertos de la organización mundial de la salud en base a que la mortalidad y el sobrepeso están estrechamente relacionadas sobre los adultos con sobrepeso y patología u obesos sea una intervención sobre el estilo de vida con objetivo de lograr una pérdida inicial del 10% del total del peso. Parece razonable pensar que el eje fundamental del cambio en el estilo de vida debe ser la dieta y el ejercicio.

Se espera que los resultados, entre los que se incluyen los cambios antropométricos y el impacto sobre los principales trastornos relacionados con la obesidad, tengan una alta aplicabilidad para la salud pública al mejorar el pronóstico de los adultos obesos o con sobrepeso y serán altamente eficientes al proporcionar una aproximación no farmacológica a la prevención de la principal causa de mortalidad, y de una de las principales causas globales de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad⁽¹⁴³⁾.

LIMITACIONES

Entre las limitaciones de la revisión sistemática y el meta-análisis cabe destacar la heterogeneidad de los ensayos clínicos revisados en cuanto a población de estudio, tipo de intervención y en menor medida variabilidad en la cuantificación de los resultados.

Las limitaciones de nuestro estudio, anidado en un ensayo clínico, vienen marcadas principalmente por el tamaño de muestra y el tipo de intervención. La necesidad de realizar una evaluación basal limitó los candidatos a aquellos de nueva incorporación a partir de 2016. Por otra parte, y debido a que el protocolo del estudio PREDIMED-PLUS es muy demandante, conseguir una alta participación en una exploración adicional de los sujetos participantes en resultó dificultoso, cuando en esta ocasión además se les pedía a los sujetos que se desplazaran a la consulta de oftalmología, y habitualmente en horario de tarde. Este hecho ha limitado la capacidad para reclutar sujetos de estudio. Adicionalmente hay que considerar un posible sesgo de selección. Debido nuevamente a las exigencias del protocolo del estudio PREDIMED-PLUS, la población de estudio eran sujetos con síndrome metabólico. Esto, a pesar de la elevada prevalencia del síndrome metabólico en adultos mayores, podría limitar la aplicación universal de nuestros resultados.

El hecho de que se traten de dos grupos donde la intervención básica es la misma (dieta mediterránea) ha podido limitar la posibilidad de detectar diferencias entre ambos grupos, puesto que según nuestra hipótesis una dieta rica en ácidos grasos y una reducción del estado inflamatorio causado por el síndrome metabólico debería tener efectos beneficiosos sobre la superficie ocular. En este caso, contar con un grupo control sin intervención nutricional, placebo, hubiera facilitado el hallazgo de conclusiones significativas. Si bien dicho estudio no sería ético, ya que el estudio PREDIMED probó los efectos cardiovasculares beneficiosos de la dieta mediterránea.

Finalmente, no existe a día de hoy un test de evaluación de ojo seco que pueda considerarse *gold standard*. Encontramos dificultad en el acceso a las pruebas diagnósticas más novedosas al tratarse de sistemas con elevado nivel de sofisticación tecnológica que se acompaña de un elevado coste para adquirir dichos equipos. Hemos tenido que limitar nuestro examen a aquellas herramientas, que, aún teniendo un menor desarrollo tecnológico, son de uso habitual en la práctica clínica y cuyo uso está extendido a la gran mayoría de los estudios de superficie ocular.

PERSPECTIVAS FUTURAS

En base a los resultados derivados de esta Tesis Doctoral cabe plantear las siguientes perspectivas y recomendaciones futuras:

En primer lugar, la ampliación del estudio del efecto de la dieta mediterránea a otros campos de la oftalmología donde se utilizan suplementos alimenticios como es el caso de la degeneración macular asociada a la edad. Pero también el diseño de ensayos concebidos ex profeso para evaluar los efectos de la dieta mediterránea sobre la salud ocular en una muestra más representativa de la población general, incluyendo sujetos de diferentes edades y con una amplia variabilidad de características antropométricas. De este modo, si la evaluación oftalmológica fuese parte de la valoración de todos los sujetos creemos se podría lograr una alta tasa de participación, aumentar el tamaño de muestra y la potencia del estudio.

