



**Universidad de Valladolid**



Trabajo Fin de Máster

Máster en Subespecialidades Oftalmológicas

Especialidad: Superficie e Inmunología Ocular

Curso académico 2023/2024

IOBA. Universidad de Valladolid

**Manifestaciones oftálmicas en pacientes con Sensibilidad Química Múltiple en  
el contexto de Síndrome de Sensibilización Central:**

**Análisis de una Serie de Casos**

**Estudiante:** Adriana Ortiz Carrillo

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

Julio 2024

## Índice

Visto bueno para la presentación del trabajo	I
Declaración de autoría y originalidad	II
Aprobación por la comisión de investigación del IOBA	III
Curriculum vitae	IV
Diccionario de abreviaturas	V
Resumen	VI
Abstract	VII
Introducción y justificación	1
Hipótesis	4
Objetivos	4
Material y métodos	5
- <i>Revisión bibliográfica</i>	5
- <i>Análisis de serie de casos</i>	5
Resultados	8
- <i>Revisión bibliográfica</i>	8
- <i>Resultados de la serie de casos</i>	8
Discusión	15
Conclusiones	19
Referencias	VIII
Agradecimientos	XI
Anexos	XII

## Diccionario de abreviaturas

- AO: Ambos ojos
- AVMC: Agudeza visual mejor corregida
- COVID-19: Enfermedad causada por SARS-CoV-2
- ETDRS: "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study"
- EOS: Enfermedad de ojo seco
- IOBA: Instituto de Oftalmobiología Aplicada
- MeSH: "Medical subject headings" (títulos de temas médicos)
- mSIDEQ: "Modified single item dry eye questionnaire" (cuestionario de ojo seco de ítem único modificado)
- NRS: "Numerical rating scale" (escala de calificación numérica)
- OD: Ojo derecho
- OI: Ojo izquierdo
- OSDI: "Ocular surface disease index" (índice de enfermedad de la superficie ocular)
- PIO: Presión intraocular
- SIBO: "Small intestine bacterial overgrowth" (sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado)
- SQM: Sensibilidad química múltiple
- SNC: Sistema nervioso central
- SSC: Síndrome de sensibilización central
- TBUT: "Tear break-up time" (tiempo de ruptura lagimal)
- VAS: "Visual analogue scale" (escala visual analógica)

## Resumen

**Objetivo:** Determinar si los pacientes diagnosticados de sensibilidad química múltiple (SQM) con manifestaciones oculares presentan un cuadro ocular compatible con enfermedad de ojo seco (EOS) neurogénica.

**Material y métodos:** Este estudio comprende dos partes: 1) revisión bibliográfica detallada para identificar y analizar la información disponible en la literatura científica sobre la posible afectación ocular asociada a SQM; y 2) estudio retrospectivo de una serie de casos de los registros clínicos recopilados entre 1994 y febrero de 2004 de pacientes que acudieron a consulta de inmunología y superficie ocular del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid con un diagnóstico de SQM (código ICD 995.3), en el marco de los síndromes de sensibilización central (SSC). Para ello, se analizaron datos sociodemográficos, antecedentes personales (por sistemas y aparatos) y familiares patológicos y las manifestaciones oftálmicas; se recogieron cuestionarios clínicos y signos clínicos tales como la hiperemia conjuntival, la estabilidad de la película lagrimal mediante el tiempo de ruptura lagrimal (TBUT), la integridad de la superficie ocular con tinción corneal con fluoresceína y la producción de lágrimas con el test de Schirmer.

**Resultados:** 1) A pesar de haberse encontrado múltiples publicaciones sobre la clasificación y manifestaciones sistémicas que se asocian a SQM, hasta el momento no hay evidencia científica que haya estudiado ni caracterizado la naturaleza y prevalencia de la afectación ocular en pacientes con SQM. 2) Se revisaron un total de 28 historias clínicas. Todos los pacientes fueron mujeres con una edad media de 46, 21± 10,80 años. Las principales manifestaciones sistémicas fueron alteraciones en el sistema inmune (79%), dermatológicas (75%), gastrointestinales (75%), neurológicas (71%) y reumatológicas (46%); de entre ellas, destacaron la presencia de alergias/intolerancias a fármacos, químicos y ambientales, la dermatitis atópica, el síndrome del intestino irritable, migrañas y fibromialgia. Los síntomas oculares principales fueron sequedad (20%), la sensación de cuerpo extraño (20%), el escozor (18%), la fotofobia (15%) y el dolor (13%) y se reportaron como graves en el 83% de las pacientes; sus principales desencadenantes fueron sustancias químicas (39%) y fármacos (26%), especialmente colirios. La exploración ocular fue normal en más del 70% de las pacientes, considerándose por ello que podían ser diagnosticados de EOS de tipo neurogénico.

**Conclusiones:** Este estudio constituye la primera serie de casos de pacientes con diagnóstico de SQM en donde se estudian las manifestaciones oculares, pues no se ha encontrado evidencia científica publicada. El conjunto de los datos de la evaluación oftalmológica de esta serie de 28 pacientes afectas de SQM permite concluir que su afectación oftálmica es compatible con una enfermedad de ojo seco (EOS) de tipo neurogénico, al presentar signos clínicos leves que no justifican la intensidad de los síntomas. Este diagnóstico clínico deberá completarse con una evaluación de la inervación corneal mediante microscopía confocal *in vivo*, que permitiría, que el calificativo de neurogénico tuviera una base objetiva.

**Palabras clave:** Enfermedad de ojo seco neuropático, sensibilidad química múltiple, síndromes de sensibilización central.

## Abstract

**Objective:** To determine whether patients diagnosed with multiple chemical sensitivity (MCS) who present with ocular manifestations exhibit an ocular condition compatible with neurogenic dry eye disease (DED).

**Materials and Methods:** This study comprises two parts: 1) a detailed literature review to identify and analyze available information in the scientific literature on potential ocular involvement associated with MCS; and 2) a retrospective case series study of clinical records collected between 1994 and February 2004 from patients who attended the immunology and ocular surface consultation at the Institute of Applied Ophthalmobiology (IOBA) at the University of Valladolid with a diagnosis of MCS (ICD code 995.3), within the framework of central sensitization syndromes (CSS). For this purpose, sociodemographic data, personal history (by systems and apparatus), pathological family history, and ocular manifestations were analyzed. Clinical questionnaires and clinical signs such as conjunctival hyperemia, tear film stability through the tear breakup time (TBUT), ocular surface integrity whit corneal staining using fluorescein, and tear production with the Schirmer test were collected.

**Results:** 1) Despite the existence of multiple publications on the classification and systemic manifestations associated with MCS, there is currently no scientific evidence that has studied or characterized the nature and prevalence of ocular involvement in patients with MCS. 2) A total of 28 clinical records were reviewed. All patients were women with a mean age of  $46.21 \pm 10.80$  years. The main systemic manifestations were immune system alterations (79%), dermatological (75%), gastrointestinal (75%), neurological (71%), and rheumatological (46%); among these, the presence of allergies/intolerances to drugs, chemicals, and environmental factors, atopic dermatitis, irritable bowel syndrome, migraines, and fibromyalgia stood out. The main ocular symptoms were dryness (20%), foreign body sensation (20%), burning (18%), photophobia (15%), and pain (13%), and were reported as severe in 83% of the patients; the main triggers were chemical substances (39%) and drugs (26%), particularly eye drops. Ocular examination was normal in over 70% of the patients, suggesting that they could be diagnosed with neurogenic DED.

**Conclusions:** This study represents the first series of cases of patients diagnosed with MCS where ocular manifestations are studied, as no published scientific evidence was found. The data from the ophthalmological evaluation of this series of 28 patients with MCS suggest that their ocular involvement is consistent with neurogenic DED, characterized by minimal signs that do not justify the intensity of the symptoms. This clinical diagnosis should be complemented with an evaluation of corneal innervation using *in vivo* confocal microscopy, which would provide an objective basis for the neurogenic classification.

**Keywords:** Neurogenic dry eye disease, multiple chemical sensitivity, central sensitization syndromes.

## Introducción

En los últimos años, la Organización Mundial de la Salud declaró que la contaminación es uno de los cinco principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades no transmisibles, como los trastornos cardiovasculares, respiratorios y neurodegenerativos.<sup>1</sup> El impacto de las exposiciones químicas está relacionado con el nivel de exposición y con la capacidad del organismo de desintoxicar y eliminar estas sustancias, induciendo o aumentando el estrés oxidativo, el cual es una vía principal para el desarrollo de enfermedades crónicas asociadas con la contaminación del aire.<sup>2</sup>

El término síndrome de sensibilización central (SSC) se define como una respuesta amplificada del sistema nervioso central (SNC) a estímulos periféricos, cuyas características principales son la alodinia (sensación dolorosa ante un estímulo que normalmente no lo es) y la hiperalgesia (sensibilidad excesiva a un estímulo normalmente doloroso). En estos fenómenos, las neuronas del SNC se vuelven hiperexcitables, resultando en hipersensibilidad a estímulos nocivos y no nocivos y puede ser general o presentarse en una ubicación específica del cuerpo.<sup>3</sup> Dentro del espectro de estas patologías, se encuentran la sensibilidad química múltiple (SQM), la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica, el síndrome del intestino irritable, la cistitis intersticial, el trastorno de la articulación temporomandibular, la vulvodinia, la migraña, el síndrome de la Guerra del Golfo, el síndrome del edificio enfermo, la exposición a la radiación electromagnética y el trastorno de estrés postraumático, como los más importantes. El SSC se caracteriza, además de por la hipersensibilidad al dolor, por presentar múltiples alteraciones como hipersensibilidad a luces, sonidos, ondas electromagnéticas o fragancias, fatiga, dolores musculares, dificultades de memoria y concentración, ansiedad, problemas gastrointestinales, cefalea, insomnio o sensación de “falta de descanso” después de dormir.

