



**EFICACIA Y SEGURIDAD PARA EL TRATAMIENTO TÓPICO DEL SÍNDROME DE OJO SECO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.**

**MARIA DANIELA SAIZ PINZÓN  
VALENTINA NAVAS CARDONA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

**BOGOTÁ 2023**

**Trabajo de investigación para optar al título  
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Presentado por**

Maria Daniela Saiz Pinzón  
Valentina Navas Cardona

**Tutor temático**

Pedro Iván Navarro Naranjo

**Tutor metodológico**

Carlos Federico Molina Castaño

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA**

**EPIDEMIOLOGÍA**

**Bogotá, octubre 2023**

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>Resumen</b> .....	<b>6</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>8</b>
1.2 Justificación del problema .....	8
1.3 Marco teórico y estado del arte .....	9
1.3.1 Síndrome sjögren .....	9
1.3.2 Síndrome sjögren primario .....	9
1.3.2.1 Epidemiología Síndrome Sjögren primario .....	9
1.3.2.2 Manifestaciones clínicas Síndrome Sjögren primario .....	10
1.3.3 Ojo seco .....	10
1.3.3.1 Anatomía de superficie ocular .....	10
1.3.3.1.1 Glándula lagrimal.....	10
1.3.3.1.2 Película lagrimal .....	11
1.3.3.2 Clasificación síndrome de ojo seco .....	11
1.3.3.3 Síntomas y signos de ojo seco.....	11
1.3.3.4 Diagnóstico de síndrome de ojo seco .....	12
1.3.3.4.1 Tear breakup time (TBUT) .....	12
1.3.3.4.2 Meniscometría .....	12
1.3.3.4.3 Meibografía .....	12
1.3.3.4.4 Cuestionario para ojo seco: ocular surface disease index (OSDI)..	13
1.3.3.4.5 Osmolaridad Lagrimal .....	13
1.3.4 Tratamiento tópico del ojo seco en síndrome Sjögren primario .....	14
1.3.4.1 Lubricantes oculares .....	14
1.3.4.2 Carboximetilcelulosa .....	14
1.3.4.3 Acido hialurónico .....	14
1.3.4.4 Diquafosol .....	14
1.3.4.5 Glicerina .....	15
1.3.4.6 Trealosa .....	15
1.3.4.7 Glucocorticoides tópicos.....	15
1.3.4.8 Fluorometolona.....	15
1.3.4.9 Cortisol fosfato .....	15
1.3.4.10 Clobetasona butirato .....	15
1.3.4.11 Hidrocortisona.....	16
1.4 Objetivos .....	16
1.4.1. Objetivo General .....	16
1.4.2 Objetivos Específicos .....	16
<b>2. Métodos</b> .....	<b>16</b>
<b>3. Resultados</b> .....	<b>17</b>
3.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica .....	17
3.2 Características de los estudios .....	18
3.3 Evaluación de calidad metodológica .....	19

3.4 Análisis cualitativo .....	20
3.5 Análisis cuantitativo .....	22
3.5.1 Tiempo de ruptura lagrimal.....	22
<b>4. Discusión .....</b>	<b>24</b>
4.1 Fortalezas .....	27
4.2 Limitaciones .....	27
<b>5. Conclusión.....</b>	<b>27</b>
<b>6. Otra información .....</b>	<b>28</b>
6.1. Registro y protocolo:.....	28
6.2. Financiación .....	28
6.3. Conflicto de interés .....	28
6.4. Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales .....	28
<b>7. Abreviaturas .....</b>	<b>29</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>30</b>

## Resumen

**Introducción:** El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmune multisistémica progresiva, una de sus sintomatologías más significativas es la marcada deficiencia en la producción de lágrimas, lo que conlleva a una sequedad ocular severa, un síntoma frecuente e incapacitante de la enfermedad. por lo cual el propósito de este estudio es determinar los desenlaces de eficacia y seguridad para el tratamiento de ojo seco en pacientes adultos con síndrome de Sjögren primario.

**Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda de estudios que informaron sobre la eficacia ocular en pacientes con síndrome de Sjögren primario, centrándose en signos y síntomas de ojo seco. Los estudios fueron publicados en los últimos 10 años, estar en inglés o español, tener todo el texto disponible y ser de tipo ensayo clínico aleatorizado controlado o estudios observacionales analíticos tipo cohorte o casos y controles. Se recopiló información de las bases de datos Clinical trials, EudraCT, Cochrane, Pubmed, EMBASE, BVS, google scholar, World Cat, BASE y Preprints.org. el 06 de junio del 2023 y se utilizó la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo.

**Resultados:** Se seleccionaron 7 estudios publicados entre 2013 y 2023 con un total de 184 participantes y 353 ojos, principalmente realizados en Europa y Asia. Los participantes tenían una edad promedio de  $58.64 \pm 5.2$  años, con una mayoría de mujeres. El seguimiento varió de 28 a 365 días, y se evaluaron desenlaces como el índice de gravedad del ojo seco (OSDI), tiempo de ruptura lagrimal (BUT), meibografía, meniscometría y osmolaridad. En general, se observaron mejoras en los signos de ojo seco, pero los resultados de los síntomas variaron según el tratamiento específico. El metanálisis de BUT que involucró a 164 ojos de 3 estudios, mostró una mejoría significativa en los pacientes tratados con lubricantes o corticoides tópicos en comparación con el grupo control (DME 0.44; IC 95%: 0.13, 0.74;  $p= 0.005$ ).

**Discusión:** La falta de medidas objetivas y la variabilidad en los enfoques terapéuticos requieren más investigaciones, en especial ensayos clínicos, para comprender completamente los beneficios y riesgos del tratamiento tópico con lubricantes y corticoides en pacientes con SSp y ojo seco. Se destaca la necesidad de desarrollar métodos más objetivos y reproducibles para evaluar el ojo seco en SSp y utilizar herramientas validadas para evaluar los síntomas en futuros estudios. Aunque se realizaron esfuerzos para incluir estudios relevantes y de alta calidad, la falta de datos en algunos casos y la falta de uniformidad en las pruebas cuantitativas limitan la certeza sobre qué tratamiento es más eficaz en esta condición.

### Otros:

El presente estudio cuenta con registro prospero CRD42023453199, no cuenta con financiación y los autores no declaran conflicto de interés.

**Palabras clave:** ojo seco, síndrome Sjögren primario, revisión sistemática, Sjögren, metaanálisis

## Abstract

**Introduction:** Primary Sjögren's syndrome is a progressive multisystemic autoimmune disease, with one of its most significant symptoms being a marked deficiency in tear production, leading to severe ocular dryness, a common and debilitating symptom of the disease. Therefore, the purpose of this study is to determine the efficacy and safety outcomes for the treatment of dry eye in adult patients with primary Sjögren's syndrome.

**Methods:** A search for studies reporting ocular efficacy in patients with primary Sjögren's syndrome, focusing on dry eye signs and symptoms, was conducted. The studies should have been published in the last 10 years, be in English or Spanish, have the full text available, and be of the controlled randomized clinical trial or analytical observational cohort or case-control study type. Information was collected from databases including Clinical Trials, EudraCT, Cochrane, PubMed, EMBASE, BVS, Google Scholar, World Cat, BASE, and Preprints.org on June 6, 2023, and the Cochrane tool for bias risk was used to assess methodological quality and bias risk.

**Results:** Seven studies published between 2013 and 2023 were selected, with a total of 184 participants and 353 eyes, mainly conducted in Europe and Asia. The participants had an average age of  $58.64 \pm 5.2$  years, with a majority of women. Follow-up ranged from 28 to 365 days, and outcomes such as the Ocular Surface Disease Index (OSDI), tear breakup time (BUT), meibography, meniscometry, and osmolarity were evaluated. Overall, improvements in dry eye signs were observed, but symptom results varied depending on the specific treatment. The meta-analysis of BUT involving 164 eyes from 3 studies showed a significant improvement in patients treated with lubricants or topical corticosteroids compared to the control group (DME 0.44; 95% CI: 0.13, 0.74;  $p= 0.005$ ).

**Discussion:** The lack of objective measures and variability in therapeutic approaches require further research, especially clinical trials, to fully understand the benefits and risks of topical treatment with lubricants and corticosteroids in patients with primary Sjögren's syndrome and dry eye. There is a need to develop more objective and reproducible methods to assess dry eye in primary Sjögren's syndrome and to use validated tools to assess symptoms in future studies. Although efforts were made to include relevant and high-quality studies, the lack of data in some cases and the lack of uniformity in quantitative tests limit certainty about which treatment is most effective in this condition.

**Others:** This study is registered in PROSPERO as CRD42023453199, has no funding, and the authors declare no conflicts of interest.

**Keywords:** dry eye, primary Sjögren's syndrome, systematic review, Sjögren, meta-analysis.

## 1. Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune multisistémica progresiva que ha ido aumentando a través de los años. (1) Se puede presentar en cualquier edad, sin embargo es más común en mujeres mayores de 40 años. Muchos pacientes lo presentan secundario a otra enfermedad autoinmune como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (síndrome de Sjögren secundario), mientras que otros lo presentan sin otra enfermedad autoinmune simultáneamente (síndrome de Sjögren primario). (1) Por otro lado, dada la deficiencia de producción de lágrimas y saliva, la sequedad ocular y oral son los síntomas más frecuentes e incapacitantes. Por lo tanto, los pacientes con este síndrome presentan con mayor frecuencia infecciones oculares y afecciones corneales, así como mayor riesgo de problemas dentales. (2)

El frecuente retraso en el diagnóstico puede producir alteraciones en las capacidades funcionales, la salud mental y la calidad de vida de los pacientes debido al pobre control de la sintomatología. (1) En los últimos años se han introducido nuevos tratamientos que están generando un cambio en la perspectiva de los pacientes frente a la enfermedad mejorando la calidad de vida de los mismos. (1) De la misma manera, se han realizado múltiples investigaciones para evaluar la eficacia de estos tratamientos, sabiendo que existen numerosas opciones; sin embargo, no existe consenso acerca de la superioridad de ellos al compararlos con las moléculas existentes en el mercado.

