



**Universidad de Valladolid**

# **MANIFESTACIONES OFTÁLMICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL: ESTUDIO DE UNA SERIE DE CASOS**



**Autora: D<sup>a</sup> Julia Sebastián Rodríguez**

**Tutora: Prof. Dra. Margarita Calonge Cano**

**Curso 2023-2024**



# ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT .....	5
LISTA DE ABREVIATURAS .....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
Implicación ocular y justificación del estudio .....	7
HIPOTÉISIS .....	8
OBJETIVOS .....	8
METODOLOGÍA.....	8
RESULTADOS.....	11
1.    Datos demográficos y sociales .....	11
2.    Motivo de consulta .....	11
3.    Historia ocular .....	12
4.    Historia personal extraocular .....	13
5.    Historia familiar.....	16
6.    Evaluación de los síntomas oculares.....	16
7.    Evaluación de los signos oculares.....	17
8.    Diagnóstico final realizado tras la primera consulta en el IOBA .....	18
9.    Tratamiento propuesto al final de la primera consulta.....	18
10.   Diagnóstico extraocular propuesto para el motivo de consulta .....	18
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES .....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21

## RESUMEN

**Objetivo:** caracterizar el fenotipo de los pacientes con patología oftálmica en el contexto de síndrome de sensibilización central (SSC) que acudieron a la Unidad de Inmunología Ocular del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid (UVa).

**Metodología:** análisis de la patología oftálmica de una serie de casos diagnosticados de SSC que, al menos, tenían el diagnóstico de certeza o de probabilidad de sensibilidad química múltiple (SQM) (código ICD 995.3), como patología extraocular asociada a SSC. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de las historias clínicas, tras la aprobación del Comité Ético correspondiente, recogiendo los datos de la primera visita. Se obtuvieron parámetros demográficos, oculares y sistémicos. Se recogió la sintomatología ocular mediante cuestionarios específicos y los siguientes signos clínicos: hiperemia conjuntival (escala Efron), estabilidad de la película lagrimal mediante el tiempo de ruptura lagrimal, la integridad de la superficie ocular mediante tinción con fluoresceína (escala Oxford) y la producción de lágrima mediante el test de Schirmer.

**Resultados:** se incluyeron 29 casos, siendo el 100% mujeres con una edad media de  $46,17 \pm 10,81$  años. De entre los dos principales síntomas de consulta, los más repetidos fueron sequedad y sensación de cuerpo extraño, ambos referidos en el 41,38% de las pacientes. Los desencadenantes más registrados fueron los ambientales (47,46%) y los medicamentosos (20,34%), en especial los colirios. Los antecedentes extraoculares más documentados fueron: migraña y cefaleas, fibromialgia, alteraciones intestinales (en especial el síndrome del intestino irritable), alteraciones tiroideas autoinmunes, asma bronquial y dermatitis atópica; hay que destacar que estas tres últimas no han sido descritas antes en el contexto de un SSC. En más del 70% de las pacientes, la exploración ocular fue normal, a pesar de estar sintomáticas. Al final de la primera consulta, se hizo el diagnóstico de certeza de enfermedad de ojo seco (EOS) de tipo neurogénica en las 29 pacientes. El tratamiento final que más frecuentemente recibieron fue corticoides e inmunomoduladores tópicos (29%) y lágrimas artificiales (23%). En el 73,68% de las mujeres, se sospechó un SSC tras la primera consulta.

**Conclusiones:** fenotípicamente los individuos estudiados se pueden resumir en: mujer, entre la cuarta y la quinta década de la vida, con sequedad ocular y sensación de cuerpo extraño, desencadenado por factores ambientales y medicamentosos, especialmente los colirios; y no encontrándose una alteración significativa en la exploración física específica en muchas de las ocasiones. El diagnóstico final del total de las pacientes fue EOS neurogénica y se sospechó un SSC en la mayoría de ellas.

## **ABSTRACT**

**Objective:** to characterize the phenotype of patients with ophthalmic pathology within the context of central sensitization syndrome (CSS) who attended the Ocular Immunology Unit at the Institute of Applied Ophthalmobiology (IOBA) of the University of Valladolid (UVa).

**Methodology:** an analysis of ophthalmic pathology was conducted on a series of cases diagnosed with CSS, all of whom had at least a confirmed or probable diagnosis of multiple chemical sensitivity syndrome (MCS) (ICD code 995.3), as an extraocular pathology associated with CSS. A retrospective study of medical records was performed, collecting data from the first visit. The study was approved by the pertinent Ethics Committee. Demographic, ocular, and systemic parameters were obtained. Ocular symptoms were collected using specific questionnaires and the following clinical signs were recorded: conjunctival hyperemia (Efron scale), tear film stability by the tear breakup time, ocular surface integrity using fluorescein staining (Oxford scale), and tear production via the Schirmer test.

**Results:** a total of 29 cases were included. All of them were women, with a mean age of  $46.17 \pm 10.81$  years. The most frequently reported symptoms were ocular dryness and foreign body sensation, both reported by 41.38% of the patients. The most recorded triggers were environmental (47.46%) and drug-related (20.34%), particularly eye drops. The most documented extraocular problems were migraine and headaches, fibromyalgia, intestinal disorders (especially irritable bowel syndrome), autoimmune thyroid disorders, bronchial asthma, and atopic dermatitis; it is remarkable that the latter three ones were not previously described in the context of CSS. In more than 70% of the patients, the ocular examination was normal despite being symptomatic. At the end of the first consultation, a definitive diagnosis of neurogenic dry eye disease (DED) was made in all 29 patients. The most frequently prescribed treatments were topical corticosteroids and immunomodulators (29%) and artificial tears (23%). CSS was already suspected in 73.68% of the women after the first consultation.

**Conclusions:** phenotypically, the studied individuals can be summarized as: women in their fourth to fifth decade of life, experiencing dryness and foreign body sensation triggered by environmental and medicinal factors, especially eye drops; with no significant findings on specific physical examination in many cases. The final diagnosis for all patients was neurogenic DED, and CSS was suspected in most of them.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

- AINEs: antiinflamatorios no esteroideos
- AV: agudeza visual
- COVID-19: enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2
- EOS/DED: enfermedad de ojo seco/ dry eye disease
- ETDRS: "early treatment retinopathy study"

- IOBA: Instituto de Oftamobiología Aplicada
- mSIDEQ: “modified single-item dry eye questionnaire”
- NRS: “numerical rating scale”
- OD: ojo derecho
- OI: ojo izquierdo
- OSDI: “ocular surface disease index”
- PIO: presión intraocular
- SIBO: small intestinal bacterial overgrowth
- SQM: sensibilidad química múltiple
- SNC: sistema nervioso central
- SSC/CSS: síndrome de sensibilización central/central sensitization syndrome
- TBUT: tiempo de ruptura lagrimal
- UVa: Universidad de Valladolid

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de sensibilización central (SSC) es un término que engloba una serie de procesos derivados de una amplificación de la actividad del sistema nervioso central (SNC) que resulta en hiperalgesia y alodinia. Es común en personas con enfermedades crónicas y existe la posibilidad de encontrar un evento desencadenante en el 5-10% de los pacientes tales como: estrés emocional, infecciones, traumatismos o productos químicos, entre otros. La prevalencia global de este síndrome se estima en un 5%. (1)

No existen síntomas patognomónicos, pero hay unas características para clasificar estos procesos, teniendo en cuenta que el síntoma más característico es el dolor. Tras haber revisado diferentes criterios para clasificar el SSC (1-7), estos son los puntos más remarcables que ha de cumplir el dolor característico de un SSC: dolor crónico (mayor de tres meses), difuso, no inflamatorio, neuropático, presencia de alodinia e hiperalgesia, con síntomas acompañantes como fatiga, alteraciones del sueño y del estado anímico o alteraciones cognitivas. Es fundamental que se descarte el dolor nociceptivo de forma que, entre otras características los reactantes de fase aguda han de ser normales. (1)

Este síndrome se ha asociado con diferentes enfermedades, muchas de ellas aún sin incluir en dicho síndrome. La asociación más documentada es la fibromialgia. Su fisiopatología no ha sido bien definida, aunque la sintomatología incluye fatiga, parestesias, depresión, cefaleas, ojo seco, disfagia, palpitaciones y dolor crónico, entre otros. Se han descrito alteraciones en las pruebas de imagen cerebrales que sugieren que determinados procesos neurológicos centrales podrían ser los responsables. (8-10) Otro espectro ampliamente asociado son algunas enfermedades reumáticas, en especial la artritis reumatoide seronegativa (con factor reumatoide negativo). (1) También se ha

visto asociación con el lupus eritematoso sistémico y con el síndrome de Sjögren en un 20-40% de los pacientes. En el caso de la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica se ha relacionado en un 10-15% de los casos. Lo complicado de este campo es distinguir si el dolor es provocado por la base reumática de la enfermedad o secundariamente por el SSC. (1)

