

Listas de contenidos disponibles en [ScienceDirect](#)

La superficie ocular

página principal de la revista: www.elsevier.com/locate/jtos



Informe sobre el estilo de vida TFOS: Impacto de las condiciones ambientales en la superficie ocular



Monica Alves^{a,*}, Penny Asbell^b, Murat Dogru^c, Giuseppe Giannaccare^d, Arturo Grau^e, Darren Gregory^f, Dong Hyun Kim^g, Maria Cecilia Marini^h, William Ngoⁱ, Anna Nowinska^j, Ian J. Saldanha^k, Edoardo Villani^l, Tais Hitomi Wakamatsu^m, Mitasha Yuⁿ, Fiona Stapleton^c

^a Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología, Universidad de Campinas Campinas, Brasil

^b Departamento de Bioingeniería, Universidad de Memphis, Memphis, EE.UU.

^c Escuela de Optometría y Ciencias de la Visión, UNSW, Sydney, NSW, Australia

^d Departamento de Oftalmología, Universidad Magna Graecia de Catanzaro, Catanzaro, Italia

^e Departamento de Oftalmología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^f Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado, Aurora, EE.UU.

^g Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina de la Universidad de Corea, Seúl, Corea del Sur

^h Departamento de Oftalmología, Hospital El Cruce, Buenos Aires, Argentina

ⁱ Escuela de Optometría y Ciencias de la Visión, Universidad de Waterloo, Waterloo, Canadá

^j Departamento Clínico de Oftalmología, Facultad de Ciencias Médicas de Zabrze, Universidad Médica de Silesia, Katowice, Polonia

^k Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública Bloomberg de Johns Hopkins, Baltimore, MD, EE.UU.

^l Departamento de Ciencias Clínicas y Salud Comunitaria, Universidad de Milán, Clínica Oftalmológica, Hospital San Giuseppe, IRCCS Multimedica, Milán, Italia

^m Departamento de Oftalmología y Ciencias Visuales, Escuela Paulista de Medicina, Hospital de Sao Paulo, Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil

ⁿ Unidad de Funciones Sensoriales, Discapacidad y Rehabilitación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave

Contaminación
Clima
Enfermedad del ojo seco
Alergia
Tracoma
Síndrome de Sjögren
Enfermedad de la superficie ocular
Revisión sistemática

RESUMEN

Se revisaron los factores de riesgo ambientales que repercuten en la superficie ocular y se examinan las asociaciones con la edad y el sexo, la raza/etnia, la zona geográfica, la estacionalidad, la prevalencia y las posibles interacciones entre los factores de riesgo.

Los factores ambientales pueden estar (a) relacionados con el clima: temperatura, humedad, velocidad del viento, altitud, punto de rocío, luz ultravioleta y alérgenos o (b) con la contaminación exterior e interior: gases, materia particulada y otras fuentes de contaminantes transportados por el aire. La temperatura afecta a la homeostasis de la superficie ocular directa e indirectamente, precipitando enfermedades y/o síntomas de la superficie ocular, incluido el tracoma. La humedad se asocia negativamente con la enfermedad del ojo seco. Existen pocos datos sobre la velocidad del viento y el punto de rocío. La altitud elevada y la exposición a la luz ultravioleta se asocian con el pterigión, las degeneraciones de la superficie ocular y las enfermedades neoplásicas. La contaminación se asocia con la enfermedad del ojo seco y la conjuntivitis. El síndrome de Sjögren primario se asocia a la exposición a disolventes químicos. Vivir dentro de una zona potencial de erupción volcánica activa se asocia a irritación ocular. La contaminación interior, un edificio o una casa "enfermos" también pueden asociarse a la irritación ocular. La mayoría de las afecciones de la superficie ocular son multifactoriales, y varios factores ambientales pueden contribuir a enfermedades específicas.

Se realizó una revisión sistemática para responder a la siguiente pregunta de investigación: "¿Cuáles son las asociaciones entre la contaminación del ambiente exterior y los signos o síntomas de la enfermedad del ojo seco en humanos?". La enfermedad del ojo seco está asociada a la contaminación atmosférica (por NO₂) y a la contaminación del suelo (por cromo), pero no a la contaminación atmosférica por CO o PM₁₀.

Las investigaciones futuras deberán tener en cuenta adecuadamente los factores de confusión, realizar un seguimiento a lo largo del tiempo e informar de los resultados por separado para los hallazgos de la superficie ocular, incluidos los signos y síntomas.

* Autor correspondiente.

Dirección de correo electrónico: monicalves@me.com (M. Alves).

1. Introducción

El cambio climático y la vida moderna modifican los patrones meteorológicos y la distribución y tipos de materia particulada y alérgenos en nuestra atmósfera. Estos cambios afectan a nuestra exposición a los contaminantes atmosféricos y otras emisiones. La temperatura local, los niveles y la distribución de las precipitaciones, la composición del aire, la velocidad y la dirección del viento pueden influir en los procesos químicos atmosféricos, junto con las interacciones en los entornos a escala local y global [1]. Se han recopilado numerosas pruebas sobre el impacto de la contaminación atmosférica en la salud [1,2]. La exposición a materia particulada, sustancias químicas y gases puede agravar enfermedades crónicas, alterar las respuestas inmunológicas, desencadenar inflamaciones, provocar muertes prematuras y contribuir a un sinnúmero de enfermedades. De hecho, las cuestiones medioambientales han adquirido una relevancia cada vez mayor en el contexto del cambio climático. Las enfermedades medioambientales pueden reducir la capacidad de trabajo, agravar las afecciones existentes y repercutir negativamente en la calidad de vida [3-5]. Este informe forma parte del taller de la Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS; www.tearfilm.org), titulado 'Una epidemia del estilo de vida: Enfermedades de la superficie ocular', cuyo objetivo era establecer las repercusiones directas e indirectas que las elecciones y los retos cotidianos del estilo de vida tienen sobre la salud de la superficie ocular."

1.1. Condiciones medioambientales

El medio ambiente comprende una amplia gama de condiciones en contacto constante y directo con la superficie ocular. Las condiciones ambientales abarcan factores como la luz solar, la temperatura, la humedad, junto con distintos tipos de contaminantes, que incluyen materia particulada, gases nocivos y aerosoles [6] (Fig. 1).

La homeostasis de la superficie ocular depende de un sistema integrado y funcional que incluye capas epiteliales corneales y conjuntivales sanas, una composición y estabilidad de la película lagrimal estrechamente reguladas, la inervación de la superficie ocular, las glándulas anexas y la frecuencia de parpadeo. Los peligros ambientales pueden alterar la integridad de este sistema de la superficie ocular, desencadenando síntomas y enfermedades [7,8] y múltiples factores pueden contribuir a ciertas enfermedades de la superficie ocular. Distintas condiciones ambientales pueden aumentar el riesgo y/o agravar ciertas afecciones, como la enfermedad del ojo seco [3], que se ve fácilmente afectada por la exposición a determinados factores climáticos [9], y las irregularidades de la superficie ocular observadas en el pterigión o las cascadas inflamatorias desencadenadas en la alergia. Los ambientes interiores y exteriores pueden estar en cierto modo relacionados, pero también pueden diferir debido a exposiciones locales, como los contaminantes químicos ocupacionales interiores o los efectos del aire acondicionado, y en consecuencia las oportunidades de exposición de la superficie ocular son amplias (Fig. 2).

1.2. El alcance del informe del subcomité

El objetivo de este informe es revisar las pruebas de los factores de riesgo medioambientales que repercuten en la superficie ocular. Las condiciones ambientales se dividieron en dos grupos: (a) relacionadas con el clima: temperatura, humedad, velocidad del viento, altitud, punto de rocío, radiación ultravioleta y alérgenos y (b) contaminación exterior e interior: gases, materia particulada y otras fuentes de contaminantes en el aire. Dado que muchos factores de riesgo de la vida cotidiana no son independientes entre sí, como la temperatura y la humedad, exponer el papel de cada factor de riesgo puede ser un reto y a menudo debe inferirse.

La mayoría de las enfermedades de la superficie ocular son multifactoriales e, incluso cuando están relacionadas con riesgos medioambientales, con frecuencia hay más de un factor asociado. Por ello, en una tercera sección se analiza ampliamente el papel de los factores de riesgo medioambientales en enfermedades específicas de la superficie ocular. A efectos de este taller, la "superficie ocular" se define como la córnea, el limbo, la conjuntiva, los párpados y las pestañas, el aparato lagrimal y la película lagrimal, junto con sus glándulas asociadas y el soporte muscular, vascular, linfático y neural. Las "enfermedades de la superficie ocular" incluyen las enfermedades establecidas que afectan a cualquiera de las estructuras enumeradas, así como las perturbaciones relacionadas etiológicamente y las respuestas asociadas a estas enfermedades, incluida la enfermedad del ojo seco, la alergia, el pterigión, las exposiciones químicas y térmicas, la infección y las enfermedades degenerativas y neoplásicas de la superficie ocular. En los casos en que se disponía de pruebas, se han analizado las correlaciones con la edad y el sexo, la raza/etnia, las zonas geográficas (rural frente a urbana), la estacionalidad, la prevalencia y las posibles interacciones entre los factores de riesgo.

1.3. Búsqueda de pruebas

Las pruebas resumidas en este informe se han obtenido a partir de dos estrategias diferentes. Una revisión narrativa proporciona una amplia visión general de los factores de riesgo y los TOS asociados a las exposiciones ambientales. Se tuvo en cuenta la calidad de las pruebas de cada estudio y el informe trató de incluir pruebas fiables basadas en revisiones sistemáticas de alta calidad, siempre que estuvieran disponibles [10]. Esto se consiguió gracias a que el Subcomité de Calidad de la Evidencia proporcionó una base de datos exhaustiva de pruebas de revisiones sistemáticas valoradas, consideradas de relevancia potencial para el informe [11]. También se realizó una revisión sistemática para responder a la siguiente pregunta de investigación que había sido priorizada por el subcomité: "¿Cuáles son las asociaciones entre la contaminación del ambiente exterior y la enfermedad, los síntomas y los signos del ojo seco en los seres humanos?". La bibliografía pertinente se identificó, se seleccionó, se valoró y

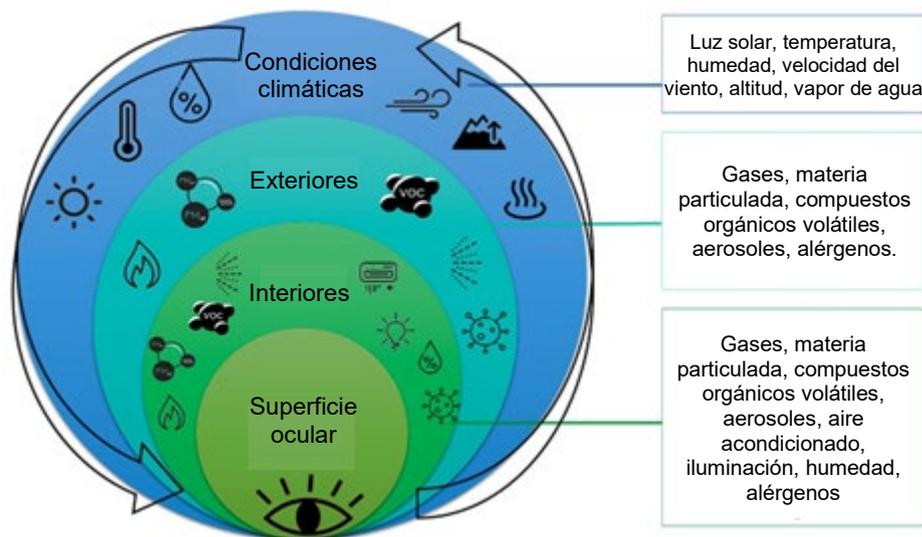


Fig. 1. Condiciones ambientales: factores climáticos y contaminantes.

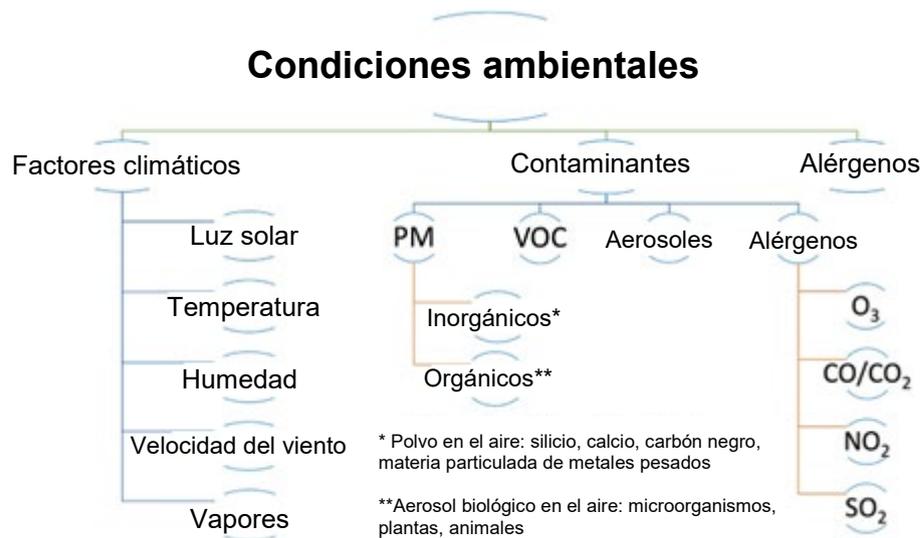


Fig. 2. Condiciones ambientales que afectan a la superficie ocular.

PM: materia particulada; VOC: compuesto orgánico volátil; O₃: ozono; CO/CO₂: monóxido de carbono/dióxido de carbono; NO₂: dióxido de nitrógeno; SO₂: dióxido de azufre.

se sintetizó. Para promover la transparencia del proceso, se envió prospectivamente un protocolo para la revisión sistemática a PROSPERO, una base de datos internacional de revisiones sistemáticas registradas prospectivamente (CRD42021297238).

1.4. Repositorios y recursos de datos

Los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica de los estudios epidemiológicos proceden de diversas fuentes. A grandes rasgos, estas fuentes incluyen datos de satélite [12,13], monitores de calidad del aire [14-21], estimaciones de modelos estadísticos [22,23] y centros nacionales de monitorización meteorológica/contaminación/protección medioambiental [24-34]. La mayoría de los estudios epidemiológicos han utilizado este último método para obtener datos sobre la calidad del aire; en el cuadro 1 se resume un resumen de ejemplos de esos estudios, junto con los contaminantes monitorizados.

También existen conjuntos de datos y repositorios sobre la calidad del aire de libre acceso y a disposición del público que proporcionan datos en tiempo real y/o históricos sobre diversos contaminantes en todo el mundo (por ejemplo, OpenAQ, <https://openaq.org>; World Air Quality Index Project, <https://waqi.info>).

1.5. Desafíos

Uno de los principales retos para la evaluación de los estudios aquí incluidos fue la falta de definiciones claras de las enfermedades y de sistemas de clasificación de los peligros medioambientales. A la hora de evaluar los factores de riesgo, el subcomité constató que existen muchos estudios publicados, pero un número limitado de estudios poblacionales bien diseñados. La mayoría de los estudios eran de diseño de casos y controles o transversales, con muestras de pequeño tamaño. El Subcomité de Calidad de la Evidencia (EQS) proporcionó una lista exhaustiva de evidencia de nivel 1 para cada subtema de este informe, que se evaluó e incluyó siempre que fue posible. Lamentablemente, siguen faltando estudios sólidos y coherentes y muchas zonas del planeta carecen de información sobre las posibles asociaciones entre las exposiciones ambientales y las enfermedades de la superficie ocular. Dichos factores de riesgo no han sido corroborados por igual ni evaluados de forma comparable por los distintos estudios incluidos en este informe. Cabe destacar que existe cierto solapamiento entre el contenido tratado por este subcomité y el de otros subcomités de este taller. Por ejemplo, el entorno digital y la exposición en interiores/síndrome del edificio enfermo, los cosméticos y la alergia, los retos sociales y la ocupación y la exposición al aire libre, los retos del estilo de vida y el tabaquismo.

2. Condiciones medioambientales

2.1. Factores de riesgo climático

Ha aumentado el interés por los efectos del clima en las enfermedades generales y oculares. Esto refleja la preocupación por el cambio climático, así como las mejoras en el uso de la información climática para comprender mejor los mecanismos de las enfermedades y desarrollar estrategias de mitigación. Muchos factores climáticos varían en el tiempo y el espacio y podrían tenerse en cuenta y ajustarse en los diseños de los estudios para evitar factores de confusión relacionados con el contexto social o ambiental. Es probable que las asociaciones entre las variables meteorológicas y la salud dependan de las características locales y que también hayan evolucionado con el tiempo.

2.1.1. Temperatura

Las variaciones globales de las temperaturas medias se deben en gran medida a la latitud, la continentalidad, la estacionalidad, la radiación solar, las corrientes oceánicas y la velocidad del viento. La temperatura puede afectar a la homeostasis de la superficie ocular y precipitar directa e indirectamente distintas formas de enfermedades y síntomas de la superficie ocular.

El tracoma es una enfermedad tropical desatendida causada por *Chlamydia trachomatis* y se considera una de las principales causas de ceguera corneal infecciosa. El tracoma es una causa importante de molestias oculares crónicas en más de 57 países endémicos, principalmente en África. Tanto las fases activas como las inactivas afectan a la superficie ocular y van desde la conjuntivitis folicular aguda y la inflamación hasta la cicatrización, la triquiasis y la opacidad corneal. Una temperatura elevada del aire es un denominador común en la transmisión del tracoma agudo, ya que la distribución de las moscas que buscan los ojos puede estar relacionada con una temperatura elevada del aire. Una revisión sistemática cuantificó la asociación entre los factores climáticos y el tracoma agudo o crónico. Esta revisión destaca la falta de estudios de pruebas observacionales de alta calidad que exploren estas asociaciones potenciales y la escasa calidad de los datos climáticos. Existe muy poca información sobre el papel de la temperatura en la distribución o prevalencia del tracoma activo, y aún menos evidencia en relación con el tracoma crónico y la ceguera. En general, la prevalencia del tracoma parece ser mayor en las zonas semiáridas de la sabana, donde el clima se caracteriza por una estación seca invernal, una corta estación lluviosa estival y altas temperaturas durante todo el año [36].

Las temperaturas extremadamente altas o bajas en los ambientes exteriores e interiores están asociadas a la enfermedad del ojo seco [7]. En un estudio cruzado se utilizó un ambiente interior monitorizado más fresco, entre 22,2 y 25,6 C.° estudio que evalúa la exposición en interiores y los síntomas oculares y respiratorios.

Un descenso de la temperatura de 1° C mejoró el informe de síntomas de sequedad ocular en

Cuadro 1

Resumen de fuentes de datos meteorológicos y de contaminación atmosférica.

Estudio	País	Fuente de datos	Contaminantes y parámetros medioambientales
Fu et al. 2017. Contaminación atmosférica y visitas ambulatorias para conjuntivitis: Un estudio cruzado de casos en Hangzhou, China [35].	China	Departamento de Administración Protección Medioambiental de Meteorológica de la Provincia de Zhejiang	PM _{2.5} , PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ , CO, O ₃ Temperatura, humedad relativa, presión atmosférica
Szyszkowicz et al. 2016. Contaminación atmosférica y visitas a urgencias por conjuntivitis: un estudio de casos cruzados [28]	Canadá	Programa nacional de vigilancia de la contaminación atmosférica de Canadá	O ₃ , NO ₂ , PM _{2.5} , SO ₂ Temperatura, humedad relativa
Kim et al. 2020. Diferentes efectos adversos de los contaminantes atmosféricos en la enfermedad del ojo seco: ozono, PM _{2.5} y PM ₁₀ [29]	Corea del Sur	Ministerio de Medio Ambiente de Corea	O ₃ , PM _{2.5} , PM ₁₀ Humedad
Lu et al. 2019. Exposición a corto plazo a la contaminación atmosférica y visitas ambulatorias por conjuntivitis: Un estudio en varias ciudades de China [30]	China	Centro nacional de monitoreo ambiental de China. Administración meteorológica de China	PM _{2.5} , PM ₁₀ , NO ₂ , SO ₂ , O ₃ Temperatura, humedad relativa, velocidad del viento.
Malerbi et al. 2012. Los niveles ambientales de contaminación atmosférica inducen empeoramiento de la blefaritis [31]	Brasil	Compañía de Tecnología de Saneamiento Ambiental de Sao Paulo Compañía de Tecnología de Saneamiento Ambiental de Sao Paulo	CO, PM ₁₀ , NO ₂ Temperatura, humedad relativa
Mu et al. 2021. Asociaciones Entre la exposición a la contaminación atmosférica y las visitas ambulatorias pediátricas diarias por enfermedad de ojo seco: Un Estudio de series temporales en Shenzhen, China [31]	China	Oficina Ecológica Medioambiental Municipal de Shenzhen Oficina Meteorológica del Municipio de Shenzhen	SO ₂ , CO, NO ₂ , O ₃ , PM _{2.5} , PM ₁₀ Temperatura, humedad relativa
Nucci et al. 2017. Conjuntivitis pediátrica y contaminación del aire exposición: estudio observacional prospectivo [32]	Italia	Agencia Regional de Protección del Medio Ambiente de Lombardía	PM ₁₀ , PM _{2.5} N/A
Bao et al. 2021. Asociación entre la exposición a corto plazo al dióxido de nitrógeno ambiental y riesgo de conjuntivitis en Hefei, China: Un análisis de series temporales [34]	China	Departamento Provincial de Protección Medioambiental de Anhui Administración Meteorológica Provincial de Anhui	NO ₂ , SO ₂ , CO, PM _{2.5} , PM ₁₀ , O ₃ Temperatura, humedad relativa
Berg et al. 2020. Climáticas y medioambiental correlatos de la gravedad de la enfermedad del ojo seco: un informe de la evaluación del ojo seco	EE.UU.	Centros nacionales para Información Medioambiental Centros Nacionales para Información Medioambiental	O ₃ , CO, NO ₂ , NO _x , NO _y , SO ₂ , PM _{2.5} Temperatura, humedad relativa, velocidad del viento, punto de rocío

Cuadro 1 (continuación)

Estudio	País	Fuente de datos	Contaminantes y parámetros medioambientales
Kim et al. 2019. Efectos a corto plazo de ozono troposférico en pacientes con enfermedad de ojo seco: un estudio clínico prospectivo [36].	Corea del Sur	Ministerio de Coreano del medio ambiente	O ₃ N/A
Chang et al. 2012. Relación entre la contaminación atmosférica y visitas por conjuntivitis inespecífica [37]	Taiwán	Administración de Taiwán para Protección Medioambiental de Taiwán	PM ₁₀ , PM _{2.5} , NO ₂ , SO ₂ , O ₃ , CO Temperatura, precipitaciones, humedad relativa
Bourcier et al. 2003. Efectos de la contaminación atmosférica y las condiciones climáticas sobre la frecuencia de exámenes oftalmológicos de urgencia [38]	Francia	AIRPARIF	NO, NO ₂ , O ₃ , SO ₂ , PM ₁₀
Mo et al. 2019. Impactos de la contaminación atmosférica en la enfermedad del ojo seco. entre los residentes de Hangzhou, China: Un estudio cruzado de casos [39]	China	Departamento de Protección Medioambiental de la Provincia de Zhejiang Administración Meteorológica de la Provincia de Zhejiang	PM _{2.5} , PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ , CO, O ₃ Temperatura, humedad, presión atmosférica
Zhong et al. 2018. Asociación entre la enfermedad del ojo seco, contaminación atmosférica y cambios meteorológicos en Taiwán. [40]	Taiwán	Red de Calidad del Aire de Taiwán Red de Calidad del Aire de Taiwán	CO, NO ₂ , O ₃ , PM _{2.5} , PM ₁₀ , SO ₂ Temperatura, humedad relativa
Hong et al. 2016. Contaminación del aire ambiente, cambios meteorológicos y visitas ambulatorias por conjuntivitis alérgica: Un estudio retrospectivo de registro [41]	China	Laboratorio Clave de Meteorología y Salud de Shanghai Laboratorio Clave de Meteorología y Salud de Shanghai	PM ₁₀ , PM _{2.5} , NO ₂ , O ₃ , SO ₂ Temperatura, humedad relativa, velocidad del viento
Li et al. 2016. Efecto de la contaminación atmosférica en la aparición de conjuntivitis inespecífica [42].	China	Administración Estatal de Protección Medioambiental de China	PM ₁₀ , PM _{2.5} , NO ₂ , SO ₂ , O ₃ , CO N/A
Mimura et al. 2014. Materia particulada en suspensión en el aire (PM _{2.5}) y la prevalencia de conjuntivitis alérgica en Japón [43].	Japón	Ministerio de Medio Ambiente de Japón Agencia Meteorológica de Japón	PM _{2.5} O _x , NO, NO ₂ , NO _x , CO, CH ₄ , hidrocarburos sin metano, hidrocarburos totales Temperatura, velocidad del viento, humedad Profundidad óptica de los aerosoles (no específico)
Galor et al. 2014. Factores medioambientales afectan al riesgo de sequedad ocular síndrome en una población veterana de Estados Unidos [24]	EE.UU.	Administración Nacional de Aeronáutica y Espacio Centro nacional de datos climáticos	Temperatura, velocidad del viento, humedad relativa, visibilidad, presión atmosférica

(continúa en la página siguiente)

Cuadro 1 (continuación)

Estudio	País	Fuente de datos	Contaminantes y parámetros medioambientales
Yu et al. 2019. Contaminantes atmosféricos asociados con la enfermedad del ojo seco en zonas urbanas pacientes oftalmológicos ambulatorios: un estudio de prevalencia en China [44].	China	Escuela de Medio Ambiente, Universidad de Tsinghua	CO, NO ₂ , O ₃ , PM ₁₀ , PM _{2.5} , SO ₂ Humedad, temperatura, presión atmosférica
Aik et al. 2020. Carga de conjuntivitis aguda atribuible a la contaminación ambiental por materia particulada en Singapur y su exacerbación durante episodios de bruma del sudeste asiático [45]	Singapur	Agencia Nacional de Medio Ambiente, Servicios Meteorológicos de Singapur	SO ₂ , NO ₂ , PM _{2.5} , PM ₁₀ , O ₃ , CO. Temperatura, humedad relativa, precipitaciones
Cakmak et al. 2002. Efecto de los alérgenos transportados por el aire en las visitas de urgencias de niños por conjuntivitis y rinitis [46]	Canadá	Medio ambiente Canadá Medio ambiente Canadá	O ₃ , NO ₂ , SO ₂ , coeficiente de bruma, sulfatos Temperatura, humedad, presión atmosférica
Yang, C.Y., 2006. Efectos de las tormentas de polvo asiáticas en las visitas clínicas diarias por conjuntivitis en Taipéi, Taiwán [47]	Taiwán	Observatorio de Taipéi de la Oficina Central de Meteorología de la Administración de Protección Medioambiental de Taiwán	SO ₂ , NO ₂ , CO, O ₃ , PM ₁₀ Temperatura, humedad
Hwang et al. 2016. Importancia potencial de ozono en el asociación entre la contaminación del aire exterior y enfermedad del ojo seco en Corea del Sur [48]	Corea del sur	Ministro coreano de medio ambiente	PM ₁₀ , O ₃ , NO ₂ SO ₂ , Humedad

PM: materia particulada; O₃: ozono; CO: monóxido de carbono; NO₂: dióxido de nitrógeno; SO₂: dióxido de azufre.

19% de los participantes [9]. En un estudio en humanos en el que se utilizó una cámara de ambiente controlado, la tasa media de evaporación lagrimal aumentó de 0,056 ml/min a 5° C a 0,17 ml/min a 25° C, sin embargo, la media El tiempo de ruptura lagrimal no invasivo también aumentó significativamente de 7,3 s a 5° C a 12,4 s a 25° C y el grosor de la capa lipídica también fue significativamente menor a 5° C y notablemente mayor a 20 y 25° C [37]. La temperatura de la superficie ocular se redujo a medida que disminuía la temperatura ambiente, con una reducción media de la temperatura de la superficie ocular de 4° C al disminuir la temperatura ambiente de 25° C a 5° C [37]. La aparición de la sensación subjetiva de incomodidad es más temprana en los pacientes con enfermedad del ojo seco que en los controles tras la apertura del ojo [38]. Una temperatura cercana a 40° C puede cambiar las propiedades de los lípidos de las glándulas de meibomio y alteran la película lagrimal. En una población surcoreana, el diagnóstico de sequedad la enfermedad ocular se asoció positivamente con la temperatura exterior (1° C de aumento de la temperatura se asoció con un cociente de probabilidad (OR por sus siglas en inglés) de 1.076; Intervalo de Confianza (IC) a 95% 1.009-1.148) [39].

Al igual que otras afecciones alérgicas como el asma y la rinitis, la temperatura corneal baja se ha asociado a síntomas y signos de sequedad variaciones de la temperatura pueden estar implicadas en la conjuntivitis alérgica. Al comparar los datos meteorológicos de una cohorte de pacientes con conjuntivitis alérgica en EE.UU., las probabilidades de una visita sanitaria por conjuntivitis alérgica se asociaron de forma estadísticamente significativa con la temperatura (OR 1.028, $p < 0.001$), así como las variaciones de temperatura (OR 1.054,

$p < 0.01$), y la interacción temperatura-humedad (OR 1.0003, $p < 0.01$) [40]. Sin embargo, las magnitudes de estas estimaciones son pequeñas.

Una corriente de aire frío reduce la temperatura de la superficie ocular [41]. El aumento de la temperatura de la superficie ocular se asocia con la sangre ocular flujo de la inflamación de la superficie ocular [42]. También se ha descrito una correlación positiva entre la temperatura ambiente y la temperatura de la superficie ocular [43,44].

