

**EL PAPEL DE LA DOPAMINA EN LA
FRECUENCIA DEL PARPADEO Y SU
POSIBLE IMPLICACIÓN EN LA
ENFERMEDAD DE OJO SECO**



Universidad de Valladolid

MÁSTER EN ENFERMERÍA OFTALMOLÓGICA

TRABAJO FIN DE MÁSTER

CURSO 2022/2023

Autora: Marta Fernández Cañadas

Tutor: Dr. Andrés Ángel Calderón García

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la enfermedad de ojo seco (EOS) es una patología ocular de origen multifactorial caracterizada por la escasez de la cantidad de lágrima y/o deterioro de la calidad de la misma produciendo una inflamación. Donde uno de los desencadenantes es la baja tasa de parpadeo. Se han estudiado los niveles centrales de dopamina a través del marcador de la tasa de parpadeo espontáneo (TDPE), al resultar éste un método rápido, económico y menos invasivo que los métodos moleculares. Además, ya que los niveles centrales de dopamina podrían influir en la frecuencia de parpadeo, se ha planteado en esta revisión bibliográfica si a su vez, este neurotransmisor tendría influencia en la EOS.

OBJETIVO: realizar una revisión bibliográfica con la finalidad de establecer una posible relación entre la dopamina, la tasa de parpadeo y la EOS.

MATERIAL Y MÉTODO: se realizó una búsqueda de revisión bibliográfica en las principales bases de datos científicas, con los operadores booleanos “AND” y “OR” con la finalidad de buscar evidencias científicas del objetivo planteado. Los criterios de inclusión fueron seleccionar artículos originales relacionados con el tema de estudio entre los años 2004 y 2023.

RESULTADOS: se seleccionaron 8 estudios de un total de 472 encontrados en la búsqueda inicial, la mayoría centrados en la TDPE como marcador del nivel de dopamina. De estos artículos obtenemos que existe relación entre la dopamina y la tasa de parpadeo, sin embargo, hay controversia en cuanto al uso de la TDPE como marcador del nivel de dopamina central. Existe un autor que afirma que los síntomas de la EOS mejoran si la TDPE aumenta. Ningún autor relaciona la dopamina directamente con la EOS.

CONCLUSIÓN: la dopamina está relacionada con la tasa de parpadeo pero, a pesar de que algunos autores han establecido alguna correlación, hasta el momento no existen evidencias científicas consistentes que asocien con certeza esta molécula en la EOS.

PALABRAS CLAVE: *enfermedad de ojo seco, dry eye disease, parpadeo, blink, tasa de parpadeo, eye blink rate, dopamina, dopamine.*

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. Conceptualización de la EOS.....	4
1.1.1. Unidad funcional lagrimal.....	5
1.1.2. Clasificación.....	7
1.2. Moléculas relacionadas con la enfermedad de ojo seco.....	8
1.3. Dopamina, sistema dopaminérgico y función de la dopamina en el sistema nervioso central y periférico.....	9
1.3.1. Dopamina y su relación con el movimiento del parpadeo.....	10
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	11
3. PICOT.....	11
4. OBJETIVOS.....	12
5. MATERIAL Y MÉTODO.....	12
5.1. Estrategia de búsqueda.....	12
5.2. Criterios de inclusión.....	13
5.3. Criterios de exclusión.....	13
6. RESULTADOS.....	14
6.1. Selección de los resultados.....	14
6.2. Descripción de la muestra.....	15
7. DISCUSIÓN.....	21
7.1. Relación entre la dopamina y tasa de parpadeo.....	22
7.2. Tasa de parpadeo y su relación con la EOS.....	25
7.3. Dopamina y su posible relación con la EOS.....	25
7.4. Limitaciones.....	27
8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	27
9. CONCLUSIONES.....	28
10. BIBLIOGRAFÍA.....	29

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EOS: enfermedad de ojo seco.

TDPE: tasa de parpadeo espontáneo.

UFL: unidad funcional lagrimal.

OSDI: ocular surface disease index. Cuestionario específico para medir la gravedad de la enfermedad de la superficie ocular.

ECAs: ensayos clínicos aleatorizados.

EOG: electrooculografía.

TFOS DEW II: *The Tear Film and Ocular Surface Society-Dry Eye Workshop II.*

PET: tomografía por emisión de positrones.

tDCS: corriente continua transcraneal anódica.

dIPFC: corteza prefrontal dorsolateral.

ISRS: inhibidores selectivos de la serotonina.

SNC: sistema nervioso central.

SNP: sistema nervioso periférico.

1. INTRODUCCIÓN

La EOS es una enfermedad ocular de origen multifactorial caracterizada por la escasez de la cantidad de lágrima y/o el deterioro de la calidad de la misma provocando una inflamación en la superficie ocular, entre cuyos síntomas se encuentran sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento, fotofobia y dolor. La EOS es una patología de difícil abordaje y su diagnóstico afecta a un gran porcentaje de la población (1). Lo que hace su manejo especialmente complejo es su etiología multifactorial, ya que no existe un único factor desencadenante, entre los que destacan la disminución de la secreción lagrimal y/o calidad de la misma (2). Dentro de los numerosos factores que pueden desencadenar esta patología, la baja tasa de parpadeo es uno de ellos, ya que provoca una serie de reacciones negativas que van a perjudicar a la unidad funcional lagrimal (UFL), entre ellas una mayor evaporación de la película lagrimal (3).

Por otro lado, la TDPE, que es la frecuencia de parpadeos que se genera en un minuto de forma involuntaria, sin que haya estímulos externos responsables de ello, se ha relacionado con la dopamina como marcador para la medición de los niveles centrales de este neurotransmisor (4). Con respecto a la EOS sería interesante estudiar una posible relación entre la dopamina y su papel en esta patología ya que, como hemos mencionado el parpadeo tiene influencia sobre la EOS, de forma que este neurotransmisor podría ser un biomarcador importante a considerar en el manejo de esta enfermedad.

1.1. Conceptualización de la EOS

Según Mendoza Aldaba I.I y colaboradores, aproximadamente del 5 al 34% de la población mundial padece EOS. Se trata de una enfermedad que es más frecuente en mujeres que en hombres y está directamente relacionada con la edad de las personas que lo sufren. Entre los factores de riesgo que pueden desencadenarla se encuentran, como ya hemos mencionado, el sexo y la edad, además de algunos medicamentos como la isotretinoína o los antidepresivos tricíclicos, la diabetes mellitus, la enfermedad de Parkinson, desencadenantes ambientales como larga exposición a pantallas (ordenadores o teléfonos), alérgenos, climatología con viento o con baja humedad, entre otros (5). Esta

enfermedad presenta un abordaje complicado debido a su carácter multifactorial y es un problema de salud pública creciente en la consulta oftalmológica. En 2004 el coste médico del manejo oftalmológico por 1.000 pacientes relacionado a la EOS oscilaba en Europa entre 0,27 millones de dólares estadounidenses en Francia y 1,10 millones de dólares estadounidenses en el Reino Unido y se estimó en 3,84 billones de dólares en EE. UU (6). Además del coste económico, hay que sumarle la pérdida de productividad sustancial de estos pacientes tanto en el ámbito doméstico, como en el laboral y el deterioro funcional, ya que esta patología presenta un elevado impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen. McDonald M y colaboradores, exponen en su estudio que a través del test Índice de la Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI) se demostró que las personas con EOS tienen una menor calidad de vida que aquellas que no presentan la patología, pudiendo desarrollar debido a esto, enfermedades como la ansiedad o la depresión. Por ello es esencial conocer los tratamientos más adecuados para cada persona afectada de EOS y proporcionar una atención multidisciplinar de calidad (7).