Otras de las asociaciones importantes, es la migraña. Se ha comprobado que, durante el episodio de cefalea, los pacientes experimentan un aumento mecánico de la sensibilidad en áreas cefálicas y no cefálicas en comparación con personas sanas. (1,11)

Otras enfermedades asociadas han sido, el síndrome del túnel carpiano (12), omalgia crónica, el síndrome de Ehlers-Danlos (1), el síndrome del intestino irritable, el síndrome de vejiga irritable, el síndrome premenstrual o el síndrome de fatiga crónica, esta última caracterizada por alteración de varios órganos y sistemas que deriva en un cansancio tanto físico como mental que no remite con el reposo. (13)

Una asociación importante es la sensibilidad química múltiple (SQM). (13) Esta entidad incluye síntomas donde se ven afectado distintos órganos y sistemas (oculares, neurológicos, gastrointestinales...) provocados por la exposición a bajos niveles de sustancias químicas previamente toleradas por el paciente. Esto provoca una sensibilización central progresiva a nivel cortico-límbico que mantiene la respuesta patológica a pesar de cesar el estímulo, además de una pérdida de la tolerancia a dichas sustancias. Algunos autores sostienen que no se trataría de un síndrome aislado si no de un término colectivo, que, junto con otro tipo de patologías como la fibromialgia o el síndrome de intestino irritable podrían englobarse en un término común, SSC. (14,15).

Los pacientes afectados de SSC son frecuentemente diagnosticados tardíamente (16), siendo importante llegar, no obstante, a un diagnóstico precoz para evitar el deterioro de la calidad de vida. Su tratamiento es también difícil, pues no suelen responder a los analgésicos más clásicos ni a los opioides y por ello se recurre con frecuencia a ciertos antidepresivos y anticonvulsivantes con propiedades antiálgicas para este tipo de dolor. Es importante realizar terapias ocupacionales, estimulación cortical, terapia cognitiva y evitar desencadenantes. (1)

### **Implicación ocular y justificación del estudio**

Cada vez acuden más pacientes a las consultas especializadas de Oftalmología afectados de cuadros dolorosos crónicos y otros múltiples síntomas de superficie ocular. Estos síntomas son usualmente los encontrados en pacientes afectos de enfermedad de ojo seco (EOS); sin embargo, al realizar la exploración oftalmológica, no se encuentra patología que justifique dichos síntomas ni su intensidad, ni su persistencia. Es por esto, que el dolor no puede ser clasificado como nociceptivo. Los pacientes son, con frecuencia, errónea y tardíamente diagnosticados, y, además, no suelen responder a las terapias convencionales, hecho que va deteriorando su calidad de vida.

Muchos de los pacientes empiezan sufriendo estos problemas tras cirugías oculares en las que se ha tenido que lesionar el plexo nervioso corneal como parte del procedimiento quirúrgico, como por ejemplo, en las cirugías refractivas corneales (16); otros pacientes han sufrido cirugías intraoculares con, supuestamente, un daño mínimo en dicho plexo (16); otros han sufrido cuadros similares tras la exposición a tóxicos neurológicos (17); y otro grupo de pacientes desarrollan estos síntomas tras traumas químicos o mínimas queratitis por inflamaciones leves que, al curar, dejan estos cuadros de dolor crónico neuropático. En todos ellos, el nervio lesionado es la rama oftálmica (ocasionalmente puede participar la rama maxilar) del V par craneal o nervio trigémino.

Todos estos pacientes parecen tener como único daño objetivable una alteración en el rico plexo nervioso corneal comentado, por lo que ya se les diagnostica como EOS neurogénica. Y, de hecho, ya en la última definición de EOS se admite la posibilidad de que las alteraciones neurológicas jueguen un papel relevante en alguno de estos cuadros (18).

Pero, además, se están atendiendo cada vez más pacientes que tienen síntomas típicos de EOS y problemas extraoculares; y no solo el más conocido, la fibromialgia, sino otro problema más desconocido para la Oftalmología, como la SQM. En este contexto se suele añadir también una intolerancia general a los medicamentos de uso tópico oftalmológico, incluso a lubricantes oculares.

Ante la escasez de publicaciones científicas que contemplen el problema ocular que refieren estos pacientes con SQM, está justificado empezar a definir estos cuadros, fenotipando a los pacientes adecuadamente primero para, posteriormente, realizar más investigaciones que puedan finalmente ayudar a desvelar la fisiopatología de estos cuadros e, idealmente, alguna solución curativa o, al menos, paliativa.

## **HIPOTÉISIS**

Los pacientes con síndrome de sensibilización central (SSC) que padecen sensibilidad química múltiple (SQM) pueden desarrollar manifestaciones oftálmicas similares a las observadas en la enfermedad de ojo seco (EOS) de origen neurogénico.

## **OBJETIVOS**

Para demostrar la hipótesis de trabajo, se seguirán los siguientes objetivos específicos:

1. Elaboración de una base de datos con la información que se desea recoger de las historias clínicas seleccionadas.
2. Realización de un análisis estadístico descriptivo de los datos recogidos.
3. Realización un fenotipado clínico de estos pacientes.

## **METODOLOGÍA**

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de las historias clínicas de aquellos pacientes evaluados en la Unidad de Inmunología Ocular del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la

Universidad de Valladolid (UVa) diagnosticados de EOS que tuvieran, además, un diagnóstico de certeza o de probabilidad de SQM, como cuadro más representativo de los SSC.

Este estudio ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del IOBA y por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) de las Áreas de Salud de Valladolid en ([Anexo 1](#)).

Como criterios de inclusión se establecieron los siguientes:

1. Diagnóstico de SQM (código ICD 995.3), como el cuadro más frecuentemente presentado dentro de los SSC por los pacientes evaluados en el IOBA. Este diagnóstico era de certeza cuando el paciente ya aportaba un informe por un médico especialista o de probabilidad cuando el diagnóstico se hizo en la Unidad de Inmunología Ocular del IOBA.
2. Presentar algún tipo de manifestación oftálmica.

Como criterios de exclusión se definieron los siguientes:

1. Pacientes que a pesar de tener otras manifestaciones de SSC, no tuvieran evidencia de SQM.
2. Presencia de manifestaciones oftálmicas que tuvieran una clara etiología ya definida y que pudieran explicar en su totalidad los síntomas de los pacientes.

Para la recogida de datos de las historias clínicas se diseñó una base de datos en Excel, creada por la autora de este trabajo. Los datos obtenidos de los pacientes se trataron de forma pseudoanonimizada, con acceso a la lista intermedia de los datos de número de historia clínica únicamente accesible al equipo investigador. En todo momento se respetó la Ley General 3/2018 de Protección de Datos.

Se recogieron los siguientes datos de, exclusivamente, la primera consulta:

1. Datos demográficos y sociales: edad, sexo, referencia para acudir al IOBA y trabajo actual o previo.
2. Motivo de consulta: síntoma principal (se recogieron dos síntomas de cada paciente), diagnóstico previo por el motivo de consulta antes de acudir al IOBA, desencadenantes de los síntomas y tratamiento ocular actual.
3. Historia ocular: ametropías (tanto pre como postquirúrgicas si tuvo lugar alguna cirugía), uso de lentes de contacto, enfermedades oculares previas, cirugías oculares previas (se recogieron el tipo de cirugía y sus complicaciones pre, intra y postoperatorias) y tratamientos previos recibidos sobre el motivo de consulta.
4. Historia personal extraocular: dividida en antecedentes neurológicos, atópicos, cardiovasculares, respiratorios, reumatológicos, dermatológicos, metabólicos, gastrointestinales, genitourinarios, hematológicos, psiquiátricos, SQM, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) y quirúrgicos.
5. Historia familiar: se dividió en antecedentes oculares, atópicos, inmunomediados, de SSC y otros.

6. Evaluación de los síntomas oculares:

- Cuestionarios clínicos (**Anexo 2**)
  - “Ocular Surface Disease Index” (OSDI) define la gravedad de los síntomas considerando como asintomáticos, una puntuación inferior a 13; leve una puntuación total entre 13 y 22; moderada entre 23 y 32; y grave entre 33 y 100. (18)
  - “Numerical Rating Scale” (NRS): esta escala se utilizó para evaluar la intensidad del síntoma principal y, por otro lado, la intensidad del dolor considerando sin síntomas o dolor entre 0 y 1; leve entre 2 y 4; moderado entre 5 y 7; y grave entre 8 y 10. (19)
  - “Modiffied Single Item Dry Eye Questionaire” (mSIDEQ) evaluó la frecuencia de 7 síntomas: sequedad, sensación de cuerpo extraño, picor, quemazón, dolor, visión borrosa y fotofobia, en una escala de 0-4, para cada síntoma, siendo la puntuación máxima de 28.
- Además, se recogieron algunos datos más sobre la sintomatología como: variación circadiana del síntoma, si interfería con el sueño nocturno, variación estacional y ojo más afectado.