2.1.2. Humedad

Los análisis de regresión logística múltiple realizados en estudios surcoreanos basados en la población han revelado una asociación negativa entre la humedad relativa y riesgo de síntomas y diagnóstico de la enfermedad del ojo seco [39]. En una cohorte de trabajadores de oficina, las puntuaciones de gravedad de la sequedad ocular, la irritación y la picazón informadas autónomamente fueron más bajas mientras se trabajaba en un entorno de mayor humedad interior (30-40%) que en la humedad interior "natural" (20-30%) [45]. Sujetos sanos expuestos a una cámara ambiental con una temperatura ambiente constante de 21° C y humedad relativa que oscilaba entre un entorno normal y un entorno desecante (40% frente a 5% de humedad relativa), encontraron un empeoramiento significativo de los síntomas y signos del ojo seco (tiempo de ruptura lagrimal no invasivo, grosor de la capa lipídica y producción lagrimal) tras la exposición al entorno desecante [46]. Una humedad relativa baja se asocia a un aumento de la irritación ocular y a la alteración de la película lagrimal precorneal, y estos efectos pueden exacerbarse durante el trabajo en unidades de visualización [47]. Los lentes antihumedad pueden aumentar la humedad periocular. Un estudio comparó unas lentes con cámara de humedad uniformes disponibles en el mercado con unas lentes 3D personalizadas. La humedad periocular media fue del 37.7 ± 9.0% y del 52.1 ± 3.0% tras aplicar los lentes comerciales y las personalizadas en 3D, respectivamente, aunque la humedad relativa media del ambiente externo era del 15.7 ± 1.2% [48]. El aumento de la humedad periocular con los lentes antihumedad aumentó la comodidad ocular y disminuyeron la tasa de evaporación lagrimal en pacientes con enfermedad de ojo seco [48,49]. Otro estudio estadounidense demostró que la humedad relativa influye significativamente en la evaporación de la película lagrimal, independientemente de la presencia de la enfermedad del ojo seco, y probablemente explica el agravamiento de los síntomas de sequedad registrados en condiciones de baja humedad como desiertos, cabinas de avión y estaciones secas [50]. Debe tenerse precaución en la interpretación de los resultados de las pruebas de Schirmer debido a la clara disminución de la longitud de humectación a medida que se reduce la humedad relativa del ambiente [51]. A la inversa, hay que tener precaución en la interpretación, ya que el aumento de la humedad se ha asociado a un aumento de número de colonias microbianas, y los individuos con recuentos microbianos más elevados en el hogar presentaban una caída más grave de las glándulas de Meibomio, lo que conducía de forma similar a los síntomas y a la enfermedad evaporativa del ojo seco [52].

En un estudio estadounidense, el riesgo de conjuntivitis alérgica se asoció negativamente con la humedad relativa (OR 0.998, $p < 0.001$), y se asoció positivamente con el aumento de la temperatura (OR 1.028, $p < 0.001$), SD de la temperatura (OR 1.054, $p < 0.01$), y la interacción entre la temperatura y la humedad (OR 1.0003, $p < 0.01$). Los datos climáticos locales se obtuvieron del Centro Nacional de Datos Climáticos, comparando la estacionalidad y la localización geográfica. La asociación entre el medio ambiente y la conjuntivitis alérgica se basa en que dichas condiciones facilitan la dispersión de materia particulada en el aire y aeroalérgenos y la inestabilidad de la película lagrimal [40]. Un estudio surcoreano informó de que la tasa de conjuntivitis no especificada en pacientes ambulatorios aumentaba a medida que se incrementaban la temperatura y la humedad [53]. Un estudio transversal basado en hospitales que incluyó a 2,488,819 pacientes en la India, informó de que los parámetros ambientales de humedad ($r^2 = 0.65$, $p < 0.001$), y la velocidad del viento ($r^2 = 0.56$, $p < 0.01$) se correlacionaron negativamente de forma significativa con el patrón temporal de la queratoconjuntivitis epidémica por adenovirus en la población, mientras que no hubo una correlación significativa con la temperatura [54]. Un estudio transversal basado en la población de Corea del Sur descubrió que el pterigión no estaba relacionado con la humedad [55].

2.1.3. Velocidad del viento

La hipótesis de la ruptura de la película lagrimal impulsada por la evaporación local se investigó en un modelo unidimensional de adelgazamiento de la película acuosa

componente de la película lagrimal corneal, basado en una evaporación elevada en la superficie anterior y una afluencia osmótica de agua en la superficie posterior [56]. Las velocidades del viento más elevadas redujeron la resistencia a la transferencia de masa en la fase aérea y provocaron mayores tasas de evaporación [56]. El modelo predijo los efectos de varias velocidades del viento orientadas perpendicularmente de 0.1, 0.3, 1 y 10 m/s sobre la córnea que representaban secuencialmente "sentarse/leer", "trabajar en la puerta", "caminar" y "montar en bicicleta", respectivamente. El modelo concluyó que la velocidad del viento desempeñaba un papel importante en el tiempo de ruptura de la película lagrimal, especialmente a velocidades más altas. Durante una actividad mínima, podía evitarse la rotura de la película lagrimal. Este estudio del modelo propuesto informó de que los papeles predichos de la velocidad del viento y la humedad relativa en la estabilidad de la película lagrimal parecían comparables a las observaciones clínicas [56].

Los cambios en las condiciones meteorológicas tienen una relación causal con el volumen de pacientes o la incidencia de enfermedades oculares que se encuentran en las consultas externas de los hospitales o en las salas de urgencias [57]. Un estudio observacional retrospectivo investigó la incidencia de enfermedades oculares y las correlaciones con los datos meteorológicos, informando de una correlación positiva entre el número total semanal de pacientes, la incidencia de cuerpos extraños corneales y conjuntivitis y los datos meteorológicos. Las correlaciones positivas fueron estadísticamente significativas para la duración semanal de la insolación y la temperatura media semanal, pero no se encontró correlación para la media semanal de ninguna enfermedad con la velocidad del viento en ese estudio [56]. El carácter retrospectivo y la falta de un periodo de observación más largo en este estudio se han reconocido como limitaciones del mismo que podrían haber dado lugar a la falta de asociación entre la velocidad del viento y cualquier enfermedad ocular. Es concebible que, en condiciones de viento extremo, sea más probable que la gente se quede en casa. Dado que el servicio de urgencias de este estudio estaba situado en un lugar distante y que las enfermedades oculares evaluadas no ponían en peligro la vida, podrían haberse tolerado algunas molestias, evitando así la necesidad de acudir al hospital [56].

Los informes de casos esporádicos han identificado congelación corneal y queratitis por desecación en corredores de ultramaratón con exposición prolongada a vientos de alta velocidad y temperaturas bajo cero [58]. También se ha descrito la congelación corneal en paracaidistas militares de caída libre expuestos a temperaturas bajo cero y vientos fuertes en un estudio de 394 sujetos (de 1.200 cuestionarios enviados por correo). A pesar de la baja tasa de respuesta (32%) en este estudio, el 79% de los encuestados habían perdido sus lentes protectoras durante la caída libre y el 69% de estos sujetos experimentaron síntomas oculares con un aumento de 30 veces en la duración de los síntomas oculares en temperaturas bajo cero y vientos fuertes en comparación con las mismas velocidades de vientos fuertes y temperaturas por encima de cero. El uso de lentes de contacto no tiene ningún efecto protector contra las velocidades de viento extremas de la caída libre, ni un historial previo de PRK tuvo ningún efecto perjudicial [59].

El "Estudio meteorológico de Hamburgo" se inició para evaluar el impacto de la presión atmosférica y la velocidad del viento en los resultados refractivos y visuales del LASIK en ojos miopes operados entre 2010 y 2012 en Alemania. El estudio incluyó 1,052 primeros tratamientos oculares consecutivos en pacientes miopes durante dos estaciones meteorológicamente diferentes. No se encontró ninguna correlación clínicamente relevante entre la velocidad del viento o la presión atmosférica y el resultado global del LASIK. Curiosamente, tanto la velocidad del viento moderada como la alta dieron lugar a un equivalente esférico postoperatorio estadísticamente mejor. El informe asumió que una mayor velocidad del viento solía estar relacionada con unas condiciones meteorológicas incómodas que podrían haber forzado la actividad en interiores en la población del estudio [60]. La falta de datos de aberración de orden superior, de datos más allá de los primeros meses postoperatorios y de datos sobre factores de riesgo como el hábito de fumar se reconocieron como las principales limitaciones del estudio de Hamburgo.

Se desarrolló un modelo de predicción de la tasa de incidencia de la enfermedad del ojo seco utilizando contaminantes atmosféricos (PM_{10} , NO_2 , SO_2 , O_3 y CO), factores meteorológicos (temperatura, humedad y velocidad del viento), la tasa de prevalencia de la enfermedad del ojo seco en la población y datos clínicos de Corea del Sur. La velocidad del viento se correlacionó positivamente con las PM_{10} y negativamente con la temperatura. Mientras que se observó que la humedad relativa tenía una fuerte asociación con la incidencia de la enfermedad del ojo seco, no se encontró tal asociación con la velocidad del viento [61].

Un estudio epidemiológico de Taiwán observó una mayor incidencia de

úlceras corneales en cosechadores de cebollas en el sur de Taiwán, en una zona monzónica con vientos racheados predominantes [62]. Los estudios de exposición ocular en maniquí y cobaya descubrieron que la velocidad del viento estaba significativamente relacionada con la aparición de lesiones corneales por materia particulada de tierra y cebolla. El estudio sugirió que un umbral de velocidad del viento de 7 m/s era un umbral de corte para la seguridad en el trabajo, y si la velocidad del viento superaba este umbral, no deberían permitirse las actividades de recolección o se recomendaría el uso de lentes oculares para la protección de los recolectores de cebollas [62].

Un estudio retrospectivo de revisión de historiales clínicos tuvo como objetivo definir el tipo de consultas oftalmológicas inmediatamente después del huracán Harvey en la zona de Houston entre septiembre y octubre de 2017, en comparación con el mismo intervalo de tiempo del año anterior [63]. Los diagnósticos infecciosos conjuntivales y corneales aumentaron drásticamente, con un incremento de más del 150%, de 8 a 22, con un cociente de probabilidad de 4.43. En comparación, la cociente de probabilidad para los diagnósticos oculares traumáticos fue de 2.13. La mayor parte de los daños del huracán Harvey, de categoría 4, parecían estar relacionados con las inundaciones, más que con la velocidad del viento. El estudio sugirió que las inundaciones podrían correlacionarse más estrechamente con las enfermedades oculares infecciosas, mientras que las altas velocidades del viento podrían causar más traumatismos oculares, pero se consideró esencial la necesidad de realizar más estudios que abarcaran un periodo de seguimiento más largo [63]. Se realizó un estudio retrospectivo de base de datos, basado en la experiencia de los hospitales de campaña, en el que se comparó la morbilidad ocular en los terremotos de Haití de 2010 y Nepal de 2015 con la morbilidad ocular del tifón de Filipinas de 2013 [64]. El tifón de Filipinas tuvo el menor número de diagnósticos relacionados con catástrofes (10.4% de la población del estudio), que incluían laceración de párpados/cejas, fractura orbitaria, queratitis por exposición, cuerpo extraño queratoconjuntival (los diagnósticos más comunes), hemorragia subconjuntival y traumatismo contuso [64].

El efecto del uso de lentes con cámara húmeda sobre la superficie ocular y las funciones lagrimales se investigó en un entorno controlado de exposición al viento. En este estudio, 14 participantes con enfermedad de ojo seco se expusieron al viento a 7 m/s durante 10 min, sin lentes, con lentes convencionales y con lentes de cámara húmeda [48]. Las puntuaciones medias de sequedad tras la exposición al viento fueron significativamente más altas, al igual que la tasa de evaporación lagrimal y la tasa de parpadeo, cuando no se llevaban lentes o cuando se llevaban lentes convencionales sin cámaras húmedas, que con el uso de lentes húmedas. No hubo cambios significativos en la evaporación lagrimal antes y después del uso de lentes con cámara húmeda. El estudio concluyó que los lentes con cámara húmeda tenían efectos favorables sobre los síntomas de sequedad, la estabilidad de la lágrima y la tasa de parpadeo en condiciones ambientales ventosas [48].

Un estudio controlado de ambiente adverso en cámara evaluó a participantes sanos sin historial previo de uso de lentes de contacto, comparando lentes de contacto de hidrogel y de hidrogel de silicona tras la exposición a 20 min de viento en abanico de 1,2 m/s durante 20 min a 18° C y 18% de humedad relativa. La inestabilidad lagrimal, la mayor osmolaridad de la lágrima y el aumento de la evaporación con síntomas marcados de ojo seco y trastornos visuales se observaron con el uso de lentes de contacto blandas de hidrogel no adaptadas, lo que sugiere que las lentes de contacto de hidrogel de silicona pueden ser más adecuadas para quienes viven y trabajan en entornos frescos, con poca humedad y ventosos [65].

La bibliografía actual aporta algunas pruebas sobre el efecto de la velocidad del viento en las enfermedades de la superficie ocular, pero la mayoría de los estudios se limitan a informes de casos o revisiones retrospectivas de historiales que están limitados por su naturaleza retrospectiva, la falta de controles de los factores de riesgo de morbilidad ocular o de las morbilidades oculares coexistentes.

2.1.4. Punto de rocío

El punto de rocío se define como la temperatura a la que debe enfriarse el aire para alcanzar la máxima saturación de agua (es decir, el 100% de humedad relativa). Dado que la métrica del punto de rocío no depende de la temperatura del aire, el punto de rocío proporciona una medida más absoluta del contenido de vapor de agua en el aire que la métrica de la humedad relativa. Aunque numerosos estudios han examinado la relación entre la humedad relativa y la OSD, solo un estudio examinó el impacto del punto de rocío en los signos y síntomas. En este estudio, 535 participantes de cinco climas distintos

se reclutaron y se examinaron para determinar la relación entre el tiempo, el clima, los contaminantes en el cuestionario del Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular, el tiempo de ruptura de la película lagrimal y la tinción corneal y conjuntival. Estas observaciones se realizaron al inicio del estudio, a los 3 meses, a los 6 meses y a los 12 meses. El punto de rocío solo se correlacionó positivamente con el tiempo de ruptura de la película lagrimal, lo que sugiere que un punto de rocío más alto puede ser un factor protector para la estabilidad de la película lagrimal [34].

2.1.5. Altitud

La altitud superior a 3,000 m es bien conocida en la literatura médica por causar efectos biológicos en el cuerpo humano. Las condiciones de altitud son hipobáricas, con una fuerte UVR y un elevado número de horas de sol (una media de 3,400 h al año). Un entorno de gran altitud se caracteriza por la baja presión atmosférica, la hipoxia, la baja saturación de oxígeno, el aire seco y frío, la exposición prolongada y aumentada a la luz solar, la luz infrarroja solar y la radiación ultravioleta (que podría reflejarse en la nieve), y el viento y el polvo [66,67]. A gran altitud, el impacto de la radiación ultravioleta es mayor que a baja altitud y daña casi todos los tejidos oculares, desde los párpados, la córnea y la conjuntiva hasta el cristalino y la retina [68,69]. La enfermedad de la superficie ocular más común relacionada con la altitud es el pterigión, mientras que la catarata es la enfermedad ocular más frecuente y la principal causa de ceguera reversible en zonas de gran altitud [70,71]. La altitud elevada, al igual que otras condiciones ambientales, tiene efectos a corto y largo plazo sobre la superficie ocular, incluidos los efectos a corto plazo sobre el grosor de la córnea y el aumento del riesgo de fotoqueratitis, así como efectos a largo plazo como el alto riesgo de pterigión y la enfermedad del ojo seco [71,72].

El Tibet tiene una elevación media de aproximadamente 4,380 m (14,370 pies) sobre el nivel del mar. En un estudio basado en la población del Tibet que incluyó a 1,319 individuos, el pterigión fue el problema ocular observado con más frecuencia. Los agricultores y los trabajadores de la construcción tenían una prevalencia significativamente mayor (36.1% y 28.6%, respectivamente) en comparación con los que pasaban las horas del día en interiores (7.5%), los estudiantes (6.8%) y los profesores (6.8%), lo que indica un efecto de las condiciones exteriores [73]. Cabe destacar que la prevalencia general del pterigión en este estudio fue del 10.1%, superior al 5.2% del que se ha informado en la parte central de la India [74].

Un estudio de población mongola realizado en Henan, una ciudad china situada a gran altitud, seleccionó a 2,486 participantes y encontró una prevalencia global de pterigión del 17.9%, y sugirió una relación entre la exposición a la luz solar y un clima de meseta a gran altitud [75].

Algunas afecciones preexistentes pueden predisponer la superficie ocular a complicaciones o a la exacerbación de la enfermedad en el entorno hostil de la gran altitud, como la enfermedad del ojo seco, el uso de lentes de contacto, los antecedentes de cirugía refractiva, el glaucoma y las enfermedades de la retina. La enfermedad del ojo seco es una dolencia común en las actividades al aire libre y podría verse exacerbada por la sequedad, el deslumbramiento y las condiciones ventosas que se observan a gran altitud. Los escaladores pueden beneficiarse de unas lentes de glaciador envolventes y bien ajustadas que protejan el ojo del viento y de la radiación ultravioleta [69].

Las condiciones de gran altitud van acompañadas de aire seco y temperaturas frías que pueden inducir síntomas de sequedad no solo en las personas que visitan las regiones elevadas, sino también en las que viven allí [76]. El estudio de oftalmología de gran altitud de Tubinga informó de cambios en la calidad de la película lagrimal durante la exposición a gran altitud en sujetos sanos (4,559 m), que se tradujeron en un aumento de la osmolaridad lagrimal y una reducción del tiempo de ruptura lagrimal. Dichos cambios fueron totalmente reversibles tras el descenso a la línea de base a 341 m [77].

Debido al empañamiento de los lentes en climas fríos o cuando la humedad y la nieve oscurecen la visión, los alpinistas suelen optar por lentes de contacto rígidas o blandas o por cirugías refractivas. Mantener una higiene adecuada de las lentes de contacto puede resultar difícil en entornos remotos de gran altitud debido a la falta de agua limpia. Además, las soluciones para lentes de contacto pueden congelarse durante la exposición a gran altitud [69]. Las lentes de contacto blandas convencionales deben limpiarse cada noche y volver a colocarse para su uso diario. Las lentes sin limpiar pueden exacerbar la irritación y la sequedad ocular. Por ello, las lentes de contacto blandas desechables diarias son preferibles y gozan de gran popularidad entre los alpinistas. Sin embargo, su uso durante los fuertes vientos y el frío extremo, así como llevarlas durante el sueño, plantea riesgos para la salud. El uso de SCL durante la noche se asocia con una

mayor riesgo de queratitis infecciosa [78,79].

Algunos estudios que evaluaron a pacientes sometidos a queratotomía radial, informaron de aumentos progresivos de la hipermetropía a 12,000 pies, y 17,000 pies [80] y a 14,000 pies [81]. Éstos sugieren que aproximadamente 24 h de exposición a gran altitud pueden producir un desplazamiento hipermetrope, y el desplazamiento incrementa en magnitud a lo largo de 3 días a esta altitud. El desplazamiento hipermetrope es reversible tras el descenso al nivel del mar [81]. La mayor parte del oxígeno suministrado a la córnea procede del aire atmosférico. La hipoxia induce edema y aumenta el grosor de la córnea. Al debilitarse la arquitectura corneal por las incisiones radiales, una córnea hipóxica puede expandirse preferentemente de forma circunferencial en la periferia, lo que provoca un aplanamiento corneal central y una refracción más hipermetrópica [81]. Por el contrario, ni el LASIK ni la PRK provocaron un cambio refractivo a gran altitud. Los estudios que incluyen a pacientes con LASIK no muestran cambios en la visión incluso a 26,400 pies [82,83]. La visión borrosa ocasional tras LASIK en alpinistas puede no haberse debido a un cambio refractivo, sino a cambios superficiales en la córnea [69]. Los sujetos sometidos a PRK a 14,000 pies durante 3 días no mostraron cambios en la forma de la córnea ni en la agudeza visual. Las córneas PRK se engrosaron uniformemente a grandes alturas sin afectar al error refractivo [69]. La cirugía refractiva es un factor de riesgo de enfermedad del ojo seco *de novo* o exacerbada, y cualquier enfermedad del ojo seco posterior a la cirugía refractiva debe controlarse antes de ascender a zonas de gran altitud.

2.1.6. Exposición a la radiación ultravioleta

La exposición a la radiación ultravioleta puede inducir la fotooxidación y generar especies reactivas de oxígeno [84]. Las especies reactivas de oxígeno pueden ser un factor desencadenante en la fisiopatología de la enfermedad del ojo seco y otras enfermedades de la superficie ocular [85]. Las lágrimas humanas tienen antioxidantes que absorben los rayos ultravioleta [84,86]. No hay diferencias en el contenido de antioxidantes de las lágrimas entre sujetos jóvenes y ancianos, mientras que la tasa de flujo lagrimal de los sujetos jóvenes es 3-4 veces mayor que la de los ancianos [84].

Se realizó un estudio transversal de base poblacional sobre la enfermedad del ojo seco en 9,735 participantes de ≥ 40 años de zonas llanas, montañosas y costeras de la India. La prevalencia de la enfermedad del ojo seco fue del 26.2%, con una tasa más alta en las llanuras (41.3%) en comparación con los lugares montañosos (24%) y costeros (9%). La regresión multilogística identificó asociaciones entre los factores ambientales de exposición al humo en interiores OR 1.3 (IC 95%: 1.1-1.5), tabaquismo OR 1.2 (IC 95%: 1.03-1.3) y exposición prolongada a la luz solar OR 1.8 (IC 95%: 1.5-2.2) [13].

La exposición a la radiación ultravioleta por encima del umbral puede causar fotoqueratitis. La radiación ultravioleta induce la apoptosis de las células epiteliales de la córnea y el desprendimiento epitelial [87]. Se evaluaron las pruebas de las asociaciones entre la radiación ultravioleta y las enfermedades de la superficie ocular y se concluyó que, existen pruebas sólidas de que la exposición a la radiación ultravioleta está asociada a la formación de neoplasias malignas del párpado, como el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas, así como la fotoqueratitis, la queratopatía por gotículas climáticas, el pterigión y el catarata cortical. Sin embargo, las pruebas de una asociación entre la exposición a la radiación ultravioleta y el desarrollo de pinguécula, catarata subcapsular nuclear y posterior, neoplasia escamosa de la superficie ocular y melanoma ocular siguen siendo limitadas [88].

Una revisión sistemática de la exposición laboral a la radiación ultravioleta solar y su relación con el pterigión, publicada en 2018, mostró que la prevalencia del pterigión es mayor en latitudes bajas con una radiación ultravioleta media anual más elevada, sobre todo en trabajadores al aire libre [89]. Sin embargo, esta revisión sistemática puede ser poco fiable debido a una búsqueda bibliográfica inadecuada. La exposición laboral a la radiación ultravioleta solar es uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar pterigión, incluso en latitudes relativamente altas [89].

La radiación ultravioleta generada artificialmente también puede afectar a la superficie ocular. Un estudio observacional informó de quince pacientes que habían recibido tratamiento con 8-metoxi psoraleno y luz ultravioleta de onda larga para la psoriasis, y posteriormente desarrollaron una forma leve de fotoqueratoconjuntivitis, que se recuperó totalmente 8 h después [90].

2.1.7. Alérgenos

La superficie ocular es susceptible a los alérgenos, tiene un tejido linfoide único asociado a la conjuntiva y está muy vascularizada, por lo que es un lugar habitual de la respuesta inflamatoria alérgica. Los anticuerpos IgE específicos del alérgeno en las lágrimas se producen localmente y no como exudados séricos [91]. Existe una correlación entre la alergia ocular y la activación de mastocitos mediada por IgE en el tejido conjuntival, que provoca la liberación de mediadores preformados como la histamina y las proteasas, y la formación de citocinas. Esto desencadena una cascada de acontecimientos celulares y moleculares que inducen una amplia migración e infiltración de células inflamatorias hacia la superficie ocular [92].

La conjuntivitis alérgica es causada principalmente por alérgenos transportados por el aire: alérgenos de exterior, como los granos de polen, la contaminación atmosférica y las esporas de hongos, y esporas de interior, como los ácaros del polvo doméstico. Se estima que la conjuntivitis alérgica afecta al 6-30% de la población general; se observa en más del 30% de la población pediátrica, sola o en combinación con la rinitis alérgica [93]. La conjuntivitis desencadenada por alérgenos puede estar asociada a manifestaciones clínicas sistémicas como el asma y la rinitis alérgica, encontrándose en el 30-71% de los pacientes con rinitis alérgica [93].

Los ambientes interiores y exteriores se han visto afectados por el desarrollo urbano, la industrialización y el cambio climático. Las condiciones meteorológicas extremas, el aumento de las temperaturas y las precipitaciones han dado lugar a temporadas polínicas más largas y han permitido concentraciones más elevadas de esporas de moho en interiores y exteriores. En consecuencia, la exposición a estos aeroalérgenos aumenta, lo que convierte el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica en un reto significativo. Varios aeroalérgenos, con una distribución homogénea en distintas zonas del mundo, desempeñan un papel relevante en las alergias oculares, tanto por sensibilización directa como por reactividad cruzada [94-96]. La aparición de la conjuntivitis alérgica estacional suele coincidir con los aumentos regionales y estacionales de los alérgenos circulantes, como el polen de los árboles a principios de primavera, después el polen de las gramíneas y las malas hierbas, y los mohos de exterior durante el otoño [97]. Los síntomas de la conjuntivitis alérgica perenne pueden deberse a alérgenos interiores singulares y/o múltiples, como la caspa de los animales, el moho y los ácaros del polvo [98].

Esta sección pretende ofrecer información sobre algunos alérgenos, como las gramíneas, las malas hierbas y el polen de los árboles, los ácaros del polvo doméstico y la caspa de las mascotas, que desempeñan un papel en las alergias oculares y son clínicamente y epidemiológicamente relevantes, al menos en algunas zonas del mundo.

2.1.7.1. Polen de gramíneas y hierba. La alergia al polen de gramíneas es una de las alergias al polen más comunes en todo el mundo, con tasas de sensibilización de hasta el 30% dependiendo del clima y la región [99]. Los pólenes de gramíneas se encuentran entre las fuentes de alérgenos más importantes desde el punto de vista clínico, y proceden de tres subfamilias distintas que incluyen las *Pooideae* templadas (por ejemplo, *Phleum pratense*; Fleo de los prados, o *Lolium perenne*; Raigrás), las *Chloridoideae* subtropicales (por ejemplo, *Cynodon dactylon*; césped de Bermuda) y las subfamilias *Panicoideae* subtropicales (por ejemplo, *Paspalum notatum*; césped de Bahía) [100]. Aunque la distribución de gramíneas templadas y subtropicales se ajusta a los gradientes climáticos latitudinales, coexisten en climas templados. Además, es probable que la distribución de las gramíneas subtropicales aumente con el calentamiento global. Muchas especies de gramíneas están presentes en la misma localización geográfica y, por lo tanto, un individuo puede sensibilizarse simultáneamente a pólenes de muchas especies diferentes. Además, se ha demostrado que el polen de gramíneas presenta una reactividad cruzada significativa, en algunos casos incluso entre pólenes pertenecientes a subfamilias diferentes (por ejemplo, el polen de Chloridoideae y el polen de Pooideae reaccionan de forma cruzada con el polen Panicoideae) [101].

Un estudio reciente, basado en los datos de los síntomas de los usuarios del diario del paciente de la fiebre del heno en Viena, demostró que los alérgicos al polen de gramíneas tienen perfiles de gravedad de los síntomas muy individuales, y que la complejidad del impacto clínico de la estación del polen de gramíneas podría explicarse mejor mediante un sistema combinado de especies cruzadas y alérgenos múltiples, en lugar de vincular los perfiles de los síntomas con la reactividad cruzada de los alérgenos del polen de gramíneas por sí solos [99]. La mayoría de los estudios de sensibilización alérgica se basan en la IgE sérica. Sin embargo, los anticuerpos IgE específicos del polen de gramíneas en las lágrimas parecen producirse localmente y se correlacionan fuertemente con la clínica

manifestaciones de conjuntivitis alérgica [91].

Otras fuentes de polen de gramíneas muy comunes, como la ambrosía (*Ambrosia artemisiifolia*) y la artemisa (*Artemisia vulgaris*) no son verdaderas gramíneas (*Poaceae*) sino que pertenecen a la familia de plantas *Asteraceae* (hierbas). Originarias de Norteamérica, la ambrosía y la artemisa también son comunes en Europa, en las regiones mediterráneas y en partes de Asia. Curiosamente, la expansión real de la ambrosía en zonas anteriormente dominadas por la artemisa es concomitante con un aumento de las alergias al polen de las malas hierbas en esas regiones [101]. En general, la sensibilización al polen de ambrosía ha ido en aumento en las últimas décadas, con tasas de sensibilización de hasta el 30% en la población general y de hasta el 70% en los pacientes atópicos, y se considera un problema sanitario importante en varias zonas de Norteamérica, Europa y Asia [101].

La gran relevancia epidemiológica y el gran número de estudios sobre los alérgenos específicos responsables de la sensibilización a las *Poaceae* y *Asteraceae* condujeron al desarrollo de diferentes tipos de inmunoterapias. La inmunoterapia sublingual es, en la actualidad, el tratamiento más prescrito de la rinoconjuntivitis alérgica estacional en Europa, aunque los estudios clínicos aleatorizados y los meta-análisis mostraron datos contradictorios sobre la magnitud del beneficio de los comprimidos sublinguales de polen de gramíneas/algas en la reducción de los síntomas y en la disminución del uso de medicación sintomática [102,103].

2.1.7.2. Polen de árboles

2.1.7.2.1. Abedul (familia Betulaceae). El polen del abedul es una de las principales fuentes de alérgenos. Los abedules crecen en muchas comunidades vegetales naturales, así como en zonas urbanas como plantas ornamentales. La polinización se produce desde la primavera hasta principios del verano. Las condiciones meteorológicas como la temperatura, la humedad y la luz solar tienen una gran influencia en las concentraciones de polen en el aire [104]. El polen de abedul es el polen de árbol más común en el norte y centro de Europa. Debido a su elevada alergenidad, es una de las principales causas de rinoconjuntivitis y asma. En estudios basados en pacientes, la prevalencia de resultados positivos en las pruebas de punción cutánea para el abedul en pacientes alérgicos al polen en Europa ha oscilado entre el 5% en los Países Bajos y el 57% en Dinamarca [105,106].

Algunos estudios ecológicos han investigado el abedul (*Betula verrucosa*), el aliso (*Alnus glutinosa*), el avellano (*Corylus avellana*), el carpe (*Carpinus betulus*) y el roble (*Quercus alba*), que son miembros del grupo homólogo del abedul, basándose en la reactividad cruzada entre estos extractos de polen [107]. En las últimas décadas se ha producido un aumento de los niveles de polen de abedul; además, se han observado periodos de exposición más prolongados debido al cambio climático. En consecuencia, ha aumentado la prevalencia de la sensibilización al polen de abedul [105].

Caillaud *et al.* realizaron una regresión de modelos y descubrieron una variación en las respuestas clínicas a la exposición natural al polen de abedul en pacientes sensibilizados durante la estación del polen de *Betula*. El umbral se observó al principio de la temporada; a lo largo de la temporada, la relación resultó ser lineal para los síntomas nasales, oculares y bronquiales hasta que se alcanzó un punto de saturación, seguido de una meseta [108]. El riesgo de sensibilización al polen de abedul y de síntomas de enfermedad atópica en niños con herencia atópica fue mayor cuando las madres estuvieron expuestas a este polen durante el embarazo [109].