Por otra parte, la evidencia disponible sustenta la exploración de alternativas para el empleo de ácidos grasos poliinsaturados aplicados directamente sobre la superficie ocular. Estudios como el realizado por *Fogt et al* han evaluado el uso de lágrimas artificiales con ácidos grasos omega-3 observando una mejora en el espesor de la capa lipídica de la película lagrimal asociado a mejoría de la sintomatología de ojo seco frente a lágrimas artificiales sin ácidos grasos.

Finalmente, los resultados del estudio aconsejan tanto la inclusión de test oftalmológicos que evalúen la superficie ocular en estudios de intervención dietética cómo la sistematización de la valoración de la presencia de signos y síntomas de ojo seco en pacientes con síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

1. La evidencia científica disponible en relación al uso de suplementos orales con omega-3 y omega-6 para el síndrome de ojo seco es heterogénea. Aún así, los resultados de la revisión sistemática y meta-análisis realizado indican que la suplementación oral con omega-3 y omega-6 mejora los síntomas de ojo seco, la estabilidad de la película lagrimal y la producción de lágrima
2. La composición y posología de los suplementos alimenticios varía entre los diferentes estudios, por lo que no se puede concluir con seguridad cual es la cantidad diaria recomendable de ácidos grasos omega 3 y omega 6 en el tratamiento del SOS. La evidencia disponible es más firme para determinar que el omega 3 debe ser el componente principal.
3. El efecto apreciado de la suplementación es mayor en la población de menor edad. El sexo no se muestra como una variable modificadora en la respuesta al tratamiento. La etiología y la severidad del SOS puede condicionar los efectos de la suplementación. Nuestros resultados sugieren un mayor beneficio en sujetos afectos de disfunción de glándulas de Meibomio y en aquellos que presentan gravedad moderada de SOS.
4. La buena tolerancia, de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados, junto con la evidencia de efectividad, la convierte en una terapia apropiada para los sujetos con ojo seco.
5. La implementación de una intervención dietética basada en un modelo de dieta mediterránea hipocalórico durante 6 meses produce una mejoría en los parámetros de función lagrimal relacionados con el ojo seco en pacientes que padecen síndrome metabólico.
6. Existe una correlación positiva entre los resultados de los test empleados para la evaluación del ojo seco, de carácter inversamente proporcional con el nivel de colesterol HDL y directa con el IMC.
7. En el grupo de intervención intensiva para la adherencia a la dieta y la promoción de estilos de vida saludables (ejercicio) y pérdida de peso (restricción calórica) con apoyo conductual se observa un efecto positivo adicional sobre los resultados obtenidos en los test de ojo seco.
8. Una dieta mediterránea tradicional, suplementada con aceite de oliva y frutos secos, tiene efectos similares a los de la suplementación oral con omega-3 y omega-6 sobre el síndrome de ojo seco.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografia

1. Remington LA. Chapter 2 - Cornea and Sclera. In: Remington LA, editor. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System (Third Edition)*. Saint Louis: Butterworth-Heinemann; 2012. p. 10-39.
2. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: A Systematic Review of Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2013;310(16):1721-30.
3. Pflugfelder SC, de Paiva CS. The Pathophysiology of Dry Eye Disease: What We Know and Future Directions for Research. *Ophthalmology*. 2017;124(11s):S4-s13.
4. Majumder PD. eOphtha India2008 [Available from: <http://www.eophtha.com/Anatomy/anatomyofconjunctiva.html>].
5. Borderie VM, Kantelip BM, Delbosc BY, Oppermann MT, Laroche L. Morphology, histology, and ultrastructure of human C31 organ-cultured corneas. *Cornea*. 1995;14(3):300-10.
6. Taneri S, Kiessler S, Rost A, Schultz T, Elling M, Dick B. [Epi-Bowman Keratectomy: Clinical Evaluation of a New Method of Surface Ablation]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2018;235(12):1371-82.
7. Ludwig PE, Sevensma K. *Anatomy, Head and Neck, Eye Cornea*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
8. Li S, Liu L, Wang W, Huang T, Zhong X, Yuan J, et al. Efficacy and safety of Descemet's membrane endothelial keratoplasty versus Descemet's stripping endothelial keratoplasty: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(12):e0182275.
9. Chan TCY, Chow SSW, Wan KHN, Yuen HKL. Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*. 2019;25(1):38-47.
10. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *The Journal of investigative dermatology*. 2004;123(1):1-12.
11. Dougherty JM, McCulley JP. Comparative bacteriology of chronic blepharitis. *The British journal of ophthalmology*. 1984;68(8):524-8.
12. Seifert P, Spitznas M. Immunocytochemical and ultrastructural evaluation of the distribution of nervous tissue and neuropeptides in the meibomian gland. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1996;234(10):648-56.
13. Butovich IA, Uchiyama E, McCulley JP. Lipids of human meibum: mass-spectrometric analysis and structural elucidation. *Journal of lipid research*. 2007;48(10):2220-35.
14. Schirra F, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Liu M, Lombardi MJ, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(10):3666-75.
15. van Haeringen NJ, Glasius E. Cholesterol in human tear fluid. *Experimental eye research*. 1975;20(3):271-4.
16. Liu Y, Kam WR, Sullivan DA. Influence of Omega 3 and 6 Fatty Acids on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Cornea*. 2016;35(8):1122-6.