Por otro lado, existen múltiples definiciones de la enfermedad y a día de hoy no hay un claro consenso sobre cuál es la más acertada, y existe algo de controversia sobre el origen de la enfermedad, sin embargo, Cantó Sancho N y colaboradores (8), y Angulo Sánchez SV y colaboradores (9) coinciden con la *“Tear Film and Ocular Surface Society- Dry eye workshop”* (TFOS DEW II) que es uno de los organismos más importantes a nivel internacional que estudia la EOS, definiéndola como *“Una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal acompañada de síntomas oculares, en los que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y el daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos”* (10).

1.1.1. Unidad funcional lagrimal

La lágrima, como hemos mencionado, es fundamental en la aparición y desarrollo de la EOS. De acuerdo con esto, para llegar a comprender holísticamente esta enfermedad, teniendo en cuenta que puede deberse a una

reducción en la secreción lagrimal y/o a una alteración en la estabilidad de la misma, es importante describir brevemente la UFL.

La UFL es un pequeño sistema ocular cuya función es mantener la integridad de la película lagrimal. Este sistema está formado por las glándulas lagrimales, los párpados, la superficie ocular (córnea, conjuntiva y glándulas de Meibomio) y nervios sensitivos y motores (Imagen 1) (11).

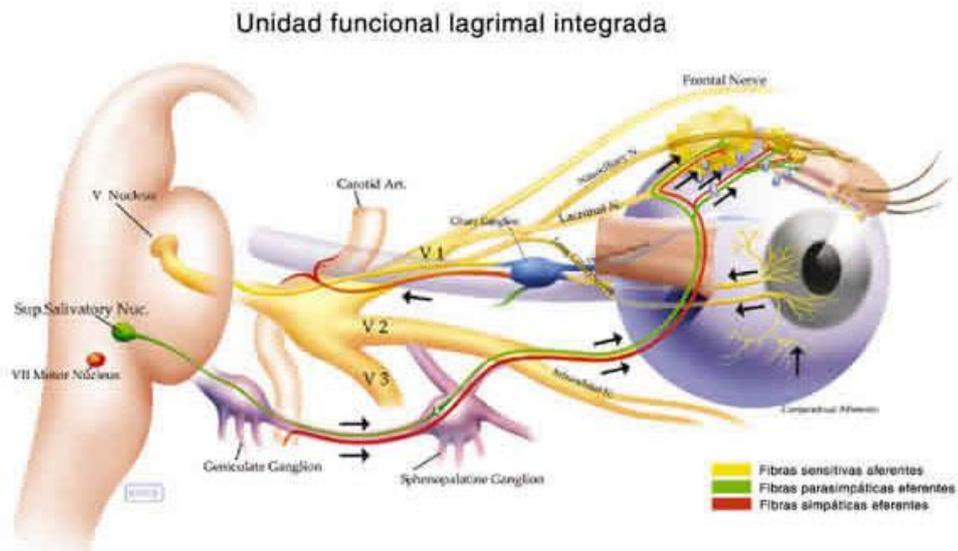


Imagen 1. Unidad funcional lagrimal. Tomada de la Sociedad Española de Oftalmología.

Por un lado, las glándulas lagrimales son las encargadas de la producción de la lágrima, que será distribuida a lo largo de toda la superficie ocular por el movimiento de los párpados, lubricando así la superficie ocular. Estas lágrimas, que cubren toda la superficie ocular, son esenciales para la correcta limpieza y lubricación del ojo. Las lágrimas se componen de tres capas, las cuales son diferentes según su localización. Desde el interior al exterior encontramos: la capa mucosa o mucina, en estrecho contacto con la córnea, cuya función es actuar como unión para las demás capas; en segundo lugar, la capa acuosa, cuya función es nutrir a la córnea y es generada en la glándula lagrimal; y, en tercer lugar, la capa lipídica, cuya función es proteger la capa acuosa para evitar la evaporación excesiva de la lágrima. Los lípidos de esta capa lipídica son secretados por las glándulas de Meibomio, que son las glándulas sebáceas que

se encuentran en los párpados, concretamente en las placas tarsales, encargadas de sintetizar y secretar fundamentalmente lípidos que se distribuyen posteriormente por la superficie ocular (12).

Cabe destacar, que cualquier alteración en el funcionamiento de alguno de los componentes de la UFL, dará lugar al desequilibrio de la composición de la lágrima pudiendo desembocar en la EOS.

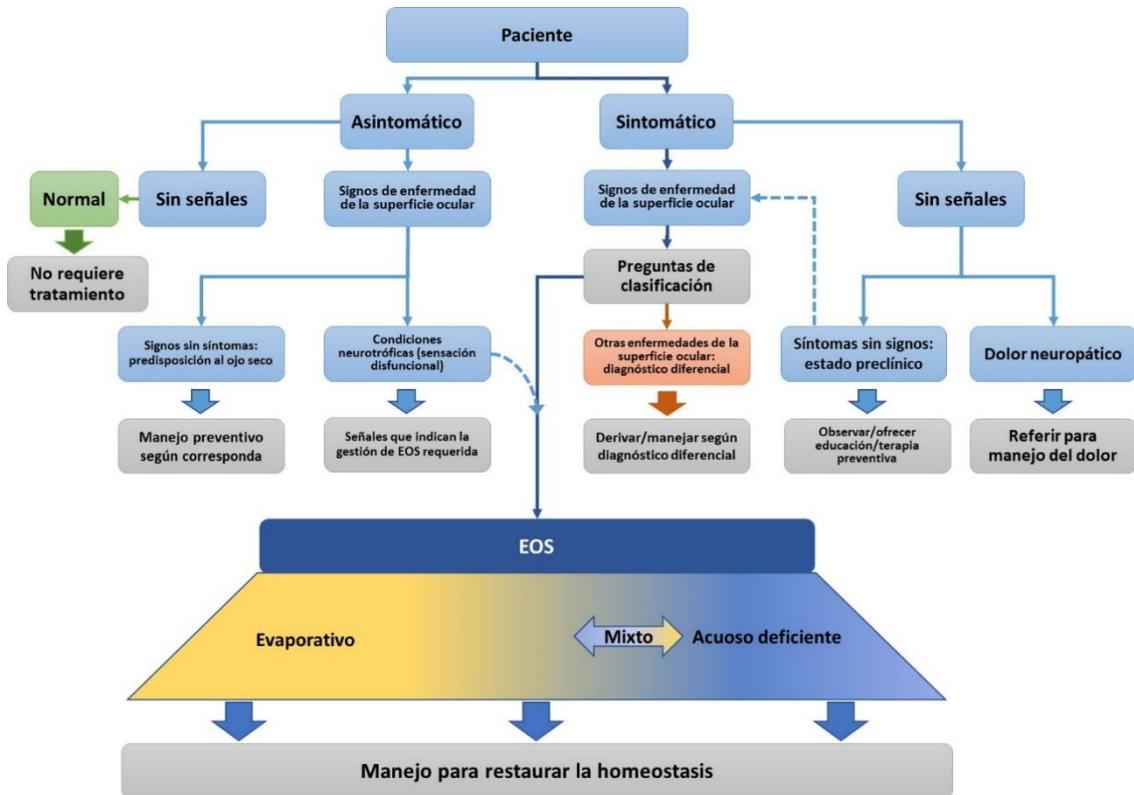
1.1.2. Clasificación

Existen multitud de clasificaciones de la EOS que han ido evolucionando debido a los avances en el estudio de la patología. A continuación, mostramos dos clasificaciones según diferentes autores: la primera propuesta por Alonso Osorio MJ (3) (Tabla 1) y la segunda propuesta por TFOS DEW II (10) (Esquema 1), realizada a través de un diagrama según la fisiopatología de la enfermedad.