Un estudio clínico reveló que un comprimido de inmunoterapia sublingual contra el abedul mitiga los síntomas de rinoconjuntivitis desencadenados por el polen de abedul y roble e induce IgG4 contra alérgenos de todas las especies del grupo homólogo del abedul [110]. Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para analizar 3 vacunas en 134 adultos con alergia al polen de abedul: vacuna recombinante con alérgeno de polen de abedul (rBet v 1a), extracto autorizado de polen de abedul, alérgeno natural purificado de polen de abedul (nBet v 1) y placebo. El estudio confirmó la seguridad y eficacia de la vacuna basada en rBet v 1 para tratar la alergia al polen de abedul e inducir una respuesta inmunitaria altamente específica [111].

2.1.7.2.2. Avellano (familia Betulaceae). El avellano es un arbusto de sotobosque caducifolio, polinizado por el viento y monoico, que puede alcanzar una altura de 4-8 m y una longevidad de 80-90 años. Comienza a florecer

a principios de primavera, incluso antes de que aparezcan las hojas. Los avellanos se encuentran en Europa, el norte de África, Asia Menor y Norteamérica. Las concentraciones de polen de avellano están influenciadas principalmente por factores meteorológicos como la humedad, la temperatura, la exposición a la luz solar, las precipitaciones y la velocidad del viento [112]. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes con alergia de tipo I a los pólenes de árboles también presentan intolerancia a los frutos secos. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo encontró una mayor área de prueba de punción cutánea y valores más altos de IgE específica en pacientes con hipersensibilidad a los frutos secos y las manzanas. Así, la hipersensibilidad a los frutos secos fue un indicador de alergia más grave en pacientes con rinitis o conjuntivitis causadas por el polen de abedul [113]. Es probable que las estructuras alergénicas comunes del polen de avellano y las avellanas expliquen la sensibilidad a las avellanas en pacientes alérgicos al polen de los árboles [114].

2.1.7.2.3. *Aliso (familia Betulaceae)*. Los alisos se pueden encontrar en toda Europa, cerca de los ríos y en los bosques a orillas de los lagos, incluso en las zonas más elevadas. Se pueden identificar varias especies, a saber, el aliso negro o común, el aliso verde, el aliso gris o moteado y un tipo de hibridación. En los climas templados, la fecha de inicio de la temporada de polen de aliso es bastante variable, oscilando entre diciembre y marzo o abril [115]. Muestra niveles de alergenicidad de moderados a altos y reactividad cruzada con los pólenes de avellano y abedul [116].

2.1.7.2.4. *Fresno (familia Oleaceae)*. El fresno está ampliamente distribuido por Europa (Gran Bretaña, Irlanda, Escandinavia, Rusia, Europa central y meridional) y América, donde se cultiva con frecuencia como fuente de madera dura [117,118]. En Europa, el fresno florece de marzo a mayo y se ha informado de que casi el 20% de los pacientes alérgicos al polen están sensibilizados al polen de fresno, que se ha reconocido como una fuente de alérgenos relevante, sobre todo en primavera [119]. Las observaciones clínicas han mostrado una reactividad cruzada entre el polen de fresno y el olivo, el polen de abedul, el polen de gramíneas y las especies de malas hierbas [120-122]. Un estudio realizó pruebas cutáneas a un total de 1.500 pacientes con polinosis con un extracto de polen de *Fraxinus* y mostró una frecuencia de sensibilización del 59% [123].

2.1.7.2.5. *Cedro japonés (familia Cupressaceae)*. El cedro japonés es originario de Japón y de las provincias costeras de China y se cultiva a menudo en Europa y Norteamérica. Es uno de los aeroalérgenos más relevantes en Japón, con una tasa de sensibilización elevada, aunque heterogénea, en la población residente. Los datos del noreste de Japón mostraron IgE específica del antígeno en el 41.5% y el 20.5% de los estudiantes de primaria de las zonas montañosas y costeras, respectivamente [124]. Un estudio reciente sobre participantes sanos en Tokio informó de una prevalencia de IgE específica, en el grupo de edad de 20 a 29 años, del 80% y el 65% en hombres y mujeres, respectivamente [125]. Otros estudios de Japón destacaron que, incluso después de ajustar los factores de confusión, la prevalencia de la rinoconjuntivitis alérgica se asociaba positivamente con los recuentos de polen de cedro en niños [126] y que el pico de incidencia de rinoconjuntivitis en escolares se producía en marzo y abril, lo que coincide con la liberación del polen de cedro japonés [127]. Un interesante estudio, realizado durante la temporada alta de polinización, descubrió que la mitad de los pacientes con polinosis por cedro japonés declararon una reducción de la productividad del 25% en comparación con la temporada sin polinización y que la "picazón de ojos" era un factor de riesgo independiente significativo de pérdida de tiempo de trabajo [128].

2.1.7.2.6. *Castaño de Indias (familia Sapindaceae)*. El castaño de Indias árbol originario de Europa y especialmente común en los Balcanes y en Gran Bretaña, actualmente se cultiva en todas las zonas templadas, incluidos México, Turquía y Estados Unidos. Es común en entornos urbanos porque no se ha considerado de relevancia alergológica y se ha recomendado su plantación en avenidas [129]. Un estudio transversal comparó a niños de la Viena urbana y de una zona rural, mostrando la presencia de IgE sérica específica al polen de castaño de Indias en el 12.6% y el 1.9%, respectivamente. Además, la sensibilización al polen de otras especies, especialmente al de los plátanos, elevaba significativamente las probabilidades de sensibilización al polen del castaño [129].

2.1.7.3. *Ácaros del polvo doméstico*. Los ácaros del polvo doméstico, que incluyen una variedad de especies con distribución heterogénea, son fuentes importantes de alérgenos.

Si *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus* son habitantes habituales de los hogares de todo el mundo [130], otras especies, como *Blomia tropicalis*, prevalecen en las zonas tropicales y subtropicales [131]. Las modificaciones del microambiente, incluidos los cambios de temperatura, humedad y contaminación del aire, tienen un impacto significativo en el crecimiento, la supervivencia y la producción de alérgenos de los ácaros del polvo. En general, las peculiaridades de las distintas especies de ácaros, un entorno cálido y húmedo, típico de los trópicos pero en progresiva expansión, son condiciones ideales para el crecimiento y la multiplicación de los ácaros del polvo. Teniendo esto en cuenta, las últimas décadas de calentamiento global y la creciente urbanización podrían desempeñar un papel en la creciente tasa de sensibilización a los ácaros del polvo doméstico [132]. Estudios realizados en entornos urbanos tropicales/subtropicales informaron de tasas muy elevadas de sensibilización a los ácaros del polvo entre niños atópicos, que oscilan entre el 71% [133] y más del 90% (ciudad de Taipéi, Taiwán y Calcuta, India) [134,135]. Además, un estudio realizado en el noreste de la India mostró variaciones estacionales significativas en el recuento de ácaros del polvo, con una concentración máxima cuando la temperatura atmosférica, la humedad relativa y las precipitaciones eran máximas [136].

Dado el papel relevante de la temperatura y la humedad, las casas con deshumidificadores de alto rendimiento y aire acondicionado proporcionan un buen control del número de ácaros del polvo y de los picos estacionales de alérgenos [130]. Estudios realizados en Corea, comparando la década de 1990 y la de 2010, investigaron la sensibilización a los alérgenos en pacientes con alergias respiratorias [137] y en pacientes con rinitis alérgica [138]. La reactividad cutánea a los ácaros del polvo doméstico estaba inversamente relacionada con la edad, con un pico entre los 10 y los 30 años, y las tasas no eran diferentes entre la década de 1990 (55.2%) y la de 2010 (55.6%) [137]. En la población con rinitis alérgica, las tasas más elevadas de reactividad cutánea a los ácaros del polvo doméstico aumentaron de más del 60% en la década de 1990 a más del 70% en la de 2010 [138]. Asimismo, un gran estudio de cohortes realizado en adultos jóvenes suizos (estudiantes de medicina) entre 2007 y 2015, informó de una tasa de sensibilización a los ácaros del polvo doméstico del 17.5% [139].

El ácaro del polvo doméstico suele considerarse el principal alérgeno causante de la conjuntivitis alérgica perenne, según datos de la década de 1980 [140,141]. Un reciente estudio retrospectivo alemán descubrió que en sujetos monosensibilizados a los ácaros del polvo doméstico, la prevalencia de picazón y ojo rojo era del 23% y el 5%, respectivamente. Estos porcentajes aumentaron hasta el 45% y el 9%, respectivamente, en pacientes sensibles al polen [142]. Curiosamente, los datos del estudio de cohortes del Centro Danés de Investigación de la Alergia mostraron que la sensibilización transitoria a los ácaros del polvo doméstico en las primeras etapas de la vida se asocia a un riesgo significativamente mayor de rinoconjuntivitis en los sujetos de 14 años (OR 3.33; IC del 95%: 1.29-8.66) [143].

2.1.7.4. *Caspa de gato y de perro* Las alergias a la caspa de gato y de perro son comunes en el mundo occidental, y la prevalencia de la sensibilización a la caspa de mascotas ha aumentado en las últimas décadas tanto en Europa como en Estados Unidos [144]. Se han descrito varias moléculas de alérgenos en gatos y perros, lo que aumenta las posibilidades de realizar diagnósticos moleculares de alergia. Los estudios moleculares demostraron que los patrones de sensibilización individual reflejan en gran medida la tenencia actual o previa de mascotas, excepto en el caso del Fel d 1 (alérgeno de los gatos), que suele causar sensibilización también en los no propietarios [145]. El papel de la sensibilización a las mascotas en la alergia ocular es especialmente relevante en la conjuntivitis alérgica perenne, aunque no se limita a ella [146]. Un estudio retrospectivo analizó a 762 pacientes japoneses con conjuntivitis alérgica y demostró que el 14% eran positivos para IgE específica de antígeno de perro o gato [147]. Interesantes estudios realizados en Sudamérica demostraron que, aunque no es típico de las zonas tropicales, la sensibilización a gatos y/o perros era frecuente en pacientes con conjuntivitis alérgica, lo que se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad en niños afectados por queratoconjuntivitis vernal [148,149]. Un amplio estudio poblacional realizado en los Países Bajos demostró que tener un gato o un perro como animal de compañía no es un factor de riesgo para la enfermedad del ojo seco. Tras ajustar por múltiples factores de confusión posibles, tener gatos (OR 0.95; IC del 95%: 0.89-1.00) y perros (OR 0.92; IC del 95%: 0.86-0.98) como mascotas, parecía ser un factor protector menor pero significativo para el ojo seco [150].

2.2. Factores de riesgo externos y contaminación

Los contaminantes atmosféricos pueden afectar negativamente a la salud general y a la superficie ocular. Existen distintas fuentes de dichos contaminantes, a saber, gases [monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrógeno (NO₂), dióxido de azufre (SO₂), ozono (O₃), materia particulada (PM) procedentes de fuentes naturales (erupción volcánica, desechos de rocas, incendios forestales, niebla salina, tormentas de viento y polvo, acciones recíprocas entre emisiones gaseosas y erosión del suelo), fuentes artificiales como la combustión de carburantes, industriales (por ejemplo, centrales eléctricas alimentadas con combustibles fósiles e instalaciones de fabricación), fundiciones de petróleo, cemento, fundición, operaciones mineras, emisiones de cenizas volantes de centrales eléctricas, contaminación del suelo, combustión de carbón, transporte (emisiones de vehículos), fuentes agrícolas (por ejemplo, metano y pesticidas) y fuentes interiores (por ejemplo, sistemas de aire acondicionado, quemadores domésticos de gas y aceite y estufas de leña). La superficie ocular está constantemente expuesta a contaminantes del aire interior o exterior que no son mutuamente excluyentes. Los gases, los bioaerosoles y las PM pueden intercambiarse libremente entre los ambientes exterior e interior a través de los lugares de apertura de ventanas y puertas en determinadas condiciones meteorológicas y de flujo de aire [151,152].

La contaminación atmosférica es la mezcla de sustancias químicas o compuestos tóxicos en el aire a niveles que suponen un riesgo para la salud. En todo el mundo, las enfermedades relacionadas con la contaminación atmosférica suponen una enorme amenaza para la salud humana. Se calcula que 3.1 millones de personas mueren prematuramente cada año a causa de la contaminación atmosférica [153]. Las investigaciones epidemiológicas han puesto de manifiesto las asociaciones a corto y largo plazo entre las altas concentraciones de contaminantes atmosféricos y el aumento de los problemas de salud, incluidos los accidentes cerebrovasculares, las cardiopatías, el cáncer de pulmón, la diabetes y las enfermedades pulmonares crónicas [154].

La carga global de la enfermedad se evalúa utilizando la medida del año de vida ajustado en función de la discapacidad [155], que combina los años de vida perdidos debido a la mortalidad prematura y los años de vida perdidos debido al tiempo vivido en estados de salud inferiores a la plena, o años de vida sana perdidos debido a la discapacidad. Un año de vida ajustado por discapacidad representa la pérdida del equivalente a un año de plena salud. Utilizando esta medida, la carga de las enfermedades que causan una muerte prematura, pero poca discapacidad, puede compararse con la de las enfermedades que no causan la muerte pero sí discapacidad. Los años de vida ajustados en función de la discapacidad se expresan por cada 100,000 habitantes.

La Fig. 3 muestra los años de vida ajustados en función de la discapacidad atribuibles a la contaminación del aire ambiente en todo el mundo según las fuentes de datos de la Organización Mundial de la Salud.

https://www.who.int/images/defaultsource/maps/global_aap_dalys_2016. Años de vida ajustados en función de la discapacidad expresados por cada 100,000 habitantes, último informe de la Organización Mundial de la Salud (2016).

El lineamiento de la Organización Mundial de la Salud sobre la calidad del aire ambiente ofrece recomendaciones cuantitativas y basadas en la salud para la gestión de la calidad del aire [156]. Superar los niveles del lineamiento de calidad para los contaminantes se asocia a riesgos significativos para la salud pública. El lineamiento constituye una herramienta basada en pruebas que puede utilizarse para fundamentar la legislación y la política. El propósito de este documento es proporcionar información basada en pruebas, concienciar al público y a los pacientes sobre el impacto de la calidad del aire en la salud en todo el mundo y unir los esfuerzos nacionales e internacionales de defensa a los debates políticos. El cuadro 2 muestra la recomendación del lineamiento de calidad del aire ambiente de 2021 para los niveles de contaminantes atmosféricos.

^a Percentil 99^o (es decir, 3-4 días de superación al año);^b Media de la concentración máxima diaria de 8 h de O₃ en los seis meses consecutivos con la mayor concentración de media móvil semestral de O₃. PM Materia particulada.

En particular, según los informes de la Organización Mundial de la Salud, la mayoría de las muertes atribuibles a la contaminación atmosférica se producen en el sudeste asiático

Cuadro 2

Lineamientos de la Organización Mundial de la Salud sobre la calidad del aire ambiente y los contaminantes atmosféricos.

Contaminante	Tiempo promedio	Nivel AQG2021
PM _{2.5} Mg/m ³	Anual	5
	24-h ^a	15
PM ₁₀ Mg/m ³	Anual	15
	24-h ^a	45
O ₃ Mg/m ³	Temporada alta ^b	60
	8-h ^a	100
NO ₂ Mg/m ³	Anual	10
	24-h ^a	25
SO ₂ Mg/m ³	24-h ^a	40
CO Mg/m ³	24-h ^a	4

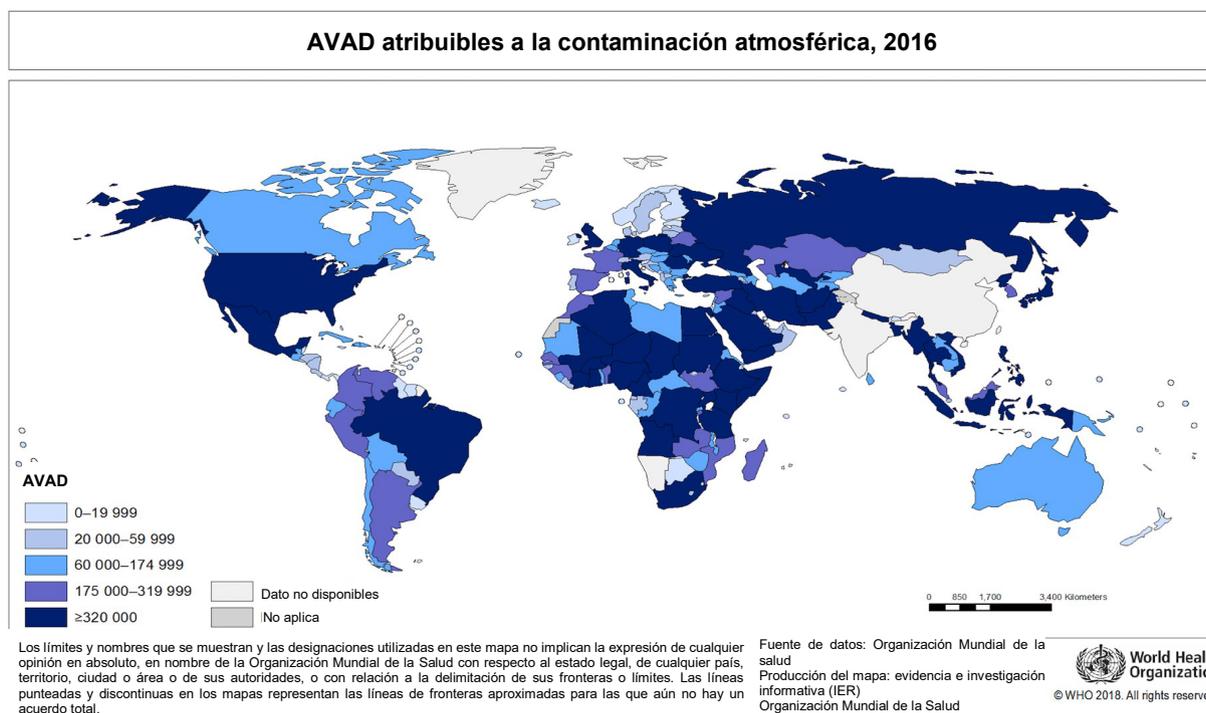


Fig. 3. AVAD atribuibles a la contaminación del aire ambiente en todo el mundo.

y las regiones del Pacífico Occidental, con 2.4 y 2.2 millones de muertes, respectivamente. Aproximadamente 980,000 muertes al año son atribuibles a la contaminación atmosférica en África, junto con 475,000 muertes al año en la región del Mediterráneo Oriental, 348,000 en Europa y 233,000 en América. La Fig. 4 muestra las estimaciones de muertes por contaminación ambiental por cada 100,000 habitantes al año según el último informe de la Organización Mundial de la Salud (2016).

<https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/ambient-air-pollution-attributable-deaths>. Número de muertes expresado por cada 100,000 habitantes, último informe de la Organización Mundial de la Salud (2016).

2.2.1. Contaminación urbana (gases y materia particulada)

La contaminación atmosférica inducida por el tráfico es cada vez más frecuente en las poblaciones urbanas. Dicha contaminación se evalúa habitualmente por los niveles de materia particulada y NO₂ [157]. Aunque el NO₂ puede crearse cuando el oxígeno o el ozono del aire oxidan el monóxido de nitrógeno, la principal fuente de NO₂ en el aire exterior es la combustión de carburantes, principalmente de los vehículos de motor y después de las centrales eléctricas y las fábricas [158]. La principal fuente de materia particulada en las zonas urbanas es el transporte por carretera, además de la quema de combustibles en centrales eléctricas y fábricas. La materia particulada derivadas del tráfico incluyen componentes de las emisiones de los motores, el desgaste de los frenos y los neumáticos, y el polvo de las superficies de las carreteras [159].

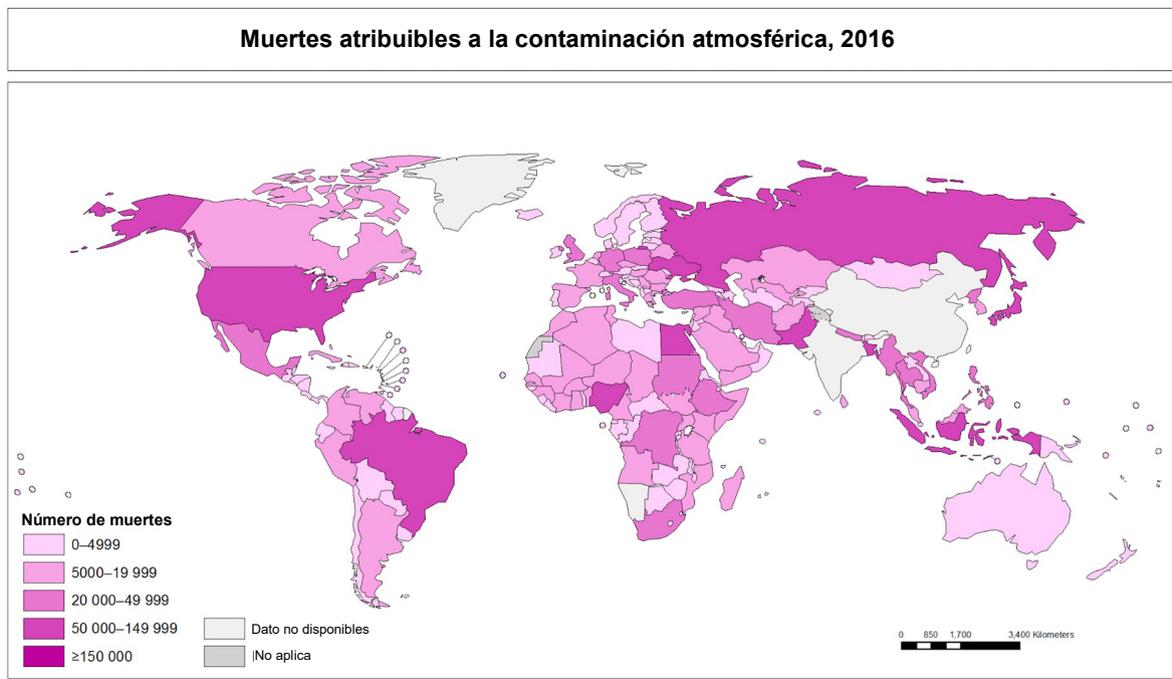
Un estudio transversal basado en la población (n = 16,824) realizado en Corea informó de los efectos de la contaminación exterior en la superficie ocular [160]. Este estudio se llevó a cabo durante un periodo de 3 años (2010-2012), utilizando un método de muestreo por conglomerados estratificado de etapas múltiples basado en datos demográficos oficiales. Los datos medioambientales se recolectaron en 283 estaciones de control atmosférico. Había 6,263 participantes que vivían en zonas urbanas y 7,560 que vivían en un entorno rural. Las medidas de resultado fueron los síntomas de la enfermedad del ojo seco y/o un diagnóstico previo de enfermedad del ojo seco. El aumento de los niveles de ozono y la reducción de la humedad se asociaron con la enfermedad del ojo seco tras ajustar por sexo, dislipidemia, enfermedad tiroidea, conciencia subjetiva de la salud y cirugía ocular previa. El aumento de los niveles de ozono de 0.003 ppm se asoció significativamente con los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco (síntomas: OR 1.17 95%CI 1.02-1.34

y diagnóstico: OR 1.27 95%CI 1.09-1.48). Es importante destacar que el NO₂ no la materia particulada <10 mm, se asoció con la enfermedad del ojo seco. Aunque las concentraciones de materia particulada <10 mm en este estudio fueron superiores a los niveles recomendados por la Organización Mundial de la Salud (20 µg/m³), los autores especularon que el lagrimeo reflejo podría haber protegido a los participantes de los efectos ambientales adversos [160].

Otra cohorte prospectiva multidisciplinar basada en la población investigó la salud de 79,866 participantes que vivían en el norte de los Países Bajos. Se observó una fuerte correlación positiva entre la enfermedad del ojo seco y los contaminantes atmosféricos, la materia particulada <10 mm y el NO₂. Los efectos de la materia particulada <10 mm y del NO₂ se redujeron después del ajuste posterior por comorbilidades, dando como resultado una correlación significativa entre la enfermedad del ojo seco y el NO₂ únicamente. Esto sugeriría que las asociaciones entre los contaminantes atmosféricos y la enfermedad del ojo seco están probablemente mediadas por una mayor prevalencia de otras enfermedades que se han relacionado directamente con la contaminación atmosférica, como las alergias y las enfermedades atópicas, la aterosclerosis y la diabetes [150].

Una revisión sistemática y un meta-análisis exploraron la relación entre la contaminación atmosférica y la conjuntivitis [161]. Se incluyeron 12 estudios, que incluían 30,103,982 casos de conjuntivitis de 10 países/regiones de todo el mundo. Seis contaminantes atmosféricos comunes mostraron asociaciones positivas con la conjuntivitis, pero solo se encontró significación estadística para el NO₂ y el O₃. Los pacientes menores de 18 años y los subgrupos femeninos presentaban un mayor riesgo de conjuntivitis causada por la contaminación atmosférica. Esta revisión informó de que el riesgo relativo agrupado de conjuntivitis por 10 µg/m³ de aumento de la contaminación atmosférica fue: 1.0006 (IC 95%: 0.9993-1.0019) para el CO, 1.0287 (IC 95%: 1.0120-1.0457) para el NO₂, 1.0089 (IC 95% 1.0030-1.0149) para el O₃, 1.0004 (IC 95%: 0.9976-1.0032) para materia particulada <2.5 mm, 1.0033 (IC 95%: 0.9982-1.0083) para la materia particulada <10 mm, y 1.0045 (IC 95%: 0.9908-1.0185) para SO₂ [161].

Varios investigadores estudiaron las variaciones espaciales de la exposición a la contaminación atmosférica relacionada con el tráfico. Un estudio evaluó la asociación entre la calidad del aire y la prevalencia de la morbilidad respiratoria y ocular infantil. Los síntomas respiratorios como las sibilancias, los estornudos, el goteo nasal, el lagrimeo y la picazón de ojos presentaban una asociación positiva y fuerte con la concentraciones de materia particulada <10 mm y NO₂ (0.70-0.87,



Los límites y nombres que se muestran y las designaciones utilizadas en este mapa no implican la expresión de cualquier opinión en absoluto, en nombre de la Organización Mundial de la Salud con respecto al estado legal, de cualquier país, territorio, ciudad o área o de sus autoridades, o con relación a la delimitación de sus fronteras o límites. Las líneas punteadas y discontinuas en los mapas representan las líneas de fronteras aproximadas para las que aún no hay un acuerdo total.

Fuente de datos: Organización Mundial de la salud
 Producción del mapa: evidencia e investigación informativa (IER)
 Organización Mundial de la Salud



Fig. 4. Estimaciones de las muertes atribuibles a la contaminación atmosférica en todo el mundo.

respectivamente). Curiosamente, la frecuencia de algunos síntomas fue menor en las zonas de estudio cercanas a bosques urbanos [162]. Un estudio realizado en Delhi comparó los síntomas y signos oculares de 441 sujetos que se desplazaban diariamente a través de zonas muy contaminadas durante al menos dos años con un grupo de control de 79 sujetos, que vivían en el campus y se desplazaban de sus casas a sus lugares de trabajo dentro de las instalaciones del campus. Los del grupo de estudio presentaban síntomas oculares, como enrojecimiento, lagrimeo, irritación, tensión, visión borrosa y fotofobia, con mayor frecuencia en comparación con el grupo de control [163]. La prueba de Schirmer fue de 13.4 ± 6.7 mm en el grupo expuesto a la contaminación en comparación con 16.0 ± 6.1 mm en el grupo de control ($p < 0.001$). Del mismo modo, el tiempo de ruptura lagrimal fue de 13.0 ± 6.1 s y de 19.2 ± 5.0 s en sujetos expuestos diariamente al tráfico y controles, respectivamente [163]. Los rangos de concentración media anual de materia particulada en suspensión, materia particulada en suspensión respirables y NO_2 fueron de 210-360, 180-200 y $40\text{-}90 \mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente, muy superiores a los recomendados por los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud [164].

En Argentina, un estudio transversal incluyó a 78 participantes expuestos a diferentes niveles de materia particulada en una zona urbana ($n = 44$) o industrial ($n = 34$). El nivel de materia particulada de tamaño <2.5 mm fue significativamente mayor en el grupo de la zona industrial que en el de la zona urbana. Los parámetros de la superficie ocular, incluidos el enrojecimiento bulbar, el enrojecimiento de los párpados y la tinción con fluoresceína y verde de lisamina, fueron mayores en el grupo de la zona industrial en comparación con el grupo de la zona urbana [165]. Cincuenta y cinco participantes sanos que vivían en la zona de estudio de la ciudad de Sao Paulo desde hacía al menos 5 años, recibieron aparatos de monitorización para la detección pasiva de NO_2 , que debían llevar durante un periodo de actividades diarias. En particular, el aumento de la exposición al NO_2 se asoció con una mayor frecuencia de síntomas de irritación compatibles con la enfermedad del ojo seco, así como con un menor tiempo de ruptura lagrimal y una mayor frecuencia de disfunción de las glándulas de Meibomio en un patrón dosis-respuesta [18]. Estos hallazgos también están respaldados por otro estudio que confirmó una asociación de los contaminantes derivados de la combustión con un aumento de la disfunción de las glándulas de Meibomio y de los restos en los párpados, asociados a la blefaritis. Los autores sugieren que el mecanismo puede ser la sobrecarga del sistema de defensa antioxidante en el borde del párpado que provoca cambios en la estructura de los ácidos grasos esenciales e inflamación crónica [29]. Un estudio evaluó los niveles medios individuales de exposición al NO_2 durante 24 h y a materia particulada <2.5 mm, así como los hallazgos clínicos de 71 taxistas y controladores de tráfico de Sao Paulo. Los valores de TBUT se redujeron; la materia particulada <2.5 mm y los niveles de osmolaridad de la película lagrimal fueron significativamente y correlacionados negativamente [21]. El mismo grupo de autores también cuantificó las células caliciformes y la expresión génica de la mucina 5AC en la conjuntiva de sujetos sanos expuestos a la contaminación atmosférica derivada del tráfico en ambientes exteriores. Se produjo un aumento de la expresión de mucina 5AC en la superficie ocular, probablemente debido al aumento de la densidad de células caliciformes en respuesta a los contaminantes del aire [166].