17. Knop N, Knop E. [Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2009;106(10):872-83.
18. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiological reviews*. 1989;69(2):383-416.
19. Akamatsu H, Zouboulis CC, Orfanos CE. Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *The Journal of investigative dermatology*. 1992;99(4):509-11.
20. Wirth H, Gloor M, Kimmel W. Influence of cyproterone acetate and estradiol on cell kinetics in the sebaceous gland of the golden hamster ear. *Archives of dermatological research*. 1980;268(3):277-81.
21. Bologna JL. Aging skin. *The American journal of medicine*. 1995;98(1a):99s-103s.
22. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The ocular surface*. 2007;5(2):75-92.
23. Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Carter D, Pouyeh B, et al. Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *American journal of ophthalmology*. 2011;152(3):377-84.e2.
24. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *American journal of ophthalmology*. 2003;136(2):318-26.
25. Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2361-7.
26. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optometry and Vision Science*. 1997;74(1):8-13.
27. Craig J, Blades K, Patel S. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1995;15(6):569-74.
28. Bowling BK, Jack J. *Kanski's Clinical Ophthalmology 8th Edition*. Edinburgh: **Elsevier**; 2016.
29. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*. 1998;17(6):584-9.
30. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The ocular surface*. 2017;15(3):276-83.
31. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The ocular surface*. 2017;15(3):438-510.
32. Yamaguchi T. Inflammatory Response in Dry Eye. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(14):Des192-des9.
33. Willcox MDP, Argueso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The ocular surface*. 2017;15(3):366-403.
34. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, et al. TFOS DEWS II Introduction. *The ocular surface*. 2017;15(3):269-75.
35. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The ocular surface*. 2017;15(3):334-65.

36. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Archives of ophthalmology*. 2000;118(9):1264-8.
37. Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, Dogru M, Uchino Y, Komuro A, et al. Decreased tear volume in patients with metabolic syndrome: the Osaka study. *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(3):418-20.
38. Erdur SK, Aydin R, Ozsutcu M, Olmuscelik O, Eliacik M, Demirci G, et al. The Relationship between Metabolic Syndrome, Its Components, and Dry Eye: A Cross-Sectional Study. *Current eye research*. 2017;42(8):1115-7.
39. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The ocular surface*. 2017;15(3):539-74.
40. Bhargava R, Kumar P, Kaur A, Kumar M, Mishra A. The diagnostic value and accuracy of conjunctival impression cytology, dry eye symptomatology, and routine tear function tests in computer users. *Journal of laboratory physicians*. 2014;6(2):102-8.
41. Ozcura F, Aydin S, Helvaci MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocular immunology and inflammation*. 2007;15(5):389-93.
42. Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2010;33(2):55-60.
43. Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, Uchino M, Dogru M, Oishi T, et al. Development and validation of the Dry Eye-Related Quality-of-Life Score questionnaire. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(10):1331-8.
44. Mocanu CL, Jurja S, Deca AG, Birjovanu F, Olaru A, Popa DG, et al. Impression conjunctival cytology in sicca syndrome - correlations between clinical and histological findings related to dry eye severity. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2016;57(1):197-203.
45. Lamberts DW, Foster CS, Perry HD. Schirmer test after topical anesthesia and the tear meniscus height in normal eyes. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1979;97(6):1082-5.
46. Patel S, Murray D, McKenzie A, Shearer D, McGrath B. Effects of fluorescein on tear breakup time and on tear thinning time. *American journal of optometry and physiological optics*. 1985;62(3):188-90.
47. Cho P, Douthwaite W. The relation between invasive and noninvasive tear break-up time. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*. 1995;72(1):17-22.
48. Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the TearLab™ Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2010;33(2):61-7.
49. 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*. 2017;15(3):575-628.
50. Amrane M, Creuzot-Garcher C, Robert PY, Ismail D, Garrigue JS, Pisella PJ, et al. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease - a randomised comparative study. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2014;37(8):589-98.