7. Evaluación de los signos oculares:

- Agudeza visual (AV) de ambos ojos por separado, con su corrección habitual y utilizando la escala visual “Early Treatment Retinopathy Study” (ETDRS)
- Presión intraocular (PIO) con un tonómetro de no contacto, considerándose normal un rango de  $15 \pm 5$  mmHg.
- Fondo de ojo tras midriasis farmacológica (normal o patológico)
- Pruebas clínicas específicas de EOS (siempre realizadas en ambos ojos y el siguiente orden):
  - Hiperemia conjuntival valorada con la escala Efron (rango 0-4). (19)
  - Integridad de la película lacrimal valorada mediante el tiempo de ruptura lagrimal (TBUT), siendo normal  $\geq 7$  segundos.
  - Integridad de la superficie ocular con tinción de fluoresceína para estudiar la córnea y la conjuntiva; se evaluó utilizando la escala de Oxford (rango, 0-5). (19)
  - Producción de lágrima mediante el test de Schirmer con anestesia tópica, considerándose normal  $\geq 5$  mm en 5 minutos.

8. Diagnóstico final realizado tras la primera consulta en el IOBA.

9. Tratamiento propuesto al final de la primera consulta en el IOBA.

10. Diagnóstico extraocular (o sospecha) propuesto para el motivo de consulta

Se utilizó la base de datos en Excel para crear figuras, tablas y calcular proporciones en referencia a las diferentes variables ya comentadas. Se realizó, a continuación, un análisis estadístico descriptivo de la muestra.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 29 pacientes con diagnóstico de certeza o probable de SQM y que acudieron al IOBA por problemas oculares.

### 1. Datos demográficos y sociales

La edad media de las pacientes fue de  $46,17 \pm 10,81$  años (rango 27-72). El 100% de las pacientes fueron mujeres.

En cuanto a la manera en la que acudieron al IOBA, 16 (55,17%) pacientes vinieron referidas por un profesional sanitario.

En relación con los trabajos que desempeñaban, 8 (27,59%) de ellos tenían relación con productos químicos, 9 (31,03%) no estaban relacionados con dichos productos y del resto, 12 (41,38%), se desconocía su empleo.

### 2. Motivo de consulta

El porcentaje de pacientes que eligieron dos de entre los síntomas enumerados en la gráfica como síntomas principales de motivo de consulta queda recogido en la **Figura 1**. Los síntomas más registrados fueron sequedad en 12 (41,38%) mujeres y sensación de cuerpo extraño en 12 (41,38%).

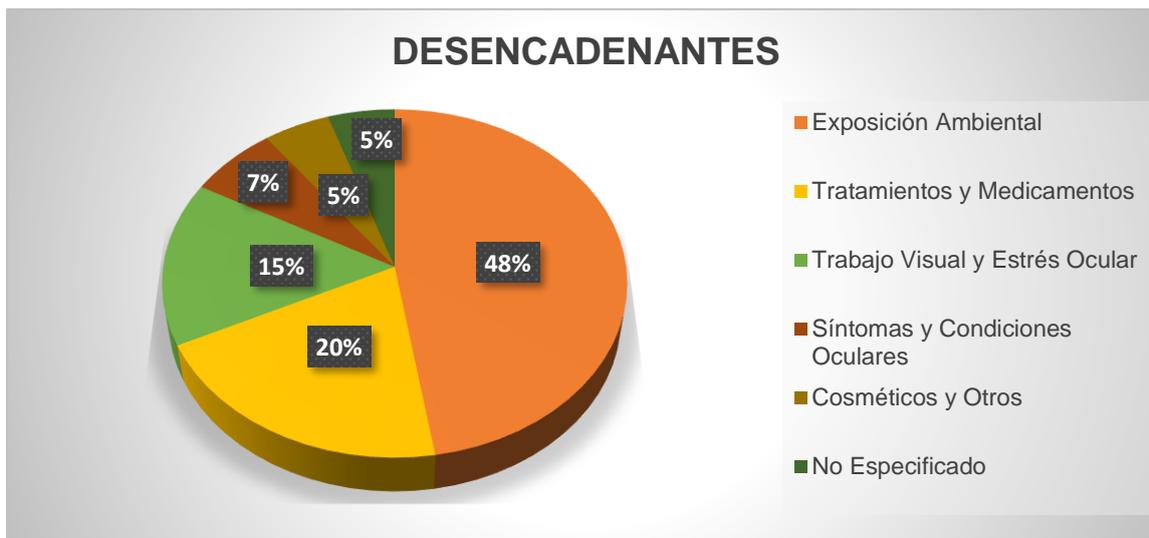


**Figura 1.** Porcentaje de pacientes que eligieron dos de entre los siguientes síntomas, como síntomas principales de motivo de consulta: sequedad, SCE, escozor, fotofobia, dolor, prurito, mala calidad visual, lágrima densa o tirantez como sus dos síntomas principales. SCE: sensación de cuerpo extraño.

En cuanto a los diagnósticos previos por su síntoma de motivo de consulta, de las 29 pacientes, 12 (41,38%) acudieron sin diagnóstico de referencia. De entre las pacientes que venían referidas con un diagnóstico, 14 (48,28%) habían sido diagnosticadas de EOS (6 por blefaritis, 1 por Síndrome de

Sjögren y 1 de conjuntivitis inespecífica), 3 (10,34%) fueron diagnosticadas de queratoconjuntivitis atópica, 1 (3,44 %) orzuelos, 2 (6,90 %) de afectación ocular por posible síndrome de Behçet y 1 (3,44 %) de queratitis inespecífica.

En referencia a los factores desencadenantes (**Figura 2**), 24 (82,76%) pacientes contaron uno claro. Entre los más comunes se obtuvieron 28 (47,46%) ambientales, incluyendo aire acondicionado, perfumes, pinturas, disolventes y otros muchos químicos; además, 12 (20,34%) casos refirieron diversos tratamientos y medicamentos (colirios en la mayoría de los casos les desencadenaban sus síntomas).



**Figura 2.** Porcentajes de desencadenantes de los síntomas. Dentro de síntomas y condiciones oculares se incluye luz, ruido o cirugías oculares, principalmente la cirugía refractiva corneal.

En 25 (86,21%) pacientes se documentó un tratamiento ocular previo. De ellos, 18 (56,25%) fueron lágrimas artificiales, 3 (9,38%) recibieron derivados hemáticos de uso tópico ocular (suero autólogo en 2 casos, plasma rico en factores de crecimiento en 1 caso), 4 (12,50%) colirios antialérgicos, 1 (3,13%) antiinflamatorio, 3 (9,38%) antibióticos tópicos y 3 (9,38%) con tratamiento tópico para el glaucoma sin especificar.

### 3. Historia ocular

Comenzando con las ametropías, 22 (75,86%) pacientes llevaban algún tipo de refracción. De ellas, 14 (48,28%) pacientes tenían miopía en ambos ojos, 4 (13,79%) hipermetropía en ambos ojos, 2 (6,90%) astigmatismo miópico, una (3,45%) hipermetropía en ojo izquierdo y una (3,45%) paciente presentó astigmatismo hipermetrópico en ambos ojos. Cuatro pacientes fueron sometidas previamente a cirugía refractiva y 3 (75%) de ellas quedaron con ametropías residuales.

Con respecto al uso de lentes de contacto, 2 (6,90%) pacientes las usaban en la actualidad y toleraban correctamente y 6 (22,22%) del total tuvieron que abandonarlas por intolerancia.

Como antecedentes oculares previos, excluyendo las ametropías ya referidas, 14 (48,28%) mujeres tuvieron algún antecedente de interés. Entre ellas, 2 (6,9 %) catarata, 2 (6,9%) conjuntivitis

alérgica, 2 (6,9%) glaucoma de ángulo estrecho, 1 (3,45 %) miopía patológica, 1 (3,45%) de ambliopía, 1 (3,45%) de catarata congénita, 1 (3,45%) desprendimiento de retina, 1 (3,45%) orzuelos, 1 (3,45 %) problema de acomodación y 1 (3,45%) hipertensión ocular.