Para la comunidad científica es importante conocer los resultados de los lubricantes oculares en pacientes con síndrome de ojo seco asociado al SS en términos de eficacia y su impacto en la calidad de vida. Por lo tanto, es importante conocer el espectro terapéutico en pacientes con síndrome de ojo seco asociado a SS con el fin de identificar las moléculas con mayor eficacia y seguridad. El presente estudio tiene como objetivo recopilar y analizar la evidencia descrita hasta la fecha con relación al tratamiento tópico con lubricantes oculares disponibles en estos pacientes en términos de eficacia y seguridad y de forma amplia y exhaustiva.

### 1.2 Justificación del problema

Al investigar sobre los desenlaces de eficacia y seguridad en el tratamiento del ojo seco en pacientes diagnosticados con SS se busca impactar tanto en la toma de decisiones clínicas, como en el desarrollo de la investigación, dado que conlleva a la unificación de conceptos en base al manejo de la patología descrita con tu

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es uno de los tres desórdenes autoinmunes más conocidos, de mayor prevalencia en mujeres con gran pérdida de la función secretora de las glándulas lagrimales. (3) Es una exocrinopatía que se manifiesta por sequedad oral, ocular, dolor articular y fatiga general, síntomas presentes en más del 80% de los pacientes. (4) La xeroftalmía, ausencia de lágrimas, produce alteraciones en la córnea y superficie ocular con cambios en el índice refractivo y reducción en la calidad visual de los pacientes.

El objetivo de este estudio es recolectar y analizar de forma global los desenlaces de eficacia y seguridad del uso de los lubricantes oculares en el tratamiento de pacientes con ojo seco y

síndrome de ojo seco primario con un diseño de revisión sistemática ( con o sin metanálisis) de ensayos clínicos aleatorizados, cegados y con grupo control; además de estudios observacionales analíticos, de cohortes y casos y controles. Se realizará una búsqueda sistemática de la literatura de forma amplia y exhaustiva.

Nuestro interés principal en este estudio es poder identificar las moléculas que tienen el mejor desempeño en términos de eficacia y seguridad y su impacto en parámetros clínicos objetivos evaluados en estudios previos en pacientes con ojo seco asociado a SSp.

### **1.3 Marco teórico y estado del arte**

#### **1.3.1 Síndrome sjögren**

El SS es una patología autoinmune multisistémica que se caracteriza por la afección de las glándulas exocrinas, principalmente salivares y lagrimales, resultando en sequedad oral y oftálmica, siendo las principales quejas de los pacientes que lo padecen.(5) Adicionalmente, el retraso en el diagnóstico podría estar produciendo afecciones en las capacidades funcionales, la salud mental y la calidad de vida de los pacientes dado al pobre control de la sintomatología. Por lo tanto, en los últimos años se han desarrollado nuevos tratamientos que han generado un cambio significativo en la perspectiva de los pacientes frente a la enfermedad, mejorando su calidad de vida de manera considerable. (5)

#### **1.3.2 Síndrome sjögren primario**

El SSp es uno de los 3 desórdenes autoinmunes más conocidos y su diferencia con el síndrome de Sjögren secundario es que no se presenta simultáneamente con otras enfermedades autoinmunes. Se caracteriza por producir infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y una pérdida marcada de la función secretora con consecuente sequedad de las mucosas como xeroftalmia y xerodermia. (3) Su prevalencia es mayor en mujeres que en hombres, con dos picos de presentación, uno de ellos entre la segunda y la tercera década de la vida y el segundo después de la menopausia alrededor de la quinta década de la vida. (3) La edad promedio de presentación en hombres es alrededor de los 65 años. (6)

Dentro de las manifestaciones más frecuentes del SSp, se encuentran sequedad oral y ocular secundarias a la afectación de las glándulas salivares y lagrimales siendo éstas las principales características de la enfermedad. El compromiso sistémico se encuentra en un tercio de los pacientes con criterios diagnósticos basados en auto-anticuerpos y positividad en la biopsia de glándulas salivares menores. (7)

Sin embargo, a pesar de ser una patología prevalente, los estudios de esta enfermedad son limitados siendo aún su etiología desconocida. Además, su impacto en la calidad de vida es considerable debido a la deficiencia en opciones terapéuticas efectivas. (6)

##### **1.3.2.1 Epidemiología Síndrome Sjögren primario**

El SSp es una enfermedad autoinmune multisistémica con una prevalencia del 0.1 al 3% en la población general. (7) Adicionalmente, se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres con una relación 9:1. En un metanálisis realizado por Baodong y colaboradores en el año 2015, se reportó una densidad de incidencia de 6.92/100.000 persona/año en 6 de

los 21 estudios incluidos. De la misma manera en este estudio se estimó la prevalencia global de la enfermedad siendo de 60.82/100.000 habitantes. (6)

### **1.3.2.2 Manifestaciones clínicas Síndrome Sjögren primario**

La principal afección clínica del SSp es la exocrinopatía que suele resultar en sequedad en boca y ojos y fatiga y dolor articular. Esta sintomatología está presente en más del 80% de los pacientes y tienen una importante repercusión en la calidad de vida principalmente por la fatiga y la pérdida de productividad asociada. (4)

Las manifestaciones sistémicas ocurren en el 30-40% de los pacientes con SSp. Dentro de ellas se encuentra la infiltración linfocítica a otros órganos que pueden causar nefritis intersticial, colangitis biliar primaria autoinmune y bronquiolitis obstructiva. Adicionalmente, se pueden generar depósitos de complejos inmunes secundarios a la hiperreactividad de las células B resultando en manifestaciones extraepiteliales como: glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia y neumonitis intersticial con pérdida progresiva de la función renal. Por su parte la glomerulonefritis ocurre con menor frecuencia en el SSp que en el LES y se asocia con mayor frecuencia a la crioglobulinemia.(4)

Dentro de otras manifestaciones se encuentran síntomas constitucionales como fiebre, pérdida involuntaria de peso y diaforesis. También se observan linfadenopatías en el 9% de los casos, manifestaciones articulares como artralgas, rigidez matinal y sinovitis (38%), neuropatía periférica, vasculitis cerebral y lesiones desmielinizantes. (4)

### **1.3.3 Ojo seco**

El ojo seco es una patología multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad y la hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y el daño de la superficie ocular y las anomalías neuro-sensoriales desempeñan un papel fundamental en su etiología. (8)

#### **1.3.3.1 Anatomía de superficie ocular**

La superficie ocular está formada por la córnea, conjuntiva, la película lagrimal y los anexos oculares (párpados, sistema lagrimal, órbita, músculos y nervios). La córnea es una estructura transparente en forma de cúpula de 500 um de espesor central y proporciona el mayor poder refractivo del ojo dirigiendo los rayos de luz de la periferia hacia el centro de la retina (fóvea). El tejido corneal es una estructura avascular muy organizada que se nutre de las lágrimas en su cara anterior y del humor acuoso hacia su cara posterior. (9)

##### **1.3.3.1.1 Glándula lagrimal**

La glándula lagrimal está localizada en la parte superior lateral de la órbita, y se divide en dos porciones; la orbitaria y la palpebral, y se compone de 8 a 12 conductos que drenan en el fondo de saco superior. De igual forma, está compuesta por un sistema secretor (glándula lagrimal y accesorias) y un sistema excretor (puntos lagrimales, canaliculos lagrimal, saco lagrimal y conducto nasolagrimal). Estos sistemas producen la parte acuosa de la película lagrimal, que está enriquecida con una compleja mezcla de electrolitos, enzimas, anticuerpos, vitaminas, proteínas antimicrobianas y otras sustancias. (10)

### **1.3.3.1.2 Película lagrimal**

La película lagrimal recubre la superficie ocular y está formada por agua, lípidos y mucina. Con cada parpadeo se debe distribuir uniformemente sobre toda la superficie ocular y mantenerse íntegra y homogénea durante el periodo de apertura palpebral.(10) El componente acuoso es producido por las glándulas lagrimales principales y accesorias. Además contiene electrolitos, enzimas, vitaminas, proteínas antimicrobianas, factor de crecimiento epitelial y otras sustancias. (9) Finalmente, el componente lipídico es sintetizado por las glándulas de meibomio, de características hidrofóbicas y quien se encarga de retardar la evaporación de la película lagrimal. (9)

### **1.3.3.2 Clasificación síndrome de ojo seco**

Existen diversos tipos de clasificación del síndrome de ojo seco basados en el mecanismo subyacente de la enfermedad. El ojo seco evaporativo es causado por una mayor pérdida de agua por evaporación de la superficie ocular en presencia de secreción lagrimal típica, a diferencia del ojo seco por déficit acuoso el cual puede ser secundario a una disminución de la producción de lágrimas lagrimales. La deficiencia acuosa describe las condiciones que afectan a la glándula lagrimal, mientras que la sequedad ocular evaporativa se entiende que ocurre con las condiciones que afectan al párpado (disfunción glándula de Meibomio y anomalías del parpadeo) o a la superficie ocular ( relacionadas con la deficiencia de mucina). Alrededor del 10% de los pacientes con ojo seco presentan un trastorno exclusivamente por deficiencia acuosa. Mientras que los trastornos evaporativos, causados sobre todo por la disfunción de las glándulas de Meibomio, y las formas mixtas representan más del 80% de los casos. (11)

También se puede clasificar basado en el curso de la enfermedad como episódico en el cual manifestaciones no se notan de manera consistente y están presentes sólo bajo ciertas condiciones ambientales o con tareas visuales específicas. Crónico donde las manifestaciones son constantes y a menudo fluctúan en severidad con diversas condiciones ambientales o tareas visuales específicas y recidivantes en el cual las intervenciones primarias y las terapias convencionales máximas son insuficientes y se puede requerir estrategias adicionales para el control de los síntomas.