51. Dwivedi M, Brinkkotter M, Harishchandra RK, Galla HJ. Biophysical investigations of the structure and function of the tear fluid lipid layers and the effect of ectoine. Part B: artificial lipid films. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1838(10):2716-27.
52. Veselovskaya NN, Zhrebko IB. ASSESSMENT OF FUNCTIONAL CHANGES TEAR PRODUCTION UNDER THE ACTION OF THE EYE DROPS ON THE BASE OF NATURAL MOLECULE OF ECTOINE AND ARTIFICIAL TEARS IN PATIENTS WITH DRY EYE SYNDROME ON THE BACKGROUND OF ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY. *Fiziolohichniy zhurnal (Kiev, Ukraine : 1994)*. 2016;62(6):118-21.
53. Kang MJ, Kim YH, Chou M, Hwang J, Cheon EJ, Lee HJ, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of A Novel 0.05% Cyclosporin A Topical Nanoemulsion in Primary Sjogren's Syndrome Dry Eye. *Ocular immunology and inflammation*. 2020;28(3):370-8.
54. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;2:Cd009327.
55. Barabino S, Horwath-Winter J, Messmer EM, Rolando M, Aragona P, Kinoshita S. The role of systemic and topical fatty acids for dry eye treatment. *Progress in retinal and eye research*. 2017;61:23-34.
56. Molina-Leyva I, Molina-Leyva A, Bueno-Cavanillas A. Efficacy of nutritional supplementation with omega-3 and omega-6 fatty acids in dry eye syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Acta ophthalmologica*. 2017;95(8):e677-e85.
57. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2011;9(1):1-12.
58. Altomare R, Cacciabauda F, Damiano G, Palumbo VD, Gioviale MC, Bellavia M, et al. The mediterranean diet: a history of health. *Iranian journal of public health*. 2013;42(5):449-57.
59. Gerber M, Hoffman R. The Mediterranean diet: health, science and society. *The British journal of nutrition*. 2015;113 Suppl 2:S4-10.
60. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public health nutrition*. 2011;14(12a):2274-84.
61. Bernabeu-Mestre J. La dieta mediterránea desde la perspectiva histórica y cultural. *IMC*; 2011.
62. Aranaeda M. Dieta mediterránea. Historia y origen de sus alimentos [webpage]. España2015 [updated 02/06/2015. Available from: <http://www.edualimentaria.com/alimentacion-saludable-dieta-mediterranea/historia-origen>.
63. de Lorgeril M, Salen P, Caillat-Vallet E, Hanauer MT, Barthelemy JC, Mamelle N. Control of bias in dietary trial to prevent coronary recurrences: The Lyon Diet Heart Study. *European journal of clinical nutrition*. 1997;51(2):116-22.
64. Mediterránea FD. Fundación Dieta Mediterránea [Available from: <http://www.dietamediterranea.com>].
65. Gillingham LG, Harris-Janz S, Jones PJ. Dietary monounsaturated fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *Lipids*. 2011;46(3):209-28.
66. Sanches Machado d'Almeida K, Ronchi Spillere S, Zuchinali P, Correa Souza G. Mediterranean Diet and Other Dietary Patterns in Primary Prevention of Heart

Failure and Changes in Cardiac Function Markers: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(1).

67. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;61(6 Suppl):1402s-6s.

68. Michas G, Micha R, Zampelas A. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):320-8.

69. Casas-Agustench P, Bullo M, Ros E, Basora J, Salas-Salvado J. Cross-sectional association of nut intake with adiposity in a Mediterranean population. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2011;21(7):518-25.

70. Ibarrola-Jurado N, Bullo M, Guasch-Ferre M, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Cross-sectional assessment of nut consumption and obesity, metabolic syndrome and other cardiometabolic risk factors: the PREDIMED study. *PloS one*. 2013;8(2):e57367.

71. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2010;69(3):333-40.

72. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145(1):1-11.

73. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvado J, San Julian B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(12):1318-25.

74. Sanchez-Tainta A, Estruch R, Bullo M, Corella D, Gomez-Gracia E, Fiol M, et al. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2008;15(5):589-93.

75. Salas-Salvado J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *European journal of clinical nutrition*. 2008;62(5):651-9.

76. Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fito M, Escoda R, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(1):248-56.

77. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martinez P, Arranz S, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacological research*. 2012;65(6):577-83.

78. Llorente-Cortes V, Estruch R, Mena MP, Ros E, Gonzalez MA, Fito M, et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):442-50.

79. Sola R, Fito M, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, de La Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on apolipoproteins B, A-I, and their ratio: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis*. 2011;218(1):174-80.

80. Ortega-Azorin C, Sorli JV, Asensio EM, Coltell O, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovascular diabetology*. 2012;11:137.
81. Bullo M, Casas R, Portillo MP, Basora J, Estruch R, Garcia-Arellano A, et al. Dietary glycemic index/load and peripheral adipokines and inflammatory markers in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2013;23(5):443-50.
82. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, San Julian B, Sanchez-Tainta A, Corella D, et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized, trial. *The journal of nutrition, health & aging*. 2013;17(6):544-52.
83. Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ros E, Covas MI, Fiol M, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *International journal of epidemiology*. 2012;41(2):377-85.
84. PREDIMED-PLUS. Protocolo del estudio Predimed-Plus España: European Research Council; 2019 [Available from: <http://www.predimedplus.com>].
85. Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Estruch R, Lamuela-Raventos RM, Schroder H, Salas-Salvado J, et al. A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: the PREDIMED study. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008;108(7):1134-44; discussion 45.
86. Schroder H, Fito M, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *The Journal of nutrition*. 2011;141(6):1140-5.
87. Paschides CA, Kitsios G, Karakostas KX, Psillas C, Moutsopoulos HM. Evaluation of tear break-up time, Schirmer's-I test and rose bengal staining as confirmatory tests for keratoconjunctivitis sicca. *Clinical and experimental rheumatology*. 1989;7(2):155-7.
88. Sook Chun Y, Park IK. Reliability of 4 clinical grading systems for corneal staining. *American journal of ophthalmology*. 2014;157(5):1097-102.
89. DREAM g, Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, Ying GS, Szczotka-Flynn LB, et al. n-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease. *The New England journal of medicine*. 2018;378(18):1681-90.
90. Goyal P, Jain AK, Malhotra C. Oral Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Laser In Situ Keratomileusis-Associated Dry Eye. *Cornea*. 2017;36(2):169-75.
91. Deinema LA, Vingrys AJ, Wong CY, Jackson DC, Chinnery HR, Downie LE. A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial of Two Forms of Omega-3 Supplements for Treating Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. 2017;124(1):43-52.
92. Bhargava R, Chandra M, Bansal U, Singh D, Ranjan S, Sharma S. A Randomized Controlled Trial of Omega 3 Fatty Acids in Rosacea Patients with Dry Eye Symptoms. *Current eye research*. 2016;41(10):1274-80.
93. Kawashima M, Nakamura S, Izuta Y, Inoue S, Tsubota K. Dietary Supplementation with a Combination of Lactoferrin, Fish Oil, and *Enterococcus faecium* WB2000 for Treating Dry Eye: A Rat Model and Human Clinical Study. *The ocular surface*. 2016;14(2):255-63.