Tabla 1. Clasificación de la EOS (3).

a. Enfermedad de ojo seco evaporativo
a.1. Intrínseco
-Falta de grasa por disfunción de glándulas de Meibomio - <u>Baja frecuencia de parpadeo</u> -Trastornos de la abertura de los párpados -Acción de determinados fármacos
a.2. Extrínseco
-Déficit de vitamina A -Uso de lentes de contacto -Fármacos tópicos conservantes -Enfermedad de la superficie ocular, por ejemplo, alergia
b. Enfermedad de ojo seco por falta de secreción acuosa
b.1 Ojo seco asociado a síndrome de Sjögren
b.2 Ojo seco no asociado a síndrome de Sjögren
-Por falta de secreción lagrimal -Obstrucción del conducto de la glándula lagrimal -Bloqueo del reflejo -Fármacos sistémicos

Esquema 1. Clasificación de la EOS según la TFOS DEW II. Imagen adaptada de la TFOS DEW II (10).



1.2. Moléculas relacionadas con la enfermedad de ojo seco.

Existen estudios que hablan de la influencia de algunas moléculas relacionadas con el desarrollo o la sintomatología de la EOS que se describen a continuación (13). La serotonina, también llamada 5-hidroxitriptamina, es un neurotransmisor que influye en el estado de ánimo, las emociones y el comportamiento entre otros, además, se ha demostrado que actúa de determinada manera en el sistema visual. Por un lado, Zhang X y colaboradores (14), estudian los efectos secundarios de los inhibidores selectivos de la serotonina (ISRS) en la superficie ocular, demostrando que el aumento de los niveles de serotonina en la lágrima induce respuesta inflamatoria, agravando así la EOS asociada al uso de ISRS. Chadva P y colaboradores (15), exponen que este neurotransmisor está relacionado con la sensibilización de los nociceptores. En su estudio, obtienen como resultado que los pacientes con EOS y deficiencia de producción de

lágrima acuosa presentan mayores niveles de serotonina en lágrima en comparación con los sanos. Es decir, la serotonina es más elevada en la superficie ocular con parámetros anormales.

Otras moléculas relacionadas con la EOS son las citoquinas. Las citoquinas son proteínas de comunicación celular que se liberan cuando hay un daño en el organismo y actúan sobre otras células. Pueden ser pro-inflamatorias, potenciando la inflamación, o anti-inflamatorias, teniendo un papel protector reduciendo los efectos inflamatorios. Estas moléculas presentan un papel importante en la EOS ya que, de acuerdo a la definición de la TFOS DEW II mencionada anteriormente, incluye la inflamación como uno de los elementos clave que contribuyen al inicio de la enfermedad y desencadenan un círculo vicioso autosostenido. Roda M y colaboradores, encontraron que los niveles de citoquinas proinflamatorias medidos en lagrime de sujetos de EOS más comunes son IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ y TNF- α (16).

1.3. Dopamina, sistema dopaminérgico y función de la dopamina en el sistema nervioso central y periférico

La dopamina es una molécula derivada de las catecolaminas, definidas como aquellas cuya estructura química contiene una amina y un anillo catecol, pudiendo ser formadas tanto en las glándulas suprarrenales (función hormonal) como en las terminaciones nerviosas (función neurotransmisora). Es el neurotransmisor más importante del Sistema Nervioso Central (SNC), el cual es el encargado de la regulación de la función motora, la emotividad y la afectividad, además de ser fundamental para el sistema de refuerzo y/o recompensa. Por su parte, el Sistema Nervioso Periférico (SNP) actúa en la modulación de la función cardíaca, el tono vascular y la motilidad gastrointestinal (17).

La dopamina lleva a cabo su función mediante la interacción con sus receptores, los cuales están implicados en multitud de procesos neurológicos como hemos mencionado anteriormente. Podemos distinguir entre dos grandes tipos de receptores dopaminérgicos: por un lado, los receptores D1, donde se incluyen tanto los D1 como los D5 y, por otro lado, los receptores D2, formados por los receptores D2, D3 y D4. La dopamina, se encuentra distribuida a lo largo de una

compleja red de vías neuronales llamado sistema dopaminérgico, formado por cuatro vías principales (18) (Tabla 2).

Tabla 2. Principales vías del sistema dopaminérgico.

VÍA DOPAMINÉRGICA	FUNCIÓN
Mesolímbica	Recompensa, motivación, emociones
Mesocortical	Aprendizaje, memoria, emociones y afectividad
Nigroestriada	Estimulación del movimiento intencional, planificación motora
Tuberoinfundibular	Regulación de la secreción de prolactina

1.3.1. Dopamina y su relación con el movimiento del parpadeo

El parpadeo es la acción de abrir y cerrar los ojos una o repetidas veces y se clasifica según el origen del mismo, por lo que es importante distinguir entre: a) parpadeo espontáneo, completamente subcortical; b) parpadeo voluntario, donde entra en juego una preparación cortical premotora; y c) parpadeo reflejo donde el control se modula a través del nervio trigémino que se proyecta a la neurona motora del séptimo par craneal (19).

Se define como parpadeo espontáneo al breve movimiento inconsciente de los párpados producido sin estímulo aparente. Si bien es cierto que los mecanismos de control del parpadeo son todavía inciertos y no se sabe mucho sobre su base neural, se ha relacionado la frecuencia o TDPE con el nivel de dopamina central en adultos sanos (4). De acuerdo al papel de la dopamina en el sistema nervioso podría existir una relación entre los niveles de dopamina y la tasa de parpadeo. Por ello, es posible que la dopamina no se haya tenido en cuenta en su posible relación con la EOS debido a la dificultosa tarea que existe al intentar asociar los niveles centrales de este neurotransmisor con la TDPE normal en el adulto sano. Además, dado que el parpadeo en la EOS es anormal debido a los síntomas, es complicado realizar dicha asociación, sumándose a ello el estilo de vida y factores ambientales, entre otros (20).

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La EOS es una patología ocular multifactorial y de difícil manejo y abordaje clínico que afecta a un número creciente de personas en el mundo. Como hemos mencionado, esta enfermedad se caracteriza por una disminución de la secreción lagrimal, si además la tasa de parpadeo es menor, la evaporación de la lágrima será mayor, dejando la superficie ocular más expuesta al ambiente y agravando la patología.

La dopamina, es un neurotransmisor encargado del control de los movimientos voluntarios e involuntarios del Sistema Nervioso, la cual no se ha tenido muy en cuenta hasta el momento debido a la dificultosa tarea que ya existe al intentar asociar los niveles centrales de este neurotransmisor con la TDPE en adultos. Esta revisión bibliográfica tiene el objetivo de profundizar en el papel de la dopamina en la EOS para reunir evidencias científicas y poder contribuir al estudio del posible efecto de la dopamina en esta patología, y de este modo promover nuevas líneas de investigación con el fin de aumentar el conocimiento de la enfermedad, ampliar el abanico de tratamientos y mejorar la calidad asistencial multidisciplinar.