En referencia a cirugías oculares previas, 8 (27,59%) refirieron algún tipo. Cuatro (13,79%) de cirugía refractiva corneal, 1 (3,45%) fue de estrabismo, 1 (3,45%) iridotomía de ambos ojos, 1 (3,45%) de catarata de ojo derecho y 1 (3,45%) de dacriocistorinostomía. De las pacientes con antecedentes quirúrgicos, ninguna tuvo complicaciones pre ni intraoperatorias, pero 4 (13,79%) de ellas tuvieron complicaciones postquirúrgicas como queratitis, ametropías residuales, desprendimiento de retina o sequedad ocular.

Finalmente, 16 (55,17%) de las 29 mujeres refirieron que habían sido previamente tratadas por el síntoma de consulta. Entre las recomendaciones para aliviar la sintomatología en 11 (78,57%) de los casos fueron lágrimas artificiales, 2 (14,29%) fueron antialérgicos tópicos; 2 (14,29%) antibióticos tópicos; y 1 (7,14%) antiinflamatorio no esteroideo oral.

#### 4. Historia personal extraocular

##### 4.1 Historia de SQM

Ya que la SQM fue requerida para que el paciente pudiera entrar en el estudio, este antecedente estuvo presente en el 100% de las mujeres, siendo de probabilidad en 16 (55,17%) y de certeza en 13 (44,83%). El promedio de años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de  $4,51 \pm 4,53$  años (rango 1-14 años); y el promedio de años de progresión fue  $4,45 \pm 4,23$  años (rango 1-20 años).

Los síntomas de inicio que más se registraron fueron intolerancia a olores (27,59%), intolerancia a químicos (24,14%) e intolerancia a colirios (24,14%) (**Tabla 1**). En el momento de la consulta 8 (27,59%) pacientes se encontraban estables y otras 8 (27,59%) habían emporado los síntomas.

**Tabla 1.** Número (porcentaje) de pacientes afectados por cada uno de los síntomas/síndromes extraoculares de comienzo del total de las 29 mujeres incluidas en el estudio.

SÍNTOMAS INICIO	N.º (%)	ESTADO ACTUAL	
Intolerancia olores	9 (27,59)	Empeoramiento	8 (27,59)
"Síndrome del edificio enfermo"	1 (24,14)	Estable	8 (27,59)
Intolerancia colirios	7 (24,14)	Mejoría parcial	7 (24,14)
Intolerancia químicos	7 (24,14)	Mejoría	4 (13,79)
Intolerancia fármacos	2 (6,90)	En estudio	2 (6,90)
No especificado	3 (10,34)		

\*Este síndrome hace referencia a la aparición de sintomatología exclusivamente cuando se entra en un determinado edificio por posible intolerancia a los materiales utilizados en su construcción.

En referencia a las restricciones adoptadas por las pacientes por la SQM para intentar evitar factores desencadenantes y aliviar sus síntomas (*Figura 3*) predominaron los químicos (46%) y los colirios de aplicación tópica ocular (32%).



*Figura 3.* Porcentajes de restricciones en las pacientes a estudio. En el grupo “ambiente” se incluyeron luz o humo del tabaco entre otros. Con respecto a higiene personal hace referencia a champú o geles. Se diferencia la vía de administración de los medicamentos por vía tópica ocular (colirios) y por otro tipo de vías (medicamentos).

#### 4.2 Resto de antecedentes extraoculares

En la *Tabla 2*, se recogen los problemas extraoculares que prestaron las 29 pacientes incluidas, ordenados por aparatos y sistemas y por su orden de frecuencia.

Cabe destacar que 21 (72,41%) pacientes refirieron antecedentes neurológicos, destacando la migraña y otras cefaleas. Otro dato destacable es la presencia de 22 (75,86%) pacientes con antecedentes dermatológicos, de los cuales sobresalió la dermatitis atópica. Dieciocho pacientes refirieron algún antecedente reumatológico, destacando la fibromialgia sobre el resto. Trece (44,83%) pacientes tuvieron antecedentes metabólicos, sobresaliendo las alteraciones tiroideas. En 11 (37,93%) pacientes se registraron antecedentes psiquiátricos y del total de antecedentes 4 (36,36%) fueron derivados del SSC. En referencia a los antecedentes digestivos se objetivó que 11 (37,93%) de los antecedentes referidos fueron alguna alteración intestinal como “small intestine bacterial overgrowth” (SIBO), duodenitis, hernia de hiato y síndrome de intestino irritable, siendo este último el diagnóstico que más se repitió dentro de este bloque. Dentro de las alteraciones gástricas, se registraron 7 (24,14%), entre ellas Helicobacter Pylori, gastritis, esofagitis o úlcera pilórica. Once (37,93%) patologías se incluyeron en el grupo de otro tipo de alteraciones digestivas, como el síndrome de Gilbert, náuseas, estreñimiento, malas digestiones o insuficiencia pancreática exocrina entre otras. En cuanto a los antecedentes de alergias cabe destacar el grupo de alergias a fármacos, representando un 32% de las alergias totales y destacando los colirios y los contrastes; y las alergias ambientales, suponiendo un 31% del total de alergias donde destacaron polen, olivo, ácaros y gramíneas. En cuanto a productos químicos

se hizo referencia a pinturas, barnices o productos de limpieza entre otros. Entre las “alimentarias” se registraron mariscos, frutos secos o lactosa. Finalmente, en el grupo de metales se incluyeron cobalto, mercurio y, en un número reiterado de veces, níquel.

**Tabla 2.** Número (porcentajes) de pacientes con diferentes patologías extraoculares ordenados por diferentes bloques médicos. Dentro de cada bloque se especifica el número y porcentaje de patologías concretas dentro del total de enfermedades incluidas dentro de cada bloque.

<b>NEUROLÓGICOS</b>	<b>21 (72,41)</b>	<b>ALÉRGICOS</b>	<b>22 (75,86)</b>	<b>HEMATOLÓGICOS</b>	<b>2 (6,90)</b>
Cefalea/Migraña	19 (63,63)	Fármacos	25 (32)	Talasemia menor	1 (50)
Hiperalgesia/parestesias	4 (13,33)	Ambientales	24 (31)	Linfoma no Hodking	1 (50)
Afasia nominal	1 (3,33)	Productos químicos	10 (13)	<b>DERMATOLÓGICOS</b>	<b>20 (68,97)</b>
Ataxia	1 (3,33)	Alimentarios	9 (12)	Dermatitis atópica	10 (30,30)
Debilidad muscular	1 (3,33)	Metales	9 (12)	Sequedad de mucosas	9 (30)
Desmielinización	1 (3,33)	<b>PSIQUIÁTRICOS</b>	<b>11 (37,93)</b>	Rosácea	4 (13,33)
Hiperacusia	1 (3,33)	Ansiedad/depresión	12 (63,16)	Urticaria/Dermografismo	3 (10)
Neuralgia del trigémino	1 (3,33)	Pérdida de memoria	2 (10,53)	Fotosensibilidad	2 (6,66)
Poliradiculoneuritis	1 (3,33)	Trastorno adaptativo	2 (10,53)	Alopecia	2 (6,66)
<b>CARDIOVASCULARES</b>	<b>10 (34,48)</b>	Trastorno somatomorfo	1 (5,26)	Dermatitis de contacto	1 (3,33)
Arritmias	4 (33,33)	Inatención	1 (5,26)	Dermatitis seborreica	1 (3,33)
Disautonomía	2 (16,66)	Insomnio	1 (5,26)	<b>DIGESTIVOS</b>	<b>22 (75,86)</b>
HTA	2 (16,66)	Derivadas de SSC	4 (21,05)	Intestinales	11 (37,39)
Síndrome Raynaud	2 (16,66)	<b>METABÓLICOS</b>	<b>13 (44,83)</b>	Gástricos	7 (24,14)
Insuficiencia vascular periférica	2 (16,66)	Patología tiroidea	9 (69,23)	Otros	11 (37,93)
<b>REUMATOLÓGICOS</b>	<b>18 (62,07)</b>	Hashimoto	4 (44,44)	<b>COVID-19</b>	<b>7 (24,14)</b>
Fibromialgia	10 (31,25)	Graves-Basedow	2 (22,22)	Afectación sistémica	5 (71,43)
Artralgias/mialgias/lumbalgia	10 (31,25)	Otros	3 (33,33)	Afectación ocular	5 (71,43)
Fatiga crónica	6 (18,75)	Hipercolesterolemia	3 (23,08)	COVID persistente	4 (57,14)
Síndrome de Sjögren	2 (6,25)	Metales pesados en cabello	1 (7,69)	Vacunados	6 (20,69)
Artritis Reumatoide	1 (3,13)	<b>GENITOURINARIOS</b>	<b>11 (37,93)</b>	Afectación de vacuna	2 (33,33)
Espondilitis anquilosante	1 (3,13)	Cistitis de repetición	4 (36,36)	<b>QUIRÚRGICOS</b>	<b>19 (65,52)</b>
Síndrome antifosfolípido	1 (3,13)	Endometriosis	2 (18,18)	Ginecológicos	14 (36,84)
Urticaria vasculitis	1 (3,13)	Candidiasis genital	1 (9,09)	Otorrinolaringológicos	6 (15,79)
<b>NEUMOLÓGICOS</b>	<b>11 (37,93)</b>	Nefrolitiasis	1 (9,09)	Traumatológicos	6 (15,79)
Asma bronquial alérgico	10 (90,90)	Pólipos cervicales	1 (9,09)	Maxilofacial	4 (10,53)
Disminución capacidad pulmonar	1 (9,09)	Menopausia precoz	1 (9,09)	Otras cirugías	4 (10,53)
		Síndrome de ovario poliquístico	1 (9,09)		