La prevalencia publicada para los SSC es de hasta en el 3% de la población y tiene una mayor incidencia en mujeres. pon referencia para la prevalencia y sexo. La progresión de la sensibilidad periférica desde la piel, el endotelio y la médula hacia la vía central es lo que causa la hipersensibilidad al dolor fuera del área original de la lesión (hiperalgesia secundaria). Este fenómeno está estrechamente relacionado con la memoria y conduce a cambios en la plasticidad neuronal en la región límbica del cerebro. Esta región actúa como un centro de integración de señales, donde las experiencias emocionales se asocian y amplifican, lo que resulta en una mayor excitabilidad neuronal y una disminución de la respuesta inhibitoria al dolor. Esto puede llevar a una persistencia temporal en la activación de un estímulo y a una mayor sensibilidad ante nuevos estímulos, conocida como “long-term potentiation” o potenciación a largo plazo. Además, el mecanismo de “wind-up” o sumación temporal de estímulos, ocasiona potenciación sináptica en la transmisión de señales entre neuronas y suprarregulación de receptores como el ácido gamma aminobutírico y ácido N-metil-D-aspartico, entre otros. Estos aspectos son clave en las manifestaciones clínicas de la SQM que se exponen más adelante.<sup>4-11</sup>

Algunos factores de riesgo para desarrollar SSC incluyen predisposición genética, exposición a químicos y radiaciones electromagnéticas, cambios en la alimentación, globalización de infecciones, un estilo de vida con mayor estrés personal o estrés postraumático.<sup>12</sup> Estos factores influyen en la capacidad de respuesta del circuito central de estrés, involucrando el principio de carga alostática, que ocurre cuando los sistemas de regulación del estrés del cuerpo están sobrecargados y no se “apagan” adecuadamente, llevando a una reacción exagerada y a una regulación negativa, con mayor psicopatología y costo fisiológico significativo a largo plazo.<sup>13</sup>

La SQM es un síndrome adquirido tras una exposición ambiental documentada que objetivamente ha producido efectos negativos para la salud. Fue descrita por primera vez en 1954 por Randolph como un trastorno causado por la exposición a niveles bajos de múltiples sustancias químicas ambientales; en 1978, Rea et al.<sup>14</sup> volvieron a poner atención en este espectro de patologías, definiendo el electrohipersensibilidad como un trastorno patológico resultante de la exposición a campos electromagnéticos de baja intensidad.<sup>15</sup> En 1987, Cullen y Levinref y Byers definieron el “Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple” y, una década después, Eis et al. volvieron a poner énfasis en esta patología, (revisado en<sup>14</sup>). Su etiología es desconocida y su origen es multifactorial, asociada a la exposición a sustancias que se encuentran en el medio ambiente, generalmente toleradas por la mayoría de la población.

Las sustancias responsables pueden ser naturales o ambientales y son, en gran parte, derivadas del petróleo; las principales son plaguicidas, productos de combustión, productos de limpieza, detergentes, plásticos, perfumes, ambientadores, fungicidas y ceras protectoras de alimentos, laxantes, humo de cigarro, pinturas, pegamentos y fármacos.<sup>4, 5</sup> El diagnóstico de esta enfermedad es difícil debido a la heterogeneidad en los síntomas, tanto en intensidad como en el curso evolutivo, siendo los más frecuentes los relacionados con, el aparato digestivo, los cardiovasculares, los dérmicos y los del SNC,<sup>16</sup> especialmente cefalea, fatiga, déficits cognitivos, falta de concentración, dificultades de memoria, depresión, ansiedad y alteraciones del estado de ánimo.<sup>4</sup> Además, se pueden presentar náuseas, mareos, alteraciones musculoesqueléticas, de las vías respiratorias, problemas dermatológicos, auditivos, dolor de garganta, artralgias, dispepsia, polineuropatías, alergias e intolerancia a los alimentos o al alcohol.<sup>5,17</sup>

En el año 1999, se llevó a cabo el primer consenso internacional en Atlanta, donde se definieron los criterios de inclusión para definir pacientes con SQM<sup>18</sup> que, posteriormente, fueron validados por la Unidad de Investigación de Hipersensibilidad Ambiental de la Universidad de Toronto, quedando 6 criterios: 1) los síntomas son reproducibles con exposición química (repetida); 2) la afección es crónica; 3) los niveles bajos de exposición (inferiores a los tolerados anteriormente o comúnmente) dan como resultado la manifestación de los síntomas; 4) los síntomas mejoran o se resuelven cuando se eliminan los incitantes; 5) se producen respuestas a múltiples sustancias químicamente no relacionadas; y 6) los síntomas involucran múltiples órganos y sistemas.<sup>19</sup>

Otros nombres para referirse a la SQM son sensibilidades o hipersensibilidades ambientales, enfermedades ambientales, intolerancias ambientales, intolerancias ambientales idiopáticas o pérdida de tolerancia inducida por sustancias tóxicas. En España, el Ministerio de Sanidad promovió la inclusión de la SQM en la 9ª edición en castellano de la clasificación internacional de enfermedades (CIE9MC), con el código internacional (ICD) 995.3.<sup>20</sup>

La prevalencia de la SQM es desconocida; algunos autores refieren que oscila entre el 0,1% y el 5%, y otros hacen estimaciones de hasta 9-16% en países como Estados Unidos, Canadá, Alemania, Suecia, Finlandia, Australia, Corea y Japón.<sup>21</sup> En España, no hay datos concretos, pero según la Unidad de Toxicología del Hospital Clínic de Barcelona y la Universidad de Valladolid, se estima que la prevalencia puede estar entre el 0,02-0,04% de la población, siendo mujeres de mediana edad las más comúnmente afectadas.<sup>22,23</sup>

Se han realizado numerosas investigaciones para intentar conocer su etiología, clasificándola en dos grandes grupos: 1) la psicológica, que se subdivide en psiquiátrica, el desorden de pánico y estrés postraumático y el desorden de somatización; y 2) la biológica que incluye la hipótesis de inflamación neurogénica, de disfunción del sistema límbico, de sensibilización neuronal e hiperrespuesta, de desregulación del sistema inmune, del estrés oxidativo, la genética y los factores microbiológicos.<sup>4,16</sup>

Por su parte, la enfermedad de ojo seco (EOS) afecta la calidad de vida de millones de personas a nivel mundial y se caracteriza por síntomas de malestar ocular y alteraciones visuales, así como signos variables que incluyen alteración de la película lagrimal, de la superficie ocular y cambios inflamatorios. En la última revisión del Tear Film and Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop II del año 2017 (TFOS DEWS II),<sup>24</sup> se postuló el daño o disfunción en la vía somatosensorial corneal como componente de la EOS, debido a la alta densidad y ubicación superficial de los nociceptores corneales, haciéndolos vulnerables a daños y lesiones repetidas. La cronicidad puede resultar en una alteración permanente de la función neuronal, incluidos umbrales de activación reducidos y un aumento de la excitabilidad y los síntomas descritos por pacientes con EOS de origen neurogénico suelen ser más graves y persistentes que los de sus homólogos EOS "tradicional", con características de dolor provocado por el viento y la temperatura y una mayor fotoalodinia o fotofobia, beneficiándose poco o nada con lubricantes u otros medicamentos empleados en la EOS. Además, suele haber ausencia de defectos objetivos de la superficie ocular y están asociados a mecanismos neurológicos no oculares o centrales.<sup>25</sup> Algunos pacientes con EOS neurogénica desarrollan hiperalgesia secundaria dentro de la distribución del nervio trigémino, compatible con dolor central, o pueden presentarse como cefalea, blefaroespasma, malestar alrededor de la órbita, la cara y la mandíbula.<sup>13</sup>

Recientemente, en las consultas oftalmológicas, se ha observado la asociación de síntomas relacionados con alteraciones de la superficie ocular y la exposición a sustancias químicas, intolerancia a colirios o medicamentos tópicos oculares. Ha sido de especial interés al realizar la exploración oftalmológica que no existen signos que justifiquen los síntomas incapacitantes que refieren los pacientes, y menos aún, su intensidad y persistencia a pesar de tratamiento convencional. En publicaciones recientes de nuestro grupo de trabajo, como la de una serie de casos de intoxicados por mercurio, se ha relacionado la exposición a tóxicos neurológicos con alteraciones de la superficie ocular similares a una EOS neurogénica.<sup>26</sup> Así mismo, el tipo de EOS crónico desarrollado tras ciertas cirugías oculares, especialmente las de tipo refractivo sobre la córnea, ha sido también caracterizado como EOS neurogénica.<sup>27</sup>

Al ser la SQM una patología poco conocida entre los oftalmólogos y médicos en general, se diagnostica errónea y tardíamente e, incluso, se llega a etiquetar a los pacientes como "somatizadores", afectando aún más su calidad de vida y muchas veces ocasionando hostilidad entre el médico y el paciente.<sup>17</sup> Por ello, está justificado realizar una búsqueda bibliográfica para intentar definir las manifestaciones oftálmicas publicadas de este tipo de pacientes estudiar pacientes, con el objetivo de poderlos fenotipar y definir las manifestaciones oftálmicas que puedan estar relacionadas con esta enfermedad. Así, sería posible realizar más investigaciones que puedan aportar conocimiento a la fisiopatología de este espectro de enfermedades y contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## Hipótesis

La sensibilidad química múltiple (SQM), dentro del contexto de los síndromes de sensibilización central (SSC), puede producir manifestaciones oculares similares a las observadas en la enfermedad de ojo seco (EOS) de origen neurogénico.

## Objetivos

El objetivo principal es conocer si los pacientes afectados de SQM pueden desarrollar signos y síntomas similares a los de la EOS de origen neurogénico, llevándose a cabo los siguientes objetivos específicos:

1. Realizar una revisión bibliográfica detallada sobre la posible afectación oftálmica en la SQM, con el fin de obtener información sobre potenciales problemas oftalmológicos publicados en la literatura científica.
2. Realizar un análisis retrospectivo de una serie de casos revisando las historias clínicas de pacientes evaluados en la unidad de inmunología y superficie ocular del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), Universidad de Valladolid, con diagnóstico confirmado o probable de SQM y poder, así, definir los síntomas y signos oculares, así como las manifestaciones sistémicas asociadas.