### **1.3.3.3 Síntomas y signos de ojo seco**

Uno de los síntomas principales del ojo seco es el ardor ocular acompañado de fotofobia, sensación de cuerpo extraño e irritación. Los pacientes suelen referir exacerbación de la sintomatología por la exposición al viento, la luz y los cambios de temperatura o contaminación. Los síntomas visuales, especialmente la visión fluctuante o borrosa, pueden ser otra consecuencia del ojo seco. Se necesita una película lagrimal uniformemente distribuida para una correcta refracción de la luz para el enfoque, por lo que una reducción en la cantidad o calidad de las lágrimas puede afectar a la agudeza visual. (9)

### **1.3.3.4 Diagnóstico de síndrome de ojo seco**

Para el diagnóstico del ojo seco es fundamental examinar la superficie ocular, la conjuntiva y la película lagrimal (menisco lagrimal, pruebas de secreción lagrimal y tiempo de ruptura lagrimal). Para esto, existen diferentes métodos diagnósticos del síndrome de ojo seco.

#### **1.3.3.4.1 Tear breakup time (TBUT)**

El tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) es la prueba más utilizada en la práctica clínica para evaluar la estabilidad de la película lagrimal. Esta prueba consiste en la medición del intervalo de tiempo que transcurre entre un parpadeo completo y la aparición de la primera ruptura en la película lagrimal. (12) Esta prueba se puede realizar de forma invasiva (FBUT) y no invasiva (NIBUT).

El tiempo de ruptura de la película lagrimal con fluoresceína (FBUT) se realiza como examen en la lámpara de hendidura, fluoresceína tópica en volúmenes y concentraciones estandarizadas y con luz azul cobalto, con el fin de hacer más fácil la visualización del momento de ruptura. El punto de corte de normalidad para esta prueba en pacientes normales, debe ser mayor a 10 segundos. (12)

Por otra parte, El tiempo de ruptura de la película lagrimal no invasivo (NIBUT) se realiza con el uso de topógrafos de reflexión con plataformas especiales que cronometran ese tiempo de una forma confiable, repetible y precisa, sin tocar la superficie ocular con ningún colorante o dispositivo médico. Recientemente se ha convertido en una prueba de mayor utilidad clínica y de investigación, pues de forma estandarizada se evita la variabilidad en la concentración y volumen del colorante vital y además, se estandariza la estimación del tiempo de la prueba. (12)

#### **1.3.3.4.2 Meniscometría**

La meniscometría es una técnica utilizada para medir la altura del menisco lagrimal. La evaluación cuantitativa del menisco lagrimal es el enfoque más directo para estudiar el volumen de la película y por lo tanto, tener una estimación del componente acuoso de la película lagrimal. (12) La medición de la altura del menisco, hoy en día, se realiza por tomografía de coherencia óptica (OCT), dado la capacidad para facilitar la detección de cambios en esta estructura tras la aplicación de lágrimas artificiales. Adicionalmente el estudio mediante OCT no es invasivo, la adquisición de las imágenes es rápido y sencillo, a pesar de que su análisis puede llegar a ser complejo. (12)

#### **1.3.3.4.3 Meibografía**

La meibografía es una tecnología que permite evaluar la morfología de las glándulas de meibomio y la tasa de pérdida de las misma (GM). La disfunción de estas glándulas es la causa principal del síndrome de ojo seco evaporativo. Este examen se puede realizar mediante luz infrarroja con láser confocal o mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). Desde su introducción, la medición de la pérdida de las glándulas de meibomio se ha cuantificado con diversas escalas de puntuación. En el 2008, Arita y cols desarrollaron un marcador llamado meiboscore, el cual estadificaba la pérdida de GM en 4 grados de severidad con el uso de un programa computarizado. Pult y cols, desarrollaron una escala de 5 grados con el objetivo de aumentar la sensibilidad de la prueba con cambios más pequeños. (13)

La evaluación cuantitativa de la disfunción de glándulas de meibomio (MGD) junto con otros parámetros clínicos en combinación con síntomas y anomalías del margen del párpado han demostrado una sensibilidad del 84,9% y una especificidad del 96,7%. (12)

#### **1.3.3.4.4 Cuestionario para ojo seco: ocular surface disease index (OSDI)**

Con el fin de estandarizar y mejorar los registros de síntomas subjetivos en pacientes con sequedad ocular, se desarrollaron cuestionarios validados los cuales registran las molestias de la superficie ocular, los síntomas visuales asociados y los disparadores de los mismos con relación a las actividades diarias. (12) Entre ellos encontramos el Índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI), Cuestionario de ojo seco (DEQ-5), Impacto del ojo seco en la vida cotidiana (IDEEL), Cuestionario de Función Visual del Instituto Nacional del Ojo (NEI VFQ-25), entre otros. (12)

El Ocular Surface Disease Index (OSDI) es el cuestionario más utilizado para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con síndrome de ojo seco a nivel mundial y como herramienta diagnóstica en ensayos clínicos. Consta de 12 ítems (3 dominios) diseñados para proporcionar una evaluación rápida de los síntomas de irritación ocular secundarios a ojo seco en la última semana previa a su administración y su impacto en la función visual. (14) El OSDI en el primer dominio incluye 5 preguntas relacionadas con las alteraciones visuales (visión borrosa o deficiente), 4 preguntas relacionadas con actividades donde se presentan los síntomas previos en su segundo dominio y 3 preguntas relacionadas con ambientes que desencadenan los síntomas previamente evaluados en su tercer dominio. (12) Cada una de estas preguntas puede ser puntuada de cero a cuatro, siendo cero nunca haber experimentado ese ítem o cuatro experimentarlo constantemente. Finalmente, esta puntuación se dividirá en cuatro grados de severidad siendo de 0 a 12 normal, 13 a 22 medio, de 23 a 32 moderado y de 33 a 100 severo. (12).

#### **1.3.3.4.5 Osmolaridad Lagrimal**

La osmolaridad lagrimal tiene una correlación alta con el grado de severidad del síndrome de ojo seco y se considera una de las mejores pruebas diagnósticas por su rendimiento. (15) Debido a que las fluctuaciones en la osmolaridad pueden influir en la estabilidad de la película lagrimal, cuando es baja y con valores constantes se observa en sujetos sanos. Por el contrario, en pacientes con síndrome de ojo seco, se ha observado una osmolaridad elevada e inestable, lo que se conoce como heteroscedasticidad. La osmolaridad lagrimal se clasifica en tres niveles: normal ( $302,2 \pm 8,3$  mOsm/L), leve a moderado ( $315,0 \pm 11,4$  mOsm/L) y severa ( $336,4 \pm 22,3$  mOsm/L). (12) La hiperosmolaridad lagrimal es un factor patogénico crítico que induce inflamación de la superficie ocular, apoptosis y daño tisular. (16) En el curso inicial de la enfermedad, la ruptura de los mecanismos compensatorios como el aumento del parpadeo y la estimulación refleja de las glándulas lagrimales y de meibomio se asocia a una mejora transitoria de la estabilidad lagrimal con periodos de hiperosmolaridad.

### **1.3.4 Tratamiento tópico del ojo seco en síndrome Sjögren primario**

#### **1.3.4.1 Lubricantes oculares**

Los lubricantes oculares son fundamentales en el tratamiento de los diferentes grados de severidad del síndrome de ojo seco pues reemplazan la deficiencia de uno o varios

componentes de la película lagrimal. Dentro de sus funciones se encuentra, aumentar la estabilidad de la película lagrimal, reducción de la tensión de la superficie ocular y mejoría de la sintomatológica. Existe un gran número de preparados a base de alcohol polivinílico, povidona, derivados de la celulosa, ácido hialurónico, y en el caso de disfunción de glándulas de meibomio existen lubricantes que contienen lípidos como triglicéridos, fosfolípidos y aceite de ricino, los cuales aumentan la estabilidad de la película lagrimal. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, se puede utilizar toda una gama de sustancias, desde preparados de baja viscosidad hasta geles de alta viscosidad (carbómeros) y pomada. (11)

#### **1.3.4.2 Carboximetilcelulosa**

Es un derivado de la celulosa con grupos carboximetilos, se forma a partir de las paredes celulares de las plantas, a menudo se utiliza carboximetilcelulosa sódica, y también se denomina carmelosa sódica. Permite aumentar la viscosidad en lubricantes oculares, ya que puede unirse a las células epiteliales de la córnea, favoreciendo el proceso de cicatrización de las mismas. (17)

#### **1.3.4.3 Acido hialurónico**

También denominado, hialuronato sódico, hialurón, es un glicosaminoglicano aniónico no sulfatado de origen natural, se encuentra presente en tejidos conjuntivo, epitelial y neural también en el humor vítreo y acuoso. Tiene alta capacidad para la unión con la superficie ocular y propiedades cicatrizantes. El ácido hialurónico se ha utilizado en diversos suplementos lagrimales con el fin de viscosidad y lubricación, se evidencia que tiene buena tolerabilidad y capacidad de mejorar sintomatología relacionada con ojo seco. (17)

#### **1.3.4.4 Diquafosol**

El diquafosol es un dinucleótido agonista de los receptores P2Y<sub>2</sub>, el cual actúa sobre los receptores P2Y<sub>2</sub> de las membranas celulares activando la fosfolipasa C a través de proteínas G para producir inositol trifosfato. De este modo induce la liberación de iones de calcio (Ca<sup>2+</sup>) del retículo endoplásmico celular elevando las concentraciones intracelulares de Ca<sup>2+</sup> e induciendo así diversas respuestas fisiológicas. El gen del receptor P2Y<sub>2</sub> está presente en el epitelio corneal, conjuntival, en el de las glándulas de Meibomio y las células ductales de la superficie ocular. Se ha descrito también que el trifosfato de adenosina (ATP) y el 5'-trifosfato de uridina (UTP), que son nucleótidos agonistas de P2Y<sub>2</sub>, estimulan la secreción de agua y mucina. Es una molécula eficaz en pacientes con inestabilidad de la película lagrimal pues mejora su calidad y cantidad al unirse a receptores en las glándulas de Meibomio. (17)

#### **1.3.4.5 Glicerina**

Es un compuesto orgánico con tres grupos hidroxilo, ejerce su acción principalmente como un agente humectante y lubricante, dado que tiene capacidad para retener agua y formar una película protectora en la superficie ocular. (17)