El valor de exposición a materia particulada <10 mm fue significativamente mayor en los participantes pediátricos con conjuntivitis de origen desconocido ($33.5 \pm 5.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$), y los síntomas y signos más comunes de la conjuntivitis de origen desconocido fueron la sensación de cuerpo extraño (37/48) e hiperemia conjuntival, respectivamente, en un estudio realizado en Italia [31]. La prevalencia de la enfermedad del ojo seco fue mayor en la zona industrial, donde los niveles de materia particulada <10 mm eran más elevados, y la población expuesta a un mayor nivel de materia particulada <10 mm tuvo una proporción significativamente mayor de ácido graso de cadena larga en la película lagrimal, una proporción mayor de ácido graso saturado y una proporción menor de ácido graso no saturado en comparación con un grupo de control [165]. En China, las visitas ambulatorias de 5,066 participantes con enfermedad de ojo seco se asociaron significativamente con un aumento de los contaminantes atmosféricos (materia particulada <10 mm, materia particulada <2.5 mm, SO_2 , NO_2 , y CO), pero el ozono no se asoció con la enfermedad del ojo seco [27]. En un estudio prospectivo y observacional realizado en Corea del Sur, en el que se incluyeron 43 pacientes con enfermedad del ojo seco que habían utilizado los mismos agentes tópicos para el tratamiento, el aumento de la exposición al ozono y a materia particulada <2.5 mm provocó mayores molestias oculares, y el aumento de la concentración de materia particulada <10 mm, redujo la estabilidad de la película lagrimal [27].

Un amplio estudio multiárea realizado en Taiwán descubrió que el aumento de la concentración de NO_2 , SO_2 , O_3 , y materia particulada <10 mm se asociaba con las visitas ambulatorias por conjuntivitis inespecífica, y los efectos eran más fuerte para el O_3 y el NO_2 [167]. El aumento de los niveles de NO_2 se asoció con la irritación y el daño de la superficie ocular y con una estabilidad lagrimal anormal tanto en los pacientes con síndrome de Sjögren como en los grupos de control normales. Los afectados por el síndrome de Sjögren también se vieron más afectados por la contaminación por NO_2 [168]. El CO y el NO relacionados con el tráfico se asociaron positivamente con la enfermedad del ojo seco en una base de datos de cohortes de muestreo sistemático en Taiwán, mientras que el O_3 materia particulada <10 mm, y materia particulada <2.5 mm no fueron asociados a la enfermedad del ojo seco [169]. El O_3 como único contaminante atmosférico provocó un aumento de las molestias oculares y una disminución de la secreción lagrimal con una exposición a corto plazo en pacientes con enfermedad preexistente de ojo seco en Corea del Sur [170]. En 27,605 participantes femeninas de los datos del Biobanco de Taiwán, la concentración ambiental de NO_2 se asoció significativamente con una mayor prevalencia de la enfermedad del ojo seco, pero otros contaminantes atmosféricos (materia particulada <12.5 mm, SO_2 , O_3) y la humedad relativa del aire no se asociaron con la enfermedad del ojo seco [22]. Las exposiciones retardadas de un solo día a NO_2 , O_3 , materia particulada <2.5 y <10 mm se asociaron con visitas ambulatorias en niños por enfermedad del ojo seco, y hubo un efecto dependiente de la dosis en el riesgo relativo de ojo seco para cada tipo de contaminante atmosférico [30]. La Fig. 5 muestra los estudios que evalúan los efectos de la contaminación atmosférica sobre la superficie ocular en todo el mundo.

Por el contrario, un estudio realizado en Grecia comparó a participantes expuestos a un aire seco y muy contaminado con un grupo de control expuesto a un clima húmedo, fresco y poco contaminado. La secreción lagrimal (prueba de Schirmer) y la estabilidad de la película lagrimal (tiempo de ruptura lagrimal) fueron mayores en los climas húmedos, pero ninguna de ellas se asoció con la contaminación atmosférica [171].

Había un mayor número de células inflamatorias en la muestra de citología conjuntival de los participantes de Italia (Bologna) que vivían en ciudades con una fuerte contaminación, en comparación con los que vivían en el campo, independientemente del sexo del paciente [172]. La mayoría de las áreas metropolitanas de EE.UU. tienen una concentración relativamente alta de contaminación atmosférica (profundidad óptica de los aerosoles, un indicador de la concentración de materia particulada sólidas y líquidas de aerosol en el aire), y tasas relativamente más altas de enfermedad del ojo seco [23]. El aumento de la contaminación atmosférica por la quema de biomasa se asocia a una mayor inestabilidad de la película lagrimal, manchas en la superficie ocular y síntomas oculares irritantes [14]. Existe una asociación significativa entre el desarrollo del síndrome de Sjögren primario y la exposición a disolventes químicos ocupacionales (disolventes clorados y disolventes aromáticos), pero ninguna asociación con biocidas como el amoníaco, el formaldehído y la sílice cristalina [173]. La irritación ocular se considera un marcador de exposición al formaldehído comúnmente presente en entornos ocupacionales (industria, construcción, laboratorios) y domésticos. Una revisión sistemática concluyó que la exposición máxima para evitar la irritación ocular es de $0,0014 \text{ mg}/\text{m}^3$ de formaldehído, muy inferior a los $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$, recomendada por la Organización Mundial de la Salud [174].

2.2.2. Ceniza volcánica

Casi el 9% de la población mundial vive dentro de una zona de posible erupción volcánica activa. Una revisión sistemática estimó que 550 volcanes activos se encuentran en las proximidades de centros urbanos o zonas que experimentan un rápido crecimiento demográfico [175]. Se han registrado aumentos a corto plazo de las lesiones relacionadas con traumatismos derivados de accidentes de tráfico y caídas, y de la morbilidad relacionada principalmente con irritación ocular y síntomas respiratorios. Los cambios en la prevalencia de enfermedades transmisibles y los efectos sobre la salud a largo plazo no se han atribuido a las erupciones volcánicas. Sin embargo, es probable que se subestime la morbilidad asociada a las erupciones [175]. Sin embargo, esta revisión sistemática puede no ser fiable porque no se informó de una evaluación del riesgo de sesgo del estudio. Los estudios actuales sobre la morbilidad ocular proporcionan datos de las erupciones del monte Santa Helena y del monte Kilauea en EE.UU., de las erupciones de las islas Sakurajima y Miyakejima en Japón, de las erupciones del monte Etna en Italia y de las erupciones del Holuhraun y del Eyjafjallajökull en Islandia [176-182].

Se realizó una encuesta entre oftalmólogos de cuatro estados de EE.UU. afectados por la caída de cenizas tras la erupción del Monte Saint Helens. El estudio también



Fig. 5. Estudios sobre la contaminación atmosférica mundial.

comparó los hallazgos oculares entre leñadores que trabajaban en la zona de caída de cenizas y leñadores que trabajaban en zonas sin exposición a las cenizas [176]. No hubo casos de pérdida visual ni efectos de la exposición a la ceniza a largo plazo, pero se notificó conjuntivitis en más del 50% de los pacientes y cuerpos extraños queratoconjuntivales en menos del 20%. El estudio identificó el uso de lentes de contacto (especialmente lentes de contacto rígidos) y la enfermedad de ojo seco como factores que conducen al agravamiento de los síntomas. La encuesta se vio limitada por un bajo índice de respuesta y la falta de claridad en el periodo de notificación del estudio. Hubo un mayor informe de sensación de cuerpo extraño ocular autolimitado e irritación en los leñadores que trabajaban en zonas de exposición, que desaparecieron en 1-2 días tras la exposición. Los leñadores que trabajaban en zonas de alta exposición también experimentaron más secreción mucosa y costras en el párpado por la mañana. No hubo diferencias en las células inflamatorias conjuntivales en la citología en cepillo entre los dos grupos de leñadores. Las limitaciones de este estudio incluyen la ausencia de información sobre el tipo de ceniza, la normalización de las pautas de uso del cubrebocas y el hecho de no controlar los efectos de la alergia en los participantes [176].

El Estudio sobre la Salud de los Adultos del Volcán Kilauea fue el primer estudio epidemiológico medioambiental transversal basado en la población que determinó la prevalencia de síntomas cardiorrespiratorios, síntomas informados autónomamente y enfermedades diagnosticadas en la región. Hubo mayores concentraciones de SO_2 del aire y aerosoles finos ($<0.3 \mu\text{m}$) en las zonas de exposición a cenizas/contaminantes del aire, que mostraron una correlación positiva significativa con las enfermedades de irritación ocular autodiagnosticadas. Las principales limitaciones de este estudio fueron un periodo de muestreo del aire limitado, la falta de confirmación de enfermedades sistémicas u oculares a través de informes médicos y las cuestiones relacionadas con el "efecto residente sano-superviviente" [177]. Se realizó un estudio retrospectivo y no comparativo de series de casos de pacientes que vivían en Oahu desde hacía más de 7 años y se quejaron de irritación ocular durante un periodo de 3 meses de "vog" visible [181]. Los autores acuñaron el término "vog" para referirse al volcán y a la niebla, y describieron las sustancias químicas del vog que causan irritación respiratoria y ocular como gases de SO_2 , aerosoles de sulfato como H_2SO_4 , NH_4HSO_4 , y $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Todos los pacientes presentaban hiperemia conjuntival, secreción, papilas y edema puntal. Se observó quemosis palpebral en el 73.3% de los participantes. La picazón, la sensación de cuerpo extraño, el lagrimeo y la sensación de quemazón fueron los síntomas comunicados con mayor frecuencia. Se propuso que los signos y síntomas estaban causados por una combinación de reacciones tóxicas y alérgicas. Además de no estar definidos los descriptores de gravedad de la enfermedad, la naturaleza retrospectiva de la investigación limita la generalizabilidad de los hallazgos. Se informó de que los casos más leves respondían a compresas de hielo y colirios antihistamínicos en 1-2 días, mientras que los

casos más graves solo respondieron tras más de una semana de tratamiento con esteroides tópicos y antihistamínicos [181].

Un estudio retrospectivo transversal de 10 años investigó los efectos de la exposición a cenizas volcánicas en 10,380 escolares de entre 6 y 15 años, examinados anualmente cada septiembre en la década de 1994 a 2003, tras la erupción del monte Sakurajima en Japón [178]. El estudio comparó la frecuencia de síntomas oculares positivos en años con y sin erupciones volcánicas activas y en sujetos que vivían cerca o lejos del volcán. Se determinó que los síntomas oculares estaban directamente influidos por las erupciones volcánicas en sujetos que vivían en zonas situadas a menos de 4 km del cráter del volcán. No se cuantificó la concentración de contaminantes atmosféricos relacionados con las erupciones, como el SO_2 y el NO_2 , y no se controló la conjuntivitis alérgica estacional, lo que presenta el resto de limitaciones del estudio [178]. Otro estudio que evaluó el impacto de las erupciones volcánicas del Sakurajima no reveló diferencias en los síntomas oculares entre las mujeres que vivían cerca (25 km) y lejos (50 km) del lugar de la erupción [183]. Como punto fuerte del estudio, se cuantificaron los contaminantes atmosféricos, pero los autores reconocieron que la ocupación puede ser un factor de confusión, ya que algunos sujetos, que eran agricultores y vivían lejos del volcán durante los meses de verano, presentaron síntomas más elevados, lo que se debió a la entrada de sudor en el ojo. El estudio sobre la erupción del volcán Miyakejima analizó la sintomatología respiratoria y ocular de 611 funcionarios sanos que trabajaban en la restauración de la isla tras la evacuación de toda la población. Los síntomas respiratorios se correlacionaron con las concentraciones medias de SO_2 , mientras que hubo resultados equívocos para la irritación ocular, y los varones y los fumadores de cigarrillos tuvieron un mayor riesgo de sintomatología ocular [179].

El estudio de la erupción Holuhraun de Islandia estudió los síntomas agudos en 32 funcionarios del gobierno que se ofrecieron voluntarios para trabajar en el lugar de la erupción. De los participantes, el 48% informó de irritación ocular a pesar del uso de cubrebocas, pero no se controlaron los tiempos de uso de las cubrebocas. El pequeño tamaño del estudio, la pérdida del seguimiento necesario para estudiar los efectos a largo plazo, la falta de datos sobre el SO_2 del aire, la posibilidad de quitarse la cubrebocas durante breves periodos durante el trabajo y el retraso de la última exposición al examen clínico fueron los puntos débiles del estudio de Holuhraun [182]. El estudio sobre la erupción del volcán Eyjafjallajokull investigó las diferencias entre dos poblaciones residentes entre el norte (510 sujetos, zona de menor exposición) y el sur de Islandia (1148 sujetos, zona de mayor exposición). El doble de la población expuesta presentaba dos o más síntomas que afectaban a la nariz, los ojos o las vías respiratorias superiores (24% frente a 13%). Estos individuos también eran más propensos a experimentar efectos psicológicos en comparación con

individuos sin síntomas. La mayoría de los síntomas mostraron un patrón dosis-respuesta dentro de la población expuesta, correspondiendo la gravedad a una exposición baja, media y alta a la erupción. Un punto fuerte importante de este estudio fue que incluyó a la población general de la región expuesta y una muestra emparejada de una región no expuesta. La tasa de respuesta fue del 72%. Un factor limitante fue que el estudio se basó en síntomas informados autónomamente y que el grado de exposición se basó únicamente en la proximidad de residencia a la erupción [182].

El estudio sobre la erupción del Etna en 2002 determinó una frecuencia significativamente mayor de visitas hospitalarias en Catania relacionadas con síntomas oculares debidos a enfermedades que podrían estar relacionadas con la exposición a cenizas volcánicas [180]. El estudio carecía de información exhaustiva sobre la naturaleza de los síntomas y signos oculares de las visitas al hospital. Además, no se controlaron los efectos de las enfermedades oculares preexistentes ni las concentraciones de contaminantes atmosféricos.

En resumen, las erupciones volcánicas parecen causar una variedad de síntomas oculares que pueden ser autolimitados o responder mayoritariamente al tratamiento sintomático. Los usuarios de lentes de contacto y los pacientes con enfermedad del ojo seco preexistente parecen sufrir más sintomatología y abrasiones de la superficie ocular. Sin embargo, no se han descrito en la literatura efectos adversos oculares crónicos o visualmente incapacitantes de la ceniza volcánica. Cabe señalar que las revisiones sistemáticas y los estudios de la superficie ocular relacionados con erupciones volcánicas se enfrentan a numerosas limitaciones. Los efectos de las erupciones volcánicas parecen ser objeto de grandes aproximaciones con una imprecisión considerable. Para un número significativo de eventos, no se comunican datos sobre las poblaciones heridas, desplazadas y afectadas; esto contribuye probablemente a una subestimación sustancial de los impactos de la actividad volcánica sobre las poblaciones humanas. Las incoherencias y los errores parecen ser comunes en los archivos de datos de diferentes fuentes y, en algunos casos, los criterios de inclusión no eran los ideales para los fines de las revisiones sistemáticas, todo lo cual crea un reto a la hora de conciliar las listas de sucesos. La relativa escasez de investigaciones primarias centradas en los temas relacionados con la salud de la superficie ocular limita significativamente las conclusiones que pueden extraerse sobre los impactos volcánicos en la superficie ocular de las poblaciones humanas. Una limitación principal de la revisión bibliográfica es el hecho de que solo se incluyen publicaciones en lengua inglesa, lo que probablemente contribuye a una cobertura incompleta de los estudios publicados en otros idiomas procedentes de países de ingresos bajos y medios.

2.2.3. Polvo

La exposición al polvo de carbón se asoció a una reducción de la secreción lagrimal y del tiempo de ruptura lagrimal en un estudio chino que comparaba a mineros del carbón y trabajadores generales [184]. En un estudio de Japón, la presencia de materia particulada de polvo asiático (compuestas por materia particulada de aluminosilicato, SiO₂ y CaCO₃, con compuestos orgánicos y nitrato inorgánico recubiertos en la superficie) en las superficies oculares se correlacionó con puntuaciones más altas de conjuntivitis. La mayoría (44 de las 45 muestras) dieron positivo en silicona y aluminio, que son componentes de la materia particulada de polvo asiático [185]. El contacto directo con una mina de carbón y el humo se asociaron con una reducción del tiempo de ruptura lagrimal y de la secreción lagrimal [186]. Los barrenderos de Nigeria tenían mayores probabilidades de desarrollar la enfermedad del ojo seco en comparación con los limpiadores de oficinas (OR 2.09; IC del 95%: 1.11-3.93; p = 0.02) (Nigeria) [187].

2.2.4 Otros contaminantes

Los niveles elevados de mercurio en sangre se han asociado a los síntomas de la enfermedad del ojo seco en una población surcoreana representativa a nivel nacional (OR 1.32; IC del 95%: 1.06-1.66) [188]. La incidencia y la prevalencia del síndrome de Sjögren aumentaron significativamente (3.6 veces) en zonas donde los suelos contenían altos niveles de cromo, sin embargo el plomo, el cobre y el arsénico en los suelos no mostraron una asociación significativa en estudios per- formados en Taiwán [189,190].

2.3. Factores de riesgo en interiores

2.3.1. Síndrome del edificio enfermo

El síndrome del edificio enfermo, a veces llamado síntomas

relacionados con la construcción, describe una situación en la que los ocupantes de un edificio experimentan efectos agudos sobre la salud o molestias que pueden relacionarse directamente con el tiempo pasado en el edificio. Los efectos pueden estar relacionados con la humedad, la iluminación, la temperatura, la velocidad del aire, el aire acondicionado, el tolueno y los disolventes de pintura, los materiales de construcción, la materia particulada y el moho, así como con la contaminación del aire interior por gases y materia particulada. En 1982, se prestó mayor atención al síndrome del edificio enfermo, después de que el grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud lo definiera como una combinación de síntomas generales inespecíficos. Los síntomas incluyen irritación de las mucosas (ojos, garganta y nariz), efectos neurotóxicos (dolores de cabeza, fatiga, falta de concentración, sensación de pesadez y dificultad para concentrarse), síntomas respiratorios (falta de aliento, tos, y sibilancias), síntomas cutáneos (erupciones, prurito y sequedad en la cara, las manos o el cuero cabelludo) y cambios quimiosensoriales (percepción de olores aumentada o anormal y alteraciones visuales) y otros, como mareos y náuseas [191,192] (Cuadro 3). El síndrome del edificio enfermo ha surgido como un problema de salud laboral y ambiental. Las molestias inespecíficas parecen estar vinculadas a una habitación o zona concreta o pueden estar extendidas por todo el edificio.

Según la Agencia de Protección Medioambiental de Estados Unidos, es crucial distinguir entre las enfermedades relacionadas con los edificios y el síndrome del edificio enfermo. Los principales indicadores del síndrome del edificio enfermo no incluyen causas específicamente definidas de los síntomas experimentados por los ocupantes del edificio. Los síntomas parecen estar directamente relacionados con el tiempo de permanencia en el edificio porque la mayoría de los denunciantes declararon sentirse aliviados poco después de abandonar el edificio. Por el contrario, los principales indicadores de enfermedades relacionadas con los edificios incluyen síntomas que podrían definirse clínicamente y tienen causas claramente identificables. Por el contrario, algunas enfermedades relacionadas con el edificio pueden requerir tiempos de recuperación prolongados tras abandonar el edificio. Entre las enfermedades comunes relacionadas con los edificios se incluyen el asma, la neumonitis por hipersensibilidad, la fiebre por inhalación, la rinosinusitis, la conjuntivitis, la laringofaringitis y las infecciones, como la legionelosis [192].

La prevalencia de los síntomas del síndrome del edificio enfermo se evaluó a partir de grandes estudios transversales basados en la población. El Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo estudió a 2,435 encuestados de 80 edificios de oficinas de EE.UU. y estimó que el 19% de la población del estudio cumplía los criterios para presentar múltiples síntomas del síndrome del edificio enfermo (al menos tres de los siguientes: sequedad o irritación de ojos, dolor o sequedad de garganta, congestión o secreción nasal, cansancio o fatiga inusuales y dolor de cabeza) [193-195]. La Agencia de Protección Medioambiental de EE.UU. realizó en los años 90 el Estudio de Evaluación de Edificios, una encuesta sistemática a 4.326 empleados de 100 edificios de oficinas de EE.UU. seleccionados al azar, y el 45% de la fuerza laboral

Cuadro 3

Síntomas del síndrome del edificio enfermo [191,192].

Síntomas del síndrome del edificio enfermo	
Irritación de la membrana mucosas	Ojos: irritación, enrojecimiento, ardor, inflamación, sequedad, hinchazón, dolor, lagrimeo, picazón de ojos y lagrimeo. Nariz: irritación, congestión o goteo nasal y estornudos. Garganta: ronca, garganta seca, garganta irritada, ardor, boca seca, flemas y mucosidades
Síntomas respiratorios	Falta de aliento, tos, sibilancias, opresión en el pecho, dificultad respiratoria y síntomas parecidos a los de la gripe.
Síntomas cutáneos	Erupción cutánea, prurito y sequedad que afectan a la cara, las manos o el cuero cabelludo; Piel facial seca o enrojecida; descamación o picazón en el cuero cabelludo o las orejas; picazón/picazón/tensión o sensación de quemazón en la piel facial;
Efectos neurotóxicos	Picazón en el cuerpo sin erupción; piel áspera, irritada, seca, enrojecida, con picazón, manchada o descamada; erupción cutánea con manchas; y uñas quebradizas. Dolores de cabeza, fatiga, cansancio inusual, letargo, falta de concentración, sensación de pesadez y dificultad para concentrarse, mareos, náuseas, ritmo cardíaco irregular y taquicardia/bradicardia
Cambios quimiosensoriales	Percepción de olores aumentada o anormal, molestias visuales y sensación de resfriado

declaró que al menos un síntoma de salud relacionado con el trabajo y el 20% declaró al menos tres síntomas reconocidos relacionados con el edificio [196,197]. Los autores del Estudio de Edificios Saludables de California, en el que participaron 880 personas de 12 edificios, estimaron que más del 40% de los trabajadores declararon que la irritación de ojos, nariz o garganta relacionada con el trabajo se producía a menudo o siempre. Además, la prevalencia de casos con al menos tres síntomas fue aproximadamente del 20% o superior [198].

El Protocolo Europeo de Optimización de la Salud para Edificios Eficientes Energéticamente y el Proyecto Europeo de Auditoría abarcaron a 6.537 ocupantes de 56 edificios de oficinas de 11 países europeos (Países Bajos, Dinamarca, Francia, Bélgica, Reino Unido, Grecia, Suiza, Finlandia, Noruega, Alemania y Portugal). Los tres síntomas más prevalentes relacionados con el edificio durante el mes anterior a la auditoría del edificio fueron el letargo o el cansancio (52%), el dolor de cabeza (42%) y la sequedad ocular (39%) [199,200]. Un estudio transversal en el que participaron 1,885 empleados de 9 oficinas del Reino Unido, informó de que la prevalencia de los síntomas variaba entre los edificios, desde <5% hasta más del 50% [201]. El ayuntamiento danés realizó un estudio para caracterizar el síndrome del edificio enfermo entre la población de empleados de oficina de Dinamarca. Los 4,369 participantes que trabajaban en 14 edificios diferentes habían notificado una prevalencia del 28% de irritación de las mucosas relacionada con el trabajo y el 36% informó de síntomas generales en forma de dolor de cabeza y fatiga o malestar anormal [201,202]. Además, un estudio epidemiológico realizado en los Países Bajos (7,043 trabajadores de oficinas de 61 edificios de oficinas) indicó que el síndrome del edificio enfermo es común, y que los complejos de salud notificados con más frecuencia afectaban a los ojos (19.5%), la nariz/garganta (23.5%) y el sistema nervioso (20.3%) [203]. El número de la media de síntomas notificados en el estudio Whitehall II varió de 1.2 a 3.2. Solo el 25% de los hombres y el 15% de las mujeres no declararon ningún síntoma, y el 14% de los hombres y el 19% de las mujeres declararon cinco o más síntomas relevantes. El Estudio Whitehall II incluyó a 4,052 participantes de entre 42 y 62 años que trabajaban en 44 edificios de Londres (Reino Unido) [204]. El Proyecto ProKlima, iniciado en febrero de 1995 en Alemania, tenía como objetivo comprender la fenomenología y la etiología del síndrome del edificio enfermo y contó con la participación de 4,596 trabajadores de oficinas de 14 edificios de oficinas. En general, entre el 22 y el 55% de los ocupantes estaban afectados, y los jóvenes y los menos instruidos declararon más síntomas e irritaciones [205]. Recientemente se han publicado los resultados del proyecto OFFICAIR de la Unión Europea. OFFICAIR (que significa "sobre la reducción de los efectos en la salud de la exposición combinada a contaminantes del aire interior en oficinas modernas") fue un proyecto de colaboración europeo. OFFICAIR Europa fue un gran estudio transversal realizado durante los inviernos de 2011 y 2012, en el que se recopilaron datos de 167 edificios de oficinas de ocho países europeos (Grecia, Francia, Finlandia, Hungría, Italia, Portugal, España y Países Bajos) simultáneamente con datos de cuestionarios de 7,441 trabajadores de oficinas. A partir de este estudio, se creó una extensa base de datos que incluía tanto las características físicas de los edificios de oficinas como datos sociodemográficos individuales (por ejemplo, edad, sexo y nivel educativo), estilo de vida (por ejemplo, consumo de tabaco y alcohol), datos relacionados con el trabajo (por ejemplo, uso del ordenador), entorno psicosocial (estrés laboral) y síntomas de salud [206-210]. Los síntomas más frecuentes notificados fueron la "sequedad ocular" (31%) y el "dolor de cabeza" (29%). Los síntomas oculares fueron, en general, muy comunes, y al menos uno de cada cinco trabajadores experimentó síntomas relacionados con los ojos, como "ojos ardientes o irritados" (20%) y "ojos llorosos o con picazón" (18%) [207,209].

En un estudio realizado a escala nacional entre 3,335 empleados de 320 oficinas de Japón, la aparición de al menos uno de los 19 posibles síntomas del síndrome del edificio enfermo se produjo en el 24.9% de los participantes. La prevalencia de irritación ocular frecuente, síntomas generales, síntomas de las vías respiratorias superiores, síntomas de las vías respiratorias inferiores y síntomas cutáneos fuertemente relacionados con el entorno laboral fue del 12.1%, 14.4%, 8.9%, 0.8% y 4.5%, respectivamente [211]. En otro gran estudio epidemiológico de 2,856 trabajadores de oficina en 56 edificios de oficinas de Singapur, se notificaron síntomas típicos del síndrome del edificio enfermo en el 19.6% de los participantes [212].

Estudios realizados en Brasil informaron de una alta prevalencia de síntomas generales y relacionados con las membranas mucosas entre los ocupantes de edificios. Los síntomas más prevalentes entre 2500 trabajadores de oficinas de Sao Paulo fueron

síntomas nasales notificados por más del 60% de los trabajadores [213]. En otro estudio de 1,736 oficinistas en un edificio de oficinas sellado y 950 oficinistas en un edificio de oficinas no sellado, ambos en el centro de Río de Janeiro, los síntomas notificados más prevalentes fueron "letargo" (58.5% sellado frente a 50.5% no sellado) y "garganta seca" (42% y 36%, respectivamente) [214].

La exposición a estas condiciones en interiores es común en la población en general, afectando a niños y adultos, trabajadores y no trabajadores, y entornos de oficina y domésticos. Los trabajadores afectados pueden experimentar una pérdida de productividad a causa de los síntomas irritantes y crónicos, que pueden provocar ausencias por enfermedad. Dado que el síndrome del edificio enfermo no es una enfermedad claramente definida, sino más bien una combinación de síntomas inespecíficos que afectan a múltiples órganos, el diagnóstico es difícil y suele basarse en autoinformes y en la falta de anomalías fisiopatológicas y la ausencia de cualquier otro diagnóstico específico. No existe un conjunto clínico unificado y aceptado de síntomas para el síndrome del edificio enfermo y existe una amplia variación entre los estudios publicados. La gravedad de los síntomas puede variar de una persona a otra, incluso dentro del mismo edificio. Los ocupantes pueden tener percepciones diferentes, aunque estén expuestos al mismo ambiente. Además, el porcentaje de viviendas u oficinas con problemas relacionados con los edificios puede cambiar en función de la definición de la afección utilizada.

Otro reto a la hora de evaluar el síndrome del edificio enfermo es el impacto del desarrollo técnico en el ambiente interior durante los últimos cuarenta años. Los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado han utilizado diversas tecnologías para controlar la temperatura, la humedad y la pureza del aire interior desde la década de 1980. Muchos factores relacionados con el equipamiento estándar de las oficinas han cambiado (por ejemplo, las fotocopiadoras, los dispositivos electrónicos y el tipo de papel). Además, las normas de diseño medioambiental de los edificios han cambiado y también pueden diferir significativamente de un país a otro. Cabe mencionar que los ambientes interiores no industriales casi siempre tienen múltiples exposiciones y fuentes subliminales. Además, los estudios se realizaron en diferentes zonas climáticas, y las causas de las alteraciones del ambiente interior podrían ser diferentes en las distintas zonas climáticas. Por último, los estudios epidemiológicos pueden verse afectados significativamente por el sesgo de información y selección. Los datos de la mayoría de los estudios se recopilaron mediante cuestionarios autoadministrados sin medidas ambientales objetivas, como la temperatura, la humedad, la iluminación, la velocidad del aire, las concentraciones de dióxido de carbono o la monitorización de agentes ambientales como los compuestos orgánicos volátiles y bioaerosoles específicos, como mohos o materia particulada. Solo unos pocos estudios combinaron cuestionarios autónomos de ocupantes de edificios con medidas ambientales interiores o exteriores [198,203,204,214-216].

Los síntomas oculares asociados al síndrome del edificio enfermo se describen como "ojos cansados o tensos", "ojos secos, con picazón o irritados" y "ojos llorosos". Estos síntomas son generales pero también pueden ser signo de una afección o enfermedad ocular específica, como la enfermedad del ojo seco, el error refractivo o la conjuntivitis, lo que indica una enfermedad relacionada con el edificio en lugar del síndrome del edificio enfermo. También debe tenerse en cuenta que la enfermedad del ojo seco se definió por primera vez como una enfermedad y no como un trastorno, y que el síndrome del edificio enfermo fue incluido como factor de riesgo modificable de la enfermedad del ojo seco por el Comité de Epidemiología del TFOS DEWS II [217].

La relación entre los resultados de los análisis objetivos de la superficie ocular y las quejas informadas autónomamente no se ha explorado a fondo en el síndrome del edificio enfermo. Se realizaron pruebas objetivas, como la prueba de Schirmer y el tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína, en 87 trabajadores de un edificio moderno con aire acondicionado (el edificio enfermo) y 76 que trabajaban en tres edificios de oficinas tradicionales (edificios de comparación). La estabilidad de la película lagrimal se redujo significativamente ($p < 0,01$) en los empleados del edificio enfermo en comparación con los empleados de los edificios con ventilación natural [218]. En el Proyecto ProKlima llevado a cabo en Alemania [205], se encuestó a los participantes y se realizaron pruebas objetivas de la superficie ocular, como el tiempo de ruptura lagrimal, el grosor de la capa lipídica, la tinción con verde de lisamina de la conjuntiva y la presencia de espuma en el párpado o el canto. El tiempo de ruptura lagrimal pareció ser el mejor indicador de las molestias oculares informadas autónomamente que acompañan al síndrome del edificio enfermo

[219]. Otro estudio sugirió que el tiempo de ruptura lagrimal puede estar significativamente confundido por otros factores, como los antecedentes de enfermedades oculares y el sexo femenino, y no ser necesariamente un indicador objetivo independiente del síndrome del edificio enfermo, y propuso que el espesor la capa lipídica lagrimal declara al menos un síntoma general, un síntoma de las mucosas y era un indicador fiable del ambiente interior relacionado con los ojos [220]. Ningún otro estudio distinguió claramente los signos oculares objetivos como indicadores de los síntomas de edificio enfermo.