Finalmente, con respecto al tratamiento que las pacientes refirieron tomar en el momento de la primera consulta. Diecisiete (31%) de los tratamientos eran algún tipo de suplementación, la más frecuente la vitamina D; 13 (24%) fueron psicofármacos predominando el grupo de los antidepresivos; 7 (13%) analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) sobre todo; 5 (9%) inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y antiácidos antiH<sub>2</sub>; 3 (6%) levotiroxina; 3 (5%)

fármacos cardiovasculares donde destacaron sobre todo los betabloqueantes; 3 (5%) antihistamínicos; 3 (5%) corticoides; y 1 (2%) anticonceptivos.

## 5. Historia familiar

Catorce (48,28%) pacientes refirieron antecedentes familiares oftalmológicos. Cabe destacar 6 (20,69 %) con glaucoma, 3 (10,34%) con PIO alta, 3 (10,34%) con miopía, 2 (6,90%) con retinopatía inespecífica, 1 (3,45%) degeneración macular asociada a la edad, 1 (3,45%) queratoconjuntivitis atópica y 1 (3,45%) tenía un familiar con conjuntivitis inespecífica.

En cuanto a los antecedentes familiares atópicos, estaban presentes en 9 (31,03%) mujeres: 5 (55,55 %) tenían múltiples miembros de la familia con dermatitis atópica, 2 (22,22%) presentaban familiares con alergia a aeroalérgenos, 1 (11,11%) refirió un familiar con hipersensibilidad al color azul de los cosméticos y 1 (11,11 %) con alergia a productos de peluquería con afectación ocular.

Además, 4 (6,90%) pacientes resultaron tener antecedentes familiares de SSC, incluyendo en este grupo antecedentes de SQM, migraña y fibromialgia.

En referencia a antecedentes de enfermedades inmunomediadas solo 1 (3,45%) paciente refirió un familiar con colitis ulcerosa.

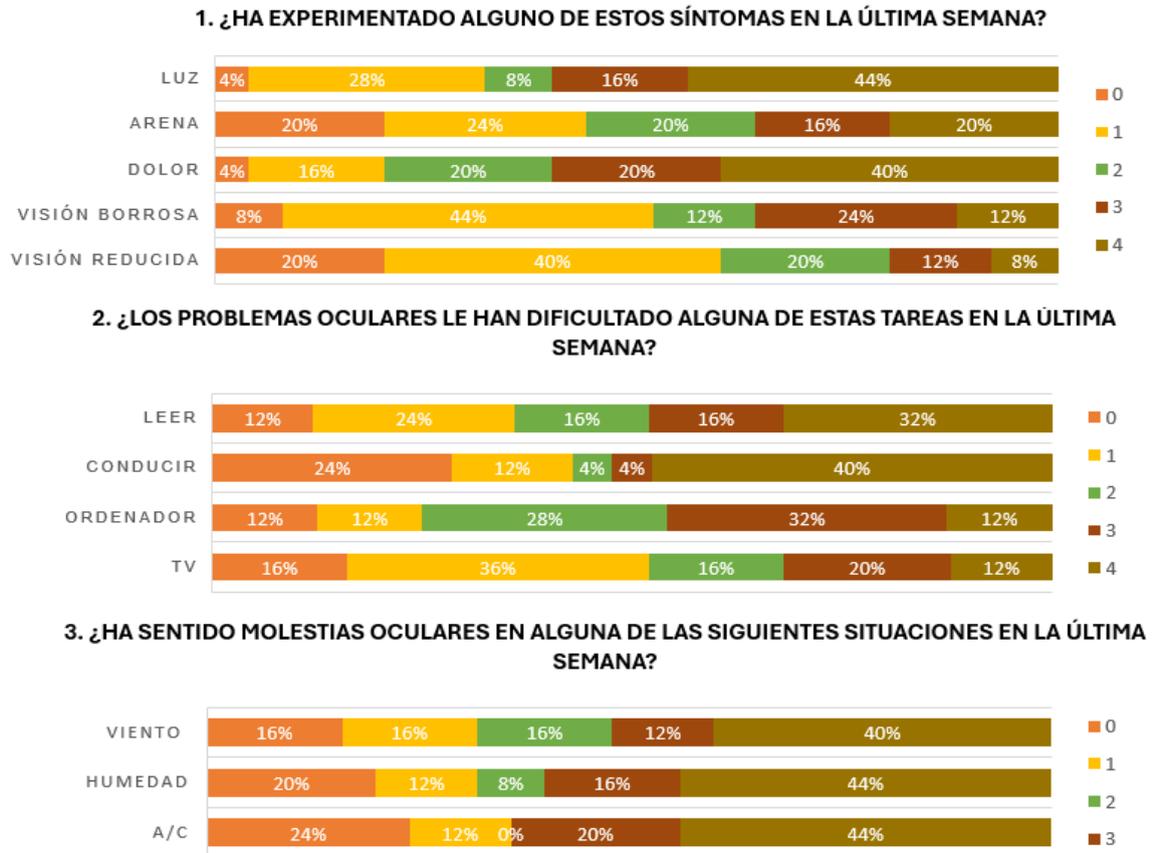
En el grupo de otros antecedentes se encontraron un total de 20 (68,97%) pacientes que refirieron alguno de estos. Entre ellos 6 (15,38%) con diabetes mellitus, 5 (12,82%) pacientes con historia familiar de cáncer de mama, 4 (10,26%) con alteraciones cardiacas, 2 (5,13%) con cáncer hematológico, 2 (5,13%) con cáncer de colon, 1 (2,56%) trombosis, 1 (2,56%) cáncer de pulmón, 1 (2,56%) con artralgias, 1 (2,56%) hernia de hiato, 1 (2,56%) carcinoma gástrico, 1 (2,56%) artrosis, 4 (20%) con hipertensión arterial, 1 (2,56%) enfermedad bronquial, 1 (2,56%) Alzheimer, 1 (2,56%) cáncer cerebral, y 1 (2,56%) esclerosis lateral amiotrófica.

## 6. Evaluación de los síntomas oculares

En cuanto a los cuestionarios clínicos ([Anexo 2](#)), fueron completados por un total de 25 (86%) pacientes.

En primer lugar, los resultados del cuestionario OSDI se han resumido en la [Figura 4](#). Se obtuvo un valor medio de  $26,26 \pm 11,14$  (rango 2-46) en total, lo que significa una sintomatología moderada. Siete (28%) pacientes tuvieron sintomatología leve (puntuación total entre 13 y 22); 12 (48%) tuvieron sintomatología moderada (puntuación total entre 23 y 32); y 6 (24%) sintomatología grave (puntuación total entre 33 y 100). Los campos donde las pacientes refirieron molestias en todo momento (puntuación de 4) fueron en ojos sensibles a la luz (44%), en ojos sensibles a la baja humedad (44%) y por el aire acondicionado (44%).

En cuanto a la escala NRS se recogieron datos de 25 (86%) pacientes obteniendo una media de  $7,76 \pm 1,74$  (rango 2-10), lo que concluye que la intensidad del síntoma principal referido por las pacientes se situaba entre moderada y grave.



**Figura 4.** Porcentajes de pacientes que refirieron cada frecuencia de síntomas en cada ítem de cuestionario OSDI (Ocular Surface Disease Index). La primera pregunta hace referencia a sintomatología que afecta a la superficie ocular, la segunda corresponde a actividades visuales y la tercera investiga la influencia de ciertas condiciones ambientales en la realización de tareas comunes. A/C: aire acondicionado.

En referencia al mSIDEQ se obtuvo un promedio de  $19,32 \pm 6,18$  (rango 6-28).