## Material y Métodos

Este trabajo contó con la aprobación de la comisión de investigación del (IOBA), Universidad de Valladolid. La parte de revisión de historias clínicas ya había sido, no obstante, aprobada para otro estudio anterior (Anexo 1).

### *Revisión Bibliográfica*

Se realizó una búsqueda y revisión sistemática de la literatura sobre SQM, como uno de los síndromes más relevantes incluidos en los SSC, y su posible asociación con manifestaciones oftálmicas. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Scielo, Scopus y Cochrane, sin limitación temporal, considerando publicaciones en español e inglés. Se utilizaron estrategias de búsqueda con términos “medical subject headings (MeSH)”, operadores booleanos (AND y OR) y términos en formato libre. Se seleccionaron artículos observacionales, revisiones y metaanálisis; además, se buscaron manualmente referencias cruzadas de los artículos previamente seleccionados.

Las palabras clave incluyeron “sensibilidad química múltiple”, “enfermedad idiopática ambiental”, “pérdida de tolerancia inducida por tóxicos”, Y “enfermedad de ojo seco” O “enfermedad de ojo seco neuropático” O “manifestaciones oculares”

Los términos correspondientes en inglés empleados fueron: “multiple chemical sensitivity”, “environmental idiopathic disease”, “toxicant induced loss of tolerance”, AND “dry eye disease” OR “neurogenic dry eye disease” OR “ocular manifestations”.

Se incluyeron referencias de síntomas, perfiles y clínica de SQM, sus variantes, prestando especial atención a información sensibilidad a olores, hipersensibilidad, calidad de vida, discapacidad funcional asociado a enfermedad de ojo seco. Se excluyeron artículos que no tenían asociación oftalmológica.

### *Análisis Retrospectivo de una Serie de Casos*

Se realizó un estudio retrospectivo unicéntrico, en donde se recolectó información de las historias clínicas de pacientes mayores de edad que hubiesen sido evaluados en la unidad de inmunología y superficie ocular del IOBA desde 1994 hasta febrero de 2024, con diagnóstico confirmado o probable de SQM.

Se consideró que el diagnóstico de SQM estaba confirmado cuando el paciente aportaba algún informe de médicos especialistas con conocimiento experto del tema; se consideró que el diagnóstico era probable cuando se realizó en la Unidad de Inmunología Ocular del IOBA, siempre y cuando el paciente contara con 4 de los 6 criterios para definir la presencia de SQM según el consenso mencionado previamente en la introducción<sup>19</sup> tras la revisión bibliográfica realizada y que son: 1) los síntomas son reproducibles con exposición química (repetida); 2) la afección es crónica; 3) los niveles bajos de exposición (inferiores a los tolerados anteriormente o comúnmente) dan como resultado la manifestación de los síntomas; 4) los síntomas mejoran o se resuelven cuando se eliminan los incitantes; 5) se producen respuestas a múltiples sustancias químicamente no relacionadas; y 6) los síntomas involucran múltiples órganos y sistemas.

Se excluyeron aquellas historias de pacientes que, a pesar de tener otras manifestaciones de SSC, no tuvieran evidencia de SQM o en aquellos en los que se hizo un diagnóstico oftalmológico clínico diferente que explicara la etiología de los síntomas referidos por los pacientes fuera del contexto de SQM.

La recolección de la información se realizó en una base de datos validada en Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), garantizando la protección de datos personales según la Ley General 3/2018 de Protección de Datos y el anonimato de los resultados.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con frecuencias, porcentajes, medias y desviaciones estándar (DE) y medianas. Cuando se tomaron medidas de ambos ojos (AO) por separados, los valores ofrecidos fueron la media de las tomadas en uno y otro ojo.

Se evaluaron las siguientes variables:

1. Sociodemográficas: edad, sexo, situación laboral, situación económica.
2. Antecedentes personales patológicos: alteraciones en el sistema inmune, dermatológicos, gastrointestinal, del SNC, reumatológico, cardiovascular, respiratorio, psiquiátrico, musculoesquelético, endocrino, genitourinario, síndrome metabólico, hematológico, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) y quirúrgicos.
3. Antecedentes familiares: oftálmicos y relacionados con SQM y otros SSC.
4. Cuestionarios clínicos (Anexo II):
  - “Ocular Surface Disease Index” (OSDI), en donde se evalúan los síntomas relacionados con la superficie ocular y se puntúan en un rango de 0 a 100, clasificándose en: sin síntomas (0-12): leve (13-22), moderado (23-32) o grave (33-100). Consta de 12 preguntas que se dividen en tres secciones: la primera sección hace referencia a los síntomas que afectan la superficie ocular, la segunda a actividades visuales con las que interfieren los síntomas y la tercera a condiciones ambientales que interfieren en la vida cotidiana.<sup>24</sup>
  - “Numerical Rating Scale” (NRS)/“Visual Analogue Scale” (VAS) se utilizaron para evaluar la intensidad del síntoma principal y el dolor considerando según su puntuación, sin síntomas o dolor (0-1), leve (2-4), moderado (5-7) y grave (8-10).<sup>27</sup>
  - “Modified Single Item Dry Eye Questionnaire” (mSIDEQ) que valora la frecuencia de 7 síntomas: sequedad, sensación de cuerpo extraño, picor, quemazón, dolor, visión borrosa y fotofobia, en una escala de 0-4, siendo 0 ausencia de síntomas, 1 rara vez, 2 alguna vez, 3 siempre sin interferir con actividades y 4 siempre he interfiere con actividades de la vida diaria; la puntuación máxima es de 28, reportándose el promedio y los síntomas más frecuentes.<sup>27</sup>
5. Historia clínica y evaluación oftálmica:
  - Motivo de consulta, antecedentes quirúrgicos, tratamientos previos, desencadenantes de SQM, variación circadiana y estacional de los síntomas.
  - Exploración oftalmológica:
    - Agudeza visual mejor corregida (AVMC), con la corrección habitual y utilizando la escala visual “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS).
    - Hiperemia conjuntival mediante la escala Efron (Anexo II) (rango 0-4)<sup>24</sup>

- Estabilidad de la película lagrimal con el “tiempo de ruptura lagrimal” (TBUT), siendo anormal <7 segundos.<sup>28</sup>
- Integridad de la superficie ocular mediante la tinción corneal y conjuntival con fluoresceína y evaluada con la escala de Oxford (Anexo II) (rango, 0-5).<sup>28</sup>
- La producción de lágrima de acuerdo con el test de Schirmer tras anestesia tópica, considerando que era anormal igual o <5mm/5 min.
- Medición de la presión intraocular (PIO) con tonómetro de no contacto, considerándose normales los valores menores de 21 mmHg.<sup>27</sup>
- Valoración de fondo de ojo bajo midriasis farmacológica.

## Resultados

### Revisión Bibliográfica

De acuerdo a los criterios descritos en la metodología, se encontraron tres publicaciones que hacen referencia a los términos utilizados. Y así, Migliore A, *et.al.*,<sup>29</sup> y Guidotti TL, *et.al.*,<sup>30</sup> ambos en 2006, sugieren una posible relación causal entre el síndrome de Sjögren y la SQM, pero no describen síntomas oculares específicos de SQM. Por otra parte, Zucco, *et.al.*,<sup>4</sup> enumeran, dentro de las alteraciones sistémicas de SQM, la presencia de escozor, sin proporcionar más detalles.

Al no encontrar publicaciones que describieran una serie de síntomas y manifestaciones oculares asociados con la SQM en los buscadores habituales, se acudió a herramientas de inteligencia artificial para ahondar en la búsqueda, encontrando 3 publicaciones más. Estas mencionan el prurito y la irritación ocular como un síntoma potencial de la SQM, o cuestionarios elaborados para las diferentes manifestaciones a las que se asocia la SQM.<sup>17,31,32</sup>

Por lo tanto, la literatura científica encontrada no parece haber estudiado ni caracterizado la naturaleza y prevalencia de la afectación ocular en pacientes con SQM.

### Análisis Retrospectivo de una Serie de Casos

Se analizaron un total de 29 historias clínicas de pacientes que habían acudido al IOBA con manifestaciones de SSC, de las cuales se excluyó una por no contar con los criterios de inclusión de SQM referidos en la metodología.<sup>19</sup> Esta serie consta, por lo tanto, de 28 pacientes.

#### 1. Variables sociodemográficas

La información detallada sobre las características sociodemográficas se encuentra en la tabla 1. Es destacable el hecho de que el 100% de los casos fueron mujeres.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra de 28 pacientes

Variables	Característica	n=28 (%)
Sexo	Mujeres	28 (100)
	Hombres	0
Grupo etario	25-35 años	4 (14)
	36-45 años	12 (43)
	46-55 años	6 (21)
	56-65 años	4 (14)
	>65 años	2 (7)
Situación laboral	Empleado	13 (46)
	Baja laboral	4 (14)
	Sin datos	11 (39)
Situación económica	Independencia	12 (43)
	Sin datos	16 (57)

## *2. Variables de antecedentes personales patológicos*

Como puede observarse en la tabla 2, la principal alteración, con un 79% de casos, fue en el sistema inmune, destacando las alergias a fármacos (21%), seguido de ambientales (pólenes de gramíneas y olivos, principalmente) y a químicos (disolventes, cosméticos, perfumes, pinturas, pesticidas y productos de limpieza); los metales principalmente reportados como causa de hipersensibilidad retardada fueron oro, níquel y cobre.

Entre las alteraciones dermatológicas, destacó la dermatitis atópica, en un 39% de las pacientes.

Los problemas gastrointestinales también fueron frecuentes (75%), siendo el síndrome de intestino irritable el más prevalente. Otras enfermedades reportadas en una ocasión fueron la enfermedad celiaca, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el cáncer de colon, la esofagitis, infección por *Helicobacter Pylori*, la insuficiencia pancreática exocrina, la salmonelosis, el síndrome de Gilbert y la úlcera pilórica.

Los problemas neurológicos se encontraron en un 71% de las pacientes, siendo migrañas o cefaleas los más prevalentes. Otras manifestaciones fueron hiperalgesia, hiperacusia, neuralgia del trigémino y poliradiculopatías.