De acuerdo con todo esto, nuestra hipótesis de trabajo es la siguiente:

“La dopamina es un neurotransmisor que controla la realización de movimientos involuntarios del Sistema Nervioso como puede ser el parpadeo, siendo esta molécula muy importante en la aparición de la EOS”.

3. PICOT

Para formular nuestra pregunta de investigación se ha utilizado la estrategia PICOT (21).

Población: adultos de edades comprendidas entre los 18 y los 80 años.

Intervención: se pretende reunir evidencias ya descritas para investigar la posible relación entre la dopamina, la tasa de parpadeo y la EOS.

Comparador: tasa de parpadeo y nivel de dopamina.

Outcomes (resultados): determinar la posible influencia de la dopamina en la tasa de parpadeo y por lo tanto en la EOS.

Tiempo: en cuanto tiempo ocurrirá el desenlace esperado, en este caso no podemos estimarlo para la resolución de la pregunta, debido a que hacen falta muchos estudios de investigación en la actualidad para confirmarlo de manera precisa.

En adultos sanos, ¿Qué relación tendría la dopamina con la tasa de parpadeo y éstos con la sintomatología de la EOS?

4. OBJETIVOS

- OBJETIVO PRINCIPAL: realizar una búsqueda de revisión bibliográfica para **establecer la relación entre la dopamina, la tasa de parpadeo y la EOS.**
- OBJETIVO SECUNDARIO: establecer si la TDPE es un marcador fiable en la medición del nivel central de dopamina en el adulto sano.

5. MATERIAL Y MÉTODO

Este trabajo se fundamenta en una revisión de la literatura científica acerca del tema de investigación planteado. En la búsqueda en bases de datos hemos pretendido en todo momento garantizar la mayor evidencia científica, sin embargo, dado que el número de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) hallados y centrados en nuestro tema de estudio no ha sido muy extenso debido a la novedad de la investigación y al poco conocimiento que existe al respecto, hemos incluido también otro tipo de estudios relacionados con la temática de estudio.

5.1. Estrategia de búsqueda

Se ha empleado como herramienta de búsqueda de información el uso de las principales bases de datos multidisciplinares o de ciencias de la salud, descritas en la Tabla 3.

Tabla 3. Criterios de la búsqueda bibliográfica.

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
BASES DE DATOS	Pubmed, Scielo, Cochrane Library, ScienceDirect, Cuiden Plus, Dialnet
PERIODO DE BÚSQUEDA	Desde diciembre de 2022 hasta mayo de 2023
OPERADORES UTILIZADOS	“AND” y “OR”
ARTÍCULOS SELECCIONADOS	8

Se utilizaron los siguientes descriptores o palabras clave, tanto en inglés como en castellano: *enfermedad de ojo seco, dry eye disease, parpadeo, blink, tasa de parpadeo, eye blink rate, dopamina, dopamine*. Junto a estos descriptores se utilizaron también los operadores booleanos “AND” y “OR”.

5.2. Criterios de inclusión

Durante la realización de la primera búsqueda se incluyeron todos los artículos que parecían ser relevantes para el estudio, a través de los títulos y de los resúmenes. Una vez realizado esto, se seleccionaron los artículos en base a los criterios de inclusión y exclusión para acotar la búsqueda. De acuerdo con esto, los criterios de inclusión fueron:

- Artículos relacionados con la tasa de parpadeo y la dopamina.
- Artículos relacionados con la EOS y la frecuencia de parpadeo.
- Artículos que relacionen la dopamina con la EOS y/o con el sistema visual.
- Bibliografía publicada en castellano y en inglés desde el año 2004.
- Artículos con acceso a texto completo y gratuitos.

5.3. Criterios de exclusión

No se incluyeron aquellos artículos que no estaban relacionados con los criterios expuestos anteriormente, además de aquella bibliografía publicada en idiomas distintos al inglés y al castellano (debido a la dificultad para entenderlo correctamente), anterior al año 2004 y que no tuviera acceso gratuito, ni texto completo.

6. RESULTADOS

Tras una búsqueda de literatura científica sobre el tema elegido obtuvimos los resultados que se presentan a continuación. Así mismo, en la Figura 1 describimos el proceso de búsqueda de la muestra de estudios incluidos mediante un diagrama de flujo.

6.1. Selección de los resultados

En total se encontró una muestra de 472 estudios, de los cuales se revisaron los títulos y resúmenes de 41. Discriminamos 29 por no cumplir los criterios de inclusión y 4 por estar duplicados. Finalmente quedó un número de 37 estudios que revisamos a texto completo, incluyéndose definitivamente 8 de ellos para nuestro trabajo (Figura 1).

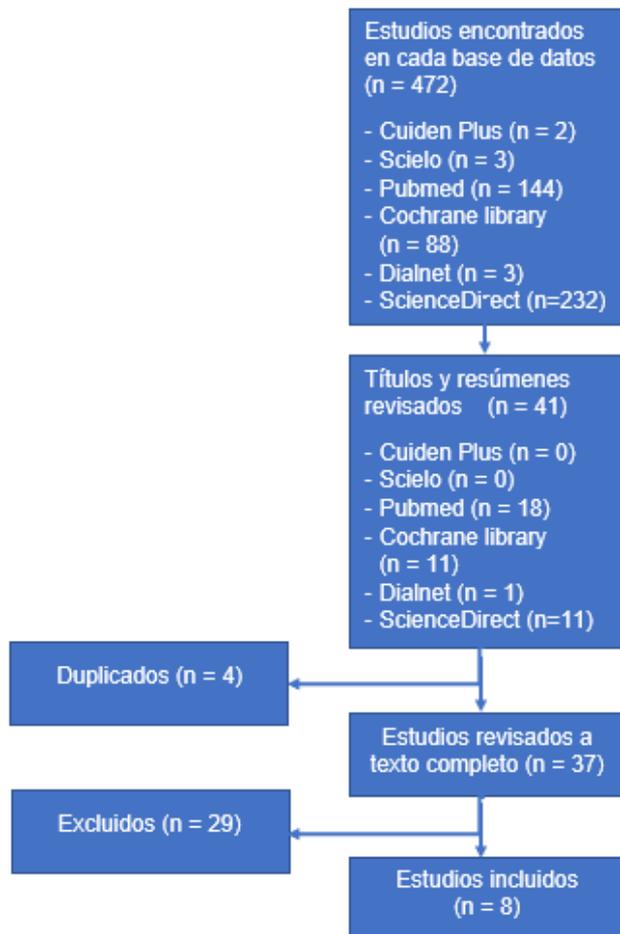


Figura 1. Resumen gráfico de los resultados de la estrategia de búsqueda realizada en el trabajo.

6.2. Descripción de la muestra

Para facilitar la comprensión del trabajo hemos decidido resumir los artículos en tablas individuales como aparece a continuación:

ESTUDIO 1	
Autor: Maffei A y colaboradores (22)	Año: 2017
Objetivo: estudiar la modulación de la TDPE en función de la carga atencional creciente inducida por el Test del Reloj de Mackworth.	
Material y método	
Diseño: no aparece descrito.	
Participantes: mujeres estudiantes sanas entre 21 y 26 años.	
Intervenciones: utilización del Test del Reloj de Mackworth en 3 dificultades (de menor a mayor) para medir la frecuencia de parpadeo.	
Muestra: 33 mujeres.	
Resultados: los resultados apuntan al uso de la frecuencia de parpadeo como un índice del componente dopaminérgico de la carga atencional y la fatiga y revelaron cómo la atención humana cae después de intervalos relativamente breves de aproximadamente 4 minutos. Tasa de parpadeo menor en las tareas de más dificultad, donde se prestaba más atención. Tasa de parpadeo mayor a medida que aumentaba la fatiga mental. La manipulación experimental de la actividad dopaminérgica en sujetos sanos reveló que la TDPE aumenta en paralelo con el aumento de la actividad dopaminérgica.	