#### **1.3.4.6 Trealosa**

Esta molécula, permite que las células sobrevivan en ambientes adversos y experimenten anhidrobiosis. La trehalosa posee una destacada capacidad de retención de agua y exhibe propiedades bio y osmoprotectoras. Diversos estudios tanto in vitro como in vivo han

confirmado que la trehalosa previene la apoptosis y protege las células de la córnea contra el estrés oxidativo inducido por la radiación UV. Además, acelera la cicatrización de heridas corneales y reduce la concentración de citoquinas inflamatorias en la conjuntiva. También presenta otras propiedades, como la promoción de la limpieza intracelular (autofagia) y la reducción de la inflamación, manifestada por la disminución de las concentraciones de IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF) y MMP-9). (17)

#### **1.3.4.7 Glucocorticoides tópicos**

Los corticosteroides se utilizan para una amplia gama de enfermedades inflamatorias incluidas síndrome de ojo seco. El estrés puede provocar daños en la superficie ocular y desencadenar respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas, lo que a su vez puede iniciar un ciclo inflamatorio autoamplificador. La inflamación también puede causar alteraciones en la neurobiología de la superficie ocular pues diversos estudios experimentales en modelos animales han demostrado que estos compuestos son eficaces en romper el ciclo de respuesta inmune en pacientes con síndrome de ojo seco, como se reporta en el capítulo de dolor y sensación del DEWS II. (17)

#### **1.3.4.8 Fluorometolona**

La fluorometolona (FML) es un medicamento antiinflamatorio con una alta potencia farmacológica, tiene capacidad de aumentar la expresión de mucina-1, mucina-4, mucina-16 y mucina-19, genes cruciales que mejoran la estabilidad de la película lagrimal pues permiten mejor adherencia de una solución hidrofílica (lágrimas con alto componente hidrofílico) sobre una superficie lipofílica (membrana celular de células epiteliales corneales). Sin embargo, al ser un fármaco hidrófobo presenta baja solubilidad en medio acuoso. (18)

#### **1.3.4.9 Cortisol fosfato**

El cortisol fosfato es un tipo de corticosteroide natural que actúa rápidamente pero tiene una potencia menor en comparación con los esteroides sintéticos. Su aplicación tópica como colirio se considera generalmente de baja prevalencia en cuanto a efectos secundarios oculares, y presenta un perfil de seguridad favorable. (19)

#### **1.3.4.10 Clobetasona butirato**

El butirato de clobetasona es un glucocorticoide tópicamente activo, originado a partir del corticosteroide fluorado prednisolona. Esta molécula, podría llegar a ser superior en el tratamiento de enfermedades oculares externas ya que presenta una alta actividad tópica cutánea. (20) Adicionalmente, es más liposoluble que otras moléculas esteroideas, como el fosfato de prednisolona, por lo que, penetra más fácilmente la capa epitelial de la córnea y por lo tanto generar un efecto terapéutico mayor en la inflamación ocular. (21) Siendo así, es un esteroide tópico seguro y eficaz para el tratamiento de afecciones oculares que responden adecuadamente a los esteroides tópicos. (20)

#### **1.3.4.11 Hidrocortisona**

Las principales ventajas del tratamiento con corticosteroides, incluido su conocido potencial antiinflamatorio y el rápido inicio del efecto terapéutico, el efecto de la hidrocortisona puede inhibir la formación, liberación y acción de los mediadores químicos de la

inflamación como las citoquinas, enzimas lisosomales, histamina y el sistema del complemento, (22) la baja penetración del fármaco es una ventaja clave porque puede limitar los efectos secundarios oculares no deseados causados por la alta concentración de corticosteroides en la cámara anterior, como el aumento de la PIO y la formación de cataratas, y actúa de manera segura en la superficie ocular. (23)

## 1.4 Objetivos

### 1.4.1. Objetivo General

- Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento tópico en pacientes adultos con SSp y ojo seco publicados en ensayos clínicos, estudios de cohorte o casos y controles.

### 1.4.2 Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas y clínicas de la población a estudio.
- Caracterizar tipos de tratamientos tópicos utilizados en los diferentes estudios.
- Establecer la eficacia de los tratamientos tópicos en pacientes adultos con SSp y ojo seco
- Identificar la seguridad del tratamiento tópico en pacientes adultos con SSp y ojo seco

## 2. Métodos

El presente estudio tiene como objetivo sintetizar de manera sistemática la evidencia existente para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento tópico en pacientes adultos con SSp. Los estudios seleccionados fueron evaluados manualmente para incluir solo aquellos que reportaran desenlaces de eficacia ocular (signos y síntomas de ojo seco) dentro de los que se encontrara BUT, meniscometría, meibografía, osmolaridad y OSDI . Entre los artículos incluidos, sólo aquellos que fueron publicados en los últimos 10 años fueron elegibles, y solo los artículos que reclutaron pacientes con SSp fueron incluidos. Los estudios que no especificaron si los pacientes estaban diagnosticados con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico u otra enfermedad autoinmune se incluyeron, ya que se asumió que estos pacientes tenían SSp. Sólo se incluyeron artículos en español o inglés que tuvieran todo el texto disponible y que estuvieran en proceso o ya hubieran culminado y que fueran estudios primarios tipo ensayo clínico aleatorizado controlado o estudios observacionales analíticos tipo cohorte o casos y controles.

La información se recopiló el 06 de junio del 2023 de 10 bases de datos, bases de datos grises y repositorios tales como Clinical trials, EudraCT, Cochrane, Pubmed, EMBASE, BVS, google scholar, World Cat, BASE y Preprints.org, aplicando restricciones de fecha a partir del año 2013 hasta la actualidad. Para la búsqueda se usaron los términos MeSH ("Sjogren syndrome" "Dry Eye Syndromes"); DECS (Síndrome Sicca AND Síndromes de Ojo Seco OR Enfermedad del Ojo Seco OR Ojo Seco AND tratamiento); y emtree ('dry eye' OR 'dry eye syndrome' AND 'sjogren syndrome'), así como palabras clave relevantes tales como "dry eye" y "Sjögren". Se encontraron 1174 entradas, que posteriormente se exportaron a Zotero® para su revisión y eliminación de duplicados, para obtener un total de 857 artículos. Por último, se realizó una segunda revisión de eliminación duplicados, y posteriormente se llevó a cabo

una verificación continua de la calidad de los datos mediante la revisión por pares en el programa Rayann®.

Para la evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgos se utilizó la versión 2.0 de la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados (RoB 2), y de riesgo de sesgo para estudios de cohorte (ROBINS-E), para los artículos seleccionados. El riesgo de sesgo para los estudios se clasificó como bajo, alto o no claro. Por otro lado, para disminuir el sesgo de publicación, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la literatura gris, prestando especial atención a evitar la inclusión de fuentes que no fueron evaluadas por expertos en el tema.

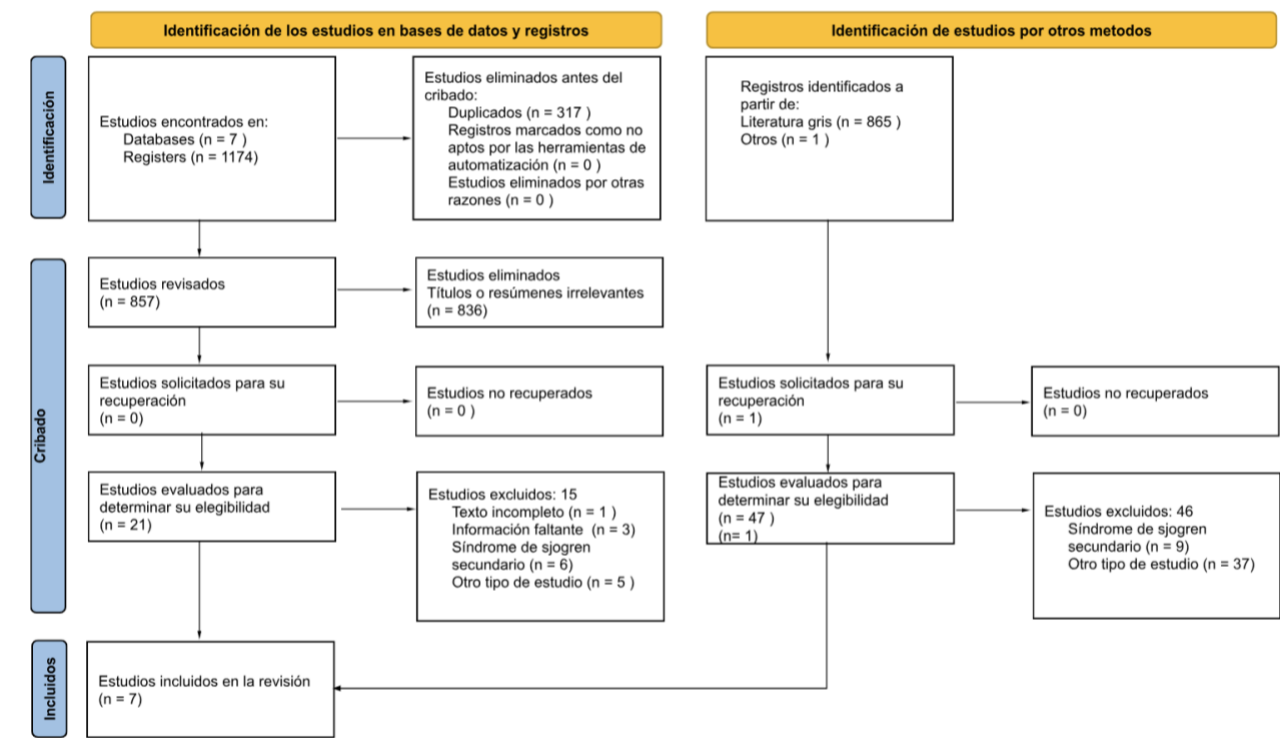
Después de seleccionar los artículos según los criterios previamente mencionados, se describieron cualitativamente los resultados, y se realizó un metanálisis para el desenlace cuantitativo BUT con 3 artículos a los cuales se les realizó evaluación de la calidad de la evidencia utilizando la herramienta RoB2 para los ensayos clínicos y ROBINS-E para los estudios de cohorte, posteriormente utilizando los cambios en medias y desviaciones estándar, mediante Jamovi (versión 2.3.0.0) se evaluó la heterogeneidad por medio del estadístico  $I^2$ . Dado que la heterogeneidad fue baja ( $I^2 < 50\%$ ,  $p > 0,1$ ), se utilizó un modelo de efectos fijos. El sesgo de publicación se evaluó mediante el gráfico de túnel y la prueba de regresión lineal de Egger. Se consideró que un valor  $p$  inferior a 0,05 indicaba significancia estadística.