Dentro de las manifestaciones reumatológicas, un 50% de las pacientes presentaron fibromialgia y un 25% tenían síndrome de fatiga crónica. Otras enfermedades encontradas fueron artritis reumatoide, síndrome antifosfolipídico y vasculitis.

En el sistema cardiovascular, las arritmias e insuficiencia vascular predominaron, con 25% de casos.

El principal problema respiratorio fue el asma (77%); otras manifestaciones fueron disminución de la capacidad pulmonar, rinitis y sinusitis.

La ansiedad se reportó en un 50% de los casos, la depresión en un 25% y las pérdidas de memoria en un 13% de las pacientes.

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 (COVID-19) se informó que estaba relacionada con los síntomas oculares (prurito y escozor) en un 25% de los casos. De igual manera, se reportaron algunas complicaciones post-vacunación COVID-19 como parálisis facial, angioedema y COVID persistente.

Finalmente, un 54% de las pacientes reportaron tomar algún medicamento por vía sistémica; el grupo de fármacos más consumido fue el de las benzodiazepinas (21%), seguido de antiinflamatorios no esteroideos (14%), levotiroxina e inhibidores de la recaptación de serotonina (11%), antihistamínicos y antiepilépticos (7%), inhibidores de la bomba de protones, agonista B2, antitrombóticos, betabloqueantes, bloqueantes H2 y corticoides en una paciente cada uno de ellos.

Tabla 2. Enfermedades reportadas por aparatos y sistemas

Sistema afectado n (%)	Característica	Número total y porcentaje de características n (%)
Inmune 22 (79)	Alergia a fármacos	10 (21)
	Alergia ambiental	9 (19)
	Alergia a químicos	9 (19)
	Alergia a alimentos	7 (15)
	Hipersensibilidad a metales	7 (15)
	Alergia a ácaros	5 (10)
	Alergia a pelo de animal	1 (2)
Dermatológico 21 (75)	Dermatitis atópica	13 (39)
	Xerosis	9 (27)
	Rosácea	4 (12)
	Fotosensibilidad	2 (6)
	Dermatitis de contacto	2 (6)
	Alopecia	2 (6)
	Dermografismo	1 (3)
Gastrointestinal 21 (75)	Intestino irritable	11 (37)
	SIBO	4 (13)
	Gastritis	4 (13)
	Hernia hiatal	2 (7)
	Otros	1 (3)
Neurológico 20 (71)	Migraña/cefalea	18 (72)
	Parestesias	2(8)
	Otros	1 (4)
Reumatológico 13 (46)	Fibromialgia	10 (50)
	Síndrome de fatiga crónica	5 (25)
	Enfermedad de Sjögren	2 (10)
	Otros	1 (5)
Cardiovascular 11 (39)	Arritmia	3 (25)
	Insuficiencia vascular periférica	3 (25)
	Disautonomía	2 (17)
	Hipertensión arterial	2 (17)
	Fenómeno de Raynaud	2 (17)
Respiratorio 11 (39)	Asma	10 (77)
	Rinitis	1 (8)
	Sinusitis	1 (8)
	Disminución de la capacidad pulmonar	1 (8)
Psiquiátrico 11 (39)	Ansiedad	8 (50)
	Depresión	4 (25)
	Amnesia	2 (13)
	Trastorno de adaptación	1 (6)
	Somatoforme	1 (6)
Musculoesqueléticos 10 (36)	Artralgias	7 (70)
	Mialgias	2 (20)
	Sacroileitis	1(10)
Endocrino 8 (29)	Hipertiroidismo	4 (50)
	Hipotiroidismo	3 (38)
	Nódulo tiroideo	1 (12)
Genitourinario 8 (29)	Cistitis	3 (38)
	Endometriosis	2 (25)
	Otros	1 (13)
Metabólico 4 (14)	Dislipidemia	3 (75)
	Escorbuto	1 (25)
Hematológicos 2 (7)	Linfoma no Hodking	1 (50)
	Talasemia menor	1 (50)
COVID-19 7 (25)	Alteración respiratoria	5 (71)
	Alteración ocular	2 (29)
	Efectos adversos post vacuna	3 (43)
Antecedentes quirúrgicos 16 (57)	No oftalmológicos	10 (63)
	Oftalmológicos	6 (37)

SIBO: "small intestine bacterial overgrowth", COVID-19: enfermedad causada por SARS-CoV-2

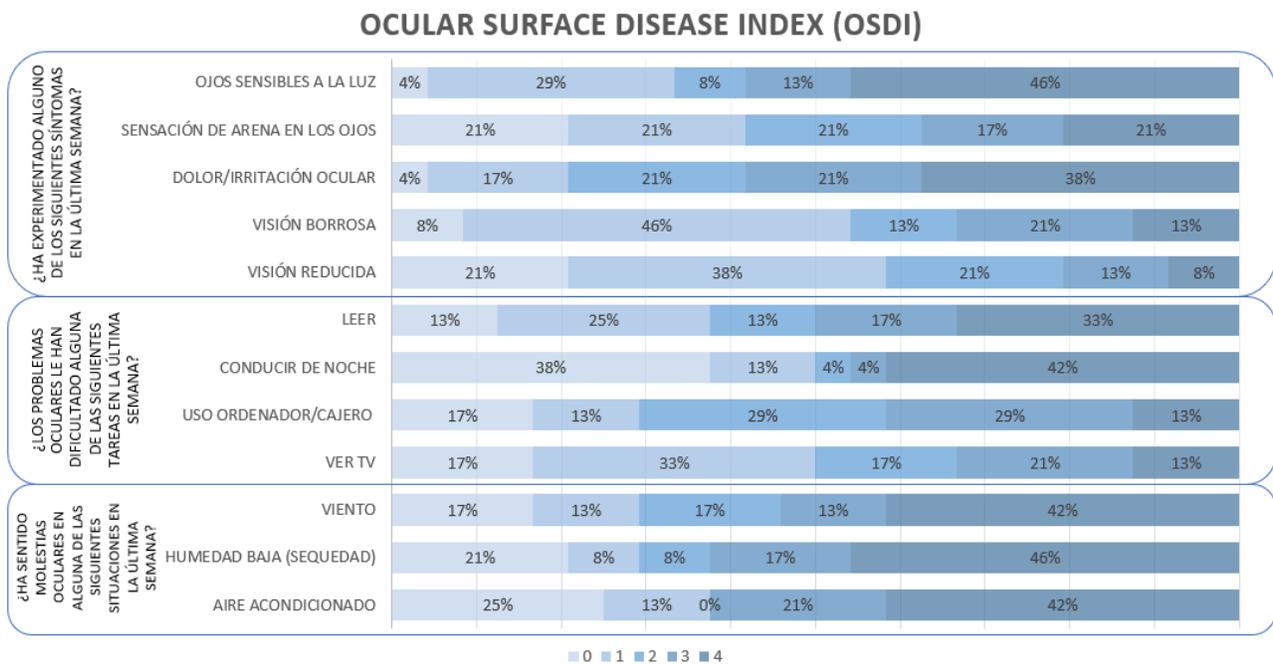
### 3. Variables de antecedentes familiares

Un 46% de las pacientes tenían algún familiar con antecedentes oftálmicos, siendo glaucoma la principal enfermedad (21%); la EOS estuvo sólo presente en una ocasión. Otras antecedentes reportados fueron atopias (29%) y SSC (14%), siendo SQM, seguido de fibromialgia las más frecuentes.

### 4. Cuestionarios clínicos

Se recolectaron datos de los cuestionarios de OSDI, VAS/NRS y mSIDEQ en el 86% de las pacientes.

El OSDI fue normal en el 4% de las pacientes, leve en el 13%, moderado en ningún caso y severo en el 83% de las pacientes. Como se aprecia en la figura 1, la sensibilidad a la luz o fotofobia fue el síntoma más frecuente, presente en el 46% de los casos, dificultando principalmente actividades como la conducción nocturna. Además, aproximadamente la mitad de los pacientes contestaron que sus síntomas se exacerbaban en ambientes con baja humedad, aire acondicionado o viento.



**Figura 1. Resultados (en porcentajes) según cada ítem contestado por los pacientes en el cuestionario OSDI.** La primera sección hace referencia a los síntomas que afectan la superficie ocular, la segunda a actividades visuales con las que interfieren los síntomas y la tercera a condiciones ambientales que interfieren en la vida cotidiana.

En la escala NRS, se encontraron los siguientes datos: dolor leve en 4%, moderado en 8%, intenso en 58% e insoportable en 29%. Dentro de las pacientes que mencionaron el dolor como motivo de consulta, en 71% de los

casos fue intenso y en un 28%, insoportable. El principal síntoma reportado fue sensación de cuerpo extraño, siendo moderada en un 17% y grave en un 83% de los casos.

En el cuestionario de mSIDEQ se obtuvo un valor medio de  $19,08 \pm 5,46$  (rango, 6-28). Los síntomas reportados en orden de frecuencia fueron sequedad y sensación de cuerpo extraño, ambos con intensidad de 4.

### 5. Historia clínica y evaluación oftalmológica

La ametropía que predominó fue la miopía (54%), seguida de la hipermetropía (21%), siendo el resto emétopes.

Veinte (71%) de las pacientes acudieron con diagnóstico previo: EOS en el 29% de los casos (asociados a síndrome de Sjögren en 2 casos), blefaritis en el 14% y queratoconjuntivitis atópica (QCA) en el 11% de los casos.

El síntoma principal por el cual acudieron a consulta se encuentra en la figura 2, siendo los más frecuentes la sequedad y sensación de cuerpo extraño, con 20% de frecuencia cada uno.