ESTUDIO 2

Autor: Sescousse G y colaboradores (23)

Año: 2018

Objetivo: probar la hipótesis de una relación positiva entre TDPE y la capacidad de síntesis de dopamina estriatal, con base en la propuesta de que TDPE está relacionada positivamente con la función de dopamina estriatal.

Material y método

Diseño: no está descrito.

Participantes: se incluyeron 11 hombres que únicamente presentaban adicción al juego, excluyendo otro tipo de trastornos y 9 hombres sanos como control, todos ellos entre 22 y 54 años.

Intervención: medición de la TDPE mediante registros de electrooculografía (EOG) y administración de carbidopa y entacapona para reducir el metabolismo periférico y aumentar la biodisponibilidad de [18F]DOPA inyectada medida en la tomografía por emisión de positrones (PET).

Muestra: 20 hombres.

Resultados: relación negativa entre TDPE y la capacidad de síntesis de dopamina estriatal.

Mismo resultado en el grupo de control sano.

Los jugadores patológicos tenían una actividad dopaminérgica estriatal más elevada.

Los valores deben interpretarse con precaución por el pequeño tamaño de muestra. Nivel moderado de evidencia.

ESTUDIO 3

Autor: Van der Post J y colaboradores (24)

Año: 2004

Objetivo: evaluar el parpadeo de los ojos como marcador de la actividad dopaminérgica central mediante la investigación de los efectos de la sulpirida (antagonista D2) y la lisurida (agonista D2) en los parpadeos espontáneos.

Material y método

Diseño: ensayo clínico cruzado aleatorizado doble ciego.

Participantes: 12 hombres sanos entre 19 y 40 años

Intervención: uso de sulpirida y lisurida para evaluar el parpadeo como marcador del nivel central de dopamina.

Muestra: 12 hombres.

Resultados: la TDPE no se vio afectada por la sulpirida y la lisurida, lo que hace que el parpadeo no sea adecuado como marcador de la actividad D2 dopaminérgica central.

ESTUDIO 4

Autor: Seshagiri Sharma N y colaboradores (25)

Año: 2019

Objetivo: determinar los niveles de dopamina en el líquido lagrimal y demostrar el uso del líquido lagrimal como fuente no invasiva para las mediciones de dopamina en humanos.

Material y método

Diseño: estudio observacional de cohortes.

Participantes: 17 hombres y 13 mujeres de origen indio entre 23 y 41 años.

Intervención: recolección de sangre venosa con venopunción y separación del plasma. Recolección de líquido lagrimal a través del test de Schirmer y tubos capilares. Medición de dopamina plasmática y lagrimal.

Muestra: 30 personas

Resultados: encuentran niveles adecuados de dopamina en la lágrima humana.

Los niveles de dopamina en lágrima fueron más altos que en plasma en la mayoría de los sujetos.

El líquido lagrimal se puede emplear como una fuente no invasiva para monitorear los niveles de dopamina.

ESTUDIO 5

Autor: Prowacki M y colaboradores (20)

Año: 2022

Objetivo: determinar la relación entre la disponibilidad de dopamina, corriente continua transcraneal anódica y aprendizaje por refuerzo mediante marcadores fisiológicos y psicológicos putativos de la disponibilidad de dopamina.

Material y método

Diseño: ensayo clínico aleatorizado doble ciego, cruzado.

Participantes: 33 individuos sanos de la comunidad universitaria, donde 23 eran mujeres y 10 hombres con una media de edad de 28.1 años.

Intervención: se aplicó corriente continua transcraneal anódica (tDCS) (1,5 mA durante 20 minutos) y tDCS simulada (1,5 mA atenuada durante 30 segundos y luego apagada) en la corteza prefrontal dorsolateral (dlPFC) durante dos sesiones experimentales.

La TDPE, como marcador putativo de la concentración de dopamina, se midió en los participantes durante un período de 5 minutos durante las dos sesiones experimentales.

Muestra: 33 personas.

Resultados: no hubo un efecto de interacción significativo en el grupo de tDCS + TDPE bajo, mientras que se observó un efecto significativo en el grupo de tDCS + TDPE alto. Es decir, la supuesta dopamina más alta del grupo TDPE alto en combinación con la tDCS anódica de la dlPFC, que se ha demostrado que aumenta la liberación de dopamina en el cuerpo estriado, puede haber bloqueado la capacidad de las neuronas dopaminérgicas para producir una señal inhibitoria requerida para aprender sobre estímulos que son malos predictores de refuerzo. Se obtiene que la TDPE está asociada con la actividad dopaminérgica estriatal y que es un predictor útil del comportamiento impulsado por la recompensa, la flexibilidad cognitiva, el control inhibitorio y la memoria de trabajo que involucra la función de la dopamina. Aunque la TDPE es un método no distintivo para medir dopamina, tiene las ventajas de ser no invasivo y fácil de cuantificar en comparación con la neuroimagen.

ESTUDIO 6

Autor: Serena Colzato L y colaboradores (26)

Año: 2009

Objetivo: probar, a través de la asociación entre nivel de dopamina central, TDPE y tiempo de reacción de la señal de alto en adultos sanos, si la dopamina puede tener impacto en la eficiencia de inhibición de tendencias de acción no deseadas.

Material y método

Diseño: no aparece descrito.

Participantes: 27 adultos jóvenes sanos (20 mujeres y 7 hombres), la media de edad fue 23,5 años.

Intervención: medida del funcionamiento de la dopamina a través de la TDPE y evaluación del funcionamiento de la inhibición de la respuesta, mediante una versión estándar de la tarea de señal de alto que mide el tiempo de reacción a la misma. Utilización de la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional para asegurar una buena salud mental de los individuos incluidos.

Muestra: 27 personas.

Resultados: la TDPE (que es un marcador central del nivel de dopamina) representa un rango amplio del funcionamiento dopaminérgico y predice de manera confiable la eficiencia en la inhibición de las tendencias de acción no deseadas en una tarea de señal de alto en individuos sanos.

El nivel de dopamina se asocia con la TDPE y con el tiempo de reacción de la señal de alto.

ESTUDIO 7

Autor: Dang LC y colaboradores (27)

Año: 2017

Objetivo: verificar una asociación directa en adultos humanos sanos de la TDPE y la dopamina.

Material y método

Diseño: ensayo controlado aleatorizado.

Participantes: sujetos sanos entre 20 y 30 años.

Intervención: registro de parpadeos, en primer lugar, a través de la condición de placebo y en segundo lugar después de la administración de bromocriptina.

Muestra: 20 sujetos.

Resultados: los sujetos no mostraron relación entre TDPE y la disponibilidad de dopamina en los receptores dopaminérgicos D2.

La tasa de parpadeo tampoco respondió a la estimulación dopaminérgica con bromocriptina.

ESTUDIO 8

Autor: Ashwini DL y colaboradores (28)

Año: 2021

Objetivo: demostrar la eficacia del software “*blink-blink*” sobre el aumento de la tasa de parpadeo durante el uso de pantallas.

Material y método

Diseño: ensayo de control aleatorizado simple ciego.