La mayoría de los estudios sobre edificios enfermos, especialmente en la década de 1990, se centraron en los edificios de oficinas, y solo unos pocos tuvieron en cuenta el entorno doméstico u otros entornos específicos, como los hospitales [216,221-227]. La mayoría de los estudios han considerado la prevalencia del síndrome del edificio enfermo en adultos, pero un número limitado ha informado de la prevalencia en la población pediátrica [228-230].

Existen numerosas causas y factores de riesgo posibles del síndrome del edificio enfermo y, por lo general, los estudios transversales no aportan pruebas sólidas de las relaciones causales. La mayoría de los estudios sobre el síndrome del edificio enfermo son encuestas, y solo unos pocos estudios longitudinales. Todos los estudios anteriores han demostrado que las relaciones entre las condiciones ambientales y el bienestar humano en los edificios de oficinas son complejas y no fáciles de exponer. Es más probable que el síndrome del edificio enfermo esté causado por una combinación de factores, que podrían clasificarse como relacionados con el ambiente interior, relacionados con el ocupante o trabajador del edificio y relacionados con el ambiente exterior. Hubo una considerable incoherencia entre los factores de riesgo identificados en los estudios transversales y los análisis prospectivos. En Dinamarca, un estudio no encontró pruebas claras de síntomas del síndrome del edificio enfermo relacionados con factores específicos del ambiente interior en un estudio longitudinal de un año que incluía a 1,402 trabajadores de oficina [231]. Sin embargo, las exposiciones en el ambiente interior se evaluaron mediante un cuestionario sin mediciones ambientales objetivas. Otras asociaciones entre las condiciones del ambiente interior (medidas o notificadas) y los síntomas del síndrome del edificio enfermo confirmadas por estudios longitudinales, incluyen el sexo femenino [216,232], los antecedentes de asma o el asma de los padres [215,229], la alergia al polen o a los animales domésticos [215,229], los biomarcadores de alergia e inflamación [232], la humedad [215], la humedad [197,232,233], las concentraciones de moho y esporas de hongos [230, 232], las concentraciones de benceno, tolueno, etilbenceno y xilenos [216], los niveles elevados de aldehídos e hidrocarburos alifáticos en interiores [232], la falta de limpieza de las oficinas, el polvo del suelo, las condiciones de hacinamiento en las oficinas y la baja satisfacción laboral [230], la pintura de interiores [232,234], el tabaquismo y la exposición al humo de tabaco ambiental durante toda la vida [216,234] y la contaminación ambiental exterior [215,229]. Los posibles factores de riesgo del síndrome del edificio enfermo se presentan en el cuadro 4.

2.3.2. Síndrome de la casa enferma

El síndrome de la casa enferma se produce en viviendas residenciales y tiene una definición similar al síndrome del edificio enfermo. Los síntomas se experimentan cuando la persona está en la casa y se alivian cuando se aleja del entorno doméstico durante un periodo de tiempo. La mayor parte de los conocimientos sobre el síndrome de la casa enferma, se basan en estudios de Suecia, Japón y China. Un estudio sueco, que investigó 14,235 viviendas en la década de 1990, reveló que la prevalencia de los síntomas de casa/edificio enfermo entre la población adulta era relativamente alta, con "cansancio" en el 24% de los encuestados, seguido de síntomas nasales en el 13% [215]. Además, en Suecia, se llevó a cabo un amplio estudio transversal basado en la población (3,000 suecos seleccionados al azar, de entre 18 y 64 años) con el objetivo principal de medir la prevalencia de los síntomas generales, de las mucosas y de la piel en la población adulta sueca. "Fatiga" fue el síntoma más frecuentemente comunicado, que se dio en el 36.3% de los encuestados. El segundo síntoma notificado con mayor frecuencia fue "piel facial seca", que se dio en el 17.6% de los encuestados. El síntoma más común de las mucosas fue "nariz irritada, taponada o con goteo", comunicado por el 8.8% de los encuestados. El riesgo general de desarrollar el SBS, definido como un individuo que informó un síntoma cutáneo cada semana durante tres meses, se estimó en el 4.3% de los trabajadores y el 4.8% de los no trabajadores de la población sueca de 18 a 64 años. Los trabajadores de oficina no informaron síntomas del síndrome del edificio enfermo

Cuadro 4

Posibles factores de riesgo para síndrome del edificio enfermo.

Factores de riesgo para el síndrome del edificio enfermo	
Entorno interior relacionado	temperatura del aire <u>humedad</u> tasa de ventilación del aire acondicionado mala calidad del aire interior (IAQ) CO ₂ , NO ₂ , SO ₂ , y materia particulada <u>fumar y humo de tabaco ambiental (HTA)</u> <u>humedad del edificio</u> <u>concentraciones de moho y hongos COV</u> microbianos (COVM) y bioaerosoles compuestos orgánicos volátiles (COV) <u>concentraciones de benceno, tolueno, etilbenceno y xilenos (BTEX)</u> <u>aldehídos e hidrocarburos alifáticos polvo del suelo</u> edificios nuevos y renovaciones cemento expuesto y/o yeso <u>pintura interior</u> materiales sintéticos en la construcción de muebles nuevos moqueta de pared a pared y suelo laminado condensación en ventanas ausencia de ventanas operables <u>frecuencia de limpieza</u> unidad de visualización (VDU) trabajo uso de papel autocopiativo <u>oficina atestada</u> presencia de cucarachas, ratas y mosquitos/moscas <u>sexo femenino</u> edad <u>trastornos alérgicos: alergia al polen o a los animales domésticos y atopía asma/alergia parental (herencia)</u> <u>biomarcadores de alergia e inflamación</u> percepción del olor rasgo de personalidad estrés laboral y estrés psicosocial estatus socioeconómico condiciones de trabajo <u>baja satisfacción laboral</u> depresión tipo de piel factores sociales y económicos control percibido sobre el clima interior aire seco percibido (no equivalente a una humedad baja mediante medidas objetivas)
Ocupante del edificio relacionado	<u>contaminación del aire exterior</u> SO ₂ , NO ₂ , O ₃ , y materia particulada factores climáticos temperatura, humedad y velocidad del viento tráfico - vivir cerca de una carretera principal o autopista
Entorno exterior relacionado	

Los factores subrayados son los derivados de estudios longitudinales.

con mayor frecuencia que los que no trabajaban en oficinas. Esta observación cambió la percepción del síndrome del edificio enfermo, pues ya no se limitaba a los lugares de trabajo no industriales o de oficina [235]. Otro estudio longitudinal de población realizado en Suecia, evaluó los síntomas del síndrome del edificio enfermo y las condiciones ambientales domésticas en una muestra de población de 1.000 adultos de entre 20 y 65 años con un periodo de seguimiento de 10 años (1991-2001). En los 427 sujetos que respondieron al seguimiento, la incidencia acumulada de sujetos con nueva aparición de al menos un síntoma del SBS en cada grupo fue mayor para los síntomas mucosos (28%), 25% para los síntomas generales y 12% para los síntomas cutáneos. La prevalencia de los síntomas de las mucosas se mantuvo sin cambios, mientras que los síntomas generales y los de la piel disminuyeron durante el periodo de observación [236]. El estudio Buildings, Energy use, Technical Status and Indoor environment (BETSI) fue realizado por la Junta Nacional Sueca de Vivienda, Construcción y Planificación en 2006 y estudió 821 viviendas unifamiliares. Casi una cuarta parte (23%) de los encuestados declararon tener al menos un síntoma semanal del síndrome del edificio enfermo durante los últimos tres meses. En total, el 17% declaró síntomas generales, el 8.4% síntomas mucosos y el 6.3% síntomas cutáneos [233]. Como

Como parte de la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (estudio ECRHS), se encuestó a una muestra aleatoria de 1800 hombres y 1800 mujeres de entre 20 y 44 años durante los años 1990-2002, de la población de Suecia, para detectar síntomas del síndrome del edificio enfermo. La incidencia a 10 años (aparición) de síntomas generales, de las mucosas y de la piel en la población de 452 participantes, fue del 8.5%, 12.7% y 6.8%, respectivamente [234].

Un estudio a escala nacional realizado en Japón, abarcó seis zonas del norte y el sur de Japón, incluyendo 2,297 viviendas. El porcentaje de hogares con uno o más residentes que mostraban síntomas del síndrome del edificio enfermo oscilaba entre el 1.4% y el 5.7%, con una media del 3,7% [216]. Un estudio longitudinal realizado también en Japón identificó que aproximadamente el 14% y el 12% de los sujetos presentaban síntomas del síndrome del edificio enfermo en el primer y el segundo año del estudio, respectivamente [223].

El estudio de salud, hogares, niños de China, fue un gran estudio multicéntrico sobre el asma, las alergias y el síndrome del edificio enfermo entre padres e hijos y las asociaciones con el entorno doméstico en China [237]. Los resultados del síndrome del edificio enfermo se basaron en estudios transversales realizados en determinados subgrupos. Los padres ($n = 5,299$) de los niños de 3 a 6 años de 54 jardines de niños seleccionados al azar en Chongqing informaron de que la prevalencia de síntomas de enfermedad en adultos al menos una vez a la semana era del 11.4% para los síntomas generales, del 7.1% para los síntomas en las mucosas y del 4.4% en los síntomas cutáneos [221]. En el análisis de otro subgrupo que incluía a los padres ($n = 4,530$) de niños de 1 a 8 años de jardines de niños seleccionados al azar en Chongqing, la prevalencia de síntomas del síndrome del edificio enfermo en adultos notificados semanalmente o en algunas ocasiones fue de hasta el 78.7% para los síntomas generales, el 74.3% para los síntomas de las mucosas y el 47.5% para los síntomas de la piel [221]. La prevalencia de síntomas semanales del síndrome del edificio enfermo en toda la cohorte del estudio de salud, hogares, niños de China, que incluía a 36,541 adultos, fue: 2.8% para los síntomas oculares, 4.1% para los síntomas de garganta, 4.8% para los síntomas cutáneos, 3.0% para el dolor de cabeza y 13.9% para la fatiga [238]. El subgrupo de encuesta por cuestionario del estudio de salud, hogares, niños de China, incluyó a 7,865 familias con bebés, y el 14% de los adultos declararon síntomas generales, seguidos del 11% para síntomas de las mucosas y el 9% para síntomas cutáneos [228].

Se dispone de datos limitados sobre la prevalencia del síndrome del edificio enfermo en escuelas y universidades, incluso en niños y estudiantes [229,230,232]. Una revisión sistemática de los estudios que informan sobre los efectos de los ambientes escolares interiores y el rendimiento de los niños, concluyó que se disponía de pocas pruebas científicas directas de alta calidad. No obstante, incluso los hallazgos incompletos proporcionan pruebas sugestivas de que las condiciones interiores habituales en las escuelas (baja ventilación, humedad, exposiciones microbiológicas y químicas) tienen efectos adversos sobre la salud general y el rendimiento académico de los escolares [224]. Un estudio transversal de 10,851 niños (de 1 a 6 años) en Suecia informó de una alta prevalencia de síntomas (rinitis 11.1%, eczema 18.7% y sibilancias 18.9%), posiblemente relacionados con las condiciones ambientales interiores, especialmente la humedad [232]. Dos estudios prospectivos de 2 años entre alumnos de escuelas secundarias de Taiyuan, China, informaron de la prevalencia y los posibles factores de riesgo del síndrome del edificio enfermo en niños. El primer estudio incluyó a 1,993 alumnos al inicio del estudio y a 1,143 tras un periodo de dos años. La prevalencia de síntomas fue del 33% y el 28%, respectivamente, al inicio y aumentó en el seguimiento al 40% y el 44% ($p < 0.001$) [229]. El segundo estudio incluyó a 2,134 alumnos que participaron al inicio y a 1,325 alumnos al seguimiento, que utilizaron en las mismas aulas durante todo el periodo de estudio (2010-2012) también informaron de una alta prevalencia de síntomas de edificio enfermo. La prevalencia de síntomas mucosos y generales fue del 22.7% y del 20.4%, respectivamente, al inicio, y la prevalencia también aumentó durante el seguimiento hasta el 29.7% y el 35.6% ($p < 0.001$) [230].

2.4. Otros factores de riesgo

2.4.1. Uso de cubrebocas - Covid 19

El uso de cubrebocas se hizo endémico en la pandemia de COVID-19. Una revisión sistemática de 172 estudios observacionales en 16 países

incluyó a 25,697 pacientes con COVID-19, Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Síndrome Respiratorio de Oriente Medio y resumió las mejores pruebas disponibles para apoyar el uso de cubrebocas, así como el distanciamiento físico para reducir el riesgo de contaminación por coronavirus, por lo que esta recomendación y tales estrategias se recomendaron en todo el mundo [239]. Cada vez hay una mayor concienciación sobre el ojo seco asociado a las cubrebocas, debido a las fugas de aire y a las limitaciones de los movimientos del párpado inferior por un ajuste inadecuado del cubrebocas [240]. Cuando se utiliza, la cinta adhesiva adherida a la piel de la nariz y la mejilla superior también puede interferir con el movimiento del párpado inferior, lo que puede causar entropión secundario y lagofthalmos [240,241]. Un estudio realizado en Italia informó de que el 18.3% de 3,605 participantes experimentaban sequedad ocular asociada al cubrebocas, y existía una asociación positiva entre los que tenían sequedad ocular asociada al cubrebocas y las mujeres y los que realizaban trabajos al por menor [242]. Un estudio realizado en Croacia informó de que la sequedad ocular asociada al cubrebocas era más prevalente en sujetos con antecedentes de enfermedad del ojo seco, los que llevaban cubrebocas más de 3 h al día y los sujetos que eran mujeres. En estos estudios no se observó ninguna asociación entre la edad y el ojo seco asociado al cubrebocas [242,243]. Un estudio que incluyó a 31 pacientes con ojo seco de moderado a grave en España, informó de que la media del tiempo de ruptura lagrimal no invasivo con el uso de cubrebocas fue de 12.3 ± 4.8 s y aumentó a 13.8 ± 5.0 s sin cubrebocas ($p = 0,006$) [244]. Las consecuencias oculares de las medidas de mitigación de la pandemia se describen detalladamente en la revisión sistemática del Informe sobre los Retos de la Sociedad [245].

2.4.2. Exposición

2.4.2.1. Bioquímicos y bioterrorismo. El bioterrorismo es una acción terrorista que implica la liberación o diseminación intencionada de un agente de guerra biológica, que incluye algunas bacterias, virus, *Rickettsias*, hongos o toxinas biológicas. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. ha clasificado las muestras de agentes de armas biológicas, en función del riesgo para la seguridad nacional, en tres categorías: Categoría A (agentes altamente tóxicos y de alta prioridad), Categoría B (relativamente fáciles de diseminar, con bajas tasas de mortalidad y leves tasas de morbilidad) y Categoría C (patógenos emergentes que en el futuro podrían ser diseñados para su exposición masiva debido a su facilidad de producción y diseminación, disponibilidad y potencial de alta mortalidad y morbilidad).

La superficie ocular, en el contexto del muestreo de agentes de armas biológicas, no se considera un objetivo principal, porque la mayoría de los agentes biológicos están diseñados para afectar al tracto respiratorio inferior. Sin embargo, pueden producirse efectos adversos oculares a corto y largo plazo. Algunos ejemplos de agentes con afectación de la superficie ocular son el *Bacillus anthracis*, el virus de la viruela del mono, las micotoxinas y las enterotoxinas [246]. Otro ejemplo de daño inducido de la superficie ocular es el uso de las llamadas "lluvias amarillas" que contienen micotoxinas tricotecenas (Categoría B). Estas micotoxinas provocan síntomas generales múltiples que incluyen disnea, sibilancias, taquicardia, náuseas, vómitos, diarrea y cambios vasculares y hematológicos. El contacto con la superficie ocular provoca un dolor ocular inmediato, seguido de conjuntivitis y visión borrosa [246,247]. Es probable que las micotoxinas tricotecenas se hayan utilizado en combinación con la mostaza azufrada, la llamada "lluvia amarilla". La mostaza azufrada (SM - bis(2-cloroetil) sulfuro) es un agente químico que afecta a la superficie ocular provocando defectos epiteliales, inflamación crónica, neovascularización y deficiencia permanente de células madre del limbo corneal. La enterotoxina tipo B del *Staphylococcus aureus* (categoría B) es otra arma biológica potencial que causa posibles efectos oculares. Puede ser absorbida por las membranas mucosas conjuntivales y provocar posteriormente una activación inmunitaria sistémica [246,248]. El bacilo *Bacillus anthracis* (Categoría A), un bacilo grampositivo aerobio, está considerado como el agente más eficaz para un ataque biológico a gran escala y puede causar enfermedades potencialmente letales que afecten a diferentes órganos [246, 247]. Aunque es poco frecuente, la afectación palpebral puede producirse en cerca del 4% de los casos y dar lugar a complicaciones que amenazan la vista, como ectropión, lagofthalmos y cicatrices corneales [249,250]. El virus de la viruela del mono está clasificado como de categoría C y existe una creciente preocupación por su posible uso como agente bioterrorista [251]. La afectación ocular alcanza el 25% para

conjuntivitis y desconocida para la blefarconjuntivitis complicada. Entre las complicaciones oculares graves se incluyen las abrasiones y úlceras corneales, que en última instancia provocan cicatrices corneales [252].

2.4.2.2. Aerosoles infecciosos y bioaerosoles. Un aerosol infeccioso se define como "un conjunto de materia particulada cargada de patógenos, como virus, bacterias y hongos en el aire" [253], que suele contener patógenos acompañados de fluidos corporales, transmitidos a través de la tos o los estornudos, el habla humana normal o a causa de procedimientos médicos [254,255].

La transmisión infecciosa por aerosol se ha atribuido principalmente, aunque no exclusivamente, a los siguientes patógenos: *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Coronavirus asociado al síndrome respiratorio de Oriente Medio*, *Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave*, *virus de la varicela* *Zoster*, *virus del Ébola*, *Norovirus*, *virus de la gripe*, [253,256-259]. Las pruebas apoyan la existencia de transmisión transocular para varios patógenos, entre ellos: *Virus Sincitial Respiratorio*, *Virus de la Gripe* y *Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo* [260-264]. Las gotículas respiratorias que contienen diferentes serotipos de adenovirus también se han postulado como un posible medio de contaminación causante de queratoconjuntivitis epidémica y fiebre faringoconjuntival, aunque en el caso de los adenovirus, el contacto directo con las secreciones oculares es el modo de transmisión más común [265,266].

Los aerosoles infecciosos pueden incluirse en el grupo general de los bioaerosoles, que incluye no solo bacterias, hongos y virus patógenos, sino también bacterias y hongos vivos o muertos no patógenos, virus, alérgenos de alto peso molecular (HMW, por sus siglas en inglés), endotoxinas bacterianas, micotoxinas, peptidoglicanos, β (1 \rightarrow 3)-glucanos, polen y fibras vegetales [267]. Los bioaerosoles pueden tener efectos infecciosos, alérgicos y tóxicos para la salud humana. Merece la pena subrayar que los bioaerosoles están sujetos a las mismas leyes físicas que otras materia particulada suspendidas en el aire en el entorno exterior e interior y el tamaño de la materia particulada es el determinante más importante del comportamiento de los aerosoles [268]. Además, factores como la temperatura, la humedad y la exposición a la luz solar pueden actuar para inactivar los organismos infecciosos aerotransportados que flotan libremente [269].

La irritación de las membranas mucosas, incluida la superficie ocular, puede estar causada por varios agentes de bioaerosoles como hongos, bacterias, actinomicetos, endotoxinas, β (1,3)-glucanos, peptidoglicanos, micotoxinas y, probablemente, muchos otros componentes vegetales y microbianos actualmente no identificados. La exposición ambiental de los bioaerosoles podría estar relacionada con actividades agrícolas e industriales, como mataderos, industria maderera, producción de papel, industria de fermentación, industrias de mecanizado de metales, recogida de basuras y compostaje y edificios con sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado contaminados [267,270]. Se han estudiado diversos efectos de los bioaerosoles sobre los signos y síntomas de la superficie ocular en estudios experimentales y epidemiológicos. En un estudio que incluyó a 368 estudiantes, se asoció una menor estabilidad de la película lagrimal con la concentración de ADN fúngico total y ADN de *Aspergillus/Penicillium* en el polvo aspirado de las aulas escolares [271]. Los resultados de estudios longitudinales han relacionado la concentración de mohos, ADN fúngico y componentes bacterianos con los síntomas oculares. Un estudio prospectivo de 1 año sugirió que las concentraciones totales de hongos cultivables en el polvo del suelo pueden tener correlaciones no lineales con la irritación ocular, aunque estas asociaciones no persistieron tras controlar la cantidad de polvo del suelo [272]. En un estudio longitudinal de 10 años en una población seca, la humedad o mohos al inicio del estudio fue un factor predictivo de la incidencia de síntomas mucosos (RR = 2.28; IC del 95%: 1.46-3.55) [234]. Otro estudio longitudinal sugirió un efecto protector de los compuestos bacterianos en el polvo sedimentado en relación con la incidencia de síntomas mucosos. Las asociaciones entre los niveles de ADN fúngico y los síntomas fueron equívocas; la aparición de síntomas ambientales interiores se asoció positivamente con el ADN fúngico total, pero el ADN fúngico total también se asoció positivamente de forma inesperada con la remisión de los síntomas mucosos [230].

La certeza de las pruebas actualmente disponibles sobre el efecto

exacto de los distintos bioaerosoles sobre los signos y síntomas de la superficie ocular es escaso. Es necesario realizar más estudios en este campo.

2.4.3. Tabaquismo

El tabaquismo es una forma común de consumo de drogas recreativas. Casi una cuarta parte de la población mundial (22.3%) fuma tabaco, lo que la convierte en la forma más popular de fumar. Otras drogas menos fumadas son el cannabis, el opio y el crack (cocaína) [273]. El consumo de tabaco enferma y mata a millones de personas cada año, más de ocho millones de personas murieron por enfermedades relacionadas con el tabaco en 2019 [274]. Los cigarrillos de tabaco pueden producir más de 6,000 componentes químicos, como NO₂, CO₂, compuestos volátiles, compuestos fenólicos, compuestos de nitrosamina, aminas aromáticas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, así como diversas cantidades de metales, identificados como toxinas y carcinógenos. El tabaquismo activo y pasivo genera numerosos problemas de salud que afectan a los sistemas cardiovascular y respiratorio [275].

La exposición al humo del tabaco tiene efectos negativos en la superficie ocular, a menudo desencadenando cambios en la capa lipídica, apoptosis, inflamación, oxidación del ADN mediada por especies reactivas del oxígeno y alteración de la autofagia [276,277] (consultar también el Informe sobre el estilo de vida [278] y el Informe sobre los retos sociales [245]). Las pruebas clínicas también han relacionado el tabaquismo con diversas alteraciones de la superficie ocular. Aunque los estudios epidemiológicos desempeñan un papel fundamental en la evaluación de los riesgos de la superficie ocular, escasean los grandes estudios bien controlados que evalúen los efectos nocivos del tabaquismo sobre la superficie ocular y la córnea. Actualmente, se supone que el humo del tabaco provoca inestabilidad de la película lagrimal al aumentar la velocidad de evaporación de la lágrima y reducir el tiempo de extensión de los lípidos de la película lagrimal, lo que fomenta daños en la superficie ocular en los fumadores crónicos [279]. Los cambios en la mucina y la reducción de la densidad de las células caliciformes, descritos en algunos estudios [280-282], también explican el menor tiempo de ruptura lagrimal observado habitualmente entre los fumadores de tabaco. Los usuarios de lentes de contacto presentaron una disminución del tiempo de ruptura lagrimal tras la exposición pasiva al humo, pero sin cambios en la tasa media de evaporación lagrimal ni en las puntuaciones de tinción vital [283]. Quizás de forma contraintuitiva, dados estos efectos sobre la superficie ocular, en grandes estudios epidemiológicos [150] y en un meta-análisis de estudios publicados [284], no se observó ninguna asociación entre el tabaquismo actual y la enfermedad del ojo seco.

Está bien establecido que las fases gaseosas del humo del tabaco contienen numerosas sustancias oxidantes, que exponen a los inhaladores a una carga excesiva de radicales libres y hacen que las células epiteliales de la córnea sean más susceptibles a la apoptosis y al daño [285]. Los efectos deletéreos de una exposición al humo del tabaco, incluso pasajera y breve, sobre la película lagrimal y la superficie ocular se evidencian por un aumento de los productos de peroxidación lipídica, las citoquinas inflamatorias de la lágrima, así como una disminución de las defensas de la mucosa, lo que provoca inestabilidad lagrimal y daños en los epitelios de la superficie ocular [280]. Más recientemente, se han descrito alteraciones en la anatomía y la función de las glándulas de Meibomio entre los fumadores de tabaco, que incluyen una calidad anormal del Meibomio, alteraciones de los márgenes del párpado y una disminución de la densidad de las glándulas de Meibomio, confirmadas mediante microscopía confocal *in vivo* y meibografía [286,287]. Cabe destacar que la microscopía confocal *in vivo* entre fumadores crónicos reveló una disminución de la densidad epitelial basal corneal, de la densidad de queratocitos anteriores y posteriores, de la densidad de células endoteliales y del recuento de nervios sub-basales [286]. Fumar también aumenta el riesgo de metaplasia escamosa de la córnea y la conjuntiva bulbar [288], así como de queratitis al retrasar la cicatrización de las heridas corneales en los fumadores, impidiendo así la regeneración epitelial y la cicatrización de las úlceras [289,290].

Vaping, es decir, el uso de cigarrillos electrónicos ha aumentado en popularidad, mostrando un aumento de siete millones a más de 41 millones de usuarios en todo el mundo desde 2011 hasta 2018. En los dispositivos de los cigarrillos electrónicos, se utiliza calor para producir un aerosol que contiene nicotina (la sustancia química altamente adictiva que se encuentra en los productos del tabaco), aromatizantes y otras sustancias que son inhaladas por el usuario. Se afirma que los cigarrillos electrónicos son una alternativa más segura a los cigarrillos. Sin embargo, la literatura actual sugiere que pueden suponer una amenaza real para la salud de la superficie ocular y aconseja la máxima precaución en su uso. La exposición al vapor de los cigarrillos electrónicos puede provocar manchas en la córnea, y la nicotina y la acroleína pueden desencadenar una

respuesta inflamatoria en las células epiteliales de la córnea [291].

Varias otras drogas recreativas también pueden producir alteraciones duraderas de la superficie ocular, como el síndrome del ojo seco, cuyo espectro de características clínicas incluye queratitis microbiana, defectos epiteliales corneales y queratopatía epitelial punteada superficial [292]. Una reciente revisión sistemática de los informes de casos de complicaciones oculares tras el consumo de crack de cocaína propuso varios mecanismos fisiopatológicos, entre ellos: 1) un efecto tóxico directo del humo del crack de cocaína sobre las propiedades estructurales y funcionales del epitelio corneal; 2) el efecto anestésico de los vapores del crack de cocaína, que puede retrasar el reflejo normal del parpadeo y provocar una queratopatía por exposición; 3) la desvitalización de los nervios corneales debida a la exposición crónica al crack de cocaína puede provocar una reducción del soporte neurogénico de la integridad del epitelio corneal; 4) la exposición repetida al humo del crack de cocaína, una forma alcaloide de la cocaína, podría crear una quemadura química crónica de bajo grado que podría dar lugar a defectos epiteliales corneales; y 5) el traumatismo mecánico por frotamiento del ojo puede estar relacionado con defectos epiteliales corneales [293]. Según una revisión de series de casos, la enfermedad corneal causada por fumar crack presentaba dos manifestaciones clínicas: 1) pérdida de visión relativamente indolora, enrojecimiento y secreción purulenta en uno o ambos ojos; y 2) pérdida de visión dolorosa, enrojecimiento, fotofobia y lagrimeo asociados a defectos epiteliales estériles debidos al frotamiento ocular [294]. Una revisión sistemática encontró que la mayoría de los casos (63%) tenían afectación bilateral; el 83% de todos los casos con resultados de cultivos microbianos tenían infecciones corneales. Incluso con un tratamiento agresivo, el 22% permaneció con una afectación visual significativa [293].

Existen pruebas sólidas de los efectos nocivos del tabaco y consumo de drogas de otros productos ilícitos. Para solucionar este problema de salud mundial, existe una necesidad acuciante de aumentar los conocimientos y crear más conciencia sobre los riesgos de mortalidad, así como de apoyar y promover el abandono del tabaco.

3. Enfermedades de la superficie ocular relacionadas con el medio ambiente

3.1. Enfermedad del ojo seco

La enfermedad del ojo seco se considera una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por síntomas oculares, anomalías de la película lagrimal, inflamación y daños en la superficie ocular. Se clasifica principalmente en ojo seco por deficiencia acuosa y ojo seco evaporativo, aunque es evidente que también existe la enfermedad mixta [295].

La enfermedad del ojo seco es la enfermedad de la superficie ocular más común en el mundo, con una prevalencia basada en síntomas y signos que oscila entre el 5 y el 50%. Al evaluar la prevalencia de la enfermedad del ojo seco basada en síntomas graves de sequedad e irritación y/o en el diagnóstico médico de ojo seco (criterios del Estudio de la salud de las mujeres), se informó de un 4.3% como resultado ajustado a la edad en sujetos varones estadounidenses (edad media de 64.4 años). En los estudios asiáticos que utilizaron los criterios del Estudio de Salud de las Mujeres, la prevalencia global basada únicamente en los síntomas osciló entre el 14.4 y el 24.4% (Corea del Sur: 14.4-17.7%, Japón: 11.5-24.4%, China: 23.7%) [217]. La prevalencia de la enfermedad del ojo seco basada en síntomas y signos osciló entre 8.7 a 30.1%. La prevalencia parece ser mayor en las poblaciones asiáticas que en las caucásicas. La prevalencia de la disfunción de las glándulas de Meibomio, basada en estudios poblacionales, osciló entre el 38 y el 68% en los mayores de 40 años. La prevalencia de la enfermedad del ojo seco aumentó sobre todo de forma significativa y mostró una asociación positiva con la edad, y la prevalencia de la MGD aumentó un 5.3% por década. El aumento de la prevalencia de los signos de la enfermedad del ojo seco con la edad mostró un cambio mayor que el de los síntomas [217]. Los factores demográficos de la enfermedad del ojo seco se describen con detalle en el informe Retos sociales [245].