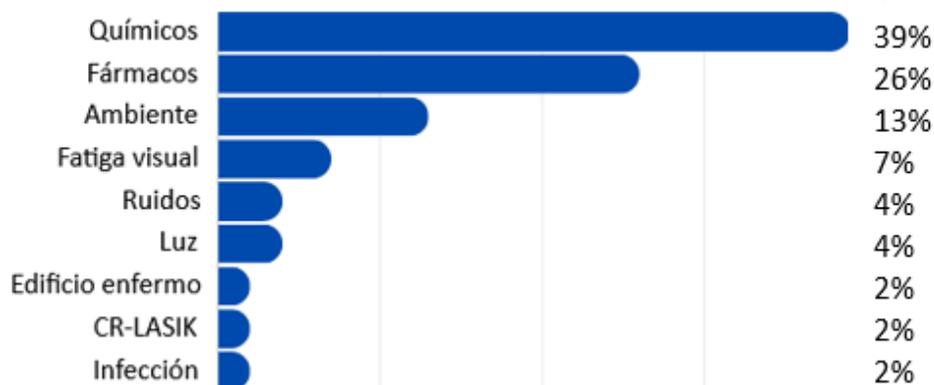


Figura 2. Motivo de consulta autoinformado en las 28 pacientes con sensibilidad química múltiple

El procedimiento quirúrgico más reportado fue la cirugía refractiva corneal de tipo queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK) en el 50% de las pacientes; se reportaron facoemulsificación con implante de lente intraocular, cirugía de estrabismo e iridotomía en una paciente cada uno.

De las 28 pacientes, un 86% se aplicaban algún colirio cuando acudieron a la consulta, siendo lágrimas artificiales lo más frecuente (58%), seguido de antialérgicos y derivados hemáticos (13% en ambos casos); una paciente usaba ciclosporina tópica, otra un antihipertensivo y una más un antibiótico.

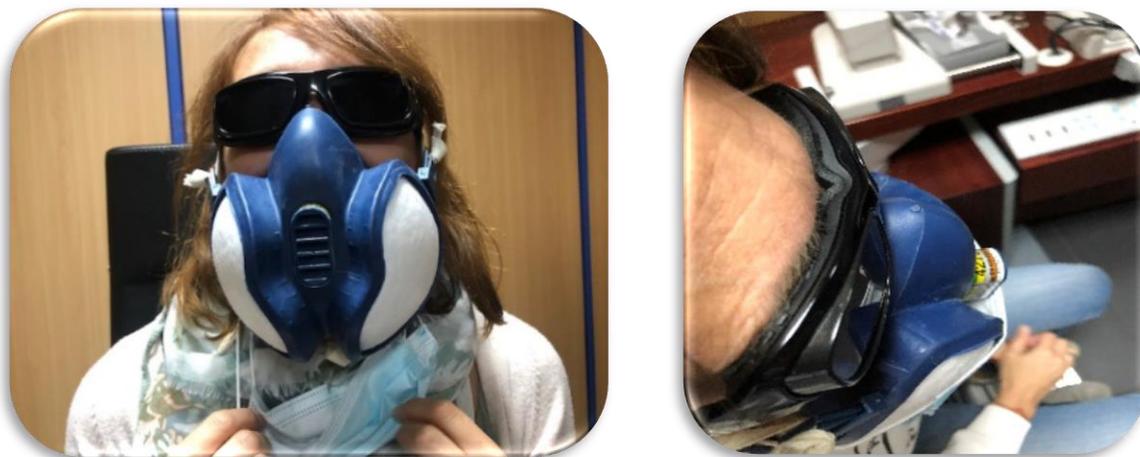
Los factores desencadenantes de los síntomas se encuentran en la figura 3.



**Figura 3. Desencadenantes de síntomas oculares en las 28 pacientes afectas de sensibilidad química múltiple.**

CR-LASIK: cirugía refractiva-queratomileusis *in situ* asistida por láser

Las sustancias químicas fueron el desencadenante más frecuente, en el 39% de los pacientes y entre ellas estaban productos de limpieza, perfumes, pinturas, cosméticos, disolventes e insecticidas. Tres de las pacientes reportaron el uso de mascarera continuamente, con la finalidad de evitar los síntomas. Una de ellas (figura 4) se veía forzada a llevarla sobre boca y ojos la mayor parte del tiempo que estaba fuera de su domicilio; además, llevaba gafas oscuras continuamente con gomaespuma entre la montura y su cara para evitar la influencia del viento y el aire acondicionado.



**Figura 4.** Paciente con diagnóstico de sensibilidad química múltiple. En la figura de la izquierda se aprecia la necesidad de la paciente del uso de gafas y mascarera para protegerse del contacto con químicos que se encuentran diariamente en el medio ambiente y que agravan los síntomas oculares y respiratorios que padece. En la derecha, se aprecia el uso de gafas oscuras, incluso en la consulta, con artefacto de silicón en 360° que sirve como aislante del medio ambiente. (Imágenes obtenidas y publicadas con autorización de la paciente).

A continuación, estaba la exposición a fármacos tópicos oculares (26%). Además, un 13% de pacientes reportó factores ambientales (humo, contaminación, baja humedad), un 7% refirió fatiga con el trabajo visual; una paciente reportó la cirugía refractiva corneal como desencadenante y otra el trabajar en un edificio declarado como "enfermo" (síndrome del edificio enfermo).

Un 75% de las pacientes reportaron variación circadiana en sus síntomas, siendo estos más intensos por la noche (47%), seguido de la mañana (24%), con la misma intensidad todo el día (19%) o bien de intensidad variable (10%). La interferencia de los síntomas en relación al sueño nocturno fue reportada por un 7% de las pacientes. Un 25% de ellas, reportó variación estacional de sus síntomas, con aumento durante la primavera y verano.

Los hallazgos de la exploración oftalmológica son los siguientes:

La AVMC fue 1,0 (20/20) o mejor en el 71% de los casos, con una media de  $1,02 \pm 0,24$  (rango, 0,32-1,25) en los ojos derechos (OD) y 79% con una media de  $1,07 \pm 0,25$  (rango 0,32-1,25) de los ojos izquierdos (OI).

En el estudio de la hiperemia conjuntival, valorada con la escala de Efron, un 36% tuvieron una hiperemia leve (+1), un 54% pacientes tuvieron hiperemia moderada (+2) y un 11% de los casos mostraron una hiperemia importante (+3). El valor medio de AO para las 28 pacientes fue de  $1,77 \pm 0,62$ , (rango, +1 - +3).

Con respecto al TBUT, estuvo disminuido ( $< 7$  seg) en 19 (68%) pacientes. El valor medio de AO fue de  $5,39 \pm 2,67$  (rango, 1-12) segundos para las 28 pacientes.

Acerca de la tinción corneal con fluoresceína evaluando los resultados con la escala de Oxford (rango, 0-5), se encontraron datos de 0 de tinción en 75% de las pacientes en OD y 79% en OI; de 1 en 11% de las pacientes en OD y 7% en OI; de 2 en 7% de las pacientes en cada ojo y de 3 en 7 de las pacientes en cada ojo. El valor medio en AO fue de  $0,46 \pm 0,91$  (rango, 0-3) para las 28 pacientes.

El test de Schirmer con anestesia tópica, se realizó en el 96% de las pacientes, siendo patológico  $\leq 5$ mm en 5 minutos) en el 30% de las pacientes en OD y 26% en OI. El valor medio en AO fue de  $12,20 \pm 9,23$  (rango 0-30) para la muestra total.

Acerca de la evaluación de la PIO se obtuvo un valor medio de  $14,60 \pm 2,77$  mmHg (rango 10-20) en el OD, de  $14,80 \pm 2,68$  mmHg (rango 7-19) en OI y de  $14,66 \pm 2,72$  en AO en las 28 pacientes, no registrándose valores patológicos en ningún caso.

Se realizó evaluación de fondo de ojo a 20 (71%) pacientes, siendo normal en el 96% de llas, encontrando sólo una paciente con signos de desprendimiento de retina antiguo en OD y otra con retinocoroiditis miópica en OI.

## Discusión

El objetivo principal del estudio fue comprobar si los pacientes con SQM pueden desarrollar signos y síntomas similares a la EOS de origen neurogénico. Para ello, se planteó un primer objetivo realizando una revisión bibliográfica de las posibles manifestaciones oftálmicas asociadas a SQM, que se encuentra en el espectro de los SSC y conocer los potenciales hallazgos oftalmológicos relacionados con esta patología. Si bien existe mucha literatura acerca de la gran cantidad de manifestaciones sistémicas relacionadas con esta enfermedad, no se ha encontrado bibliografía que defina las alteraciones oftálmicas presentes en los pacientes con SQM ya que las pocas referencias encontradas, solo refieren la posibilidad de que haya algunos síntomas oculares.<sup>17,31,32</sup>

El segundo objetivo fue el análisis de historias clínicas de pacientes con diagnóstico probable o definitivo de SQM, según los criterios mencionados en la metodología, con el fin de definir las manifestaciones sistémicas y los síntomas y signos oculares. A pesar de tener un pequeño tamaño muestral, este estudio es el primero que recoge datos de pacientes que acuden a consulta oftalmológica con síntomas relacionados a esta patología sistémica.

La SQM es poco conocida y de difícil diagnóstico por la falta de un patrón común, la variabilidad y frecuencia de los síntomas, el sexo o la edad de aparición de la enfermedad y el hecho de que la mayoría de los pacientes tienen polisintomatología al inicio de los síntomas.<sup>33</sup> Estos hechos concuerdan con lo encontrado en nuestra serie de pacientes, ya que todos ellos acudieron al IOBA, además de con síntomas oculares, lógicamente, con problemas en múltiples aparatos y sistemas.