### 3. Resultados

#### 3.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se identificó un total de 1.174 estudios a partir de las bases de datos Clinical Trials, EudraCT, Cochrane, Pubmed, Embase y BVS, los detalles del proceso de selección de estudios se presentan en la Fig 1. De esta búsqueda se eliminaron 317 artículos porque estaban duplicados. Otros 836 artículos se excluyeron debido a títulos o abstracts que no cumplían con criterios de elegibilidad. Los 21 estudios restantes se recuperaron para evaluación de texto completo, en donde se eliminaron 15 estudios debido a: texto incompleto ( $n= 1$ ), información faltante ( $n= 3$ ), Síndrome de Sjögren secundario ( $n= 6$ ) y otro tipo de estudio ( $n= 5$ ). En una búsqueda en literatura gris se registraron 865 artículos, de los cuales 818 se excluyeron, y 47 fueron evaluados en texto completo, de estos se excluyeron 46 debido a: síndrome Sjögren secundario ( $n=9$ ) y otro tipo de estudio ( $n= 37$ ). Finalmente, se seleccionaron 7 artículos para la revisión sistemática y 3 para el metanálisis final, para estimar la mejoría en el TBUT posterior al tratamiento con lubricantes oculares o corticoides tópicos para ojo seco en SSp.

Figura 1. Diagrama flujo, proceso selección estudios



### 3.2 Características de los estudios

Los 7 estudios finalmente incluidos fueron publicados entre 2013 y 2023. De estos, 3 estudios fueron realizados en Europa, 3 en Asia y 1 en América. (Tabla 1). Según el tipo de estudio 3 se diseñaron como cohorte retrospectiva, 1 cohorte prospectiva y 3 como ensayo clínico aleatorizado. Se incluyó un total de 184 individuos (95.13% fueron mujeres) y el tamaño de muestra fue de 353 ojos. La edad media de los individuos fue de  $58.64 \pm 5.2$  años, y el número de mujeres fue relativamente mayor que el de hombres. 3 estudios fueron realizados en Europa, 3 en Asia y 1 en América. Para realizar el diagnóstico de SS se utilizó en 6 artículos la clasificación del Consenso Americano - Europeo, y en un artículo se utilizaron los criterios de Foxs. (24) El tiempo de seguimiento de los estudios osciló entre 28 días y 365 días. 4 estudios hablaban sobre OSDI, 7 estudios hablaban de BUT, 2 de meibografía, 2 de meniscometría y 2 de osmolaridad. Los estudios también incluían otros desenlaces que no estaban incluidos en los criterios de elegibilidad del presente estudio.

Tabla 1. Características de base de los estudios incluidos

Primer autor	Diseño	Año	País	Seguimiento (días)	Tamaño de muestra (ojos)	Sexo (M: H)	Edad media (años)	Intervención	Comparador	Desenlaces eficacia ocular
Hyun Sun et al	Cohorte retrospectiva	2016	Korea	91	11	11	54.38	Diquafosol 3%	antes-después	OSDI, Schimer I, BUT, AV, tinción corneal, tinción conjuntival
Pasquale Aragona et al	ECA	2013	Italia	30	80	38:2	59.5	Butirato de clobetasona al 0,1% + Polivinilpirrolidona al 2%	Polivinilpirrolidona al 2%	BUT, HLA-DR, AV, tinción corneal, tinción conjuntival, IOP
Maurizio Rolando et al	ECA	2017	Italia	28	80	38:2	59.5	Hidrocortisona al 0,3%	Hidrocortisona al 0,3% + Ácido hialurónico	BUT, HLA-DR, AV, tinción corneal, tinción conjuntival
N Yokoi et al	Cohorte prospectiva	2015	Japón	365	18	9	62.4	Diquafosol al 3% + Hialuronato sódico al 0,1%	antes-después	BUT, Schimer I, meniscometría, AV, tinción corneal, tinción conjuntival
Martina Menchini et al	Cohorte retrospectiva	2022	Italia	182	80	37:3	56.3	Hidrocortisona al 0.335%	antes-después	OSDI, Schimer I, BUT, meibografía, osmolaridad, AV, tinción corneal, tinción conjuntival, IOP
Tong Lin et al	ECA	2015	China	56	80	ND	50.42	Fluorometolona al 0.1%	Ciclosporina al 0.5%	OSDI, Schimer I, BUT, AV, tinción corneal, IOP
Navarro PI et al	Cohorte prospectiva	2023	Colombia	30	4	4	68	Carboximetilcelulosa 0.5% + Glicerina 0.9% + Trehalosa 3%	antes-después	OSDI, NIBUT, meibografía, meniscometría, osmolaridad

ECA: ensayo clínico aleatorizado, BUT: tiempo de ruptura de película lagrimal, AV: escala visual análoga, IOP: presión intraocular, OSDI: índice de enfermedad de la superficie ocular, HLA-DR: Citología de impresión conjuntival para antígeno leucocitario humano-DR,

Se encontraron 7 artículos sobre tratamiento tópico con lubricantes o corticoides tópicos para tratamiento de ojo seco en pacientes con SSp y todos ellos procedían de estudios monocéntricos; 3 de ellos, evaluaron colirios esteroideos: Fosfato de hidrocortisona y Polivinilpirrolidona + butirato de clobetasona, y 4 evaluaron lubricantes: Diquafosol, Carboximetilcelulosa 0.5% + glicerina 0.9%, trehalosa 3% y Fluorometolona.

### 3.3 Evaluación de calidad metodológica

Se realizó una evaluación de calidad de 7 estudios utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. De estos, 4 fueron estudios de cohorte, por lo tanto se utilizó la plantilla ROBINS-E; encontrándose, un estudio con riesgo no claro para sesgo de confusión y un estudio con riesgo no claro para sesgo por exposición posterior a la intervención. En el resto de estudios, se encontró bajo riesgo para todos los sesgos. Los datos detallados se pueden encontrar en la Fig 2. Mientras que, 3 estudios fueron ECA, y se utilizó la plantilla RoB 2.0.

Donde se encontró que todos los estudios se evaluaron como de bajo riesgo de sesgo de pérdida de datos. Y un estudio como alto riesgo de sesgo debido al efecto de la asignación de la intervención. Los datos detallados se pueden encontrar en la Fig 3.

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios cohorte incluidos

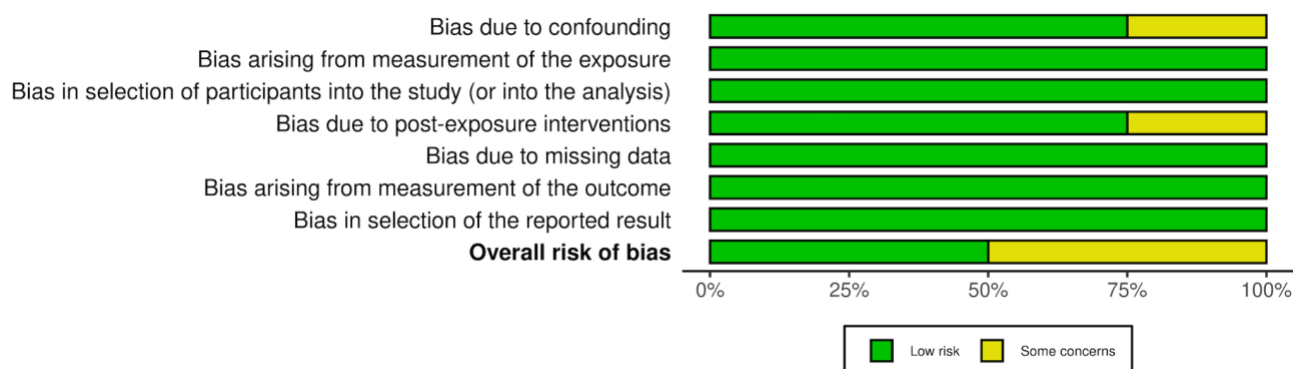
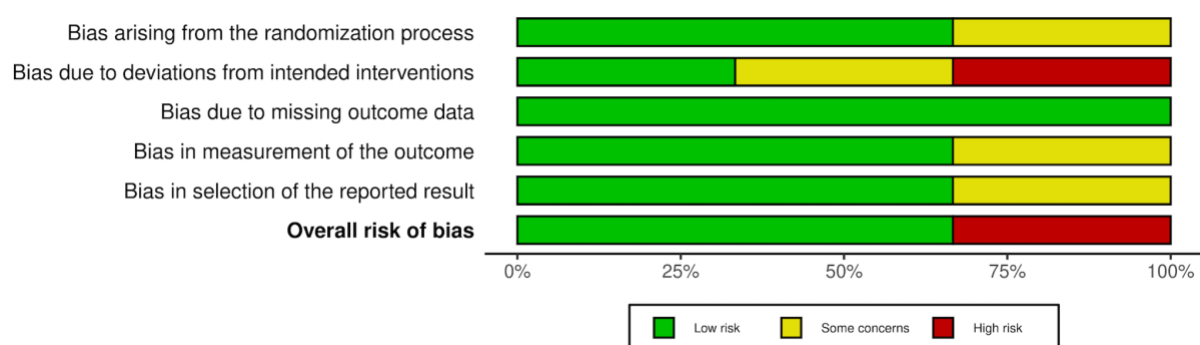