Con respecto al momento de empeoramiento del síntoma, entre las 20 (74,07%) pacientes en que sí se recogió este dato, 10 (34,48%) de ellas refirieron que empeoraba por la noche, 5 (17,24%) por la mañana, 5 (17,24%) que era constante y 2 (6,90%) que era variable. Dos (6,90%) de las 29 pacientes reflejaron que el síntoma las despertaba por la noche.

De la variable variación estacional, recogida en 11 (40,74%) mujeres, 7 (63,63%) de ellas comentaron que empeoraba en primavera-verano.

En referencia al ojo más afectado, en 15 (51,72%) de las pacientes fueron ambos ojos, en 7 (24,14%) el ojo izquierdo (OI) y en otras 7 (24,14%) el ojo derecho (OD).

## 7. Evaluación de los signos oculares

La agudeza visual en 8 (27,59%) pacientes fue menor de 1,0 en el OD y en 5 (17,24%) en el OI, ambos con su corrección habitual.

En el estudio de la hiperemia conjuntival en ambos ojos, valorada con la escala de Efron, 10 (34,48%) personas tuvieron una hiperemia leve (+1) en ambos ojos; 15 (51,72%) pacientes tuvieron

hiperemia moderada (+2); y 3 (10,34%) mostraron una hiperemia importante (+3). La media de ambos ojos fue de  $+1.75 \pm 0,65$  (rango +1- +3).

Con respecto al TBUT, estuvo disminuido ( $< 7$  seg) en ambos ojos en 20 (68,97%) pacientes. El valor medio en el OD fue  $5,41 \pm 2,71$  (rango 1-12); y en el OI fue  $5,17 \pm 2,74$  (rango 1-11).

Acercas de la tinción corneal con fluoresceína evaluando los resultados con la escala de Oxford (0-5), en el OD, 20 (71,43%) mujeres obtuvieron una puntuación de 0, 4 (14,29%) una puntuación de 1, 2 (7,14%) una puntuación de 2 y 2 (7,14%) una de 3. En el OI, 22 (78,57%) personas tuvieron una puntuación de 0, 2 (7,14%) un valor de 1, 2 (7,14%) uno de 2 y 2 (7,14%) uno de 3. El valor medio en el OD fue  $0,48 \pm 0,91$  (rango 0-3); y en el OI  $0,41 \pm 0,91$  (rango 0-3).

Haciendo referencia al test de Schirmer con anestesia tópica, en 6 (20,69%) de ellas fue patológico en el OD. En el OI, 4 (13,79%) pacientes obtuvieron un valor inferior a 5 y estuvo disminuido en ambos ojos en 2 pacientes (7,4%). El valor medio en el OD fue  $11,46 \pm 8,86$  (rango 0-30); y en el OI fue  $13,04 \pm 9,56$  (rango 2-30).

Acercas de la evaluación de la PIO se obtuvo un valor medio de  $14,55 \pm 2,77$  mmHg (rango 10-20) en el OD y  $14,72 \pm 2,68$  mmHg (rango 7-19) en OI, no registrándose valores patológicos en ningún caso.

De las 29 pacientes, a un total de 21 (72,41%) se les realizó un fondo de ojo. De ellos, fueron normales tanto en el OD como en el OI en 20 (95,24%) de las mujeres.

## **8. Diagnóstico final realizado tras la primera consulta en el IOBA**

Al total de las 29 pacientes se las diagnosticó finalmente de EOS neurogénica por el componente de sequedad, siendo en la mayoría el síntoma principal, y por el bajo daño estructural encontrado en la exploración. (16)

## **9. Tratamiento propuesto al final de la primera consulta**

En referencia al tratamiento propuesto al final de la consulta, 2 (6,9%) pacientes siguieron con los lubricantes oculares que estaban ya usando y a 27 (93,10%) de ellas, se les hizo algún cambio o adición. Los fármacos más prescritos inicialmente fueron fluorometolona tópica en 15 (28,85%) de las pacientes; en 12 (23%) mujeres sólo prescribieron lágrimas artificiales y otros lubricantes como geles y pomadas. A 2 (4%) pacientes se las pautó derivados hemáticos tópicos.

## **10. Diagnóstico extraocular propuesto para el motivo de consulta**

De las 29 pacientes, 10 (34,48%) ya venían referidas con un diagnóstico de SSC, incluyendo SQM. De las 19 (65,52%) pacientes restantes que no tenían diagnóstico de SSC, 17 (89,47%) de ellas, traían un diagnóstico de seguridad de SQM, pero no se mencionaba SSC en sus informes de referencia y, en las otras 2 (10,53%), el diagnóstico de SQM se hizo en esta primera consulta oftalmológica.

## DISCUSIÓN

A pesar de las limitaciones de este estudio por el reducido tamaño muestral, es el primero que recoge pacientes que acuden por motivos de consulta oftalmológicos en el contexto de patología sistémica poco habitual y diagnosticada con dificultad hoy en día, como es el SSC.

En el estudio se observó que los 29 pacientes incluidos eran todo mujeres, y, la mayoría, entre la cuarta y la quinta década de la vida. Este dato se corresponde con otros estudios donde se describe esta predominancia en la SQM (15) y no es de extrañar este hallazgo ya que las patologías asociadas a esta entidad como la fibromialgia, predominan más en mujeres también (9).

Como dato de interés, en nuestra muestra se observó que la mitad de las pacientes no se habían sometido a cirugía ocular o habían estado expuestas a tóxicos y, aun así, padecían de sintomatología. Esto puede significar que otros mecanismos patológicos deben de estar implicados, además del daño de la cirugía o de la exposición a tóxicos, ya descrito en otros artículos previamente por este grupo de investigación. (16,17,20)

Por otro lado, en el caso de los antecedentes personales, como se ha visto en otros estudios, las patologías predominantes fueron la migraña y otras cefaleas, la fibromialgia y el intestino irritable. (11,13,15) En esta serie de pacientes se ha visto un predominio de alteraciones tiroideas autoinmunes, dermatitis atópica y asma bronquial, estas dos últimas posiblemente relacionadas; estos hallazgos no se han descritos previamente en el contexto de SSC. Por otro lado, en la muestra de este estudio no se ha encontrado ningún antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal que pudiese explicar la sintomatología; en contraste con cierta bibliografía donde se ha visto relación entre complicaciones oculares en el contexto de un brote de una enfermedad inflamatoria intestinal, la mayoría de ellas relacionadas con el aumento de actividad inflamatoria en el organismo (21).

Un hallazgo interesante que comentar es el “síndrome del edificio enfermo” encontrado en una paciente como desencadenante de lo que luego se diagnosticó como SQM. Se han descrito síntomas irritativos oculares, así como dermatológicos y respiratorios, provocados únicamente cuando los pacientes se encuentran en edificios modernos (22). Es por esto por lo que podría ser otra entidad que podría integrarse en el contexto de un SSC.

Todas las pacientes fueron finalmente diagnosticadas de EOS neurogénica. Esta entidad fue descrita previamente en dos estudios similares de nuestro grupo de investigación (16,17); las pacientes estudiadas en el presente trabajo cumplen características similares: sequedad como síntoma fundamental y bajo o nulo daño estructural encontrado en la exploración de la superficie ocular (en más del 70% de las pacientes la exploración de hiperemia conjuntival, la tinción corneal con fluoresceína y el test de Schirmer resultaron no patológicos en ambos ojos).