Las exposiciones ambientales figuran como factores de riesgo constantes de la enfermedad del ojo seco junto con la edad, el sexo femenino, la raza asiática, la disfunción de las glándulas de Meibomio, la enfermedad del tejido conjuntivo, el síndrome de Sjögren, la deficiencia androgénica y factores modificables como el uso del ordenador, el uso de lentes de contacto, la terapia hormonal sustitutiva, la transplatación de células madre hematopoyéticas y los medicamentos (antihistamínicos, antidepresivos, ansiolíticos, isotretinoína) [217]. La carga económica de la enfermedad del ojo seco incluye el gasto directo en atención médica, la pérdida de productividad y impacto en la calidad de vida [217,296,297]. Además, la enfermedad del ojo seco puede reducir la calidad de vida en general, y los componentes relacionados son el dolor y la irritación oculares, y la disminución del bienestar y el rendimiento visual [217].

Los pacientes con enfermedad del ojo seco leve y grave experimentan una reducción de la calidad de vida de un nivel similar a la experimentada como consecuencia de una psoriasis leve o una angina de pecho de moderada a grave [298]. En la vida cotidiana, como conducir, leer, realizar un trabajo profesional, utilizar la computadora y ver la televisión, los afectados por la enfermedad del ojo seco declararon tener tres veces más dificultades que los que no la padecían [299]. Los factores de riesgo asociados a la enfermedad del ojo seco se analizan con detalle en el Informe sobre el estilo de vida [278].

Los síntomas de la enfermedad del ojo seco pueden confirmarse mediante cuestionarios de síntomas como el cuestionario de ojo seco de 5 preguntas (DEQ-5) o el índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI, por sus siglas en inglés) (con valores de corte de ≥ 6 o ≥ 13 , respectivamente) [300]. Las alteraciones visuales pueden evaluarse subjetivamente con el cuestionario DEQ-5 o el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular. Otros cuestionarios de ojo seco disponibles para cuantificar los síntomas son los instrumentos Evaluación estándar del paciente de ojo seco y evaluación en el ojo seco. La inestabilidad de la película lagrimal es una medida diagnóstica clave. El tiempo de ruptura lagrimal se realiza preferentemente con un método no invasivo, o con fluoresceína si no se dispone de una medida no invasiva. El volumen lagrimal también es un componente diagnóstico importante en la enfermedad por deficiencia acuosa o en la enfermedad mixta del ojo seco. La prueba de Schirmer y la meniscometría lagrimal son métodos habituales de diagnóstico del volumen lagrimal. La prueba de Schirmer con un nivel de punto de corte de ≤ 5 mm tiene una sensibilidad notificada del 84% y una especificidad del 58%, y la altura topográfica del menisco lagrimal, la evaluación basada en la tomografía de coherencia óptica de la altura del menisco lagrimal, el radio de curvatura del menisco lagrimal y el área del menisco lagrimal, se han utilizado cada vez más en los últimos años para evaluar la enfermedad del ojo seco [300]. La prueba de osmolaridad lagrimal es otro método de diagnóstico importante, con una alta correlación con la gravedad de la enfermedad. Una osmolaridad lagrimal de ≥ 308 mOsm en cualquiera de los ojos o una diferencia interocular de osmolaridad >8 mOsm se ha convertido en un nivel de corte ampliamente aceptado para la enfermedad del ojo seco [301]. La tinción de la superficie ocular es una característica común en la enfermedad del ojo seco, que se evalúa con frecuencia mediante fluoresceína sódica y/o tinte verde de lisamina. El sistema van Bijsterveld, los lineamientos del Instituto Nacional del Ojo/Taller de la industria, el esquema Colaborativo Longitudinal Evaluación de Queratocono, el esquema Oxford, el índice de combinación área/densidad y la puntuación de tinción ocular de la Alianza Clínica Colaborativa Internacional de Sjögren, entre otros, pueden aplicarse para obtener una coherencia interna en el registro de la tinción de la superficie ocular, teniendo en cuenta que los distintos sistemas no son inter-cambiables [302-307]. La inflamación de la superficie ocular está relacionada con el mecanismo fisiopatológico en la enfermedad del ojo seco; sin embargo, la inflamación no es específica de la enfermedad del ojo seco, el enrojecimiento conjuntival y los marcadores inmunitarios de la superficie ocular (por ejemplo, la expresión HLA-DR en la inmunocitoquímica de muestras de citología de impresión) se han utilizado como pruebas diagnósticas. Además, el nivel de metaloproteinasas de la matriz lagrimal también puede tener valor diagnóstico en la enfermedad del ojo seco. Una prueba comercial de diagnóstico "en el punto de atención" que evalúa los niveles de metaloproteína-9 de la matriz lagrimal está clínicamente disponible y los niveles ≥ 40 ng/ml indican inflamación de la superficie ocular. Interferometría de la película lagrimal, meibografía, la evaluación de la expresividad/conducto de las glándulas del Meibomio y el análisis del parpadeo/cierre del párpado son también herramientas de diagnóstico para evaluar la película lagrimal, la presencia y gravedad de la disfunción de las glándulas de Meibomio y la distribución de la lágrima [300].

El mecanismo central de la enfermedad del ojo seco es un estrés ambiental desecante que provoca un daño tisular hiperosmolar en la superficie ocular. En consecuencia, el agravamiento de la inflamación de la superficie ocular provoca el círculo vicioso inflamatorio de la enfermedad del ojo seco. También se desencadenan la pérdida de células caliciformes conjuntivales y la disminución de la secreción lagrimal por la anomalía de la unidad funcional lagrimal. El dolor y la disminución de la función visual también pueden ir acompañados de hiperosmolaridad lagrimal, pérdida de lubricación, mediadores inflamatorios y factores neurosensoriales, e irregularidad de la lágrima y la superficie ocular [308].

La mayoría de los pacientes con enfermedad del ojo seco experimentan brotes episódicos agudos, asociados a diversas tensiones ambientales, que suelen ir acompañados de una rápida exacerbación de las molestias oculares y un agravamiento de la inflamación. Las reacciones inmunitarias adaptativas ya están activadas,

y los brotes agudos pueden provocar un rápido aumento de la inflamación a umbrales mucho más bajos en la enfermedad crónica del ojo seco que en un ojo normal [309]. Los mecanismos de exposición ambiental para la enfermedad del ojo seco también incluyen el estrés oxidativo y su impacto en la inflamación. Varios contaminantes ambientales de exterior e interior también pueden inducir cambios en la epigenética, el microbioma de la superficie ocular, la tolerancia inmunitaria y los mecanismos de defensa normales [310]. Sin embargo, existe una limitación crítica, sobre todo en los estudios en humanos, y es que la exposición a los contaminantes ambientales es difícil de medir y estandarizar. Puede que sea posible establecer un entorno más controlado en los estudios con animales, pero los niveles de exposición suelen ser extremos y no se corresponden con las exposiciones de la vida humana real. También debe evaluarse la agravación adicional o sinérgica de la superficie ocular por combinaciones de contaminantes. Se necesita una tecnología más avanzada en la medición de los factores ambientales y la identificación de los individuos susceptibles que requieren un tratamiento precoz de la enfermedad del ojo seco.

3.2. Alergia

La alergia ocular es un término amplio que engloba diversos trastornos de hipersensibilidad de la superficie ocular mediados y no mediados por IgE [311]. Tal y como destaca el Informe del Grupo de Trabajo del Grupo de Interés en Alergia Ocular de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Alergia Ocular, la patogénesis y las manifestaciones clínicas, en conjunto, pueden utilizarse para clasificar estos trastornos. Las enfermedades alérgicas típicas mediadas por IgE incluyen la conjuntivitis alérgica estacional y perenne, mientras que una patogénesis compleja, que mezcla reacciones alérgicas mediadas por IgE y no mediadas por IgE, es una característica clave de la queratoconjuntivitis vernal y atópica [311].

A pesar de la gran cantidad de bibliografía sobre la incidencia y prevalencia de las enfermedades alérgicas sistémicas, las pruebas sobre la epidemiología de la alergia ocular son relativamente escasas [311,312]. Los estudios publicados muestran una marcada heterogeneidad con respecto a su diseño, población, zona geográfica y enfoque de identificación de la enfermedad (incluyendo entrevistas, cuestionarios y exámenes oftalmológicos) [312].

Una encuesta basada en la web, realizada en 2017 en Japón, informó de que, en la población general, la prevalencia de conjuntivitis alérgica estacional, conjuntivitis alérgica perenne, queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis vernal en la población general era del 45.4 %, 14.0 %, 5.3 % y 1.2 %, respectivamente [312]. El único gran estudio basado en la población adulta, que adoptó las entrevistas como método de encuesta, informó de una prevalencia de conjuntivitis alérgica del 40% [313]. Este informe, basado en datos extraídos de la Encuesta nacional de examinación sobre salud y nutrición III, realizada entre 1988 y 1994 en EE.UU., definió como casos a aquellos que informaron de al menos 1 aparición de síntomas alérgicos oculares en los 12 meses anteriores.

Estudios basados en la población realizados en niños y adolescentes, han informado de tasas de prevalencia de la conjuntivitis alérgica que oscilan entre el 17.5% [314] y el 39.9% [315]. El valor más bajo (17.5%), surgió de una gran encuesta (n = 33,902), basada en la población, realizada en Japón sobre niños de primaria (6-12 años) durante 1992, 2002 y 2012 [314]. El estudio se publicó en japonés, pero los resultados se resumen en una revisión reciente [312]. Otra gran encuesta realizada en Japón, en 13,215 escolares (7-15 años) de Kioto, informó de una tasa de prevalencia de conjuntivitis alérgica a lo largo de la vida del 30% en 2006, frente al 24.5% de 1996 [315].

Un estudio transversal realizado en escolares de Karachi (Pakistán), una de las ciudades más pobladas del mundo, informó de una prevalencia de alergia ocular activa, identificada a partir de los síntomas y el examen con lámpara de hendidura, del 19.2% [316]. La mayor prevalencia de conjuntivitis alérgica en niños y adolescentes fue notificada por un estudio realizado en la metrópolis de Kumasi, Ghana. En este estudio transversal, basado en los síntomas y el examen con lámpara de hendidura, el 39.9% de 1,571 estudiantes tenían alergia ocular activa [315].

Dada la frecuente asociación entre la manifestación alérgica ocular y nasal, varios estudios investigaron la prevalencia de la rinoconjuntivitis.

El estudio francés basado en la población, realizado en 2006 en 4,019 adultos, informó de un 16.5% de prevalencia de síntomas de rinoconjuntivitis [317]. El Grupo de Estudio de la Fase Tres del Estudio Internacional del Asma y las Alergias en la Infancia comunicó los resultados de una gran encuesta basada en cuestionarios que abarcaba las principales regiones del mundo y en la que participaron 1,059,053 sujetos de 2 grupos de edad (13-14 años y 6-7 años), en 98 países [318]. En los sujetos de 13-14 años, la prevalencia media de síntomas actuales de rinoconjuntivitis fue del 14.6%, oscilando entre el 9.2% en Europa septentrional y oriental y el 17-18% en Latinoamérica y África. En los niños de 6 a 7 años, la prevalencia media de síntomas actuales de rinoconjuntivitis fue del 8.5%, oscilando entre el 4.2% en el subcontinente indio y el 12.7% en Latinoamérica, con mayores variaciones entre países. Encuestas más pequeñas pero más recientes, basadas en cuestionarios y realizadas en adolescentes de Italia y Kuwait, informaron de una prevalencia del 20.5% y el 28.6%, respectivamente [319,320].

Las formas más graves de alergia ocular, la queratoconjuntivitis vernal y atópica, aunque son más raras, merecen una atención específica, dado su gran impacto en la calidad de vida y su potencial de complicaciones visuales devastadoras. La prevalencia de la queratoconjuntivitis vernal en Europa fue estimada por un estudio que analizó cuestionarios cumplimentados por 776 oftalmólogos de 6 países diferentes [321]. Este estudio informó de una prevalencia que oscilaba entre el 0.003% y el 0.3%, con valores más altos en Italia y más bajos en otros países del norte de Europa. Este análisis se basó en varios supuestos, entre ellos que todos los pacientes con queratoconjuntivitis vernal fueron remitidos a oftalmólogos, lo que puede llevar a subestimar la prevalencia de la enfermedad. La mayoría de los estudios basados en exámenes oftalmológicos sobre la queratoconjuntivitis vernal se han realizado en países africanos, e informan de una prevalencia del 4% (en 3,041 escolares de Ruanda) [322] al 11.1% (en 574 escolares de Etiopía) [323].

La encuesta japonesa basada en Internet descrita anteriormente es el único estudio poblacional publicado que informa de la prevalencia de la queratoconjuntivitis atópica; el 5.3% de la población general estaba afectada [312]. Las encuestas basadas en pacientes oftalmológicos informaron de que la proporción de queratoconjuntivitis atópica en relación con toda la alergia ocular oscila entre el 4.7% [324] (en 455 pacientes tailandeses de todas las edades) al 7% [93] (en 3.545 pacientes italianos de todas las edades). No obstante, un diseño de estudio basado en la exigencia de una consulta al oftalmólogo podría dar lugar a una sobreestimación de la proporción de formas graves de alergia como la queratoconjuntivitis atópica.

Entre los niños y adolescentes, la bibliografía sugiere una asociación entre las manifestaciones alérgicas oculares y el aumento de la edad. Junto con el estudio de fase III del Estudio internacional de asma y alergias en la infancia sobre la rinoconjuntivitis [318] mencionado anteriormente, otros estudios transversales más pequeños han informado de cambios similares relacionados con la edad en la conjuntivitis alérgica [315,316]. Aparte de la queratoconjuntivitis vernal, que muestra un predominio masculino significativo en varios estudios [323,325,326], los datos sobre la distribución por sexos de la conjuntivitis alérgica y la rinoconjuntivitis son equívocos [314,316,319,320].

Curiosamente, un amplio estudio realizado en escolares de Kioto, informó de un aumento tanto de la conjuntivitis alérgica como de la rinoconjuntivitis alérgica durante la estación primaveral del polen de cedro de 1996 a 2006 (prevalencia del 13% frente al 25% y del 3% frente al 8%, respectivamente). La prevalencia aumentó más en niños que en niñas a lo largo de los 10 años, invirtiendo el predominio femenino observado en 1996 [327].

El aumento de la prevalencia de la alergia ocular en las últimas décadas, que está fuertemente respaldado por los datos de los estudios del Estudio Internacional del Asma y las Alergias en la Infancia, es coherente con el informe de la Organización Mundial de la Alergia (WAO) sobre el aumento de la carga de las enfermedades alérgicas en todo el mundo, especialmente en los niños [328]. La comparación de los datos de la fase III frente a los de la fase I (2002/2003 frente a 1993/1997), muestra un aumento global de niños y adolescentes que experimentan rinoconjuntivitis [318].

Algunas formas de alergia ocular muestran variaciones estacionales en la prevalencia y gravedad de los síntomas debido al recuento de polen y a las variaciones meteorológicas. El polen aerotransportado es uno de los desencadenantes más comunes de las enfermedades alérgicas,

incluida la rinoconjuntivitis [93,320,329,330], y el recuento de polen desempeña un papel importante en la definición del pico de casos activos y de uso de fármacos antialérgicos que se observa en primavera y otoño en varias regiones de clima templado o continental. Un interesante estudio longitudinal realizado en niños sensibilizados al polen de gramíneas, demostró que las puntuaciones de los síntomas oculares aumentaban con el recuento de polen más allá de concentraciones de unos 70 granos/m³ y no se estabilizaban hasta unos 140-150 polen/m³. Estos resultados, junto con las variaciones relevantes observadas en relación con la alergia respiratoria, sugieren el beneficio de un modelo de semáforo para dirigir las advertencias públicas sobre el polen hacia los niños [329]. Sin embargo, como ponen de relieve los estudios centrados en el polen de cedro en Japón, existen discrepancias evidentes en las diferencias regionales de la relación entre la conjuntivitis alérgica estacional y la dispersión del polen [312,331]. Esto sugiere que otros factores exógenos pueden servir como mecanismo adyuvante, provocando un aumento de la prevalencia.

Cada vez hay más pruebas que respaldan la asociación entre la alergia ocular, al menos en sus formas más graves, y la contaminación atmosférica. El estudio transversal basado en un cuestionario realizado en Japón en 2017, en el que participaron 3,004 sujetos, descubrió que la prevalencia de la queratoconjuntivitis vernal se asociaba significativamente con los niveles de NO₂ y PM₁₀ (OR de 1.72 y 1.54 (por quintil), respectivamente) y la prevalencia de queratoconjuntivitis atópica se asoció significativamente con el NO₂ (OR de 1.23). Curiosamente, aparte de la conjuntivitis alérgica estacional, ninguna otra enfermedad alérgica ocular tuvo asociaciones significativas con el grado de dispersión del polen, y cuando se incluyó el recuento de polen en el análisis multivariante no tuvo ningún impacto en los coeficientes de los contaminantes atmosféricos [331]. Un gran estudio indio transversal, basado en hospitales, encontró una fuerte asociación, estadísticamente significativa, entre el ozono troposférico y el patrón temporal de la enfermedad ocular alérgica de aparición reciente [332].

La dispersión del polen y la contaminación atmosférica son factores medioambientales de gran interés, sobre todo por sus implicaciones para la política de salud pública. La bibliografía sugiere que una amplia gama de factores de riesgo exógenos y endógenos desempeñan un papel en las alergias oculares. Además, como destaca un estudio transversal italiano, solo alrededor del 20% de los pacientes afectados por alergia ocular señalan un único factor como desencadenante principal de la conjuntivitis [93].

Los factores de riesgo asociados a una mayor prevalencia de alergia ocular incluyen factores relacionados con el clima de alta temperatura ambiental y baja humedad [312,332], exposición al moho/humedad [319], materia particulada de polvo [93,315,323], humo de cigarrillo [93,319], contacto cercano con animales domésticos durante la infancia [320,323] y antecedentes parentales atópicos [93, 319,320].

La "hipótesis de la higiene" (que sugiere que la exposición infantil a microorganismos podría proteger contra las alergias, incluida la alergia ocular) [333], parece estar respaldada por estudios que informan de una correlación inversa significativa entre la prevalencia de síntomas de rinoconjuntivitis y el número de hermanos totales y mayores [320]. Sin embargo, un reciente subanálisis de los datos mundiales del estudio de fase III del Estudio internacional de asma y alergias en la infancia sobre el asma, la rinoconjuntivitis y el eccema, mostró que las asociaciones inversas con los hermanos mayores son principalmente un fenómeno de los países más prósperos, mientras que la mayor gravedad de los síntomas en las familias numerosas está globalmente más extendida [333].

El prurito se considera el síntoma distintivo de la alergia ocular, por lo que se ha exigido como criterio de inclusión en algunos estudios [314]. Su elevada prevalencia, que oscila entre aproximadamente el 73% [324] y el 100% [315], está ampliamente descrita en la literatura [93,316]. Además de la picazón, los síntomas y signos comunes de la enfermedad alérgica ocular son lagrimeo (40%-95%), arenilla (54%-60%), secreción (54-66%), enrojecimiento (71%-92%), papilas (47%-97%), quemosis y folículos [93,315,324,327]. La fotofobia, observada en aproximadamente el 30% de los pacientes con conjuntivitis alérgica, es mucho más frecuente en la queratoconjuntivitis vernal y atópica (alrededor del 80%) [93]. Estas formas graves de alergia ocular, junto con las manifestaciones clásicas de la alergia (notificadas como más graves), muestran signos específicos que incluyen la afectación de la piel de los párpados (notificada en el 37% de los pacientes con queratoconjuntivitis atópica), papilas gigantes, infiltración limbal,

puntos de Horner-Trantas y afectación corneal [93,315,324].

La gravedad de la afectación corneal varía desde la epitelopatía superficial hasta las úlceras en escudo. La queratopatía está ampliamente descrita como una complicación de gran relevancia clínica, sin embargo los datos sobre su prevalencia son muy heterogéneos, oscilando entre el 1% y el 15% [93,334-336], posiblemente debido a las diferencias en la precisión del examen corneal y a la falta de estandarización en la definición de la afección. De forma anecdótica se informa de ambliopía como posible complicación de la afectación corneal en niños con queratoconjuntivitis vernal [337]. Las manifestaciones de la queratoconjuntivitis vernal se describen como tarsales, limbares o mixtas, con una prevalencia relativa muy heterogénea [93,323-326,335,336].

Otras complicaciones potenciales de las formas graves de alergia ocular son las relacionadas con el uso (y abuso) de esteroides, como la catarata y el glaucoma. Estas complicaciones son actualmente raras en los países occidentales, pero el glaucoma inducido por esteroides en pacientes con queratoconjuntivitis vernal es una afección devastadora en ciertas zonas del mundo. Un dramático informe reciente, en el que se analizaron retrospectivamente los registros de 4,062 pacientes con queratoconjuntivitis vernal que acudieron a un centro terciario de la India, mostró una prevalencia de glaucoma del 2.24%, con un tercio que requirió cirugía y un tercio con ceguera bilateral [338]. Una posible complicación de la alergia ocular, que sigue siendo controvertida, es el queratocono, posiblemente debido al efecto combinado del traumatismo mecánico repetitivo relacionado con el frotamiento ocular y la liberación de mediadores inflamatorios. Sin embargo, tres revisiones sistemáticas recientes sobre este tema, publicadas entre 2020 y 2022 [339-341], llegaron a conclusiones muy contrastadas, que van desde que "el frotamiento ocular, los antecedentes familiares de queratocono, la alergia, el asma y el eccema son los factores de riesgo más importantes del queratocono", hasta que no se observa ninguna asociación significativa entre el queratocono y la enfermedad ocular alérgica, el frotamiento ocular o la atopia". Una de estas tres revisiones sistemáticas puede no ser fiable debido a métodos de meta-análisis inadecuados [339].

Cada vez hay más pruebas que apoyan el papel de la alergia ocular como factor de riesgo de la enfermedad del ojo seco. La alergia ocular, especialmente las formas más graves, puede afectar a diferentes mecanismos clave del círculo vicioso de la enfermedad del ojo seco [342], como la inestabilidad de la película lagrimal [343], la inflamación y el daño de la superficie ocular [343,344] y las anomalías neurosensoriales [343-345]. Sin embargo, en la actualidad, las pruebas sobre este tema están limitadas por el pequeño tamaño de los estudios de casos y controles existentes y la falta de estandarización en el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco (especialmente en niños).

Las manifestaciones clínicas y las complicaciones de la alergia ocular pueden afectar significativamente a la calidad de vida de los pacientes. Varios estudios informaron de un impacto importante de la queratoconjuntivitis vernal en la pérdida de días de clase y la dificultad para completar las tareas escolares [326,334]. El deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud en niños con queratoconjuntivitis vernal se ha evaluado mediante cuestionarios estandarizados [346,347], sin embargo, la reducción de la calidad de vida no se limita a las formas graves de alergia ocular. En los niños con rinitis alérgica, tener conjuntivitis duplicaba el riesgo de un impacto "moderado/alto" en la calidad de vida [319], y los niños con conjuntivitis alérgica estacional o perenne y sus padres tienen una calidad de vida significativamente reducida [347].

3.3. Pterigión

Un pterigión es una degeneración fibrovascular en forma de ala de la conjuntiva que avanza con el tiempo por la córnea [348]. La presentación clínica y los síntomas incluyen irritación, sequedad, astigmatismo irregular, disminución de la visión y problemas estéticos [349,350]. Recientemente se ha confirmado que la exposición prolongada a la radiación ultravioleta es el factor de riesgo más importante del pterigión [351-358]. Otros factores de riesgo notificados para el pterigión son: la edad [359-362]; el sexo masculino, [89,363,364]; las ocupaciones al aire libre [89,362,365]; la agricultura [73], el bajo nivel educativo [366], la residencia rural [364], la latitud baja [358,367] y la tez más oscura [353,362,366]. En una revisión sistemática de 20 estudios publicada en 2013, se observó que la prevalencia general del pterigión se situaba en torno al 10% [367]. Sin embargo, es posible que esta revisión sistemática no sea fiable debido a unos criterios de elegibilidad especificados de forma inadecuada, a la inadecuada

búsquedas bibliográficas y métodos de meta-análisis inadecuados. Otra revisión sistemática reciente, que incluyó 68 estudios y 24 países, encontró una prevalencia global del 12%, agrupando a 415,911 participantes de 24 países. La prevalencia más baja se registró en Arabia Saudí (0.07%) y la más alta en China (53%) [368]. Los factores de riesgo demográficos más significativos de la revisión sistemática fueron el sexo masculino, la edad avanzada, la residencia rural y las ocupaciones al aire libre (agricultores, cazadores, militares). El factor de riesgo medioambiental más importante fue la exposición prolongada a la luz solar (más de 5 h al día), en comparación con la exposición diaria inferior a 5 h, que aumenta el riesgo hasta 24 veces. Ni la exposición al aire libre ni el tipo de ocupación son factores de riesgo independientes *per se*, sino que llegan a serlo en coocurrencia con la radiación, la exposición constante a la luz solar y factores determinantes como la edad y el sexo [368]. No obstante, hay que tener precaución a la hora de interpretar esta revisión sistemática debido a que la búsqueda bibliográfica no fue óptima y a la escasa concordancia entre sus resultados y conclusiones.

En un estudio norteamericano, se informó de que la prevalencia del pterigión era entre 2.5 y 3 veces mayor en la población negra que en la blanca [362]. A pesar de su distribución mundial, el pterigión es más frecuente en la latitud 40° alrededor del ecuador [369]. Dentro de esta zona, la prevalencia se ha informado de que la tasa de pterigión es más de 10 veces superior a la de los mayores latitudes [370], lo que apoya firmemente el papel de la radiación UV como factor de riesgo clave [368]. Un estudio reciente basado en la población y realizado en la parte más septentrional de la región amazónica brasileña, informó de una alta prevalencia de pterigión del 58.8% [371], mientras que entre los indígenas que viven en la Reserva Nacional de Xingu, más al sur de Brasil, la prevalencia fue del 10.8% [371]. La Fig. 6 traza un mapa de la prevalencia del pterigión en todo el mundo.

La patogenia del pterigión sigue siendo elusiva. Algunos estudios sugieren que podría tratarse de una enfermedad premaligna [357,372,373]. La formación de pterigión implica una reorganización estructural limbal a través de la formación de células de pterigión, más que un simple fallo limbal. Dicha reorganización está relacionada con susceptibilidades genéticas y/o daños inducidos por la radiación ultravioleta [374,375]. Se consideró que la progresión del pterigión era el resultado de dos cambios limbares: la alteración de la barrera limbal debida a la exposición crónica a la radiación ultravioleta y, en consecuencia, la conjuntivalización de la córnea [375,376]. La metaplasia escamosa del epitelio es consecuencia de una amplia variedad de enfermedades de la superficie ocular, como la enfermedad del ojo seco, la deficiencia de vitamina A y la exposición a la radiación ultravioleta. Se ha informado de que la metaplasia escamosa está presente en más del 70% de los casos de pterigión [377]. La distribución de la metaplasia escamosa varía sobre la conjuntiva bulbar: la más grave sobre la superficie del pterigión, y la conjuntiva bulbar interpalpebral y la

conjuntiva inferior. La conjuntiva superior bajo el párpado superior (protegida de la radiación ultravioleta) muestra cambios epiteliales superficiales mínimos. Todos los casos muestran degeneración elastoidea basófila solar, vasos y fibrosis en el estroma. Aproximadamente el 50% de los casos muestran pigmentación del epitelio, atribuida a la exposición a la radiación ultravioleta [378,379]. Se han asociado otros numerosos factores de riesgo con la etiología del pterigión, además de la radiación ultravioleta [355,356], como irritantes ambientales (polvo, viento) [376], agentes víricos [380,381], factores familiares y hereditarios [382] y factores inmunológicos e inflamatorios [375,383-385].

La radiación ultravioleta A causa daños indirectos en el ADN mediante la inducción de especies reactivas de oxígeno y la activación de factores de transcripción, que regulan la expresión de múltiples genes [386,387]. La radiación ultravioleta también puede dañar las células madre limbares [372], e inducir inflamación [388] y alterar la función normal de los fibroblastos del estroma [389]. Una predisposición genética en los individuos afectados puede provocar una respuesta fibrovascular anormal a la radiación UV [382,390,391]. Se han identificado algunas dianas potenciales de estudios genéticos, pero aún es necesario aclarar la base genética del pterigión [392].

El pterigión se asocia a varios síntomas oculares, como irritación, enrojecimiento, lagrimeo, sequedad y disminución de la visión. La alteración visual puede deberse a la afectación del eje visual corneal o al astigmatismo inducido por la regla y a la inestabilidad de la película lagrimal [393,394]. Los pterigiones suelen localizarse en la zona interpalpebral, más a menudo nasal que temporal, donde la irradiación ultravioleta del limbo es 20 veces mayor [369,395]. El astigmatismo topográfico suele ser reversible o al menos se reduce tras la cirugía [396,397]. Los diagnósticos diferenciales más importantes son las neoplasias escamosas de la superficie ocular, debido a los mismos factores de riesgo de radiación ultravioleta inflamación crónica, irritantes como el polvo y virus oncogénicos y las manifestaciones van desde la displasia leve al carcinoma escamoso invasivo [372,398,399]. Aunque la sospecha diagnóstica suele basarse en signos clínicos como vasos alimentadores, tinción de rosa de bengala positiva, aspecto papiliforme o leucoplásico, localización inferior en individuos de edad avanzada, la biopsia con evaluación histopatológica es la prueba diagnóstica de referencia [400,401]. La tomografía de coherencia óptica de alta resolución puede ayudar a distinguir entre lesiones benignas y malignas. Los pterigiones pueden diferenciarse (con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%) por su epitelio fino normal con una capa subepitelial engrosada, en contraste con el epitelio grueso e irregular de la neoplasia escamosa de la superficie ocular [382]. La coexistencia de pterigión y neoplasia de la superficie ocular no es infrecuente. Estudios australianos informaron de una coexistencia de entre el 5% y el 10%, siendo la mayoría de los casos neoplasia intraepitelial corneal II [372].