94. Bhargava R, Kumar P, Arora Y. Short-Term Omega 3 Fatty Acids Treatment for Dry Eye in Young and Middle-Aged Visual Display Terminal Users. *Eye & contact lens*. 2016;42(4):231-6.
95. Bhargava R, Kumar P, Phogat H, Kaur A, Kumar M. Oral omega-3 fatty acids treatment in computer vision syndrome related dry eye. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2015;38(3):206-10.
96. Bhargava R, Kumar P. Oral omega-3 Fatty Acid treatment for dry eye in contact lens wearers. *Cornea*. 2015;34(4):413-20.
97. Sheppard J, Singh R, McClellan A, Weikert M, Scoper S, Joly T, et al. Long-term supplementation with n-6 and n-3 PUFAs improves moderate-to-severe keratoconjunctivitis sicca: A randomized double-blind clinical trial. *Cornea*. 2013;32:1297-304.
98. Olenik A, Jimenez-Alfaro I, Alejandre-Alba N, Mahillo-Fernandez I. A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction. *Clinical interventions in aging*. 2013;8:1133-8.
99. Kawakita T, Kawabata F, Tsuji T, Kawashima M, Shimmura S, Tsubota K. Effects of dietary supplementation with fish oil on dry eye syndrome subjects: randomized controlled trial. *Biomedical research (Tokyo, Japan)*. 2013;34(5):215-20.
100. Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi-Broumand M, et al. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2191-6.
101. Bhargava R, Kumar P, Kumar M, Mehra N, Mishra A. A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *International journal of ophthalmology*. 2013;6(6):811-6.
102. Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Aronowicz J, Agee S, McCulley JP. Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea*. 2011;30(3):308-14.
103. Creuzot-Garcher C, Baudouin C, Labetoulle M, Pisella PJ, Mouriaux F, Meddeb-Ouertani A, et al. Efficacy assessment of Nutrilarm(R), a per os omega-3 and omega-6 polyunsaturated essential fatty acid dietary formulation versus placebo in patients with bilateral treated moderate dry eye syndrome. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2011;34(7):448-55.
104. Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Labetoulle M, Pisella PJ, et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta ophthalmologica*. 2011;89(7):e591-7.
105. Larmo PS, Jarvinen RL, Setala NL, Yang B, Viitanen MH, Engblom JR, et al. Oral sea buckthorn oil attenuates tear film osmolarity and symptoms in individuals with dry eye. *The Journal of nutrition*. 2010;140(8):1462-8.
106. Kokke KH, Morris JA, Lawrenson JG. Oral omega-6 essential fatty acid treatment in contact lens associated dry eye. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2008;31(3):141-6; quiz 70.
107. Pinheiro MN, Jr., dos Santos PM, dos Santos RC, Barros Jde N, Passos LF, Cardoso Neto J. [Oral flaxseed oil (*Linum usitatissimum*) in the treatment for dry-eye Sjogren's syndrome patients]. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2007;70(4):649-55.

108. Creuzot C, Passemard M, Viau S, Joffre C, Pouliquen P, Elena PP, et al. [Improvement of dry eye symptoms with polyunsaturated fatty acids]. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2006;29(8):868-73.
109. Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Bernabei F, Roda M, Taroni L, et al. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Treatment of Dry Eye Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cornea*. 2019;38(5):565-73.
110. Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor Study. *Acta ophthalmologica*. 2014;92(6):e429-36.
111. Schnebelen C, Fourgeux C, Pasquis B, Creuzot-Garcher CP, Bron AM, Bretillon L, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids reduce retinal stress induced by an elevation of intraocular pressure in rats. *Nutrition research (New York, NY)*. 2011;31(4):286-95.
112. Andrade AS, Salomon TB, Behling CS, Mahl CD, Hackenhaar FS, Putti J, et al. Alpha-lipoic acid restores tear production in an animal model of dry eye. *Experimental eye research*. 2014;120:1-9.
113. Viau S, Maire MA, Pasquis B, Gregoire S, Acar N, Bron AM, et al. Efficacy of a 2-month dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids in dry eye induced by scopolamine in a rat model. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2009;247(8):1039-50.
114. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(6):1356-63.
115. Tsubota K, Fukagawa K, Fujihara T, Shimmura S, Saito I, Saito K, et al. Regulation of human leukocyte antigen expression in human conjunctival epithelium. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1999;40(1):28-34.
116. Epitropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA, Holland EJ, Gross M, Faulkner WJ, et al. Effect of Oral Re-esterified Omega-3 Nutritional Supplementation on Dry Eyes. *Cornea*. 2016;35(9):1185-91.
117. Downie LE, Ng SM, Lindsley KB, Akpek EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;12:Cd011016.
118. Jover A, Corbella E, Munoz A, Millan J, Pinto X, Mangas A, et al. [Prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with acute coronary syndrome]. *Revista espanola de cardiologia*. 2011;64(7):579-86.
119. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
120. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life sciences*. 2009;84(21-22):705-12.
121. Tang YL, Cheng YL, Ren YP, Yu XN, Shentu XC. Metabolic syndrome risk factors and dry eye syndrome: a Meta-analysis. *International journal of ophthalmology*. 2016;9(7):1038-45.

122. Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, Aghili R, Khamseh ME, Fallah AE, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 2013;27(5):459-62.
123. Sagdik HM, Ugurbas SH, Can M, Tetikoglu M, Ugurbas E, Ugurbas SC, et al. Tear film osmolarity in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmic research*. 2013;50(1):1-5.
124. Serefoglu Cabuk K, Cakir I, Kirgiz A, Atalay K, Taskapili M. Dry eye disease in patients with metabolic syndrome. *Saudi medical journal*. 2016;37(12):1334-8.
125. Millan A, Viso E, Gude F, Parafita-Fernandez A, Morana N, Rodriguez-Ares MT. Incidence and Risk Factors of Dry Eye in a Spanish Adult Population: 11-Year Follow-Up From the Salnes Eye Study. *Cornea*. 2018;37(12):1527-34.
126. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *American journal of ophthalmology*. 2009;147(2):198-205. e1.
127. Rolando M, Barabino S, Mingari C, Moretti S, Giuffrida S, Calabria G. Distribution of conjunctival HLA-DR expression and the pathogenesis of damage in early dry eyes. *Cornea*. 2005;24(8):951-4.
128. Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, Barabino S, Schaumberg DA, Dana MR. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2008;126(2):219-25.
129. Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chemical reviews*. 2011;111(10):5922-43.
130. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *European journal of clinical nutrition*. 2002;56 Suppl 3:S14-9.
131. Simon E, Bardet B, Gregoire S, Acar N, Bron AM, Creuzot-Garcher CP, et al. Decreasing dietary linoleic acid promotes long chain omega-3 fatty acid incorporation into rat retina and modifies gene expression. *Experimental eye research*. 2011;93(5):628-35.
132. Simopoulos AP. Human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids. *Poultry science*. 2000;79(7):961-70.
133. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(4):887-93.
134. Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2008;106:336-56.
135. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(2):145-54.
136. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England journal of medicine*. 2013;368(14):1279-90.
137. Miyake H, Oda T, Katsuta O, Seno M, Nakamura M. Meibomian Gland Dysfunction Model in Hairless Mice Fed a Special Diet With Limited Lipid Content. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(7):3268-75.
138. Sánchez-Sánchez AS, Rodríguez-Murguía N, Martínez-Cordero C, Chávez-Cerda S. Protein Diet in Bariatric Patients Could Modify Tear Film. *Obesity Surgery*. 2019.

139. Kawashima M, Sano K, Takechi S, Tsubota K. Impact of lifestyle intervention on dry eye disease in office workers: a randomized controlled trial. *Journal of occupational health*. 2018;60(4):281-8.
140. Fuentes GC, Castaner O, Warnberg J, Subirana I, Buil-Cosiales P, Salas-Salvado J, et al. Prospective association of physical activity and inflammatory biomarkers in older adults from the PREDIMED-Plus study with overweight or obesity and metabolic syndrome. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2020.
141. Coll-Adrós N, León M, Valech N, Ros E, Vidal J, Estruch R, et al. Physical activity is associated with better global cognition and frontal function in overweight/obese older adults with metabolic syndrome. *European review of aging and physical activity : official journal of the European Group for Research into Elderly and Physical Activity*. 2019;16:23.
142. Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13(4):388-92.
143. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9859):2095-128.

ANEXOS

Anexo 1. Test de ojo seco

1. Ocular Surface Comfort Index (OSDI)

El síndrome de ojo seco (SOS) es una irregularidad ocular en la que el ojo produce una cantidad de lágrima insuficiente o de mala calidad. Se trata de un trastorno muy molesto que afecta a más del 60% de la población mayor de 45 años sin que, en la mayor parte de los casos, se sepa.

El **Test de OSDI** se creó para establecer el tipo de gravedad y clasificación del ojo seco según su sintomatología. Nos da una pista por tanto de si el paciente padece ojo seco, así como del tipo de tratamiento a seguir respondiendo al siguiente cuestionario. Señale su respuesta:

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

A. SINTOMAS FÍSICOS	En todo momento	Casi en todo momento	En el 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	
1. Sensibilidad a la luz	4	3	2	1	0	N/C
2. Sensación de arenilla en los ojos	4	3	2	1	0	N/C
3. Dolor de ojos	4	3	2	1	0	N/C
4. Visión borrosa	4	3	2	1	0	N/C
5. Mala visión	4	3	2	1	0	N/C