Es interesante destacar también el hecho de que la mayoría de los pacientes tienen mala tolerabilidad a los tratamientos tópicos oculares, lo cual es comprensible dentro de la SMQ asociada y que dificulta su tratamiento. (1,16)

## CONCLUSIONES

1. Los pacientes estudiados en este trabajo, con afectación ocular en el contexto de SQM, han presentado el siguiente fenotipo: mujer, entre la cuarta y la quinta década de la vida, con sequedad y sensación de cuerpo extraño y desencadenado por factores ambientales y medicamentosos, especialmente los colirios.
2. Al no encontrarse una alteración significativa en los datos objetivos de la exploración de la superficie ocular, esta EOS se ha definido como EOS neurogénica y fue el diagnóstico oftálmico final en el 100% de las pacientes.
3. La mayoría de las pacientes, un 66%, no tenían diagnóstico de SSC en su primera consulta. Sin embargo, la mayoría ya traían un diagnóstico de seguridad de SQM (58,62%) y en el resto, este diagnóstico de SQM fue hecho por Oftalmología (SQM probable).
4. Esta es la primera serie de pacientes en la que se estudian los problemas oculares en el contexto de un síndrome, SQM, incluido en un SSC.
5. Al ser un reducido tamaño muestral, se deben realizar más estudios a cerca de este tema y de las distintas patologías implicadas para poder definir mejor los criterios de este síndrome, así como para poder tratar eficazmente la sintomatología por la que el paciente pierde calidad de vida

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldenberg DL. Overview of chronic widespread (centralized) pain in the rheumatic diseases [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chronic-widespread-centralized-pain-in-the-rheumatic-diseases>. (Accessed on March 23, 2023.)
2. Dydyk AM, Givler A. Central pain syndrome. [Updated 2023 Feb 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553027/>
3. Crane AM, Feuer W, Felix ER, Levitt RC, McClellan AL, Sarantopoulos KD, Galor A. Evidence of central sensitisation in those with dry eye symptoms and neuropathic-like ocular pain complaints: incomplete response to topical anaesthesia and generalised heightened sensitivity to evoked pain. *Br J Ophthalmol*. 2017 Sep;101(9):1238-1243. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309658. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28100479.
4. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20961685; PMCID: PMC3268359.
5. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Saraçoğlu İ, Malfliet A, Coppieters I, De Baets L, Leysen L, Roose E, Clark J, Voogt L, Huysmans E. Nociceptive pain criteria or recognition of central sensitization? pain phenotyping in the past, present and future. *J Clin Med*. 2021 Jul 21;10(15):3203. doi: 10.3390/jcm10153203. PMID: 34361986; PMCID: PMC8347369.
6. Bittencourt JV, de Melo Magalhães Amaral AC, Rodrigues PV, Corrêa LA, Silva BM, Reis FJJ, Nogueira LAC. Diagnostic accuracy of the clinical indicators to identify central sensitization pain in patients with musculoskeletal pain. *Arch Physiother*. 2021 Jan 11;11(1):2. doi: 10.1186/s40945-020-00095-7. PMID: 33431039; PMCID: PMC7798197.
7. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Jun;21(3):535-47. doi: 10.1016/j.berh.2007.02.011. PMID: 17602998.
8. Goldenberg DL. Patient education: Fibromyalgia (Beyond the Basics) [Internet]. 2023. Available from: [www.uptodate.com](https://www.uptodate.com) (Accessed on March 23, 2023.)
9. de Tommaso M, Vecchio E, Nolano M. The puzzle of fibromyalgia between central sensitization syndrome and small fiber neuropathy: a narrative review on neurophysiological and morphological evidence. *Neurol Sci*. 2022 Mar;43(3):1667-1684. doi: 10.1007/s10072-021-05806-x. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35028777.
10. Bhargava J, Hurley JA. Fibromyalgia. [Updated 2023 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540974/>
11. Scholten-Peeters, G.G.M., Coppieters, M.W., Durge, T.S.C. et al. Fluctuations in local and widespread mechanical sensitivity throughout the migraine cycle: a prospective longitudinal study. *J Headache Pain* 21, 16 (2020). <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1083-z>
12. Fernández-de-Las-Peñas C, Arias-Burúa JL, Ortega-Santiago R, De-la-Llave-Rincón AI. Understanding central sensitization for advances in management of carpal tunnel syndrome. *F1000Res*. 2020 Jun 15;9:F1000 Faculty Rev-605. doi: 10.12688/f1000research.22570.1. PMID: 32595941; PMCID: PMC7308881.

13. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs*. 2011 Mar;12(1):15-24. doi: 10.1016/j.pmn.2009.10.003. Epub 2009 Dec 2. PMID: 21349445; PMCID: PMC3052797.
14. Aguilar-Aguilar E, Marcos-Pasero H, Ikonomopoulou MP, Loria-Kohen V. Food implications in central sensitization syndromes. *J Clin Med*. 2020 Dec 19;9(12):4106. doi: 10.3390/jcm9124106. PMID: 33352747; PMCID: PMC7766296.
15. Nogué Xarau S, Dueñas Laita A, Ferrer Dufol A, Fernández Solà J; Grupo de Trabajo de Sensibilidad química múltiple. Sensibilidad química múltiple [Multiple chemical sensitivity]. *Med Clin (Barc)*. 2011 May 28;136(15):683-7. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2010.04.010. Epub 2010 Jun 17. PMID: 21367433.
16. Vázquez A, Martínez-Plaza E, Fernández I, Sobas EM, González-García MJ, Enríquez-de-Salamanca A, Ortega E, López-Miguel A, Calonge M. Phenotypic characterization of patients developing chronic dry eye and pain after refractive surgery: A cross-sectional study. *Ocul Surf*. 2022 Oct;26:63-74. doi: 10.1016/j.jtos.2022.07.010. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35934280.
17. Cañadas P, Lantigua Y, Enríquez-de-Salamanca A, Fernandez I, Pastor-Idoate S, Sobas EM, Dueñas-Laita A, Pérez-Castrillón JL, Pastor Jimeno JC, Calonge M. Ocular Surface Pathology in Patients Suffering from Mercury Intoxication. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jul 23;11(8):1326. doi: 10.3390/diagnostics11081326. PMID: 34441261; PMCID: PMC8391177.
18. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736335.
19. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000 May;118(5):615-21. doi: 10.1001/archopht.118.5.615. PMID: 10815152.
20. Graca M, Sarantopoulos K, Horn DB. Chemical toxic exposures and chronic ocular pain. *Front Toxicol*. 2023 Aug 10;5:1188152. doi: 10.3389/ftox.2023.1188152. PMID: 37637478; PMCID: PMC10448520..
21. Mady R, Grover W, Butrus S. Ocular complications of inflammatory bowel disease. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:438402. doi: 10.1155/2015/438402. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25879056; PMCID: PMC4386693.
22. Engvall K, Norrby C, Norbäck D. Ocular, airway, and dermal symptoms related to building dampness and odors in dwellings. *Arch Environ Health*. 2002 Jul-Aug;57(4):304-10. doi: 10.1080/00039890209601413. PMID: 12530596.



**ANEXO 2.** Cuestionarios clínicos utilizados para la evaluación de los síntomas



**Cuestionario OSDI**



**Apellidos y nombre** \_\_\_\_\_

Por favor, conteste a las preguntas marcando con una cruz (X) la casilla que mejor describa su respuesta

**OSDI**

a. ¿Ha experimentado algunos de los siguientes síntomas durante la pasada semana?

	④	③	②	①	①
	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
1. Ojos sensibles a la luz					
2. Sensación de tener arena en los ojos					
3. Ojos doloridos (dolor/escozor)					
4. Visión borrosa					
5. Mala visión					

b. Los problemas con sus ojos le han limitado a la hora de realizar alguna de las siguientes actividades durante la pasada semana?

	④	③	②	①	①
	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
6. Lectura					
7. Conducir de noche					
8. Usar ordenador o cajero automático					
9. Ver la televisión					

c. ¿Ha sentido molestias en los ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la pasada semana?

	④	③	②	①	①
	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
10. Cuando hacía viento					
11. En lugares con baja humedad (muy secos)					
12. En lugares con aire acondicionado					

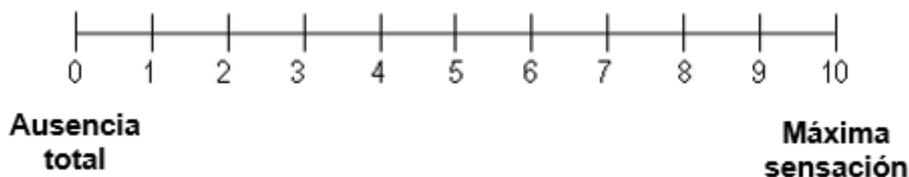
Señale con una X el ojo que presenta más síntomas:

Derecho  Izquierdo  Ambos

**Resultado:** Suma total x 25 / N° Preguntas respondidas

### Escala NRS

Señale con una X en la línea horizontal el grado de **DOLOR OCULAR** que padece, teniendo en cuenta que 0 indica “ausencia total” y 10 es “máxima sensación”.



#### Referencia para escala NRS:

Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. Pain. 2011;152:2399–404.

### Cuestionario m-SIDEQ

Por favor, marque con un número, de 0 a 4 (según las explicaciones a la derecha de la tabla) la intensidad de cada síntoma que presenta en sus ojos de forma global:

<b>Sequedad:</b>	
<b>Sensación de cuerpo extraño (arenillas):</b>	
<b>Quemazón/escozor:</b>	
<b>Dolor:</b>	
<b>Picor:</b>	
<b>Sensibilidad a la luz:</b>	
<b>Visión borrosa:</b>	

#### Escala de puntuación:

0 = No he sentido el síntoma.

1 = Rara vez he sentido el síntoma, pero no es molesto.