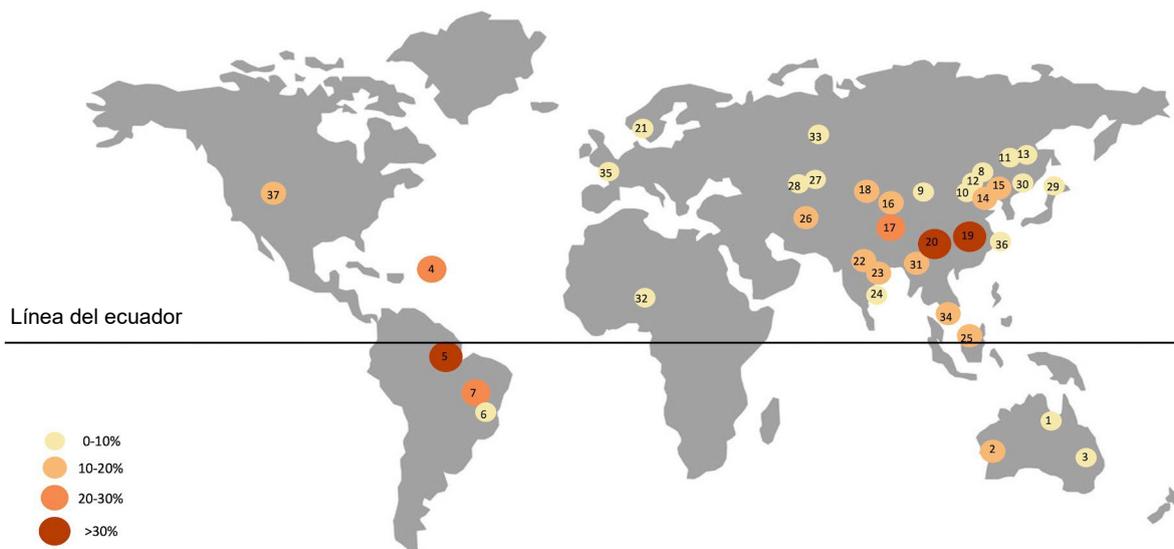


Fig. 6. Prevalencia del pterigión en todo el mundo.

[399], en Canadá, hasta un 0-2% [398,402] y en EE.UU., un 2% [401], y en los estudios norteamericanos se observó que la mayoría de las neoplasias de la superficie ocular eran neoplasias intraepiteliales corneales I. Es posible que los pterigionos diagnosticados en regiones con alta exposición ultravioleta sean más susceptibles de coexistir con neoplasias de la superficie ocular [379]. Un estudio reciente demostró que el pterigión afecta en gran medida a parámetros de la superficie ocular como la topografía corneal, la estabilidad de la película lagrimal y el puntaje Meibomio; el 88% de los pacientes con pterigión presentaban alteraciones de las glándulas de Meibomio. Curiosamente, la caída de las glándulas de Meibomio coincidía con el lugar del pterigión en el 54% de los párpados superiores y el 77% de los inferiores [403].

La protección frente a la luz solar y el cuidado de la película lagrimal son obligatorios en el manejo de los pacientes con pterigión. Es aconsejable reducir la exposición a la radiación ultravioleta y utilizar lentes de sol que atenúen los rayos ultravioleta. La cirugía sigue siendo controvertida, pero suele estar indicada en el pterigión progresivo, cuando hay afectación del eje visual, limitación del movimiento ocular o presencia de rasgos atípicos. Los meta-análisis han evaluado las opciones de tratamiento del pterigión. El autoinjerto conjuntival limbal injerto tiene una menor recurrencia en comparación con la escisión del pterigión con la técnica de esclerótica desnuda (OR 0.08 IC 95% 0.04-0.17, $p < 0.01$), autoinjerto conjuntival bulbar (OR 0.10; IC del 95%: 0.04-0.23; $p < 0.01$), o mitomicina C intraoperatoria (OR 0.22; IC del 95%: 0.09-0.52; $p < 0.01$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia tras el autoinjerto conjuntival limbal y el injerto de membrana amniótica (OR 0.66; IC del 95%: 0.26-1.70) [404]. Otro meta-análisis evaluó veinte estudios clínicos aleatorizados con 1,866 participantes (1,947 ojos) y concluyó que la escisión quirúrgica del pterigión combinada con autoinjerto conjuntival tiene un riesgo de recidiva un 46% menor que la escisión combinada con injerto de membrana amniótica. La recidiva del pterigión tras la cirugía osciló entre el 3.3% y el 16.7% en el grupo del autoinjerto conjuntival y entre el 6.4% y el 42.3% en el grupo del injerto de membrana amniótica [405]. Un meta-análisis en red de 24 estudios clínicos aleatorizados que incluyó 1,815 ojos de 1,668 pacientes y permitió la comparación directa e indirecta entre 14 intervenciones. La intervención óptima basada en el meta-análisis fue la escisión con autoinjerto conjuntival limbal, debido a su menor tasa de recidiva, y la técnica de esclerótica desnuda sola debería suspenderse, ya que se asocia a tasas de recidiva elevadas [406]. Otro estudio informó de los resultados en 538 ojos y concluyó que las tasas de recidiva del injerto de membrana amniótica eran mayores en comparación con el autoinjerto conjuntival limbal, pero el injerto de membrana amniótica puede ser una buena opción para pacientes con cicatrices conjuntivales extensas o en pacientes con glaucoma para preservar la conjuntiva [407]. Los factores de riesgo de recidiva incluyen: edad joven, aspecto carnososo del cuerpo del pterigión, mayor grado de pterigión e inflamación.

3.4. Pinguécula

La pinguécula es un crecimiento degenerativo amarillento, a menudo triangular, ligeramente elevado de la lesión conjuntival bulbar adyacente al lado nasal o temporal del limbo. La pinguécula se considera un trastorno degenerativo del tejido conjuntivo, generado por la acumulación de material elástico anormal en el tejido conjuntivo, situado bajo el epitelio limbo-conjuntival a ambos lados de la córnea, como resultado de cambios en los fibroblastos y el material elástico alterados por el sol [408]. Los pacientes pueden referir hiperemia ocular, irritación y lagrimeo, pero rara vez se ve afectada la visión. Puede haber elevación de la superficie ocular y tinción. Los estudios basados en la población informan de que la prevalencia de la pinguécula se sitúa en torno al 45% en la población adulta. Los hombres presentan un riesgo más elevado [365,408-410]. En la población española mayor de 40 años, la prevalencia de pinguécula fue del 47.9% y la de pterigión del 5.9% [365]. En un estudio de prevalencia que incluyó a 7,774 individuos (3,850 urbanos, 3,924 rurales) de más de 40 años de una población del sur de la India, la prevalencia de pinguécula y pterigión fue del 11.3% y el 9.5% respectivamente, y la residencia rural fue un factor de riesgo [351]. La prevalencia de la pinguécula fue mayor en los grupos de edad más jóvenes (15-29 años), con tasas reducidas en los ancianos [411]. Algunos estudios proponen que la pinguécula puede ser un factor de riesgo y acabar convirtiéndose en un pterigión [365,412,413]. El consumo de alcohol también se asoció fuertemente con la pinguécula [365].

El tratamiento de la pinguécula rara vez es necesario. Los pacientes con molestias debidas a la pingueculitis suelen tratarse con gotas antiinflamatorias suaves o lágrimas artificiales. La adaptación de lentes de contacto y la experiencia de uso pueden ser subóptimas. Se recomienda el uso de lentes de sol para protegerse de la exposición a la radiación ultravioleta, el viento y el polvo. En casos de inflamación grave o recurrente, crecimiento excesivo o desfiguración estética puede considerarse la cirugía [414].

3.5. Queratopatía por gotículas climáticas

La queratopatía por gotículas climáticas es una afección degenerativa progresiva de la córnea caracterizada por la opacificación corneal debida a la acumulación de depósitos globulares en la capa de Bowman y el estroma anterior, asociada a una sensibilidad corneal anormal, que afecta predominantemente a varones mayores de 40 años [415-417]. También se conoce como distrofia nodular en banda de Bietti, degeneración esférica, queratopatía actínica crónica, queratopatía de Labrador, degeneración elastoide, degeneración corneal queratinoide y degeneración en gotas de acaite.

Se desconoce la etiopatogenia, aunque se considera una enfermedad multifactorial relacionada con factores ambientales, como los vientos constantes intensos, la baja humedad y la exposición a la radiación ultravioleta, independiente de los climas áridos cálidos o fríos [418]. Se han descrito formas más graves de queratopatía por gotículas climáticas en regiones con mucho calor y sequedad [419], en comparación con regiones frías [420,421]. La queratopatía por gotículas climáticas se considera una enfermedad rural y de exteriores, es rara en individuos urbanos y afecta con frecuencia a indígenas en América [417,422-424]. En un estudio de población realizado en China, la prevalencia global fue del 6.5%. La edad y la exposición al aire libre se consideraron factores de riesgo, mientras que la ingesta de verduras y el uso de sombrero parecen ser factores de protección [424]. No obstante, la queratopatía por gotículas climáticas varía mucho en las distintas regiones y grupos étnicos [418,421,425].

La patogénesis de la queratopatía por gotas climáticas implica probablemente la glicosilación enzimática y la desregulación inflamatoria asociada a la exposición a la radiación ultravioleta [416,426]. Algunos estudios han reportado una correlación entre la concentración de vitamina C/ácido ascórbico en la córnea y la protección contra los daños de la radiación ultravioleta. Un estudio realizado en la Patagonia argentina describió la queratopatía climática como una enfermedad rural. En esta región, afecta generalmente a los pastores de ovejas que trabajan en una región ventosa con suelo seco y arenoso escasamente cubierto por pequeños arbustos. Los habitantes de esta región presentaban niveles anormalmente bajos de ácido ascórbico en sangre y, en consecuencia, deficiencia nutricional parcial de ácido ascórbico de por vida, ya que su principal fuente de alimento es casi exclusivamente el cordero [422]. Sin embargo, no hubo informes de queratopatía por gotículas climáticas en Jujuy y Santiago del Estero ni en otras regiones de Argentina con condiciones climáticas y actividades similares [418]. En esas zonas, los habitantes tienden a proteger sus ojos de la radiación ultravioleta (mediante el uso de lentes de sol y sombreros) y tienen mejores niveles de ácido ascórbico en su dieta. Aparte de presentar abrasiones corneales moderadas, las ovejas de la misma región patagónica no padecen ninguna afección corneal degenerativa subepitelial. Se ha postulado que esto puede deberse a que las ovejas, a diferencia de los humanos, pueden sintetizar ácido ascórbico a partir de la hierba. Se hipotetiza que la queratopatía por gotas climáticas se produce en "individuos con exposición crónica de la córnea a múltiples condiciones ambientales desfavorables (por ejemplo, exposición excesiva a los rayos UV-B, falta de vegetación/sombra, clima seco/viento, bombardeo de materia particulada, deficiencia nutricional parcial de ácido ascórbico, falta de protección ocular y factores genéticos) que desencadenarían procesos inflamatorios y estrés oxidativo, lo que provocaría una degradación progresiva y la acumulación de material proteináico en la capa de Bowman y el estroma superficial [416,418,422].

No existe tratamiento médico para la queratopatía por gotículas climáticas. Se recomienda protección solar, en forma de lentes de sol y sombreros. El trasplante de córnea (lamelar o penetrante) es el tratamiento de elección en los casos avanzados en los que existe una deficiencia visual grave. Se han observado recidivas con las mismas características originales [416].

En conclusión, la exposición a la radiación ultravioleta puede provocar tres posibles procesos degenerativos. Lo que está claro es que el pterigión no

se correlaciona con la queratopatía por gotas climáticas. Aunque la pinguécula y el pterigión muestran cierta asociación, no hay pruebas de que la relación sea causal y otros factores son importantes en el desarrollo del pterigión.

3.6. Lesión química de la superficie ocular

Las lesiones químicas oculares, en particular las provocadas por productos químicos ácidos y alcalinos, pueden ir desde una irritación leve hasta secuelas cicatriciales cegadoras y opacificación corneal. Las lesiones químicas en los ojos fueron la segunda causa más común de lesiones oculares relacionadas con el trabajo tratadas en los servicios de urgencias de EE.UU., después de los cuerpos extraños [427-430]. Las lesiones domésticas producidas por diversos productos de limpieza también son bastante frecuentes, especialmente entre los niños pequeños [429,431].

La incidencia de lesiones oculares por productos químicos es de 50-60 casos por millón de personas al año en EE.UU. y el Reino Unido. Es probable que sea mayor en los países en desarrollo debido a la limitada educación de las personas sobre los peligros de los productos químicos cáusticos y al uso menos frecuente de medidas de protección cuando se utilizan dichos productos [432-434].

La exposición ambiental directa parece ser una fuente infrecuente de lesiones químicas, con una bibliografía mínima sobre el tema. Sin embargo, el entorno en el que se vive y trabaja puede aumentar sin duda el riesgo de sufrir lesiones químicas y térmicas agudas en el ojo, siendo la exposición accidental la causa más común. Las fuentes de lesión son variadas y se describirán con más detalle a continuación.

3.6.1. Exposiciones a gran escala

Las exposiciones químicas a gran escala en el medio ambiente pueden producirse por sustancias químicas liberadas al aire a través de accidentes industriales o accidentes de trenes o camiones que transportan grandes cantidades de sustancias químicas. Por lo general, se trata de sucesos localizados y difieren de la irritación ocular que puede producirse por diversos contaminantes atmosféricos.

El amoníaco es un compuesto alcalino de uso generalizado a escala industrial y también es un componente habitual en los productos de limpieza domésticos. Como resultado, es la fuente más común de exposición directa en el lugar de trabajo y una causa habitual de lesiones domésticas. El público en general también puede estar expuesto, en el caso de accidentes industriales a gran escala y vertidos de materiales peligrosos procedentes de accidentes de camiones y trenes [435].

El cloro tiene muchos usos que van desde la desinfección del agua hasta múltiples indicaciones industriales, como la producción de disolventes, la fabricación de plásticos y como agente blanqueador en la producción de papel. Es una de las diez principales sustancias químicas producidas en EE.UU., con aproximadamente 25.000 millones de libras producidas anualmente [435]. El gas cloro puede formar ácido clorhídrico y ácido clorhídrico y puede provocar síntomas respiratorios importantes. Sin embargo, las concentraciones en las exposiciones no suelen ser lo suficientemente significativas como para causar más que una irritación temporal de los ojos [436]. Al igual que ocurre con el amoníaco, el público en general puede estar expuesto al cloro gaseoso a través de accidentes industriales o durante el transporte en accidentes de vehículos o trenes en los que se derrama cloro líquido comprimido y se convierte en gas. El gas es más pesado que el aire y se acumula en zonas bajas [435].

La exposición a plaguicidas puede producirse como riesgo laboral para los trabajadores agrícolas o como riesgo aéreo para quienes viven en zonas de actividad agrícola. La irritación de la superficie ocular es frecuente, pero las secuelas a largo plazo son raras [437,438].

3.6.2. Exposiciones profesionales

Los trabajadores de fábricas y de la construcción son el grupo con más probabilidades de sufrir lesiones químicas relacionadas con el trabajo. Existe una proporción aproximada de 6:1 entre hombres y mujeres entre los lesionados y la edad media es de 35 años [439]. Los productos químicos alcalinos representan aproximadamente el 60-70% de las lesiones [440-442]. Una educación inadecuada sobre el peligro de las sustancias y la necesidad de protección ocular puede influir en la tasa de lesiones, sobre todo en los países en vías de desarrollo [443].

Los agentes alcalinos suelen causar peores lesiones debido a su mayor penetración intraocular [435]. Productos comunes que contienen alcalinos

Entre estas sustancias se incluyen la cal, el yeso, el mortero y diversos agentes de limpieza y detergentes [427]. Los productos químicos ácidos también pueden causar grandes daños en la superficie ocular. Entre los productos habituales que contienen ácidos fuertes se encuentran el limpiador de inodoros, el líquido de baterías, el limpiador de piscinas y las lejías [427]. El ácido fluorhídrico, al igual que los álcalis fuertes, puede penetrar en el ojo y es especialmente nocivo. Se encuentra en el removedor de óxido, el líquido para curtir cuero, la gasolina de alto octanaje y los materiales para grabar vidrio o esmalte [427,444].

3.6.3. Actividad delictiva

Diversos tipos de actividad delictiva pueden aumentar el riesgo de lesiones químicas oculares. Las lesiones químicas oculares por agresiones tienden a producir lesiones más graves porque el amoníaco (un álcali fuerte) es el agente más comúnmente utilizado y los medios para irrigar rápidamente los ojos no están tan fácilmente disponibles en el escenario de una agresión [440,445,446].

Los laboratorios ilegales de metanfetamina son una fuente potencial de lesiones tanto térmicas como químicas. El amoníaco es un producto químico utilizado en la producción de metanfetamina y el riesgo de explosiones es significativo. Estos incidentes también pueden exponer a los residentes vecinos a irritantes químicos [435, 447].

Los rociadores de pimienta (más comúnmente oleoresina capsicum) se utilizan para la protección personal y por el personal de las fuerzas del orden para someter a individuos violentos. Pueden causar una irritación grave y temporal de la superficie ocular, pero en general no provocan problemas a más largo plazo [448].

3.6.4. Exposiciones domésticas

El riesgo específico por edad de sufrir lesiones oculares por productos químicos en el ámbito doméstico es mayor en los niños de 1 a 2 años y los productos de limpieza domésticos han sido identificados como los productos químicos causantes más comunes en grandes estudios de salas de urgencias y centros de control de envenenamientos en EE.UU. [429,449]. La mayoría de estas lesiones pueden prevenirse con un almacenamiento seguro de los productos de limpieza en zonas que estén fuera del alcance de los niños pequeños [433, 450]. En los países en desarrollo, el retraso en el tratamiento de las injurias oculares químicas es un problema. El tiempo transcurrido entre la lesión y la presentación fue de 68,3 días de media en un estudio de la India en el que se analizaron 134 pacientes pediátricos con quemaduras químicas oculares [451]. Las cápsulas individuales de detergente líquido para la ropa y el lavavajillas (también llamadas "cápsulas de detergente") han surgido como un riesgo de lesión ocular química aguda en niños pequeños [452]. Los detergentes que contienen los paquetes hidrosolubles están más concentrados que en las fórmulas normales en polvo o líquidas. Los niños de 4 años o menos son los más afectados, ya que el niño muerde o aprieta la bolsita y luego el detergente entra a chorros en uno o ambos ojos. Puede producirse irritación conjuntival y abrasiones corneales, pero las secuelas a largo plazo son raras [453-456].

Pueden producirse lesiones químicas oculares más graves con otras sustancias que se encuentran habitualmente en los hogares. En una amplia revisión de 319.508 llamadas a los centros de toxicología de EE.UU. entre 2000 y 2016, la lejía fue la causa más común, con un 26% de los casos [449]. La segunda y tercera fuentes más comunes de lesiones oculares en un entorno residencial fueron diversos limpiadores de suelos y baldosas (13%) y desinfectantes (11%) [449]. Las lesiones oculares se producen en el 8,4% de las exposiciones a soluciones limpiadoras [457], y esa cifra aumenta hasta casi el 25% en el grupo de edad pediátrica [458,459]. Pueden producirse lesiones especialmente graves con los limpiadores de desagües y de hornos debido a los fuertes componentes alcalinos que contienen (más comúnmente hidróxido de sodio con valores de pH de 12 o superiores) [449]. La vulnerabilidad de los niños pequeños y la naturaleza prevenible de las injurias subrayan la necesidad de medidas preventivas que incluyan recipientes a prueba de niños, el almacenamiento de productos potencialmente peligrosos fuera del alcance y de la vista de los niños pequeños y una mayor concienciación pública. El peróxido de hidrógeno es un producto químico habitual en los hogares. La mayoría de las soluciones de este tipo tienen una concentración del 3% y no suponen un riesgo de lesiones oculares graves. Sin embargo, las concentraciones del 10% o superiores pueden causar abrasiones corneales y ulceración [460].

En ocasiones, los frascos de pegamento de cianoacrilato se confunden con colirios y se aplican inadvertidamente en los ojos y los párpados. El pegamento puede causar una irritación importante debido a la granularidad del pegamento seco. También puede causar molestias al pegar los párpados y las pestañas. En

Sin embargo, por lo general no provoca daños en la superficie ocular a más largo plazo [461].

Las lesiones oculares provocadas por la pasta alcalina de hidróxido de calcio (cal) son un problema significativo en el subcontinente indio y en el sudeste asiático. La pasta, conocida como chuna en la India, se mezcla con tabaco de mascar y provoca pequeñas abrasiones en el epitelio de la mucosa oral que favorecen la absorción de las sustancias químicas liberadas por el tabaco. A menudo se vende en pequeños paquetes de polietileno con los que los niños pueden jugar posteriormente. Los paquetes de chuna son endebles y estallan con facilidad, liberando hidróxido de calcio sobre los ojos. La edad media en el momento de la lesión oscila entre los 8 y los 9 años [451, 462]. Los daños en la superficie ocular pueden ser graves y provocar un dolor y una pérdida de visión significativos a largo plazo. En un informe, aproximadamente un tercio de los pacientes no recibieron irrigación ocular en el momento de la lesión y el 70% no acudió a la consulta oftalmológica hasta al menos 1 mes después de la lesión. Las secuelas cicatriciales de estas lesiones pueden cegar y se encuentran entre los problemas más desafiantes a los que se enfrentan los cirujanos de la superficie ocular [462]. En el informe Desafíos sociales [245] se ofrecen más detalles al respecto.

3.6.5. Lesión térmica de la superficie ocular

Al igual que ocurre con las lesiones químicas, las lesiones térmicas en los ojos son en su mayoría accidentales. Las fuentes de lesión pueden ser una llama directa, un líquido hirviendo o la combustión de objetos calientes como cigarrillos, rizadores o fuegos artificiales [463]. El reflejo de parpadeo rápido y los párpados protegen la superficie ocular en muchos casos, pero las quemaduras de los párpados pueden causar secuelas cicatriciales como entropión o lagofthalmos que pueden dar lugar a problemas de la superficie ocular a más largo plazo [464, 465]. La duración de la exposición y la intensidad de la fuente de calor son características clave que determinan la gravedad de la lesión ocular. Los aceites y grasas calientes tienden a adherirse a la superficie ocular y causar lesiones más graves [466]. Los ácidos y álcalis pueden provocar una reacción exotérmica que añade un elemento de lesión térmica a la lesión química.

El despliegue de la bolsa de aire en los accidentes automovilísticos puede causar importantes lesiones térmicas y químicas en los ojos [467,468]. Las reacciones químicas que inducen el rápido inflado del airbag también liberan gases a alta temperatura (hasta 500° C) y producen corrosivos alcalinos como el hidróxido de sodio. La materia particulada alcalina pueden provocar graves lesiones de la superficie ocular. Los socorristas que acuden al lugar del accidente pueden estar centrados en otras lesiones y no inspeccionar y enjuagar los ojos. Esto puede empeorar aún más la gravedad del aspecto químico de la lesión [469].

Los fuegos artificiales pueden causar lesiones tanto térmicas como químicas en los ojos. Las bengalas son una fuente común de lesiones, que tienden a causar solo una leve irritación conjuntival [470]. Aunque menos comunes, las lesiones químicas y térmicas más graves se producen con las velas romanas que lanzan al aire una serie de bolas de fuego de colores. La bola de fuego es una mezcla de sustancias químicas alcalinas, por lo que cuando una golpea accidentalmente el ojo, el daño causado tanto por el calor como por las sustancias químicas puede ser grave, provocando secuelas cegadoras como la deficiencia de células madre limbares. Las lesiones por fuegos artificiales son más frecuentes en varones jóvenes, y los transeúntes también resultan heridos con frecuencia [471]. Sin embargo, esto se basa en una revisión sistemática que puede ser poco fiable debido a la falta de una evaluación del riesgo de sesgo. Es posible que la naturaleza y la gravedad de la lesión no se aprecien de inmediato, lo que puede agravar aún más el daño [472].

Los incendios forestales son un problema cada vez mayor en todo el mundo que podría provocar lesiones térmicas y químicas en los bomberos y otro personal de emergencia, así como en el público. La irritación conjuntival provocada por el humo es el hallazgo ocular más comúnmente notificado y puede producirse en amplias zonas geográficas, ya que el humo es dispersado por los vientos dominantes y transportado a grandes distancias de los incendios reales. Sin embargo, las secuelas más graves son raras, a menos que se produzcan lesiones térmicas directas en la cara. Existe una creciente bibliografía sobre las lesiones provocadas por los incendios forestales, pero la relativa a las lesiones oculares directas térmicas o químicas significativas provocadas por los incendios forestales es actualmente mínima [473-475].

La norma sobre equipos de protección individual se define por separado para cada segmento de la industria, incluyendo, entre otros, las industrias químicas, las centrales eléctricas, la producción metalúrgica, la agricultura, los servicios sanitarios y los servicios públicos. Exige a los empresarios que proporcionen a los empleados equipos personales diseñados para protegerles contra determinados riesgos laborales.

En cuanto a la superficie ocular, una revisión sistemática demostró que el uso de dispositivos de protección ocular tiene un efecto significativo en la reducción de las lesiones oculares entre los trabajadores industriales, por lo que se recomienda encarecidamente en diversos sectores de la industria [476]. Sin embargo, hay que tener precaución en la interpretación de los resultados de la revisión debido a que los métodos de meta-análisis no son óptimos.

3.7. Enfermedad neoplásica de la superficie ocular

La neoplasia escamosa de la superficie ocular abarca desde la displasia o neoplasia intraepitelial conjuntival o el carcinoma *in situ* hasta el carcinoma escamoso invasivo. El carcinoma de células escamosas es la neoplasia maligna ocular más frecuente, con una elevada tasa de recurrencia [477-483], que suele afectar al limbo de individuos de edad avanzada [481]. Los pacientes suelen presentar enrojecimiento ocular e irritación ocular [484], que va de asintomática a dolor intenso y pérdida visual. En algunos casos, el carcinoma de células escamosas puede poner en peligro la vida [478,485-487]. La sospecha diagnóstica se levanta con signos clínicos como vasos alimentadores, tinción de rosa de bengala positiva, aspecto papiliforme o leucoplásico, localización inferior, que se observa en individuos de edad avanzada. La biopsia con evaluación histopatológica es el estándar para confirmar el diagnóstico [400,401]. Los pacientes con antecedentes de neoplasia intraepitelial conjuntival y carcinoma de células escamosas deben someterse a un seguimiento anual. El diagnóstico precoz y el seguimiento de la neoplasia intraepitelial conjuntival son importantes para evitar la progresión a carcinoma de células escamosas y metástasis [483, 488].

Los factores ambientales predisponentes más importantes para la neoplasia escamosa de la superficie ocular incluyen la radiación solar ultravioleta B crónica y la exposición al humo del tabaco [478,479]. Otras asociaciones son la infección por el virus del papiloma humano, la expresión de p53, la deficiencia de vitamina A, las lesiones de la superficie ocular, la exposición a productos derivados del petróleo y la infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana y los virus de la hepatitis B y C [372, 398,399,479,489]. Los factores de riesgo individuales de neoplasia escamosa de la superficie ocular incluyen, piel pálida, iris pálido, propensión a las quemaduras solares, más de 50% del tiempo de exposición al aire libre en los primeros 6 años de vida y vivir a menos de 30° del ecuador [490].

El carcinoma de células escamosas se considera raro, con una incidencia de 0.03 por 100,000 al año y es aproximadamente cinco veces mayor entre los varones y los blancos. La tasa de carcinoma de células escamosas es elevada en los países tropicales y existe una asociación entre el carcinoma de células escamosas y la exposición a los rayos ultravioleta B. El análisis de regresión ha sugerido un vínculo entre la exposición a los rayos ultravioleta B y el carcinoma de células escamosas de la conjuntiva, que era tan fuerte como el vínculo entre el carcinoma de células escamosas del párpado y la exposición a los rayos ultravioleta B, y mucho más fuerte que el del melanoma conjuntival [491]. La incidencia del carcinoma de células escamosas disminuyó un 49% por cada 10° de aumento en latitud cayendo de 12 casos por millón al año en Uganda (latitud 0.3(0)) a menos de 0.2 por millón en el Reino Unido (latitud 50 (0)). A medida que la radiación ultravioleta solar disminuye con el aumento de la latitud, la incidencia del carcinoma de células escamosas disminuye en un 29% por unidad de reducción de la exposición a la radiación ultravioleta [492].

La neoplasia escamosa de la superficie ocular puede coexistir con el pterigión hasta en un 10% de los casos [372,379,398,399,401,402]. Los datos sobre la exposición al sol respaldan en gran medida las tasas de carcinoma de células escamosas, lo que sugiere un efecto dosis-respuesta [385,488,493]. Sin embargo, esto no explica totalmente la diferencia en la incidencia del carcinoma de células escamosas de la superficie ocular en Uganda y el Reino Unido. Un análisis de regresión [491] sugirieron que una relación entre la exposición a los rayos ultravioleta B y la prevalencia del carcinoma de células escamosas no es lo suficientemente específica como para interpretarla como prueba de una relación significativa [488]. Se han identificado mutaciones promotoras en el gen de la transcriptasa inversa de la telomerasa en varios tipos de cáncer, incluidos el melanoma cutáneo y el carcinoma de células escamosas. Se encontraron mutaciones del promotor del gen de la transcriptasa inversa de la telomerasa en el 44% de 48 muestras de neoplasia escamosa de la superficie ocular conjuntival con perfiles mutacionales que apoyaban la inducción de la radiación ultravioleta B como fuente principal de la malignidad [494].

El melanoma conjuntival es una neoplasia maligna ocular poco frecuente, que comprende aproximadamente el 5% de todos los melanomas oculares [495,496] con una mortalidad estimada de entre el 13 y el 38% a los 10 años, en estudios realizados en adultos [497,498]. Es aproximadamente 18-40 veces menos frecuente que el melanoma uveal, con una incidencia estimada de 0.012-0.08 por 100,000 en adultos y un 0.68% de los casos en niños menores de 14 años, y se han observado aumentos de la incidencia en las últimas décadas [479,496-498]. El melanoma conjuntival puede aparecer en la conjuntiva bulbar, fórnix o tarsal, así como en la carúncula. Puede surgir de *novo* o a partir de lesiones pigmentadas [479,495,496]. El aumento de la incidencia en Europa y entre los hombres blancos estadounidenses puede estar relacionado con el aumento de la radiación ultravioleta [499-501]. Otros estudios no han logrado demostrar tal correlación [502]. Una respuesta inmunitaria desencadenada por la exposición a la radiación ultravioleta podría explicar en parte los hallazgos epidemiológicos de una mayor incidencia de melanoma ocular en pacientes expuestos al sol [503-506]. Se descubrió que la exposición ocular acumulativa a los rayos ultravioleta B a lo largo de la vida no era un factor de riesgo de melanoma ocular [507]. La mayoría de los estudios y guías se centran en adultos, a pesar de la mayor incidencia en niños. La biopsia por escisión, con una técnica "sin contacto", es la modalidad diagnóstica y terapéutica óptima [479,495]. La quimioterapia tópica es útil cuando los márgenes de la escisión muestran atipia, aunque los márgenes positivos para el melanoma requieren una nueva escisión [508].