Los estudios publicados<sup>32</sup> definen el perfil de personas afectadas por SQM con una edad de edad media de  $50,67 \pm 8,76$  años, similar a los resultados del presente estudio en donde el 93% de la muestra estaba en edad laboral, con un promedio de edad de  $46,21 \text{ años} \pm 10,80$ , siendo las personas mayores de 65 años quienes tienen menos probabilidades de identificarse como químicamente sensibles.<sup>34</sup> Por otra parte, se ha identificado también una prevalencia por el sexo femenino,<sup>4,32</sup> similar a los resultados de este análisis en donde el 100% de los pacientes fueron mujeres, llegando a considerarse un factor de riesgo para muchos SSC, al igual que otras patologías como las cefaleas, las migrañas, la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable, el trastorno de estrés postraumático, el síndrome de fatiga crónica, la cistitis intersticial; enfermedades que también se reportaron en este estudio.<sup>7</sup>

Una de las hipótesis descritas como posible etiología de la SQM es la psicológica, y continua el debate si es un factor causal o consecuencia de la enfermedad. Labarge y McCaffrey<sup>35</sup> sugieren que, en la mayoría de los casos, existe una historia de enfermedad mental como ansiedad, depresión, trastornos del estado de ánimo, previo al diagnóstico, mientras que otros autores mencionan que la sensibilidad ambiental es la causa de los trastornos psicológicos. En una encuesta canadiense se encontraron puntuaciones más altas en trastornos depresivos mayores, angustia mental y trastorno de ansiedad generalizada en los pacientes con SQM que en los controles.<sup>4,36</sup> En el presente estudio se observaron trastornos psiquiátricos en un 39% de los casos, siendo la principal la ansiedad, presentándose en el 50% de esas pacientes; además, la dificultad para concentrarse, recordar cosas o tomar decisiones se reportó en 13%. Múltiples investigaciones<sup>3,37</sup> indican que la adversidad infantil, el estrés grave que amenaza la vida y el estrés crónico pueden dar como resultado un aumento permanente e irreversible de la capacidad de respuesta del circuito central de estrés y la vulnerabilidad al desarrollo de SSC más adelante en la vida; algunos otros factores identificados incluyen accidentes, lesiones físicas e infecciones. De manera similar, en nuestro estudio, un paciente reportó cirugía ocular y otra infección como factor desencadenante.

En relación a la aparición de los síntomas asociados con la exposición a tóxicos, Nogue Xarau S, *et al*,<sup>23</sup> demuestra que hasta en un 40% de los casos de SQM, tienen correlación con el puesto de trabajo. Datos similares se encontraron en el presente estudio, encontrando que un 36% de las pacientes tienen o tenían contacto directo con alguna sustancia química al trabajar.

El síndrome del edificio enfermo se diagnosticó en una paciente de este estudio; este síndrome se encuentra dentro del espectro de los SSC al igual que la SQM y se asocia a niveles altos de estrés oxidativo, secundario a la mala calidad del aire interior por niveles altos de compuestos orgánicos volátiles como fragancias, productos perfumados de cuidado personal, limpieza y lavandería, desodorantes y desinfectantes, muebles y materiales de construcción. Estos compuestos también son algunos desencadenantes reportados en pacientes con SQM y, en nuestro estudio, las pacientes reportaron alguna de esta sustancia en el 39% de los casos. Por otra parte, se ha identificado una relación entre las alergias ambientales y la sensibilidad al ruido,<sup>16</sup> hallazgos que se encontraron en el 19% y 7%, respectivamente de las pacientes de esta serie.

La intolerancia a alimentos y químicos era un problema poco frecuente hace 50 años, pero ha experimentado un aumento significativo. A menudo, este fenómeno no se explica mediante el concepto tradicional de alergia, que implica una respuesta mediada por IgE. Se ha observado una relación con tóxicos exógenos que modifican los niveles de tolerancia del sistema inmune, desencadenando una respuesta de hipersensibilidad tras la exposición posterior a estas sustancias, lo que provoca una desregulación y pérdida de tolerancia.<sup>15</sup> En este estudio, estas alteraciones se encontraron en el 15% de las pacientes con alergias o intolerancia a alimentos y en el 19% de los casos con intolerancia a químicos.

Otros síndromes de hipersensibilidad que se superponen en la SQM incluyen el asma, las migrañas y la urticaria,<sup>4</sup> y en este estudio se presentaron en el 76%, 72% y 40% de las pacientes, respectivamente, lo que indica una asociación con otros síndromes de sensibilización central (SSC).

Por otra parte, Fares-Medina *et al*.<sup>32</sup> destacan que las principales alteraciones en pacientes con SQM son gastrointestinales, en 33% de sus casos; en nuestro estudio, sin embargo, se encontraron con mayor frecuencia (75%), predominando el síndrome de intestino irritable; esto podría explicarse por el hecho de que, desde la consulta de Oftalmología en el IOBA, se buscaban indicios de patología gastrointestinal y se animaba a las pacientes a ser examinadas.

Por otra parte, las alteraciones cardiovasculares las reportan en un 30% de los casos,<sup>32</sup> de forma similar a nuestro estudio, en donde se encontraron en un 39% de las pacientes, siendo las arritmias e insuficiencias vasculares las principales.

La principal alteración en el SNC que se encontró en la muestra estudiada fue la migrañas y cefaleas, en un 72% de las pacientes. Se han encontrado resultados similares en estudios como el de Silva-Neto *et al*,<sup>37</sup> en donde estudiaron a 200 pacientes con migraña y a 200 con cefalea tensional, y vieron que hasta un 70% de los pacientes refirieron inicio de los síntomas tras la exposición a olores como perfumes, pinturas, gasolina y cloro; estas sustancias difunden a través de la barrera hematoencefálica al cerebro acumulándose en el SNC, y pueden tener efectos adversos sobre la cognición y el estado de ánimo en tan solo uno o dos minutos.<sup>38</sup>

La SQM también se ha asociado a síndromes sistémicos de dolor regional que aumentan la amplificación sensorial y el dolor. Se estima que entre el 31% de la población padece fibromialgia y el 4% síndrome de fatiga

crónica.<sup>7</sup> En este estudio se reportaron la fibromialgia en el 50% de las pacientes, el síndrome de fatiga crónica en el 25% de ellas.

En lo que respecta a las manifestaciones oculares asociadas a SQM, Zucco, C.J., *et al.*<sup>4</sup> describe el escozor como una de las posibles manifestaciones sistémicas asociadas. En el estudio actual, el escozor fue el segundo síntoma más común por el cual los pacientes buscaron atención, afectando al 18% de ellos. Los síntomas más prevalentes fueron la sequedad y la sensación de cuerpo extraño, cada uno reportado por el 20% de los pacientes.

La sensibilización central, en pacientes susceptibles a SQM, se lleva a cabo por la actividad persistente y continua de los nociceptores primarios, ocasionando una amplificación de la señalización neuronal dentro del SNC, provocando dolor, con una alta posibilidad de transición a la cronicidad, como se observó recientemente en el estudio publicado por nuestro grupo de trabajo,<sup>26</sup> de una serie de casos de pacientes expuestos accidentalmente a dosis tóxicas de vapor de mercurio. Estos pacientes presentaron alteraciones de la superficie ocular como irritación, ojo rojo, escozor, sensación de cuerpo extraño y fotofobia, encontrándose además una disminución de la densidad nerviosa y de las ramificaciones del plexo nervioso corneal subbasal en la microscopia confocal *in vivo*, hallazgos compatibles con EOS neurogénico. Igualmente, en el estudio reportado por Ghasemi *et al.*<sup>39</sup> de veteranos de la guerra expuestos a gas mostaza, un 43% de los pacientes estudiados presentaron dolor ocular muchos años después de la exposición inicial al agente tóxico.

Otros estudios como el de Graca *et al.*<sup>40</sup> han demostrado que los pacientes con síndromes de dolor neuropático sistémico tienen una mayor prevalencia de EOS y malestar en general en la superficie ocular; en este estudio, el dolor ocular se mencionó en un 25% de los pacientes, siendo intenso en 71% de ellos e insoportable en el 29%. Por su parte, Galor, *et al.*<sup>41</sup> demostraron que, al igual que otros SSC, la EOS se asocia fuertemente con la depresión, el trastorno de estrés postraumático y alteraciones del sueño, mencionando que el dolor crónico provoca cambios en todo el sistema nervioso que a menudo empeoran con el tiempo. En este estudio, la depresión se mencionó en 25% de las pacientes, porcentaje idéntico al encontrado en nuestra serie de pacientes.

En la última publicación del TFOS DEWS II, se mencionó la EOS neurogénica por primera vez, en donde se postula el daño o disfunción en la vía somatosensorial corneal como componente de la EOS. Los pacientes que presentan este tipo de EOS no tienen signos que justifiquen los síntomas que refieren. Estos mismos hallazgos fueron también reportados por nuestro estudio de trabajo, en la mencionada serie de intoxicados por mercurio<sup>26</sup> y en una serie de 104 pacientes que presentaron EOS y dolor crónico tras cirugía refractiva.<sup>27</sup> Hallazgos similares se encontraron en el presente estudio, en donde más de 70% de las pacientes tuvieron una exploración normal, siendo compatible, por ello, con EOS neurogénica.

Finalmente, estudios auxiliares como la microscopia confocal *in vivo* han demostrado que la pérdida de fibras nerviosas en otros SSC altera la inervación de las glándulas de Meibomio y provoca su disfunción, demostrándose mediante una disminución en TBUT, dato similar al presente estudio en donde se encontró disminuido. Se cree que el proceso que comienza con la pérdida de inervación de la superficie ocular puede alterar la secreción lagrimal y provocar EOS, con pérdida funcional en su arco reflejo. En pacientes con otros SSC como fibromialgia y migraña, se han observado pérdida de fibras nerviosas en el plexo nervioso subbasal.<sup>6</sup> Resultados similares se encontraron en el reciente estudio de Cañadas P *et al.*,<sup>26</sup> previamente mencionado.

En nuestro estudio, no se ha realizado esta exploración a la mayoría de las pacientes, aunque si está planeado hacerlo en un futuro inmediato.

Por ello, realizar un estudio prospectivo de casos y controles con valoración de estesiometría y microscopía confocal corneal *in vivo*, es una línea de investigación que nos ayudaría a respaldar nuestra hipótesis, para comprobar si existe disminución de las fibras nerviosas como en la EOS de origen neurogénico.