2 = Alguna vez he sentido el síntoma, me causa molestias pero no interfiere en mis actividades.

3 = Frecuentemente siento este síntoma, me causa molestias y algunas veces interfiere en mis actividades.

4 = Siempre siento este síntoma, me causa molestias y normalmente interfiere en mis actividades.

**Puntuación final:**

#### Referencias para m-SIDEQ:

Tesón M, González-García MJ, López-Miguel A, Enríquez-de-Salamanca A, Martín-Montañez V, Benito MJ, et al. Influence of a Controlled Environment Simulating an In-Flight Airplane Cabin on Dry Eye Disease. Investig Ophthalmology Vis Sci. 2013;54:2093–9.

Simmons PA, Vehige JG, Carlisle C, Felix C. Comparison of Dry Eye Signs in Self-described Mild and Moderate Patients | IOVS | ARVO Journals. In: ARVO Annual Meeting Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2003. p. 2448.

Tesón Yudego ML. Influencia de los factores ambientales en los tests diagnósticos de síndrome de ojo seco: estudio en una cámara de ambiente controlado [Internet]. Universidad de Valladolid; 2013. Available from: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/2866>



# MANIFESTACIONES OFTÁLMICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL: ESTUDIO DE UNA SERIE DE CASOS



Universidad de Valladolid

Autora: Julia Sebastián Rodríguez  
Tutora: Dra. Margarita Calonge Cano

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de sensibilización central (SSC) engloba una serie de síntomas derivados de una amplificación de la actividad del sistema nervioso central. Se ha asociado a múltiples enfermedades, siendo las más importantes la fibromialgia, la migraña, el síndrome de fatiga crónica, el síndrome del intestino irritable y la sensibilidad química múltiple (SQM). Este último síndrome incluye síntomas por afectación de distintos órganos y sistemas (oculares, neurológicos, gastrointestinales, entre otros) provocados por la exposición a bajos niveles de sustancias químicas previamente toleradas por el paciente. Parece tratarse de un término colectivo, que, junto con otro tipo de patologías, podrían englobarse en un término común, SSC.

Ante la escasez de publicaciones científicas que contemplen el problema ocular que refieren estos pacientes con SQM, está justificado empezar a definir estos cuadros, fenotipando a los pacientes adecuadamente primero para, posteriormente, realizar más investigaciones que puedan finalmente ayudar a desvelar la fisiopatología de estos cuadros e, idealmente, alguna solución curativa o, al menos, paliativa.

## HIPOTESIS

Los pacientes con SSC afectados de SQM pueden desarrollar manifestaciones oftálmicas similares a las incluidas en la enfermedad de ojo seco (EOS) neurogénico.

## OBJETIVOS

1. Elaboración de una base de datos con la información que se desea recoger de las historias clínicas seleccionadas.
2. Realización de un análisis estadístico descriptivo de los datos recogidos.
3. Realización de un fenotipado clínico de estos pacientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes evaluados en la Unidad de Inmunología Ocular del IOBA diagnóstico de certeza o de probabilidad de SQM. Este estudio ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del IOBA y por el Comité Ético del Área de Salud Este de Valladolid.

**Criterios de inclusión:** 1) diagnóstico de SQM (código ICD 995.3), como el cuadro más frecuentemente presentado dentro de los SSC por los pacientes evaluados en el IOBA. Este diagnóstico era de certeza cuando el paciente ya aportaba un informe por un médico especialista; o de probabilidad cuando el diagnóstico se hizo en la Unidad de Inmunología Ocular del IOBA; 2) Presentar algún tipo de manifestación oftálmica. **Criterios de exclusión:** 1) pacientes que a pesar de tener otras manifestaciones de SSC, no tuvieran evidencia de SQM; 2) presencia de manifestaciones oftálmicas que tuvieran una clara etiología ya definida y que pudieran explicar en su totalidad los síntomas de los pacientes.

Se recogieron múltiples variables pseudoanonimizadas en base de datos creada en Excel: datos demográficos y sociales, el motivo de consulta, la historia ocular, historia personal extraocular, historia familiar, evaluación de los síntomas oculares con cuestionarios clínicos (OSDI, NRS, mSIDEQ) y de los signos oculares (AV, PIO y fondo de ojo, TBUT, test de Schirmer y tinciones con fluoresceína). Además, se incluyeron otras características como el momento de empeoramiento o la variación circadiana. Finalmente, se recogieron el diagnóstico y el tratamiento tras la primera consulta en el IOBA, así como la sospecha de diagnóstico extraocular para el motivo de consulta.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 29 pacientes con diagnóstico de certeza o probable de SQM y que acudieron al IOBA por problemas oculares. El 100% fueron mujeres, con una edad media de  $46,17 \pm 10,81$  años (rango, 27-72). La hiperemia conjuntival fue de 0 en ambos ojos (escala Oxford) en más del 70% de las pacientes. La estabilidad de la lágrima (TBUT) resultó disminuida en ambos ojos en el 69% de las pacientes estudiadas. En más del 70% de las mujeres, la producción de lágrima (test de Schirmer) fue normal (>5mm) en ambos ojos. La distribución de los dos síntomas principales, los desencadenantes de la sintomatología y las asociaciones sistémicas más importantes se muestran en la figura 1, figura 2, y tabla 1, respectivamente.

El diagnóstico final en el 100% de las pacientes fue de EOS neurogénica por el componente de sequedad y por el bajo daño estructural encontrado en la exploración. En la mayoría de las mujeres, se sospechó un SSC con SQM en la primera consulta.

### DOS SÍNTOMAS PRINCIPALES



### DESENCADENANTES

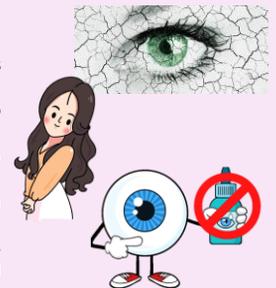


### HISTORIA PERSONAL EXTRAOCULAR

Categoría	Nº de Pacientes (n, %)	Subcategoría	Nº de Pacientes (n, %)
NEUROLÓGICOS	21 (72,41)	Ambientales	24 (31)
	Cefalea/Migraña	19 (63,63)	
REUMATOLÓGICO	18 (62,07)	METABÓLICOS	(44,83)
	S	10 (31,25)	Patología tiroidea
NEUMOLÓGICOS	11 (37,93)	Fibromialgia	20
	Asma bronquial alérgico	10 (90,90)	DERMATOLÓGICOS
ALÉRGICOS	22 (75,86)	Neumología	22
	Fármacos	25 (32)	Dermatitis atópica
		DIGESTIVOS	(75,86)
		Intestinales	11 (37,39)

## CONCLUSIONES

1. Los pacientes estudiados en este trabajo, con afectación ocular en el contexto de SQM, han presentado el siguiente fenotipo: mujer, entre la cuarta y la quinta década de la vida, con sequedad y sensación de cuerpo extraño y desencadenado por factores ambientales y medicamentosos, especialmente los colirios.
2. Al no encontrarse una alteración significativa en los datos objetivos de la exploración de la superficie ocular, esta EOS se ha definido como EOS neurogénica y fue el diagnóstico oftálmico final en el 100% de las pacientes.
3. La mayoría de las pacientes, un 66%, no tenían diagnóstico de SSC en su primera consulta. Sin embargo, la mayoría ya traían un diagnóstico de seguridad de SQM (58,62%) y en el resto, este diagnóstico de SQM fue hecho por Oftalmología (SQM probable).
4. Esta es la primera serie de pacientes en la que se estudian los problemas oculares en el contexto de un síndrome, SQM, incluido en un SSC.
5. Al ser un reducido tamaño muestral, se deben realizar más estudios a cerca de este tema y de las distintas patologías implicadas para poder definir mejor los criterios de este síndrome, así como para poder tratar eficazmente la sintomatología por la que el paciente pierde calidad de vida



## BIBLIOGRAFÍA

Vázquez A, Martínez-Plaza E, Fernández I, Sobas EM, González-García MJ, Enríquez-de-Salamanca A, Ortega E, López-Miguel A, Calonge M. Phenotypic characterization of patients developing chronic dry eye and pain after refractive surgery: A cross-sectional study. *Ocul Surf.* 2022 Oct;26:63-74. doi: 10.1016/j.jtos.2022.07.010. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35934280.

Nogué Xarau S, Dueñas Laita A, Ferrer Dufol A, Fernández Solà J; Grupo de Trabajo de Sensibilidad química múltiple. Sensibilidad química múltiple [Multiple chemical sensitivity]. *Med Clin (Barc).* 2011 May 28;136(15):683-7. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2010.04.010. Epub 2010 Jun 17. PMID: 21367433.