Participantes: 31 mujeres y 15 hombres con EOS con una media de edad de 28,02 años.

Intervención: uso de un software con recordatorios para parpadear y así aumentar la frecuencia y disminuir los síntomas de ojo seco asociados al uso de pantallas.

Muestra: 46 personas.

Resultados: se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo de intervención.

Los síntomas de ojo seco mejoraron en el grupo de intervención.

7. DISCUSIÓN

La EOS es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal acompañada de síntomas oculares, en los que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y el daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos (10). Esta patología, presenta una prevalencia mayor en mujeres que en hombres, está relacionada con la edad y presenta impacto importante en la población que la sufre, tanto económicamente como en su calidad de vida, influyendo negativamente en ambos aspectos. Por ello es muy importante establecer un diagnóstico de EOS que permita su abordaje desde su origen de manera eficaz, ya que, como hemos dicho anteriormente, su origen multifactorial dificulta esta tarea y provoca un elevado gasto económico.

Por otro lado, la tasa de parpadeo cuantifica el número de parpadeos que aproximadamente ocurren en un minuto. Cuando esta tasa de parpadeo se encuentra disminuida, los síntomas de la EOS empeoran, por ello, la baja tasa de parpadeo es considerada un desencadenante de la enfermedad (28). Por su parte, la dopamina, ya ha sido relacionada con la tasa de parpadeo en enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, en los que el estado hipodopaminérgico y una menor tasa de parpadeo se encuentran asociados (23). De acuerdo con esto, en nuestra hipótesis de trabajo, nos hemos preguntado si sería posible que la dopamina pudiese tener un papel importante sobre el parpadeo ocular y por consiguiente sobre la EOS en el adulto sano, ya que, al existir un menor parpadeo, la superficie ocular queda más expuesta, la lágrima se evapora con mayor rapidez y los síntomas de la enfermedad empeoran.

En este apartado realizamos una discusión acerca de los resultados hallados en nuestro trabajo comparándolos con la literatura revisada para realizar el marco teórico y los objetivos planteados.

7.1. Relación entre la dopamina y tasa de parpadeo

Como hemos comentado, la EOS se caracteriza por una disminución de la cantidad de lágrima y/o calidad de la misma. Por su parte, los párpados tienen la función de proteger y lubricar la superficie ocular mediante la distribución de la lágrima. Como el parpadeo está regulado por el sistema nervioso, en primer lugar, quisimos relacionar la tasa de parpadeo con la dopamina y, en segundo lugar, tratamos de establecer si la TDPE es un biomarcador fiable para la medición de la dopamina central.

Por un lado, encontramos autores como **Maffei A y colaboradores (22)**, **Prowacki M y colaboradores (20)** y **Serena Colzato L y colaboradores (26)**, que, a través de diferentes metodologías, en sus estudios defienden una relación entre la tasa de parpadeo y la dopamina.

En su estudio **Maffei A y colaboradores (22)**, hablan de la TDPE como un índice conductual altamente correlacionado con la actividad dopaminérgica frontoestriatal. Los resultados de este estudio apuntan al uso de la frecuencia de parpadeo como índice de comportamiento no invasivo modulado por el componente dopaminérgico, es decir, obtienen que la frecuencia de parpadeo aumenta en paralelo al aumento de la actividad dopaminérgica. Aunque no habla de la TDPE como medidor de la dopamina central, sí que podemos justificar a través de su estudio la relación entre la TDPE y la dopamina en cuanto a su influencia sobre el parpadeo espontáneo.

Por su parte, **Prowacki M y colaboradores (20)**, defienden que la tasa de parpadeo está asociada con la actividad dopaminérgica estriatal. Es decir, también encuentran relación entre la dopamina y la tasa de parpadeo, aunque no consideran la tasa de parpadeo un método fiable para medir el nivel central de dopamina de un adulto al remarcar que no es distintivo, es decir, que carece de características o propiedades que lo hagan único o fácilmente distinguible de otros. Sin embargo, estos autores sostienen que la tasa de parpadeo tiene las ventajas de ser un método no invasivo y fácil de cuantificar en comparación con la neuroimagen (p. ej., PET) y los enfoques genéticos (p. ej., polimorfismos del gen dopaminérgico).

Serena Colzato L y colaboradores (26), sostienen que, en adultos sanos, la TDPE, es un marcador del funcionamiento dopaminérgico central que predice de manera confiable la eficiencia en la inhibición de tendencias de acción no deseadas en una tarea de señal de alto. Dicha tarea, es un método que consiste en evaluación conductual directa de la capacidad del usuario para detener una respuesta motora planificada o en curso de manera voluntaria. En conjunto, este autor sugiere que la TDPE proporciona una medida confiable del funcionamiento dopaminérgico en sujetos sanos, por lo que también encuentra relación entre la dopamina y la tasa de parpadeo. Así mismo, este estudio también propone que la TDPE sí es un marcador fiable para la medición de la dopamina central.

Por el contrario, autores como **Sescousse G y colaboradores (23)**, **Van der Post J y colaboradores (24)** y **Dang LC y colaboradores (27)**, exponen que la dopamina y la tasa de parpadeo no están relacionados.

Por su parte, **Sescousse G y colaboradores (23)**, no encuentran correlación positiva entre el nivel de dopamina central y la TDPE en adultos sanos, por lo que sugieren que la TDPE no es un marcador fiable para la medición de este neurotransmisor. Sin embargo, estos autores consideran que hay que tener precaución a la hora de afirmar sus propios resultados debido al pequeño tamaño de muestra incluida, que es solamente de 20 hombres. Además, queremos destacar que se debe tener mucho cuidado a la hora de la elección de la muestra del estudio ya que esto, evidentemente puede conllevar un sesgo importante en los resultados. En este caso, debido a que parte de la muestra del estudio son adultos con adicción al juego, dicha adicción activa las conductas motivadas por la recompensa provocando que se secrete más dopamina. Por ello, aunque exponen que hay relación negativa entre la TDPE y la capacidad de síntesis de dopamina estriatal, tanto en la muestra control sana, como en la muestra patológica, en el caso de que la relación fuera positiva, no podríamos utilizarlo para relacionarlo con la tasa de parpadeo de manera fiable por la razón expuesta.

En su estudio, **Van der Post J y colaboradores (24)**, encuentran que la TDPE no se vio afectada por el uso de la sulpirida, la cual actúa bloqueando los receptores cerebrales antidopaminérgicos, especialmente los receptores D2. Por su parte la lisurida, es un fármaco con efectos contrarios a la sulpirida, ya que se

trata de un dopaminérgico que se une a determinados receptores cerebrales y actúa como sustituto de la dopamina. Al no mostrar el parpadeo espontáneo cambios en el estudio con ninguno de los dos fármacos, se considera que no es adecuado como marcador de la actividad D2 central. Por ello, no podemos relacionar la TDPE con la dopamina a través de este estudio. Sin embargo, hay que tener en cuenta en este estudio que no se está midiendo la dopamina sino un análogo de la misma.

Por otro lado, **Dang LC y colaboradores (27)**, coinciden con los dos autores anteriores en que no hay relación entre la tasa de parpadeo y la dopamina, ya que es lo que sostiene tras registrar el número de parpadeos espontáneos después de la estimulación con bromocriptina en el grupo control y la administración de un placebo en el grupo de comparación. Dado que se supone que la TDPE es particularmente sensible a la función de la dopamina, los hallazgos del estudio sugieren precaución en cuanto a la utilización de la TDPE como marcador de la función central de la dopamina en adultos sanos, ya que no se considera un biomarcador válido. Sin embargo, no se ha determinado si la TDPE puede incluir otros aspectos específicos de la función de la dopamina.