## Conclusiones

1. No se han logrado encontrar publicaciones científicas que describan las alteraciones oftálmicas que pueden padecer los pacientes afectados de sensibilidad química múltiple (SQM). De esto se podría deducir que este síndrome es poco conocido entre la comunidad oftalmológica y, como consecuencia, está infradiagnosticado.
2. El análisis de la serie de 28 pacientes diagnosticadas de SQM con afectación oftálmica permite definir un fenotipo preliminar de paciente diagnosticado de SQM que acude a una consulta oftalmológica: mujer de edad media de la vida, con síntomas de sequedad y sensación de cuerpo extraño como síntomas principales y de intensidad moderada-grave y sin apenas signos anómalos en la evaluación oftalmológica; además, refirirán como desencadenantes para sus problemas oculares, principalmente pero no exclusivamente, sustancias químicas presentes en el ambiente como perfumes, productos de limpieza, pinturas, cosméticos, disolventes e insecticidas.
3. El conjunto de los datos de la evaluación oftalmológica de esta serie de 28 pacientes afectas de SQM permite concluir que su afectación oftálmica es compatible con una enfermedad de ojo seco (EOS) de tipo neurogénico, al presentar signos escasos que no justifican la intensidad de los síntomas. Este diagnóstico clínico deberá completarse con una evaluación de la inervación corneal mediante microscopía confocal *in vivo*, que permitiría, de hecho, que el calificativo de neurogénico tuviera una base objetiva.
4. Por todo lo comentado anteriormente, este estudio constituye la primera serie de casos de pacientes con diagnóstico de SQM en donde se estudian las manifestaciones oculares.

## Referencias

1. World Health Organization, 2021. WHO | Noncommunicable diseases country profiles 2018. WHO. World Health Organization. Mar 30]. Available from. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018> Fecha de último acceso: 03/04/2024.
2. Moulton PV, Yang W. Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *J Environ Public Health*. 2012;2012:472751. doi: 10.1155/2012/472751. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22523504; PMCID: PMC3317180.
3. 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.
4. Zucco GM, Doty RL. Multiple Chemical Sensitivity. *Brain Sci*. 2021 Dec 29;12(1):46. doi: 10.3390/brainsci12010046. PMID: 35053790; PMCID: PMC8773480.
5. Lacour M, Zunder T, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C. Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)--suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. *Int J Hyg Environ Health*. 2005;208(3):141-51. doi: 10.1016/j.ijheh.2005.01.017. PMID: 15971853.
6. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):339-56. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.12.009. Epub 2007 Mar 13. PMID: 17350675.
7. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, Gatchel RJ. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain*. 2013 May;14(5):438-45. doi: 10.1016/j.jpain.2012.11.012. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23490634; PMCID: PMC3644381.
8. Bettini L, Moore K. Central Sensitization in Functional Chronic Pain Syndromes: Overview and Clinical Application. *Pain Manag Nurs*. 2016 Oct;17(5):333-8. doi: 10.1016/j.pmn.2016.05.008. Epub 2016 Aug 21. PMID: 27553129.
9. Cuesta-Vargas AI, Neblett R, Chiarotto A, Kregel J, Nijs J, van Wilgen CP, Pitance L, Knezevic A, Gatchel RJ, Mayer TG, Viti C, Roldan-Jiménez C, Testa M, Caumo W, Jeremic-Knezevic M, Luciano JV. Dimensionality and Reliability of the Central Sensitization Inventory in a Pooled Multicountry Sample. *J Pain*. 2018 Mar;19(3):317-329. doi: 10.1016/j.jpain.2017.11.006. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29198933.
10. Magill MK, Suruda A. Multiple chemical sensitivity syndrome. *Am Fam Physician*. 1998 Sep 1;58(3):721-8. PMID: 9750540.
11. Walitt B, Ceko M, Gracely JL, Gracely RH. Neuroimaging of Central Sensitivity Syndromes: Key Insights from the Scientific Literature. *Curr Rheumatol Rev*. 2016;12(1):55-87. doi: 10.2174/1573397112666151231111104. PMID: 26717948; PMCID: PMC4785050.
12. 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/> Fecha de último acceso: 29/06/2024.
13. Fernández Solà J. Central sensitization syndrome: towards the structuring of a multidisciplinary concept. *Med Clin (Barc)*. 2018 Jul 23;151(2):68-70. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.12.006. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29398009.
14. Van Houdenhove B, Luyten P. Central sensitivity syndromes: stress system failure may explain the whole picture. *Semin Arthritis Rheum*. 2009 Dec;39(3):218-9; author reply 220-1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.008. Epub 2008 Oct 29. PMID: 18973930.
15. Genuis SJ. Chemical sensitivity: pathophysiology or psychopathology? *Clin Ther*. 2013 May;35(5):572-7. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.04.003. Epub 2013 May 1. PMID: 23642291
16. Valderrama Rodríguez M, Revilla López MC, Blas Díez MP, Vázquez Fernández del Pozo S, Martín Sánchez JI. Actualización de la Evidencia Científica sobre Sensibilidad Química Múltiple (SQM). Ministerio de Sanidad,

Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IACS

17. Anderson RC, Anderson JH. Sensory irritation and multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health*. 1999 Apr-Jun;15(3-4):339-45. doi: 10.1177/074823379901500308. PMID: 10416286.
18. Bartha, L.; Baumzweiger, W.; Buscher, D.S.; Callender, T.; Dahl, K.A.; Davidoff, A.; Donnay, A.; Edelson, S.B.; Elson, B.D.; Elliott, E.; et al. Multiple chemical sensitivity: A 1999 consensus. *Arch. Environ. Health* 1999, 54, 147–149. McKeown
19. Eyssen GE, Baines CJ, Marshall LM, Jazmaji V, Sokoloff ER. Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health*. 2001 Sep-Oct;56(5):406-12. doi: 10.1080/00039890109604475. PMID: 11777021.
20. Información y Estadísticas Sanitarias 2020; Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social; Ministerio de la Presidencia Relaciones con las Cortes e Igualdad; Boletín Oficial del Estado. CIE 10 ES Clasificación Internacional de Enfermedades 10a . Revisión Modificación Clínica; Diagnósticos: Madrid, Spain, 2020; Volume I, ISBN 978-84-340-2592-9. Fecha de último acceso: 29/06/2024.
21. Molot J, Sears M, Anisman H. Multiple chemical sensitivity: It's time to catch up to the science. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 Aug;151:105227. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105227. Epub 2023 May 10. PMID: 37172924.
22. Belpomme D, Irigaray P. Combined Neurological Syndrome in Electrohypersensitivity and Multiple Chemical Sensitivity: A Clinical Study of 2018 Cases. *J Clin Med*. 2023 Nov 30;12(23):7421. doi: 10.3390/jcm12237421. PMID: 38068473; PMCID: PMC10707324.
23. 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.
24. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, Dong PN, Geerling G, Hida RY, Liu Y, Seo KY, Tauber J, Wakamatsu TH, Xu J, Wolffsohn JS, Craig JP. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):575-628. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.006. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736343.
25. Miller CS, Prihoda TJ. The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health*. 1999 Apr-Jun;15(3-4):370-85. doi: 10.1177/074823379901500311. PMID: 10416289.
26. 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.
27. 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.
28. Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, Asbell PA, Pflugfelder SC. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2010 Jan;128(1):94-101. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.356. PMID: 20065224.
29. Migliore A, Bizzi E, Massafra U, Capuano A, Martin Martin LS. Multiple chemical sensitivity syndrome in Sjögren's syndrome patients: casual association or related diseases? *Arch Environ Occup Health*. 2006 Nov-Dec;61(6):285-7. doi: 10.3200/AEOH.61.6.285-287. PMID: 17967752.
30. Guidotti TL. The multiple chemical sensitivity behavior pattern and Sjögren's syndrome. *Arch Environ Occup Health*. 2006 Nov-Dec;61(6):243-4. doi: 10.3200/AEOH.61.6.243-244. PMID: 17967744.

31. Nordin S, Palmquist E, Bende M, Millqvist E. Normative data for the chemical sensitivity scale for sensory hyperreactivity: the Västerbotten environmental health study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013 Oct;86(7):749-53. doi: 10.1007/s00420-012-0812-2. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22918527.
32. Fares-Medina S, Díaz-Caro I, García-Montes R, Corral-Liria I, García-Gómez-Heras S. Multiple Chemical Sensitivity Syndrome: First Symptoms and Evolution of the Clinical Picture: Case-Control Study/Epidemiological Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 29;19(23):15891. doi: 10.3390/ijerph192315891. PMID: 36497963; PMCID: PMC9737200.
33. Doty RL, Cometto-Muñiz JE, Jallowayski AA, Dalton P, Kendal-Reed M, Hodgson M. Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. *Crit Rev Toxicol*. 2004 Mar-Apr;34(2):85-142. doi: 10.1080/10408440490269586. PMID: 15112751.
34. Caress SM, Steinemann AC. Prevalence of multiple chemical sensitivities: a population-based study in the southeastern United States. *Am J Public Health*. 2004 May;94(5):746-7. doi: 10.2105/ajph.94.5.746. PMID: 15117694; PMCID: PMC1448331.
35. Labarge XS, McCaffrey RJ. Multiple chemical sensitivity: a review of the theoretical and research literature. *Neuropsychol Rev*. 2000 Dec;10(4):183-211. doi: 10.1023/a:1026460726965. PMID: 11132100.
36. Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet*. 2007 Mar 17;369(9565):946-55. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60159-7. PMID: 17368156.
37. Silva-Néto RP, Peres MF, Valença MM. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalalgia*. 2014 Jan;34(1):14-21. doi: 10.1177/0333102413495969. Epub 2013 Jul 5. PMID: 23832131.
38. Anand, S. S., Philip, B. K., & Mehendale, H. M. (2014). *Volatile Organic Compounds. Encyclopedia of Toxicology, 967–970*. doi:10.1016/b978-0-12-386454-3.00358-4 10.1016/b978-0-12-386454-3.00358-4
39. Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, Ghassemi-Broumand M, Soroush MR, Pourfarzam S, Masdari Z, Faghihzadeh S, Babaei M, Javadi MA, Kiuchi Y, Naghizadeh MM, Owlia P, Hassan ZM. Evaluation of relationship between the serum levels of inflammatory mediators and ocular injuries induced by sulfur mustard: Sardasht-Iran Cohort Study. *Int Immunopharmacol*. 2009 Dec;9(13-14):1494-8. doi: 10.1016/j.intimp.2009.08.021. Epub 2009 Sep 4. PMID: 19733692.
40. 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.
41. Galor A, Covington D, Levitt AE, McManus KT, Seiden B, Felix ER, Kalangara J, Feuer W, Patin DJ, Martin ER, Sarantopoulos KD, Levitt RC. Neuropathic Ocular Pain due to Dry Eye is Associated with Multiple Comorbid Chronic Pain Syndromes. *J Pain*. 2016 Mar;17(3):310-8. doi: 10.1016/j.jpain.2015.10.019. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26606863; PMCID: PMC4775291.