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

B. ACTIVIDADES DIARIAS	En todo momento	Casi en todo momento	En el 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	
6. Leer	4	3	2	1	0	N/C
7. Conducir de noche	4	3	2	1	0	N/C
8. Trabajar con un ordenador o utilizar un cajero automático	4	3	2	1	0	N/C
9. Ver la televisión	4	3	2	1	0	N/C

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

C. FACTORES AMBIENTALES	En todo momento	Casi en todo momento	En el 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	
10. Viento	4	3	2	1	0	N/C
11. Lugares con baja humedad (muy secos)	4	3	2	1	0	N/C
12. Zonas con aire acondicionado	4	3	2	1	0	N/C

El valor de OSDI nos da una puntuación para valorar el nivel de sequedad ocular del paciente como:

Puntuación total: _____

Normal OSDI: hasta 13

Leve/Moderado OSDI: entre 13 y 22

Total preguntas sin contestar: _____

Moderado/Grave OSDI: entre 23 y 48

* Este test sólo tiene utilidad clínica si es manejado por un profesional de la visión. Si ha detectado síntomas de sequedad ocular debería acudir a un especialista oftalmólogo.

2. Dry Eye Scoring System (DESS)

Symptom	Score (maximum 18)			
	Absent (0)	Some- times (1)	Frequent (2)	Always present (3)
Itching (or) burning				
Sandy (or) gritty sensation				
Redness				
Blurring of vision				
Ocular fatigue				
Excessive blinking				

^aScores of 0 to 6 were mild, 6.1 to 12 were moderate, and 12.1 to 18 indicated severely symptomatic dry eye [12]. © Bhargava R. Laser Eye Clinic, Noida, India

Anexo 2. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Importancia del Patrón de Dieta Mediterráneo en la superficie ocular.

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

El Síndrome de Ojo Seco es una patología con alta prevalencia y cuya incidencia aumenta con el proceso natural de envejecimiento. Aunque también se observa un incremento ligado a los estilos de vida como el uso frecuente de pantallas de ordenador, tablets, smartphones, lentes de contacto, cirugía refractiva y otras patologías sistémicas. Si bien, no es una patología grave en la mayor parte de los casos, sí afecta de forma notable a la calidad de vida produciendo incómodos síntomas como enrojecimiento ocular, sequedad, sensación de cuerpo extraño, quemazón, dolor, lagrimeo y visión borrosa.

Se le realizarán una serie de cuestionarios con sencillas preguntas para evaluar la presencia y frecuencia de síntomas de ojo seco.

Para el estudio precisamos realizar, además de la exploración clínica habitual, una serie de pruebas dirigidas a medir la cantidad y calidad de la lágrima. Para dicho estudio se precisa la aplicación de colorantes sobre la superficie ocular que tiñan de forma temporal la lágrima para poder examinarla bajo la luz de la lámpara de hendidura.

Para medir la cantidad de lágrima primero se administra una gota de anestesia tópica y se colocan unas pequeñas tiras de papel en el borde del párpado, debiendo permanecer 5 minutos con los ojos cerrados.

Importancia:

Le ofrecemos la posibilidad de participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica para buscar la asociación entre el consumo de ciertos alimentos y la salud ocular.

Implicaciones para el sujeto:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El sujeto puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el sujeto:

La reacción alérgica a los colirios empleados durante la exploración es muy infrecuente. De producirse, consiste en la aparición de molestias oculares leves y autolimitadas como lagrimeo y enrojecimiento ocular sin que tenga repercusión posterior para la salud ocular.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal del Servicio de Oftalmología en el teléfono: 664 011 437 o en el correo electrónico: igmoley@gmail.com

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Importancia del Patrón de Dieta Mediterráneo en la superficie ocular.

Yo _____ (Nombre _____ y Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio <Importancia del Patrón de Dieta Mediterráneo en la superficie ocular.>
- He recibido suficiente información sobre el estudio <Importancia del Patrón de Dieta Mediterráneo en la superficie ocular.>
- He hablado con el profesional sanitario informador: I.M.L.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de los datos que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mí.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado <Importancia del Patrón de Dieta Mediterráneo en la superficie ocular>*

Firma del paciente

Firma del profesional

(o representante legal en su caso)

sanitario informador

Nombre y apellidos:.....

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