Por último, queríamos mencionar que algunos autores como **Maffei A y colaboradores (22)** y **Serena Colzato L y colaboradores (26)**, comentan en sus estudios que tradicionalmente la TDPE se ha estado utilizando en trastornos donde la dopamina está alterada, como la enfermedad de Parkinson, para medir en estos casos el nivel central de dopamina, donde normalmente se asocia un menor nivel del neurotransmisor con una menor TDPE.

Una vez analizados los estudios, podemos comentar que parece ser que la tasa de parpadeo si está relacionada con la dopamina, pero, debido a la controversia entre los estudios, no se puede afirmar que sus niveles centrales tengan influencia certera en la frecuencia del parpadeo espontáneo en adultos sanos, por lo que, siendo esto secundario a nuestro estudio, tampoco se puede considerar un marcador fiable de la medición de la dopamina central.

7.2. Tasa de parpadeo y su relación con la EOS

La baja tasa de parpadeo se considera un desencadenante de síntomas de la EOS, como pueden ser, pérdida de agudeza visual, escozor y enrojecimiento ocular, lo que exacerba la patología y compromete más la función visual. Actualmente, se ha prestado poca atención al estudio de los patrones de parpadeo, a pesar de que tienen un papel importante en el manejo de la EOS, debido a la dificultad de su análisis por su naturaleza variable (29).

En el estudio de **Ashwini DL y colaboradores (28)**, la TDPE se encuentra reducida debido a la demanda cognitiva de concentración, en este caso sobre la pantalla del ordenador. Estos autores han creado un software llamado “*blink-blink*” con la intención de mejorar los síntomas de la EOS provocados por la evaporación de la lágrima. Es cierto que el programa, al recordar al usuario que debe parpadear, está estimulando otro tipo de parpadeo que no es espontáneo, sino el voluntario. Aun así, en este estudio es posible relacionar la tasa de parpadeo con la EOS, ya que en los resultados se obtiene que un aumento en la frecuencia de parpadeo proporciona una mejora en los síntomas de ojos secos durante el trabajo prolongado.

7.3. Dopamina y su posible relación con la EOS

Respondiendo a la pregunta planteada en nuestra hipótesis sobre la posible relación de la dopamina con la tasa de parpadeo y éstos con la sintomatología de la EOS, gracias a este trabajo y de acuerdo a los resultados obtenidos, hemos podido comprobar que la dopamina tiene influencia sobre la tasa de parpadeo y, por lo tanto, a pesar de la controversia, están relacionados.

También hemos querido incluir el estudio de **Seshagiri Sharma N y colaboradores (25)**, donde encuentran evidencias de que se puede utilizar la presencia de dopamina en las lágrimas para realizar mediciones a nivel central en adultos sanos siendo este un biomarcador fiable. Por su parte, estos autores llegan a la conclusión de que la mayor presencia de dopamina en lágrimas que en plasma sugiere una síntesis localizada en el sistema ocular y que las evaluaciones de dopamina en lágrimas se pueden utilizar para estudiar el papel

de la dopamina en la enfermedad ocular. La justificación para añadir este estudio a pesar de que no habla sobre el parpadeo, es debido a que se relaciona la dopamina con el sistema visual. De acuerdo con esto, intentar reunir una mayor evidencia científica acerca de la posible influencia de la dopamina en la UFL a través de la secreción lagrimal, posiblemente ayudaría a avanzar en el manejo de la EOS.

Por otro lado, como ya hemos explicado anteriormente **Ashwini DL y colaboradores (28)**, presentan evidencia entre la relación de la tasa de parpadeo y la EOS, ya que afirman que si hay una mayor frecuencia de parpadeo los síntomas de la EOS mejoran. Esto tendría su lógica, ya que la superficie ocular estaría expuesta durante un menor tiempo al ambiente, evitando así una mayor sequedad de la misma.

Según el análisis de nuestros resultados y partiendo de nuestra hipótesis, el posible papel de la dopamina sobre la EOS podría razonarse desde su influencia sobre el parpadeo. Es decir, en el caso de que pudiésemos demostrar que un mayor nivel de dopamina aumenta la TDPE con absoluta certeza, esta relación sería positiva para el manejo de la EOS, ya que los síntomas de la enfermedad mejorarían al aumentar el parpadeo. De esta forma, la superficie ocular se encontraría más protegida y más lubricada, evitando una mayor evaporación de la lágrima y, por lo tanto, la dopamina tendría un papel importante en el manejo de la EOS. Desafortunadamente, no podemos afirmar esta posible relación entre la dopamina y la EOS. En primer lugar, por no disponer de suficiente evidencia científica, así como de la controversia que existe al respecto. En segundo lugar, debido a la dificultad de realizar una asociación en individuos adultos sanos entre el nivel de dopamina central y la TDPE, así como a la complejidad del sistema dopaminérgico y al desconocimiento que aún existe sobre su funcionamiento.

7.4. Limitaciones

A continuación, vamos a exponer algunas de las limitaciones de nuestra revisión bibliográfica:

- Existe una gran heterogeneidad con respecto al tipo de pacientes, así como las técnicas de medición, en los estudios encontrados.
- La muestra de estudios encontrados y seleccionados para nuestra revisión bibliográfica fue escasa, así como, los tamaños de muestra de los artículos seleccionados.
- Las intervenciones de los diferentes artículos seleccionados son muy diferentes unas de otras.
- Teniendo en cuenta que la EOS tiene más prevalencia a medida que aumenta la edad, una limitación podría ser que en algunos de los estudios seleccionados la muestra solo incluye adultos jóvenes debido a la dificultad en muchas ocasiones de realizar estudios con personas mayores.
- Es posible que los niveles de dopamina puedan estar condicionados por la edad o patologías neurodegenerativas.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Como perspectivas futuras planteamos lo siguiente:

- Aumento de la investigación con respecto al papel de la dopamina en la tasa de parpadeo y en la EOS debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos en este trabajo.
- Realización de estudios en los que se determinen los niveles de dopamina en lágrima con tecnología Luminex en pacientes con EOS y se les determine la tasa de parpadeo con el objetivo de establecer correlaciones entre la sintomatología de la enfermedad, los niveles de metabolito y la frecuencia de parpadeo.
- Realizar un estudio mediante el cual se les determine a pacientes con EOS un aumento de la tasa de su parpadeo y evaluarles en el tiempo con el objetivo de determinar si mejora o no su sintomatología.