## Agradecimientos

A Julia Rodríguez Sebastián, estudiante de medicina cuando trabajamos juntas en la recolección de los datos de las historias clínicas con motivo de su trabajo fin de grado.

A todas las pacientes incluidas en este estudio que, sabiendo de él, se han puesto a nuestra completa disposición para las exploraciones que se precisen; en particular, a la paciente que nos ha permitido usar sus fotografías.

A la Dra. Lidia Cocho y al Dr. José María Herreras, por su apoyo constante y confianza en mis habilidades.

A mi tutora, la Dra. Margarita Calonge por brindarme la oportunidad de recurrir a su conocimiento y experiencia, y así guiarme durante el desarrollo de este trabajo fin de máster y durante toda mi estancia.

A mi madre y mi padre, mi hermana, mis hermanos y mi novio, por su amor y apoyo incondicional en este camino.

Anexo II. Cuestionarios clínicos y escalas utilizados para la evaluación de los síntomas

OSDI (“Ocular Surface Disease Index”)



IOBA | Clínica

Cuestionarios OSDI y CDES-Q



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

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

**OSDI**

Office on the web Frame

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

NRS (“Numerical Rating Scale”), VAS (“Visual Analogue Scale”)



IOBA | Clínica

Cuestionarios Clínicos: Síndrome de Ojo Seco



Apellidos y Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

1. **VAS (escala de valoración visual)**

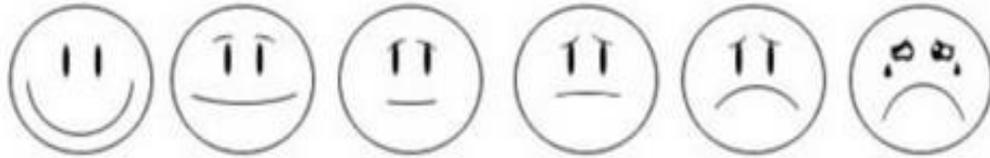
Señale con una X en la línea horizontal el grado de gravedad del síntoma más importante que padece y que es: .....

0 indica “ausencia total” y 10 es “máxima sensación”



Señale con una X en una de las caras la que más representa el grado del síntoma elegido

0 indica “ausencia total” y 10 es “máxima sensación”



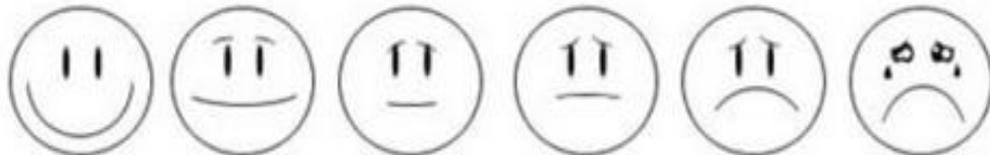
2. Señale con una X en la línea horizontal el grado de dolor ocular que presenta:

0 indica “ausencia total” y 10 es “máxima sensación”



Señale con una X en una de las caras la que más representa el grado de dolor ocular

0 indica “ausencia total” y 10 es “máxima sensación”.



## mSIDEQ (“Modified Single Item Dry Eye Questionnaire”)

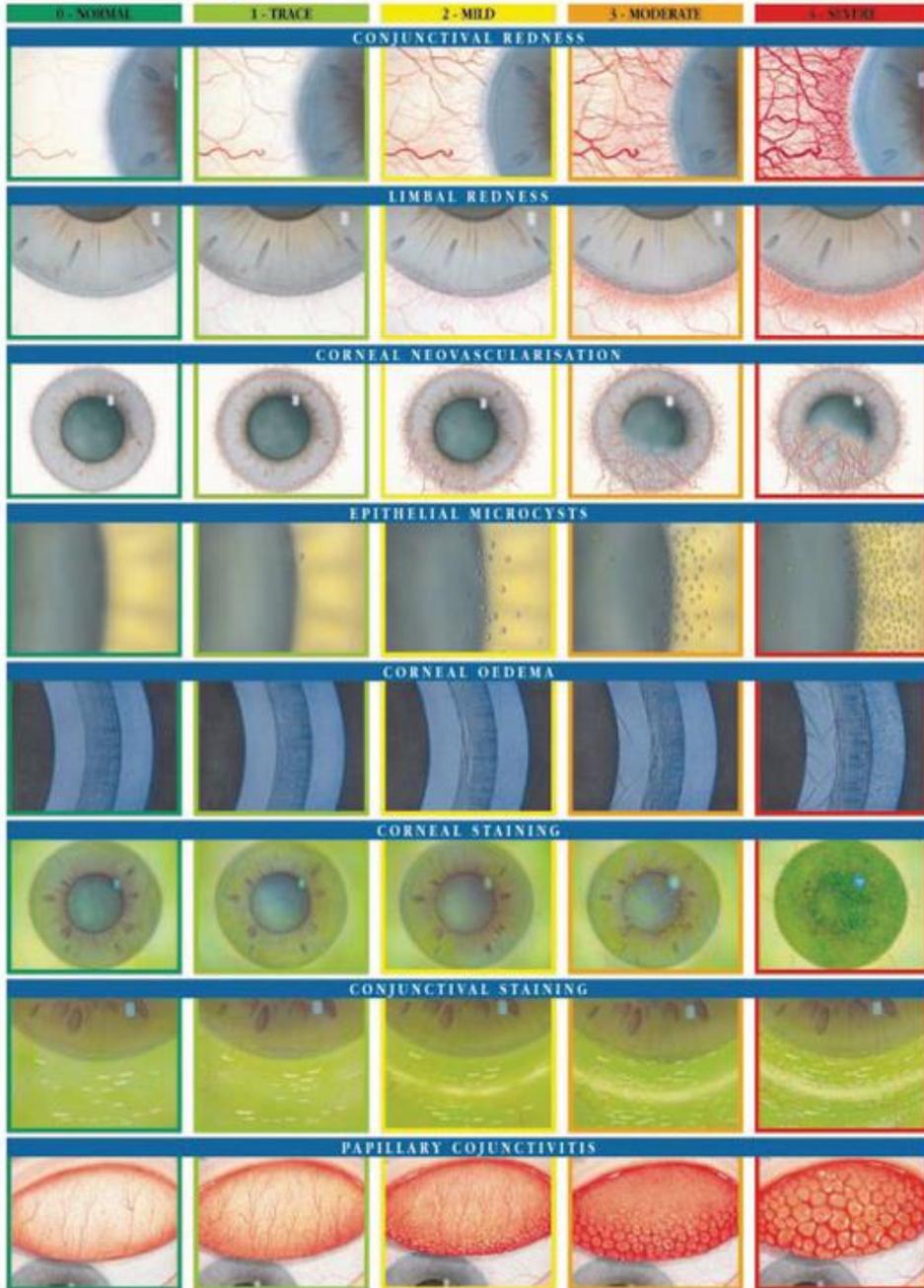
Por favor, marque con un número, de 0 a 4 (según las explicaciones a la derecha de la tabla) la intensidad de cada síntoma que presenta en sus ojos de forma global:

Síntoma	Escaleta de puntuación:
Sequedad:	0 = No he sentido el síntoma.
Sensación de cuerpo extraño (arenillas):	1 = Rara vez he sentido el síntoma, pero no es molesto.
Quemazón/escozor:	2 = Alguna vez he sentido el síntoma, me causa molestias, pero no interfiere en mis actividades.
Dolor:	3 = Frecuentemente siento este síntoma, me causa molestias y algunas veces interfiere en mis actividades.
Picor:	4 = Siempre siento este síntoma, me causa molestias y normalmente interfiere en mis actividades.
Sensibilidad a la luz:	
Visión borrosa:	

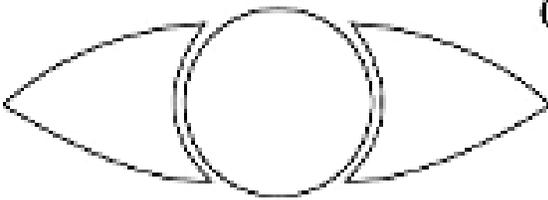
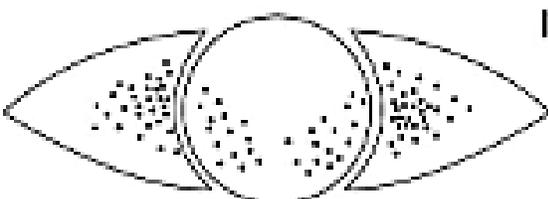
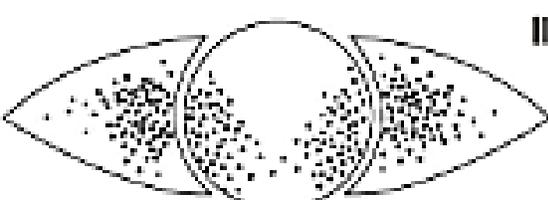
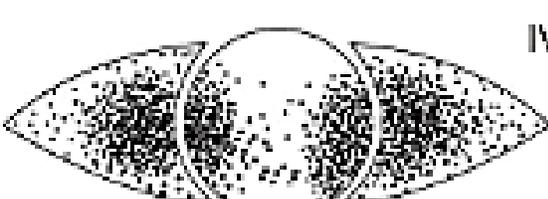
Puntuación final:

# Escala de Efron

## Efron Grading Scales for Contact Lens Complications



## Escala de Oxford

Panel	Staining pattern	Grade	Criteria
A		0	Equal to or less than panel A
B		I	Equal to or less than panel B, greater than A
C		II	Equal to or less than panel C, greater than B
D		III	Equal to or less than panel D, greater than C
E		IV	Equal to or less than panel E, greater than D
>E		V	Greater than panel E