Figura 3. Evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos



### 3.4 Análisis cualitativo

En el estudio de Hyun Sun et al. se incluyeron 38 pacientes (11 con SS y 27 sin SS), que fueron tratados con diquafosol tetrasódico al 3% debido a la falta de respuesta al tratamiento con lágrimas artificiales, el período medio de seguimiento fue de 35 días. Los signos fueron evaluados con las pruebas TBUT, Schimer - I y tinción corneal y conjuntival y los síntomas fueron evaluados con la escala visual análoga (EVA) y el cuestionario OSDI. Al comparar los cambios en los parámetros de ojo seco en los pacientes con SS y sin SS, sólo la TBUT mejoró significativamente tras el tratamiento en los pacientes con SS ( $p < 0.026$ ); mientras que los cambios en el OSDI no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ). En el estudio de N Yokoi et al. se incluyeron 14 pacientes (9 con SSp y 5 con síndrome de Sjögren secundario), que fueron tratados con diquafosol al 3% 6 veces al día durante 12 y ácido hialurónico al 0,1%. Adicionalmente, a todos los sujetos se les permitió recibir corticosteroides oftálmicos una o dos veces al día sólo cuando los síntomas empeoraban. Los síntomas fueron evaluados por medio de la EVA y los signos fueron evaluados con meniscometría, NIBUT y FBUT. Se encontró que el radio del menisco lagrimal aumentó significativamente un mes después del inicio del tratamiento y la eficacia se mantuvo durante el tiempo total de seguimiento ( $p < 0.001$ ). En cuanto a la NIBUT y FBUT, se encontró que

presentó mejoría a los 12 meses ( $p < 0.001$ ) y ( $p < 0.05$ ) respectivamente con respecto a la línea de base.

En el ECA de fluorometolona, 40 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de FML al 0.1% más ácido hialurónico al 0.1% y al grupo de ciclosporina (CsA) al 0.5% más ácido hialurónico al 0.1%. El tiempo total de seguimiento fue de 8 semanas y se evaluaron tanto los síntomas como los signos de ojo seco. Se encontró que el tratamiento con FML al 0.1% demostró una rápida mejoría de los síntomas de ojo seco en pacientes con SS comparado con CsA al 0.5%. La puntuación OSDI media en el grupo FML disminuyó significativamente en los diferentes tiempos de medición del estudio en comparación con el valor inicial ( $p < 0.001$ ). El tiempo de ruptura de la película lagrimal invasivo (FBUT) fue más larga en la medición a la octava semana comparada con el valor de este parámetro al inicio del estudio. Además, la media de TFBUT en el grupo de FML fue significativamente mayor que en el grupo de CsA ( $p < 0.04$ ).

En el estudio de Aragona y cols se evaluaron 40 pacientes con síndrome de ojo seco y SS en el cual se comparó la eficacia de la polivinilpirrolidona al 2% (PVP) libre de preservantes y placebo versus y PVP al 2% sin preservantes más butirato de clobetasona al 0,1%, el tratamiento se llevó a cabo por 30 días. En cada visita, se realizó una evaluación de los síntomas, TBUT, tinción con fluoresceína y verde lisamina de la superficie ocular y medición de la presión intraocular (PIO). La TBUT demostró una mejoría estadísticamente significativa al finalizar el tratamiento comparado con la línea de base ( $p < 0.014$ ). Asimismo, al comparar ambos grupos al finalizar el tratamiento, se encontró que la TBUT fue significativamente mejor en el grupo de clobetasona al 0.1% ( $p < 0.001$ ).

En el ECA de Maurizio Orlando y colaboradores, (19) se comparó la solución oftálmica de fosfato de hidrocortisona al 0,3% con fosfato sódico de hidrocortisona al 0,3% en vehículo de ácido hialurónico y se incluyeron 40 pacientes con un seguimiento total de 28 días. Se encontró que la TBUT en el grupo de fosfato sódico de hidrocortisona al 0,3% en vehículo de ácido hialurónico mostró una mejoría estadísticamente significativa al finalizar el tratamiento ( $p < 0.014$ ). Por otro lado el estudio de cohorte retrospectiva (25) que también evaluó hidrocortisona, incluyó 40 pacientes tratados con terapia pulsátil de fosfato de hidrocortisona al 0.335%, con un tiempo total de seguimiento de 6 meses. En este, se encontró que las puntuaciones medias del OSDI disminuyeron desde el inicio hasta los 6 meses ( $p < 0.001$ ) lo que corresponde a una reducción de aproximadamente 9 puntos. Por otro lado, en cuanto al FBUT se identificó que en el ojo derecho hubo mejoría significativa ( $p < 0.009$ ) a diferencia del ojo izquierdo ( $p < 0.061$ ). En cuanto a la osmolaridad de la película lagrimal, se encontró una mejoría estadísticamente significativa tanto en el ojo derecho como en el ojo izquierdo desde el inicio hasta finalizar el seguimiento ( $p < 0.001$ ) y ( $p < 0.028$ ) respectivamente. Mientras que en la meibografía no hubo variación durante el periodo de seguimiento.

En el estudio de cohortes que evaluaba combinación de carboximetilcelulosa 0.5% + Glicerina 0.9%, Trehalosa 3% (26) con frecuencia de una gota cuatro veces al día durante un mes, con una muestra total de 4 pacientes con SS y ojo seco; se evaluaron tanto los signos como los síntomas de ojo seco. Y se encontró que los pacientes presentaron mejoría en los síntomas posterior al tratamiento ( $p < 0.007$ ) sin embargo, no hubo cambios significativos en las

pruebas cuantitativas evaluadas, que en este caso fueron BUT, osmolaridad, meibografía y meniscometría, posterior al tratamiento.

### 3.5 Análisis cuantitativo

#### 3.5.1 Tiempo de ruptura lagrimal

En el meta análisis de los datos sobre el tiempo de ruptura lagrimal se incluyeron 164 ojos (3 estudios) (19) (26) (27) (Tabla 2.), en los cuales se evaluó el tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT - NIBUT) como medida de efecto de intervención realizada. Se destacó una mejora significativa tras la administración de lubricantes o corticoides tópicos en comparación con el grupo control (Figura 4), con una diferencia de medias estandarizadas de 0.44 IC 95%: 0.13, 0.74;  $p = 0.005$ ) (Tabla 3), lo que señala una mejora estadísticamente significativa. Además, la baja heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ ) (Tabla 4.) sugiere que los resultados de los estudios incluidos eran consistentes, lo que fortalece la validez de los resultados. El gráfico de túnel (Figura 5) no reveló asimetrías, como se confirmó mediante las pruebas de correlación y regresión ( $p = 1.0000$  y  $p = 0.7726$ , respectivamente). Los resultados no mostraron sesgo de publicación lo que aporta mayor validez a los datos (test de Egger,  $T = -0.29$ ,  $p = 0.773$ ) (Tabla 5).

Tabla 2. Tiempo de ruptura de película lagrimal BUT							
Primer autor	Año	Media Intervención	DE intervención	Total intervención	Media control	DE control	Total control
Pasquale Aragona et al.	2013	3.3	1.3	40	2.7	1.4	40
Maurizio Rolando et al.	2017	3.5	1.3	40	2.9	1.3	40
Navarro PI et al.	2023	7.2	6.56	4	5.75	3.59	4

DE: desviación estándar

Figura 4. Forest Plot / Comparación de los cambios en los valores de BUT

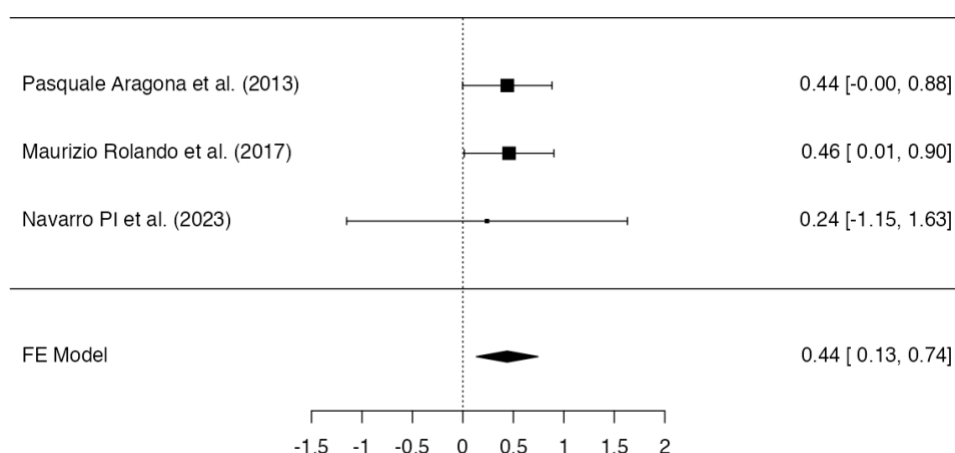


Tabla 3. Modelo de efectos fijos (k = 3)						
	Estimación	se	Z	p	IC límite inferior	IC límite superior
Intercepto	0.44	0.16	2.81	0.005	0.13	0.74
IC: intervalo de confianza						

Tabla 4. Heterogeneidad estadística							
Tau	Tau2	I2	H2	R2	df	Q	p
0.00	0 (SE= NA )	0%	0.04	.	2.00	0.09	0.958