9. CONCLUSIONES

Las conclusiones de este trabajo son:

- Existe una gran controversia entre el uso de la TDPE como marcador del nivel de dopamina.
- La dopamina, aunque aún no de forma clara, está relacionada con el sistema visual y por tanto con las patologías asociadas, a través de su posible papel en el parpadeo, entre otros.
- La dopamina podría estar involucrada en la EOS, ya que un mayor nivel del neurotransmisor se suele asociar con una mayor TDPE, y por consiguiente con una mejoría de la sintomatología de la enfermedad.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Santa-Cruz Pavlovich FJ, Bolaños Chang AJ, González González JE, Guzmán Castellanos JF, Ledesma Mijares RA, Fuentes Plata H et al. Educación en línea y enfermedad del ojo seco durante la pandemia de COVID-19. Rev. mex. oftalmol [Internet]. 2022 [citado 7 ene 2023]; 96(6):231-240. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2604-12272022000600231&lang=es
2. Stern Michael E. Ojo seco: ¿Enfermedad o consecuencia natural de la edad?. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2005 [citado 7 ene 2023]; 80(3): 129-131. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912005000300002
3. Alonso Osorio MJ. Síndrome del ojo seco. El farmacéutico: profesión y cultura. [Internet]. 2019 [citado 8 ene 2023]; 579:12-20. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7104030>
4. Jongkees BJ, Colzato LS. Spontaneous eye blink rate as predictor of dopamine-related cognitive function- A review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews [Internet]. 2016 [citado 15 feb 2023]; 71: 58-82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763416302846>
5. Mendoza Aldaba I.I, Fortoul Teresa I. Síndrome de ojo seco. Una revisión de la literatura. Rev. Fac. Med. (Méx.) [Internet]. 2021 [citado 7 ene 2023]; 64(5):46-54. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422021000500046&lang=es

6. Uchino M, Schaumberg DA. Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. *Curr Ophthalmol Rep* [Internet]. 2013 [citado 18 may 2023];1(2):51-57.

Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23710423/>

7. McDonald M, Patel DA, Keith MS, Snedecor SJ. Economic and Humanistic Burden of Dry Eye Disease in Europe, North America, and Asia: A Systematic Literature Review. *Ocul Surf* [Internet]. 2016 [citado 18 may 2023];14(2):144-67.

Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26733111/>

8. Cantó-Sancho N. Revisión sistemática y metaanálisis sobre la relación entre la productividad laboral y la enfermedad de ojo seco en pacientes con ojo seco no relacionado con Sjögren y con el Síndrome de Sjögren. *Arch Prev Riesgos Labor* [Internet]. 2021 [citado 7 ene 2023] ; 24(2): 185-189. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1578-25492021000200185&lang=es

9. Angulo Sánchez S.V, Ortiz Avila D.A. Biomarcadores para la evaluación y diagnóstico del síndrome de ojo seco: una revisión. *Rev. Univ. Ind. Santander. Salud* [Internet]. 2020 [citado 7 ene 2023];52(2):89-99. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072020000200089&lang=es

10. Craig JP et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface* [Internet]. 2017 [citado 25 ene 2023]; 15(3): 276-283. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542012417301192>

11. Stern Michael E. Ojo seco: ¿enfermedad o consecuencia natural de la edad?. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2005 [citado abr 2023]; 80(3):129-131.

Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912005000300002

12. Alonso Osorio M.J. Síndrome de ojo seco. Revista El farmacéutico: profesión y cultura [Internet]. 2019 [citado 6 ene 2023]; 579:12-20. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7104030>

13. Zhang S, Echegoyen J. Point of care diagnosis of dry eye disease with a sensitive immunoassay for dual biomarker detection. Biochemistry and Biophysics Report [Internet]. 2022 [citado 26 ene 2023]; 32(1): 1-7. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405580822001960>

14. Zhang X, Yin Y, Yue L, Gong L. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Aggravate Depression-Associated Dry Eye Via Activating the NF-κB Pathway. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2019 [citado 26 ene 2023]; 60(1):407-419. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30695093/>

15. Chadva P, Lee T, Sarantopoulos CD, Hackam AS, McClellan AL, Felix ER, Levitt RC, Galor A. Human Tear Serotonin Levels Correlate with Symptoms and Signs of Dry Eye. Ophthalmology [Internet]. 2015 [citado 26 feb 2023]; 122(8):1675-80. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25983214/>

-
16. Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML, Pellegrini M, Taroni L, Giannaccare G, Versura P. Dry Eye Disease and Tear Cytokine Levels-A Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado 25 ene 2023]; 21(9):3111. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246678/>
17. Ávila Rojas H, Pérez Neri I. Dopamina para principiantes. *Arch Neurocienc (Mex)* [Internet]. 2017 [citado 18 may 2023]; 22(1):55-57. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/319836795_Dopamina_para_principiantes
18. Meana J.J. Capítulo 1 - Sistemas dopaminérgico y noradrenérgico. En Zarranz J.J, Meana J, González-Menacho J, editores. *Neurofarmacología Contemporánea*: Elsevier España; 2011. P.1-25.
19. Mc Monnies CW. The clinical and experimental significance of blinking behavior. *Journal of Optometry* [Internet]. 2020 [citado 15 feb 2023]; 13(2):74-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1888429619300895#bib0025>
20. Prowacki M, Lim L.W, Aquili L. Eyeblink rate, a putative dopamine marker, predicts negative reinforcement learning by tDCS of the dlPFC. *Brain Stimul.*[Internet]. 2022 [citado 5 enero 2023];15(3):533-535. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35219924/>
21. Tapia LI, Palomino MA, Lucero Y, Valenzuela R. Pregunta, hipótesis y objetivos de una investigación clínica. *REV. MED. CLIN. CONDES* [Internet]. 2019 [citado 27 feb 2023]; 30(1):29-35. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-pregunta-hipotesis-objetivos-una-investigacion-S0716864019300069>

22. Maffei A, Angrilli A. Spontaneous Eye Blink Rate: an Index of Dopaminergic Component of Sustained Attention and Fatigue. *ijpsycho* [Internet]. 2018 [citado 27 feb 2023]; 123(1):58-63. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133149/>

23. Sescousse G, Ligneul R, van Holst RJ, Janssen LK, de Boer F, Janssen M, Berry AS, Jagust WJ, Cools R. Spontaneous eye blink rate and dopamine synthesis capacity: preliminary evidence for an absence of positive correlation. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2018 [citado 27 feb 2023]; 47(9):1081-1086. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29514419/>

24. Van der Post J, de Waal PP, de Kam ML, Cohen AF, Van Gerven JM. No evidence of the usefulness of eye blinking as a marker for central dopaminergic activity. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2004 [citado 28 feb 2023]; 18(1):109-14. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15107193/>

25. Seshagiri Sharma N, Kumar Acharya S, Padmanabhan Nair A, Matalia J, Shetty R, Ghosh A, Sethu S. Dopamine levels in human tear fluid. *Indio J Ophthalmol* [Internet]. 2019 [citado 28 feb 2023]; 67(1):38-41. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324103/#ref19>

26. Serena Colzato L, Van den Wildenberg WPM, Van Wouwe NC, Pannebakker M, Hommel B. Dopamine and inhibitory action control: evidence from spontaneous eye blink rates. *Exp Brain Res* [Internet]. 2009 [citado 1 marzo 2023]; 196(3):467–474. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700244/>

27. Dang LC, Samanez-Larkin GR, Castellon JJ, Perkins SF, Cowan RL, Newhouse PA, Zald DH. Spontaneous Eye Blink Rate (EBR) Is Uncorrelated with Dopamine D2 Receptor Availability and Unmodulated by Dopamine Agonism in Healthy Adults. *ENeuro* [Internet]. 2017 [citado 7 marzo 2023]; 4(5): 211-17. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28929131/>

28. Ashwini DL, Ve RS, Nosch D, Wilmot N. Efficacy of blink software in improving the blink rate and dry eye symptoms in visual display terminal users - A single-blinded randomized control trial. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021 [citado 8 marzo 2023]; 69(10):2643-2648. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34571605/>

29. Johnston PR, Rodriguez J, Lane KJ, Ousler G, Abelson MB. The interblink interval in normal and dry eye subjects. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2013 [citado 05 may 2023]; 7:253-259. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565584/>