**Figura 5. Gráfico de túnel / Comparación de los cambios en los valores de BUT**

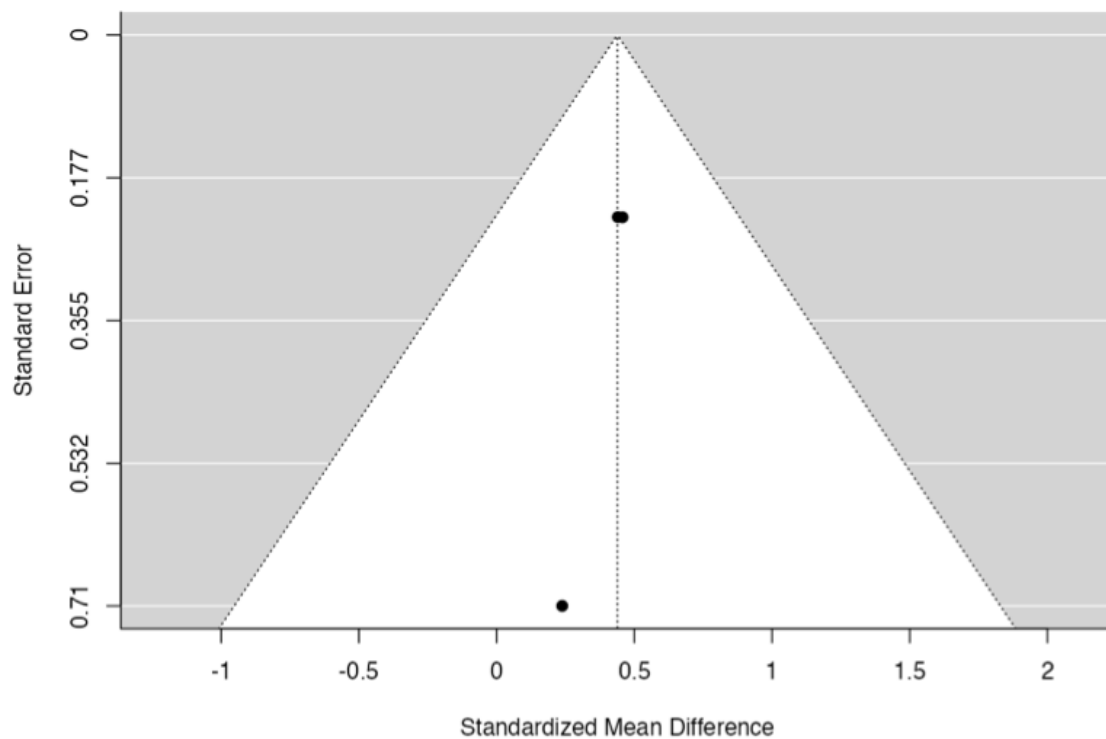


Tabla 5. Evaluación sesgo de publicación		
Nombre del test	valor	p
Fail-Safe N	4.00	0.007
Correlación de rangos de Begg y Mazumdar	-0.33	1.000
Prueba de Egger	-0.29	0.773
Trim and Fill Número de estudios	0.00	.

## 4. Discusión

El síndrome de ojo asociado a SSp es una enfermedad común de la superficie ocular que afecta la calidad de vida de los pacientes. Existen diversos abordajes terapéuticos actualmente, con diferentes tasas de éxito. Dentro las opciones terapéuticas más usadas se encuentra el uso de lubricantes y anti-inflamatorios esteroideos tópicos. El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia y seguridad de estas opciones terapéuticas en pacientes con signos y síntomas de ojo seco asociado a SSp.

Los artículos incluidos en la revisión sistemática realizada en nuestro estudio incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, cegados y con grupo control, además de estudios observacionales analíticos de tipo cohortes. Se evaluó la eficacia y seguridad del uso del diquafosol, fluorometolona, hidrocortisona, clobetasona butirato y lubricantes combinados (carboximetilcelulosa + glicerina + trehalosa) en estudios de intervención y observacionales analíticos. Se confirmó la mayor prevalencia de síndrome de ojo seco en mujeres, siendo más frecuente hacia la sexta década de la vida. Los resultados globales de los pacientes incluidos en nuestro estudio mostraron buena respuesta a los tratamientos evaluados en los diferentes estudios con cierto grado de heterogeneidad con relación al control de los síntomas según cada tratamiento.

El diquafosol es un agente que favorece la secreción de lágrimas acuosas y mucina en la superficie ocular, y acelera el transporte de fluidos desde el lado seroso al mucoso a través de la activación del canal de cloruro. (28) La administración de este agente, mostró mejoría en los signos y síntomas de ojo seco (28) (29), en comparación con la FML que proporcionó una mejora significativa en los síntomas sin presentar mejoría en los signos. En nuestro estudio el tiempo medio de seguimiento para diquafosol fue de 228 días, y el radio del menisco lagrimal aumentó significativamente 1 mes después del inicio del tratamiento, y la eficacia se mantuvo durante 12 meses. Por su parte, en el estudio de Hyun Sun Jeon y colaboradores, donde se evaluó el uso de diquafosol al 3% en 17 pacientes con ojo seco y SSp, se identificó una mejoría significativa a los 15 minutos de la aplicación en la meniscometría ( $p < 0.001$ ), sin embargo, no reportan desenlaces a largo plazo.

Los corticosteroides interfieren en varios aspectos de la cascada inflamatoria. La hidrocortisona es uno de los principales representantes de esta familia de medicamentos, con una baja acción antiinflamatoria y una corta duración de la actividad. Según el DEWS-TFOS II (17), en pacientes con enfermedad moderada a grave no controlada con otras terapias, la terapia pulsátil repetida de corta duración con esteroides puede ser un enfoque alternativo. Martina Menchini y colaboradores evaluaron la terapia pulsátil de fosfato de hidrocortisona al 0.335% identificando una mejoría tanto en signos como síntomas de síndrome de ojo seco, adicionalmente Maurizio Rolando y colaboradores evaluaron la hidrocortisona en vehículo de ácido hialurónico, y se encontró mejoría significativa en los signos posterior al tratamiento.

El ácido hialurónico se ha utilizado en diversos suplementos lagrimales con el fin de aumentar la viscosidad y lubricación con alta tolerancia y capacidad de mejorar los síntomas relacionados con el síndrome de ojo seco. (17) Esto se puede contrastar con los resultados encontrados en el metaanálisis de Yun-Jung Yang y colaboradores, donde se evalúa la eficacia de los colirios con ácido hialurónico, y se incluyeron 17 estudios que mostraron que el grupo de ácido hialurónico mejoró significativamente la producción de lágrimas, en comparación con el grupo sin ácido hialurónico (DME 0,18; IC del 95%: 0,03; 0,33) con baja heterogeneidad ( $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,632$ ). (30) Esto sugiere que la hidrocortisona tanto en terapia pulsátil como en vehículo con ácido hialurónico, es eficaz tanto en la mejora de los signos como en el alivio de los síntomas en estos pacientes.

La FML se comparó con CsA en otro estudio (31), y se encontró que la FML al 0.1%, fármaco antiinflamatorio con capacidad de aumentar la expresión de mucina y genes cruciales para la hidratación ocular, lubricación y función de barrera (18); proporcionó una mejora significativa en los síntomas de ojo seco en comparación con la CsA al 0.5%. Por otro lado, la clobetasona butirato, un corticoide fluorado más liposoluble que otras moléculas esteroideas, penetra más fácilmente la capa epitelial de la córnea y por tanto genera un efecto terapéutico mayor en trastornos de superficie ocular. (27) Esta molécula mostró una mejora significativa en el tiempo de TBUT al finalizar el tratamiento, especialmente en comparación con el grupo que sólo recibió lubricante ocular. Esto indica que la clobetasona mejora la estabilidad de la película lagrimal en pacientes con esta patología. Por ende, al comprar estas terapias antiinflamatorias es posible afirmar que la FML mejora los síntomas, y la clobetasona tiene un mayor desempeño en cuanto a signos de estabilidad de la película lagrimal.

En cuanto a la molécula de carboximetilcelulosa 0.5% + glicerina 0.9% + trehalosa 3%, un novedoso triconjugado que tiene propiedades bio y osmo protectoras, desempeña un papel importante en la humectación y estabilidad de la superficie ocular y película lagrimal. (17) En este estudio se pudo identificar que la muestra de pacientes con SS no era significativa, sin embargo se evidenció mejoría en los síntomas de los pacientes evaluados mediante el cuestionario de OSDI. (17)

El metanálisis de los resultados de la TBUT, la prueba más utilizada en la práctica clínica para evaluar la estabilidad de la película lagrimal (12), reveló una diferencia media significativa en la mejora de la estabilidad de la película lagrimal en pacientes con SSp y ojo seco que recibieron estos tratamientos. La baja heterogeneidad y la falta de sesgo de publicación fortalecen la validez de estos resultados.

La estabilidad de la película lagrimal es crucial para la calidad visual y la salud ocular. Mantener una película lagrimal estable es fundamental para prevenir molestias oculares, visión borrosa y otros problemas visuales. La medición precisa de la estabilidad de la película lagrimal es esencial para un diagnóstico preciso de afecciones como el ojo seco en SS. En la práctica clínica, la medición del tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) es una de las pruebas más comúnmente utilizadas para evaluar la estabilidad de la película lagrimal. El TBUT representa el intervalo de tiempo que transcurre entre un parpadeo completo y la aparición de la primera ruptura en la película lagrimal. Una variante de esta prueba es el tiempo de ruptura de la fluoresceína (FBUT), que implica la instilación de fluoresceína sódica para mejorar la visibilidad de la película lagrimal. (12)

Sin embargo, la fluoresceína puede disminuir la estabilidad de la película lagrimal, lo que puede afectar la precisión de la medición, otra desventaja es su dependencia de la evaluación subjetiva del observador. Para abordar estas limitaciones y sesgos potenciales, las mediciones no invasivas del tiempo de ruptura (NIBUT) se han vuelto cada vez más populares en la práctica clínica como en la investigación. (12) Estas técnicas permiten una evaluación más precisa y objetiva de la estabilidad de la película lagrimal. La evaluación de la estabilidad de la película lagrimal a través de métodos no invasivos como el NIBUT ofrece ventajas notables en términos de repetibilidad, objetividad y ausencia de sesgos de medición en comparación con las técnicas tradicionales de instilación de fluoresceína. (12)

Los resultados de esta revisión sistemática y el metanálisis sugieren que tanto los lubricantes oculares como los corticoides tópicos pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento del ojo seco en pacientes con SSp. Sin embargo, es importante destacar que la eficacia puede variar dependiendo del tratamiento específico y que se necesita una investigación más exhaustiva para comprender completamente los beneficios y riesgos de cada enfoque terapéutico por parte de la industria. Por otro lado, ninguno de los estudios reportó eventos adversos ni eventos adversos serios relacionados al uso de las moléculas, lo que confirma que estos tratamientos son seguros para su uso en la práctica clínica.

Adicionalmente, es crucial destacar que esta revisión evidencia la ausencia de variables duras, objetivas, repetibles con ausencia de sesgos de medición. La mayoría de los estudios analizados se centraron en la mejora de los signos clínicos, como tinción corneal, conjuntival, IOP y schirmer I, que, aunque son importantes, no abordan completamente la experiencia de los pacientes ni la gravedad de los síntomas. De igual forma, estos desenlaces se miden a través de la lámpara de hendidura. Sin embargo, esta herramienta puede estar sujeta a errores de medición debido a que es evaluador dependiente. La subjetividad en la interpretación de los resultados de la misma, puede afectar la consistencia y la confiabilidad de los datos, lo que destaca la necesidad de desarrollar métodos más objetivos y reproducibles en la evaluación de ojo seco, en SSp.

Además, con el propósito de mejorar la estandarización de la investigación clínica, los síntomas suelen recogerse mediante cuestionarios, estos instrumentos miden las molestias de la superficie ocular o los síntomas visuales asociados, el impacto en la función diaria y calidad de vida de las personas con síndrome de ojo seco. La opinión consensuada del comité

fue utilizar el OSDI debido a su fuerte implantación en el campo según el informe TFOS DEWS II en capítulo de métodos diagnósticos (12), lo cual se evidenció en cuatro de los estudios, identificando mejoría significativa en los resultados posteriores al tratamiento establecido. Sin embargo, es importante resaltar que la falta de datos y escasa aplicación de cuestionarios validados para evaluar los síntomas de estos pacientes ha limitado la capacidad de realizar realizar metanálisis en estas variables.

#### **4.1 Fortalezas**

El proceso de selección se llevó a cabo meticulosamente para asegurar la inclusión de estudios relevantes y de alta calidad en el análisis. Además, se consideraron las fuentes de información no convencionales como bases de datos grises y dispensarios con el propósito de evitar cualquier sesgo de publicación potencial. A pesar de nuestros esfuerzos, en algunos casos, se intentó establecer contacto con los autores de estudios que no proporcionaron los datos necesarios para llevar a cabo el metanálisis; lamentablemente, no obtuvimos respuesta por parte de los mismos.

#### **4.2 Limitaciones**

Una de las limitaciones más importantes de nuestro estudio es la ausencia de ECA y estudios de cohortes donde se evalúa de forma objetiva los parámetros en la superficie ocular en pacientes con síndrome de ojo seco. No podemos afirmar con certeza cuál de las moléculas es más eficaz en el manejo del ojo seco en el SS, ya que los estudios analizados carecen de pruebas cuantitativas uniformes, por ende hay que resaltar el uso de plataformas basadas en topografía de cara anterior, e ir dejando de lado las pruebas manuales en lámpara de hendidura que son subjetivas, no repetibles, no confiables, y con alta tasa de sesgos, especialmente de medición. Además, en otros estudios, no se ha proporcionado una evidencia clara que indique la superioridad de una sobre la otra en el tratamiento de esta condición.

### **5. Conclusión**

Dado que existen limitaciones y vacíos en la evidencia, se recomienda a los lectores y a los autores llevar a cabo más ensayos clínicos y estudios sobre estos temas. La falta de estudios primarios que aborden medidas objetivas y evalúen de manera integral tanto los signos como los síntomas del síndrome de ojo seco es evidente. Estos ensayos clínicos son esenciales para generar datos robustos y permitir una evaluación más precisa de las intervenciones terapéuticas en este grupo de pacientes. En última instancia, es crucial que la comunidad científica se involucre en la investigación activa y que se fomente la realización de estudios que contribuyan a llenar estas lagunas en el conocimiento y, en última instancia, mejoren la atención y calidad de vida de los pacientes con SSp y ojo seco, dado que afecta la calidad de vida de las personas con esta patología .

## **6. Otra información**

### **6.1. Registro y protocolo:**

El presente estudio cuenta con registro prospero CRD42023453199. Hasta el momento no se han realizado modificaciones en la información proporcionada al momento del registro o en el protocolo. Y se considera como una investigación sin riesgo, dadas las características metodológicas del estudio, no se requiere el diligenciamiento de consentimiento informado.

### **6.2. Financiación**

El estudio no cuenta con financiación.

### **6.3. Conflicto de interés**

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

### **6.4. Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales**

Los conjuntos de datos generados y/o analizados durante el presente estudio pueden solicitarse al autor de correspondencia.

## 7. Abreviaturas

SSp: síndrome de sjogren primario

OSDI: Índice de enfermedad de la superficie ocular

BUT: tiempo de ruptura lagrimal

FBUT: tiempo de ruptura de fluoresceína

CsA: ciclosporina

FML: fluometalona

DME: desviación media estandar

ECA: ensayo clínico aleatorizado

LES: lupus eritematoso sistémico

AV: escala visual análoga

IOP: presión intraocular

HLA-DR: Citología de impresión conjuntival para antígeno leucocitario humano–DR

## 8. Bibliografía

1. Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Rat AC, Jousse-Joulin S, Pennec Y, Pers JO, et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):6-12.
2. Champey J, Corruble E, Gottenberg JE, Buhl C, Meyer T, Caudmont C, et al. Quality of life and psychological status in patients with primary Sjögren's syndrome and sicca symptoms without autoimmune features. *Arthritis Rheum*. 15 de junio de 2006;55(3):451-7.
3. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet Lond Engl*. 23 de julio de 2005;366(9482):321-31.
4. Nasonov e L, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. PROSPECTS FOR ANTI-B-CELL THERAPY IN IMMUNO-INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES. *Rheumatol Sci Pract*. 24 de diciembre de 2019;57(0):1-40.
5. Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(2):119-32.
6. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. noviembre de 2015;74(11):1983-9.
7. Liew MSH, Zhang M, Kim E, Akpek EK. Prevalence and predictors of Sjogren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol*. diciembre de 2012;96(12):1498-503.
8. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 1 de julio de 2017;15(3):276-83.
9. Clayton JA. Dry Eye. *N Engl J Med*. 7 de junio de 2018;378(23):2212-23.
10. Conrady CD, Joos ZP, Patel BCK. Review: The Lacrimal Gland and Its Role in Dry Eye. *J Ophthalmol*. 2016;2016:7542929.
11. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arzteblatt Int*. 30 de enero de 2015;112(5):71-81; quiz 82.
12. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*. julio de 2017;15(3):539-74.
13. Garza-Leon M, Ramos-Betancourt N, Beltrán-Díaz de la Vega F, Hernández-Quintela E. Meibografía. Nueva tecnología para la evaluación de las glándulas de Meibomio. *Rev Mex Oftalmol*. 1 de julio de 2017;91(4):165-71.
14. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. mayo de 2000;118(5):615-21.
15. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benítez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*. mayo de 2011;151(5):792-798.e1.
16. Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. diciembre de 2004;45(12):4302-11.
17. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. julio de 2017;15(3):575-628.
18. Wang TZ, Guan B, Liu XX, Ke LN, Wang JJ, Nan KH. A topical fluorometholone nanoformulation fabricated under aqueous condition for the treatment of dry eye. *Colloids Surf B Biointerfaces*. abril de 2022;212:112351.
19. Rolando M, Vagge A. Safety and Efficacy of Cortisol Phosphate in Hyaluronic Acid Vehicle in the Treatment of Dry Eye in Sjogren Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. junio de 2017;33(5):383-90.
20. Concentration of clobetasone butyrate in aqueous humour. | *British Journal of*

- Ophthalmology [Internet]. [citado 19 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/67/3/203>
21. Ramsell TG, Bartholomew RS, Walker SR. Clinical evaluation of clobetasone butyrate: a comparative study of its effects in postoperative inflammation and on intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. enero de 1980;64(1):43-5.
  22. Generali JA. Hydrocortisone: A Monograph. *Am Pharm*. 1 de julio de 1985;25(7):42-5.
  23. Kallab M, Szegedi S, Hommer N, Stegmann H, Kaya S, Werkmeister RM, et al. Topical Low Dose Preservative-Free Hydrocortisone Reduces Signs and Symptoms in Patients with Chronic Dry Eye: A Randomized Clinical Trial. *Adv Ther*. enero de 2020;37(1):329-41.
  24. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. junio de 2002;61(6):554-8.
  25. Menchini M, Sartini F, Figus M, Gabbriellini G. Short-term results of a pulsed therapy with hydrocortisone eye drops to treat moderate to severe dry eye in primary Sjögren syndrome patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1 de abril de 2023;261(4):1029-36.
  26. Navarro PI, Chacon-Aponto A, Artunduaga-Rodriguez G, Duran-Moreno D. Clinical Results of the Use of a Combined Solution of Carboxymethylcellulose 0,5%, Glycerin 0.9% and Trehalose 3% for the Treatment of Dry Eye Disease. 2023.
  27. Aragona P, Spinella R, Rania L, Postorino E, Sommario MS, Roszkowska AM, et al. Safety and Efficacy of 0.1% Clobetasone Butyrate Eyedrops in the Treatment of Dry Eye in Sjögren Syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 1 de mayo de 2013;23(3):368-76.
  28. Jeon HS, Hyon JY. The Efficacy of Diquafosol Ophthalmic Solution in Non-Sjögren and Sjögren Syndrome Dry Eye Patients Unresponsive to Artificial Tear. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. septiembre de 2016;32(7):463-8.
  29. Yokoi N, Sonomura Y, Kato H, Komuro A, Kinoshita S. Three percent diquafosol ophthalmic solution as an additional therapy to existing artificial tears with steroids for dry-eye patients with Sjögren's syndrome. *Eye*. septiembre de 2015;29(9):1204-12.
  30. Yang YJ, Lee WY, Kim YJ, Hong YP. A Meta-Analysis of the Efficacy of Hyaluronic Acid Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 1 de marzo de 2021;18(5):2383.
  31. Lin T, Gong L. Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjögren syndrome: a randomized clinical trial in China. *Medicine (Baltimore)*. febrero de 2015;94(7):e551.