4. El cambio climático y los ODS

Las emisiones antropogénicas de gases de efecto invernadero están alterando el clima de la Tierra, lo que ha provocado un aumento medio global de la temperatura de más del 0.85° C desde 1880. Por ejemplo, diecinueve de los años más cálidos han sido desde el año 2000, y el año 2020 empató con 2016 como el año más caluroso jamás registrado. Este aumento de las temperaturas provoca fenómenos meteorológicos extremos más fuertes y frecuentes, cambios en los regímenes de precipitaciones y en las tierras cultivables, un mayor deshielo y alteraciones en varios otros procesos medioambientales. El cambio climático puede afectar a la salud humana a través de tres vías: i) cambiando la frecuencia y la gravedad de los fenómenos meteorológicos extremos, como el calor, la sequía y las lluvias torrenciales; ii) alterando la carga y el patrón de distribución de las enfermedades transmitidas por vectores, el agua y los alimentos; iii) provocando desnutrición (cuando los factores climáticos interactúan con los mercados mundiales de alimentos), mala salud mental e incluso violencia y conflictos. Estos factores se analizan con más detalle en el informe Desafíos sociales [245].

La adaptación es "el proceso de ajuste al clima real o previsto y a sus efectos" para reducir o evitar riesgos. La adaptación de la sanidad al cambio climático puede clasificarse en 3 formas: i) adaptación incidental, que incluye acciones emprendidas dentro del sector sanitario que ayudan a la adaptación al cambio climático, pero que no se llevan a cabo con este propósito expreso; ii) actividades de adaptación lineal, que incluyen respuestas a amenazas climáticas específicas mediante la aplicación de prácticas adaptativas que permiten a los sistemas sanitarios responder a los riesgos identificados; iii) desarrollo de la resiliencia, que relaciona cambios en todo el sistema que mejoran la capacidad de un sistema y de la sociedad para hacer frente al cambio climático.

La intrigante reacción en cadena del calentamiento global en la salud ocular es ominosa. El aumento de la temperatura debido al cambio climático en curso es preocupante para los pacientes con ojo seco debido a las altas tasas de evaporación de las lágrimas. El cambio climático también puede prolongar la temporada de alergias (normalmente en primavera y principios de verano), lo que se traduce en una mayor incidencia de la enfermedad ocular alérgica. Otras enfermedades de la superficie ocular también pueden estar asociadas al cambio climático: entre ellas, las afecciones inflamatorias (queratitis marginal, epiescleritis crónica, metaplasia corneal, pterigión); las infecciones y superfecciones (herpes simplex y herpes zóster corneal y conjuntival, queratoconjuntivitis vírica, lesiones corneales infecciosas, lesiones relacionadas con las lentes de contacto); los tumores (neoplasia epidermoide de la superficie ocular).

Aunque se ha reconocido la posible influencia del clima en el sistema de la superficie ocular, solo existe un estudio que haya examinado la asociación entre los cambios meteorológicos y de contaminación entre 2004 y 2013 y la primera aparición de la enfermedad del ojo seco. La temperatura se asoció a un aumento relativamente pequeño de la aparición de la enfermedad del ojo seco (~1%) por grado centígrado. En cambio, cada incremento del 10% de la temperatura relativa

humedad se relacionó con una reducción aproximada del 6.7% en la aparición de ojo seco [169].

Basándose en los cambios relacionados con el clima en los factores de riesgo medioambientales, cabe esperar un aumento de la prevalencia de las EOS en un futuro próximo. Mientras que el aumento de la temperatura resultante del cambio climático es difícil de gestionar, el control de las emisiones del tráfico es relativamente alcanzable en comparación. Por lo tanto, deben realizarse esfuerzos para eliminar progresivamente los contaminantes, como los vehículos impulsados por combustibles fósiles, haciendo que el aire sea más limpio y mejorando la salud.

5. Impacto de los contaminantes exteriores en el ojo seco: una revisión sistemática

5.1. Introducción

Como ya se ha señalado, el entorno exterior presenta una amplia gama de contaminantes que pueden estar en contacto constante y directo con la superficie ocular. La exposición a contaminantes atmosféricos (por ejemplo, de gases, materia particulada), contaminantes del suelo (por ejemplo, de metales) y contaminantes del agua (por ejemplo, de sistemas de riego obsoletos) puede suponer un reto para la superficie ocular. En el contexto del cambio climático, se espera que la exposición a estos contaminantes no haga sino aumentar. No se conocen bien las asociaciones entre contaminantes ambientales específicos del exterior y el diagnóstico, los síntomas y los signos de la enfermedad del ojo seco.

5.2. Objetivos

El objetivo de esta revisión sistemática era evaluar las asociaciones entre la contaminación ambiental exterior y el diagnóstico, los síntomas y los signos de la enfermedad del ojo seco en humanos.

5.3. Métodos

Esta revisión sistemática se registró prospectivamente en el registro de protocolos de revisión sistemática PROSPERO (número de registro [CRD42021297238](#)). Los miembros del subcomité IJS, MA, MCM, EV y THW, llevaron a cabo esta revisión sistemática.

5.3.1. Criterios de admisibilidad

Se incluyeron estudios sobre cualquier población humana de cualquier país, sin restricción por edad, sexo, raza u otros factores. El [cuadro 5](#) enumera los contaminantes específicos de interés dentro de las categorías de gases, materia particulada de fuentes naturales o artificiales, contaminantes medidos por satélite y contaminación del agua. Los comparadores podían incluir ningún contaminante ambiental exterior, otro contaminante ambiental o un menor grado de exposición al mismo contaminante ambiental. Los resultados de interés fueron la incidencia o prevalencia de diagnósticos relacionados con el ojo seco (por ejemplo, enfermedad del ojo seco, xerofthalmia), signos (por ejemplo, manchas en la córnea, inestabilidad lagrimal) o síntomas (por ejemplo, irritación, sequedad, enrojecimiento), según la definición de los autores del estudio.

Se incluyeron los estudios comparativos o de un solo grupo (no comparativos) publicados, sin restricción del tamaño de la muestra. Se excluyeron los resúmenes de congresos. Los estudios comparativos podían incluir diseños prospectivos o retrospectivos de cohortes, de casos y controles o transversales. La contabilización analítica de los posibles factores de confusión fue un requisito para los estudios comparativos.

5.3.2. Estrategia de búsqueda

La búsqueda se dirigió a estudios primarios en MEDLINE (a través de PubMed) y Embase, desde su inicio hasta el 4 de enero de 2022. No se aplicó a la búsqueda ninguna restricción de fecha, idioma o persona. La búsqueda incluyó términos de vocabulario controlado MeSH (para PubMed) o Emtree (para Embase), junto con palabras de texto libre, relacionados con la contaminación ambiental y los contaminantes individuales específicos (gases, materia particulada, mediciones por satélite y contaminantes del agua). El [Apéndice A](#) incluye las sintaxis de búsqueda completas de ambas bases de datos; éstas fueron revisadas por pares de forma independiente. Las listas de referencias de los estudios incluidos fueron

Cuadro 5
Contaminantes ambientales de interés para esta revisión sistemática.

Tipo de contaminación	Subtipo de contaminación	Ejemplos
Contaminación atmosférica	Gases	Monóxido de carbono (CO), óxido de nitrógeno (NO), dióxido de nitrógeno (NO ₂), óxido de nitrógeno + dióxido de nitrógeno (NO _x), todos los óxidos nítricos [[523], dióxido de azufre (SO ₂), ozono (O ₃)
	Materia particulada procedentes de fuentes naturales	Erupción volcánica, polvo asiático (arena amarilla), tormentas de viento/polvo, incendios forestales, niebla salina, restos de rocas, emisiones gaseosas, cantera
	Materia particulada procedentes de fuentes artificiales/residuos incinerados	Combustión de combustible/carbón, procesos industriales, humo, neblina, fundiciones de petróleo, fabricación de cemento/vidrio/acero, fundición, minería, emisiones de cenizas volantes de centrales eléctricas, agricultura
Contaminantes medidos a través de mediciones basadas en satélite	-	Aerosoles medidos a través de la profundidad óptica de los aerosoles (AOD) medida por instrumentos de satélite, como el espectrorradiómetro de imágenes de resolución moderada (MODIS) y el espectrorradiómetro de imágenes multiángulo [524].
Contaminación del suelo	De metales	Cadmio, cromo, plomo
Contaminación del agua	-	Contaminación por sistemas anticuados de abastecimiento de agua, tetracloroetileno

explorados en busca de estudios elegibles adicionales.

5.3.3. Selección

Los registros duplicados obtenidos se eliminaron de las búsquedas antes de la selección. Todos los investigadores (IJS, MA, MCM, EV y THW) participaron en el proceso de selección. Tras dos rondas de selección piloto por parte de todos los investigadores, cada resumen fue seleccionado de forma independiente por dos investigadores utilizando Abstrackr (<http://abstrackr.cebm.brown.edu/>). Todos los resúmenes considerados potencialmente elegibles se volvieron a seleccionar por duplicado en texto completo. En ambas etapas, las discrepancias se resolvieron mediante discusión y/o consulta con un tercer investigador.

5.3.4. Evaluación del riesgo de sesgo y extracción de datos

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios, se utilizaron los elementos de la escala de Newcastle-Ottawa [509] para los estudios de cohortes, de casos y controles y transversales. Para los estudios transversales, las preguntas sobre el seguimiento se consideraron no pertinentes. Al evaluar el riesgo de sesgo para los estudios comparativos, la edad y el sexo de los participantes se consideraron factores de confusión importantes que los estudios deberían haber tenido en cuenta. Para los estudios de un solo grupo, se utilizaron las preguntas relacionadas con la calidad de la herramienta de evaluación de la calidad del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre ([510]). Los datos extraídos incluían información de identificación de la publicación; fuente de financiación; años del estudio; características del diseño del estudio; país; criterios de elegibilidad; características de la población (edad, sexo); nombres, cantidades y duraciones de los contaminantes ambientales (exposición y comparador); y resultados relevantes y sus definiciones y resultados.

Para cada estudio incluido, un investigador extrajo todos los datos y evaluó el riesgo de sesgo en formularios desarrollados a medida y probados de forma piloto en el Repositorio de datos de revisiones sistemáticas Plus (*Systematic Review Data Repository Plus*) (<http://srdplus.ahrq.gov/>). Un segundo investigador verificó todas las extracciones y evaluaciones del riesgo de sesgo. Todas las discrepancias se resolvieron mediante discusión y/o consulta con un tercer investigador.

5.3.5. Síntesis

En el caso de los estudios comparativos, solo se extrajeron los datos de los análisis ajustados. Para los resultados dicotómicos, las cociente de probabilidad ajustadas (adjOR),

se evaluaron los riesgos relativos ajustados (adjRR) y/o los cocientes de prevalencia ajustados (adjPR). Para los resultados continuos, se evaluaron las diferencias medias ajustadas (adjMD). Se planificó la realización de meta-análisis por pares utilizando modelos de efectos aleatorios si ≥ 3 estudios informaron de resultados sobre el mismo resultado para la misma exposición, siempre que la exposición y el resultado se definieran y analizaran de forma similar. Sin embargo, los datos no permitieron realizar ningún meta-análisis adecuado.

5.3.6. Análisis de subgrupos

Se planearon análisis de subgrupos por factores importantes de los pacientes, como la edad, el sexo y la región geográfica, pero no se pudieron realizar porque los datos no lo permitían.

5.3.7. Evaluación de la certeza de las pruebas

La certeza del conjunto de pruebas se calificó según la Calificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluaciones (GRADE) [511,512]. Se evaluó la certeza para las asociaciones entre cada contaminante y tres resultados: diagnóstico de ojo seco (o, cuando se informa, síndrome de Sjögren), síntomas de ojo seco y signos de ojo seco. Para cada evaluación de la certeza, se tuvieron en cuenta el número de estudios y de participantes (como índice de la escasez de pruebas), el riesgo general de sesgo y la calidad metodológica, la franqueza de las pruebas, la coherencia de los resultados de los estudios, la precisión de las estimaciones del efecto y los resultados generales de todos los estudios. Sobre la base de estas evaluaciones, se estableció un índice de certeza de alto, moderado, bajo o muy bajo se asignó para cada contaminante y resultado.

Se consideró que los resultados con hallazgos muy inconsistentes entre los estudios, o con datos de un solo estudio, tenían una evidencia muy baja y, por tanto, no merecían una conclusión. Este enfoque es coherente con el concepto de que para las pruebas imprecisas "cualquier estimación del efecto es muy incierta", la definición de prueba de certeza muy baja según el enfoque GRADE [512].

De acuerdo con los lineamientos de la Agencia para la investigación y calidad del cuidado de la salud (AHRQ, por sus siglas en inglés) para la descripción de los efectos de las exposiciones/tratamientos [513, 514], al articular las conclusiones, esta revisión sistemática incorpora un lenguaje calificativo en relación con la certeza, como sigue: "puede" para enunciados de conclusiones con baja certeza, "probablemente" para enunciados de conclusiones con certeza moderada, y sin calificativos para enunciados de conclusiones con alta certeza.

5.4. Resultados

5.4.1. Resumen del proceso de selección

La Fig. 7 presenta el diagrama de flujo PRISMA para esta revisión sistemática. Las búsquedas arrojaron 2,493 registros únicos, de los cuales 79 se examinaron como artículos de texto completo y se incluyeron 19 artículos (que describían 19 estudios).

Los motivos más frecuentes de exclusión en la fase de texto completo fueron que los estudios eran comparativos sin análisis ajustados ($n = 15$), no abordaban el diagnóstico, los síntomas o los signos de la enfermedad del ojo seco ($n = 14$) o solo estaban disponibles como resúmenes de congresos ($n = 12$).

5.4.2. Características de los estudios incluidos

Los 19 estudios incluidos comprendían un estudio de cohortes retrospectivo [513], un estudio de casos y controles [22], dos estudios transversales [515,516], y 15 estudios de un solo grupo [18,21,27,34,39,150,160,166,169,170,189,190,517-519] (cuadro 6). Cuatro estudios se realizaron en Corea del Sur, cuatro en Taiwán, tres en Brasil, tres en EE.UU. y uno en China, India, Países Bajos, Noruega y Tailandia. Ninguno de los 17 estudios que informaron sobre fuentes de financiación estaba financiado por la industria. Los estudios se realizaron entre 2000 y 2018 y se publicaron entre 2005 y 2021.

5.4.3. Características de los participantes en el estudio

Más de dos tercios de los estudios (13/19) reclutaron a la población general de adultos que vivían en el área geográfica del estudio, lo que

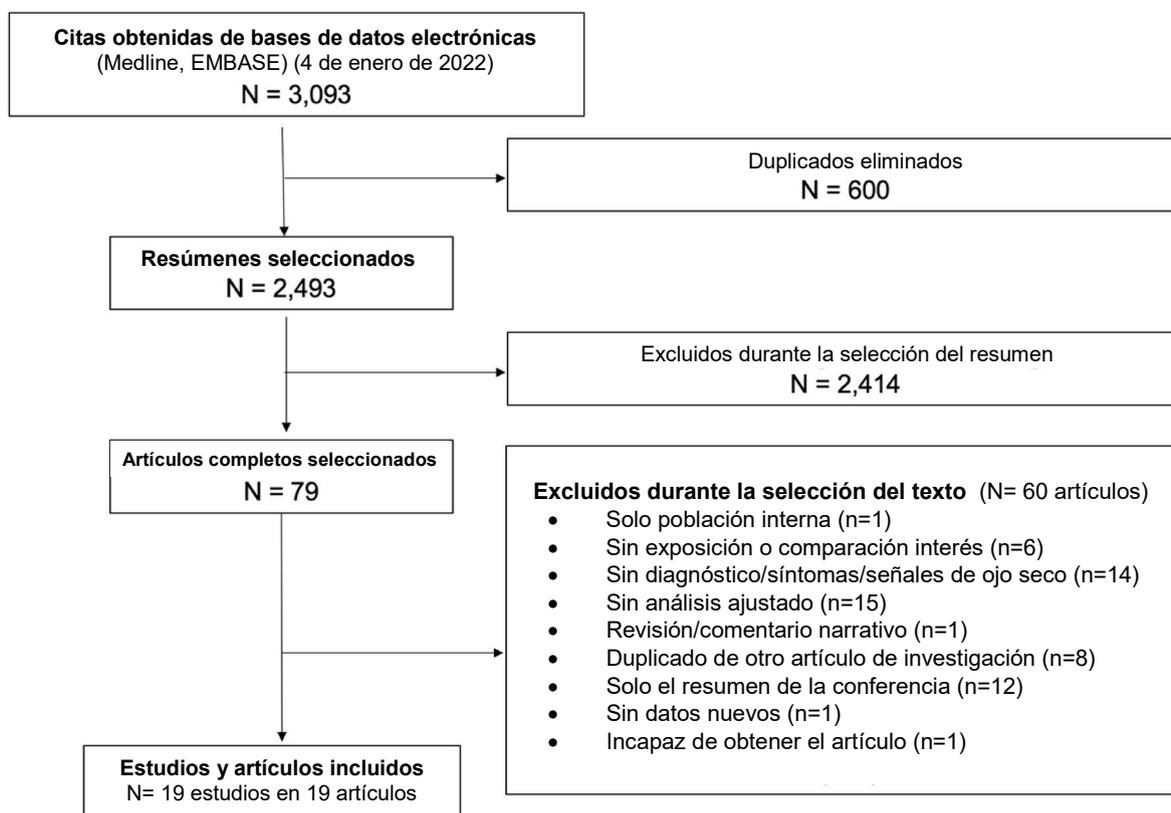


Fig. 7. Diagrama de flujo PRISMA para los registros de los estudios de esta revisión sistemática.

Cuadro 6

Características de los estudios incluidos y resultados comunicados en esta revisión sistemática.

#	Autor, Año, Referencia	Diseño del estudio	País	¿Financiado por la industria?	Años de estudio	Ajuste estadístico
1	Aschengrau 2015 [520]	Cohorte retrospectiva	EE.UU.	No	2006-2008	Regresión múltiple
2	Chung 2021 [22]	Caso-control	Taiwán	No	2006-2018	Regresión múltiple
3	Moen 2011 [515]	Sección transversal	Noruega	No	2008-2010	Regresión múltiple
4	Sahai 2005 [516]	Sección transversal	India	NR	NR	Regresión múltiple
5	Berg 2020 [34]	Grupo único	EE.UU.	No	NR	N/A
6	Hwang 2016 [160]	Grupo único	Corea del Sur	NR	2010-2012	N/A
7	Kim 2019 [170]	Grupo único	Corea del Sur	No	2016-2017	N/A
8	Kim 2020 [27]	Grupo único	Corea del Sur	No	2016-2018	N/A
9	Lee 2019 [190]	Grupo único	Taiwán	No	2000-2001	N/A
10	Lian 2018 [189]	Grupo único	Taiwán	No	2005-2009	N/A
11	Modi 2014 [518]	Grupo único	EE.UU.	No	2001-2012	N/A
12	Novaes 2010 [18]	Grupo único	Brasil	No	NR	N/A
13	Torricelli 2013 [21]	Grupo único	Brasil	No	NR	N/A
14	Torricelli 2014 [166]	Grupo único	Brasil	No	NR	N/A
15	Um 2014 [39]	Grupo único	Corea del Sur	No	2010-2012	N/A
16	Vehof 2021 [150]	Grupo único	Países Bajos	No	2014-2017	N/A
17	Wiwatanadate 2014 [519]	Grupo único	Tailandia	No	2008-2008	N/A
18	Yu 2019 [517]	Grupo único	China	No	2013-2013	N/A
19	Zhong 2018 [169]	Grupo único	Taiwán	No	2004-2013	N/A

Abreviaturas: N/A = no aplica, NR = no comunicado.

variaron desde el nivel de ciudad hasta el de país entero (Cuadro 7) [18,21,22,39, 150,160,169,189,190,515,516,519,520]. En cuatro estudios participaron personas con ojo seco [27,34,170,517]. Un estudio incluyó a veteranos de guerra que regresaban a EE.UU. de Irak [518]. Otro estudio incluyó a taxistas y controladores de tráfico [166].

El tamaño de las muestras en los 18 estudios que comunicaron esta información varió ampliamente, de 21 a 79.866 participantes. Dos de los 19 estudios inscribieron solo a varones, un estudio inscribió solo a mujeres y dos estudios no comunicaron datos sobre el sexo. Los otros 14 estudios reclutaron entre un 31% y un 90% de población femenina. Las edades de los participantes también variaron entre los estudios, con medias que oscilaron entre los 29.4 y los 58.0 años (entre los estudios que informaron los datos de la edad

5.4.4. Exposiciones evaluadas y resultados comunicados

La mayoría de los estudios (16/19) informaron sobre la contaminación atmosférica (Cuadro 8). Las exposiciones evaluadas con mayor frecuencia incluían diversos gases (SO₂, NO₂, NO_x, NO_y, O₃, y CO) y materia particulada (PM₁₀, PM_{2.5}, y residuos incinerados). Un estudio informó sobre los niveles altos frente a los bajos de contaminación atmosférica sin nombrar los contaminantes específicos. Los resultados evaluados en los 16 estudios incluyeron diversas combinaciones de diagnóstico de enfermedad del ojo seco (o síndrome de Sjögren), síntomas de ojo seco y signos de ojo seco.

Dos estudios informaron de asociaciones entre la contaminación del suelo

Cuadro 7

Características de los participantes en los estudios incluidos.

#	Autor, Año, Referencia	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Tamaño de la muestra	Sexo		Edad (años) Media (DE) o intervalo	Categorías de edad (años)	
					Mujer %			Categoría	%
1	Aschengrau 2015 [520]	Nacidos entre 1969 y 1983 de mujeres casadas vivir en uno de los 8 pueblos de Cape Cod	NR	1,303	64%		29.4 (3.7)	NR	-
2	Chung 2021 [22]	Mujer, vive en la dirección desde hace ≥5 años	Antecedentes de cáncer	6,880	100%		53.6 (9.9)	30-40 40-50 50-60 60-70	11% 21% 35% 33%
3	Moen 2011 [515]	Edad 18-67 años	Uso de lentes de contacto	519	36%		44 (13)	NR	-
4	Sahai 2005 [516]	Edad >20 años	Infecciones oculares agudas, patología córnea/conjuntiva, uso de lentes de contacto, cirugía extraocular/ intraocular en los últimos 6 meses	500	55%		NR	21-30 31-40 41-50 51-60 61-70 >70	22% 20% 21% 18% 12% 7%
5	Berg 2020 [34]	Adultos con sequedad ocular durante al menos 6 meses consecutivos con síntomas de moderados a graves (OSDI)	NR	535	81%		58.0 (NR)	NR	-
6	Hwang 2016 [160]	Muestra de residentes nacionales	Ninguno	16,824	58%		50.9 (16.7)	19-29 30-39 40-49 50-59 60-69 ≥70	11% 18% 17% 19% 17% 17%
7	Kim 2019 [170]	Edad ≥19 años, viviendo en Incheon desde hace ≥2 años, DED	Uso de lentes de contacto, cirugía ocular en los últimos 3 meses	33	79%		55.2 (10.5)	NR	-
8	Kim 2020 [27]	Edad ≥19 años, vive en Incheon durante el periodo de estudio, DED	Uso de lentes de contacto, cirugía ocular en los últimos 3 meses, antecedentes de cirugía refractiva, otra anomalía ocular de la superficie, o ha utilizado medicamentos para el glaucoma	43	72%		56.3 (10.2)	NR	-
9	Lee 2019 [190]	Población adulta general en diferentes zonas de Taiwán	NR	11,220	90%		NR	10-20 20-30 30-40 40-50 50-60 60-70 >70	1% 5% 12% 22% 29% 19% 14%
10	Lian 2018 [189]	Muestra aleatoria de la base de datos de investigación sobre el seguro de enfermedad en Taiwán	NR	NR	NR		NR	NR	-
11	Modi 2014 [518]	Veteranos que regresan de Iraq	NR	115	87%		33 (10)	NR	-
12	Novaes 2010 [18]	Vivir en la zona durante ≥5 años	Enfermedades crónicas, tabaquismo, contacto con productos soluciones de químicos, uso de lentes de contacto, cirugía oftálmica, enfermedades oftálmicas preexistentes	55	NR		20 a 52	NR	-
13	Torricelli 2013 [21]	Vivir en la zona durante ≥5 años	Tabaquismo, uso de lentes de contacto, cirugía oftálmica, enfermedades oftálmicas	71	0%		46.8 (9.7)	NR	-
14	Torricelli 2014 [166]	Vive en la zona desde hace ≥5 años, conductor de taxi o controlador de tráfico	Tabaquismo, uso de lentes de contacto, cirugía oftálmica, enfermedades oftálmicas o uso de colirios, cualquier medicación por vía oral	21	0%		43.8 (7.2)	NR	-
15	Um 2014 [39]	Edad ≥30 años	NR	16,431	58%		30 a NR	30-39 40-49 50-59 60-69 ≥70	21% 20% 22% 19% 19%
16	Vehof 2021 [150]	Vivir en el norte de los Países Bajos	NR	79,866	57%		50.1 (12.4)	NR	-
17	Wiwatanadate 2014 [519]	Edad > 14 años, no fumador, vivió en Mae Rim durante >1 año	NR	3,025	67%		15 a 91	NR	-
18	Yu 2019 [517]	≥1 de estos: sequedad, cuerpo extraño, sensación de quemazón, fatiga visual, malestar, fluctuación de la visión	Otras enfermedades oculares, por ejemplo, conjuntivitis, glaucoma, traumatismo ocular	23,922	49%		NR	<25 25-45 >45	21% 46% 34%
19	Zhong 2018 [169]	DED utilizando los códigos CIE-9	Sjögren	25,818	31%		51.1 (17.7)	<18 18-49 ≥50	2% 45% 54%

Abreviaturas: DED = enfermedad del ojo seco, CIE-9 = Clasificación Internacional de Enfermedades: Versión 9, NR = no comunicado, DE = desviación estándar.

(con Cd, Cr, Cu, Hg, Ni, Pb y/o Zn) y el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco (o síndrome de Sjögren). Un estudio informó sobre la asociación entre la contaminación del agua (con tetracloroetileno) y el diagnóstico de ojo seco.

5.4.5. Riesgo de sesgo

El **apéndice B** (tablas B-1 a B-4) proporciona detalles de las evaluaciones del riesgo de sesgo de los 19 estudios, por separado según el diseño del estudio.

El estudio retrospectivo de cohortes [520]) presentaba un riesgo general moderado de sesgo debido a que un porcentaje considerable de participantes (45.5%) se perdieron durante el seguimiento. El estudio de casos y controles tuvo un riesgo general de sesgo bajo [22]. Los dos estudios transversales presentaban un riesgo general moderado de sesgo debido a la falta de ajuste estadístico en función del sexo [515]) o del autoinforme de los participantes sobre la exposición a contaminantes [516]).

Catorce de los 15 estudios de un solo grupo tenían un riesgo global bajo de

Cuadro 8

Exposiciones a contaminantes evaluadas y resultados informados en los estudios incluidos.

#	Autor, año, referencia	EXPOSICIÓN EVALUADA																RESULTADOS INFORMADOS			
		Contaminación atmosférica																DED o diagnóstico de Sjögren	Síntomas de DED	Signos de DED	
		Gases					Materia particulada		Desecho incinerado	Sin especificar	Contaminación de suelo					Contaminación de agua					
		SO ₂	NO ₂	NO _x	NO _y	O ₃	CO	PM ₁₀	PM _{2.5}	Desecho incinerado	Contaminación atmosférica sin especificar	Cd	Cr	Cu	Hg	Ni	Pb				Zn
1	Aschengrau 2015 [520]	X	Sí	-	-
2	Chung 2021 [22]	X	X	.	.	X	.	.	X	Sí	-	Sí
3	Moen 2011 [515]	X	Sí	-	-
4	Sahai 2005 [516]	X	-	Sí	Sí
5	Berg 2020 [34]	X	X	X	X	X	X	.	X	Sí	Sí	-
6	Hwang 2016 [160]	X	X	.	.	X	.	X	-	Sí	Sí
7	Kim 2019 [170]	X	-	Sí	Sí
8	Kim 2020 [27]	X	.	X	X	Sí	-	-
9	Lee 2019 [190]	X	X	X	X	X	Sí	-	-
10	Lian 2018 [189]	X	.	.	.	-	Sí	-
11	Modi 2014 [518]	X	-	Sí	Sí
12	Novaes 2010 [18]	.	X	-	Sí	Sí
13	Torricelli 2013 [21]	.	X	X	-	Sí	Sí
14	Torricelli 2014 [166]	.	X	X	Sí	-	-
15	Um 2014 [39]	X	X	.	.	X	X	X	Sí	-	-
16	Vehof 2021 [150]	.	X	X	X	-	-	-
17	Wiwatanadate 2014 [519]	X	X	.	.	X	.	X	-	-	-
18	Yu 2019 [517]	X	X	.	.	X	X	.	X	Sí	-	-
19	Zhong 2018 [169]	X	X	.	.	X	X	X	X	-	-	-

Abreviaturas: Cd = cadmio, CO = monóxido de carbono, Cr = cromo, Cu = cobre, DED = enfermedad del ojo seco, Hg = mercurio, Ni = níquel, O₃ = ozono, Pb = plomo, PCE = tetracloroetileno, PM₁₀ = materia particulada <10 µm de diámetro, PM_{2.5} = materia particulada < 2.5 µm de diámetro, NO₂ = dióxido de nitrógeno, NO_x = óxidos de nitrógeno reactivos, NO_y compuestos de nitrógeno reactivos, SO₂ = dióxido de azufre, Zn = zinc.

sesgo. Un estudio presentaba un riesgo general moderado debido al autoinforme de los participantes sobre la exposición a contaminantes [518].

5.4.6. Organización del resto de la sección de resultados

En el cuadro de resumen de hallazgos (Cuadro 9), se proporciona la clasificación GRADE de certeza de la evidencia y la justificación de las clasificaciones para cada contaminante y resultado. Las siguientes subsecciones describen los hallazgos para cada contaminante y remiten a las tablas de evidencia específicas del Apéndice.

5.4.6.1. Contaminación atmosférica

5.4.6.1.1. Contaminación atmosférica por gases: SO₂. El estudio de casos y controles y seis estudios de un solo grupo informaron sobre la contaminación atmosférica por SO₂ (Apéndice Cuadro C-1). Los resultados fueron inconsistentes para el diagnóstico y los síntomas de la enfermedad del ojo seco, y la certeza de las pruebas fue muy baja para los signos de la enfermedad del ojo seco.

- Cinco estudios informaron sobre la asociación entre el aumento de la exposición y el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco [22,39,160,169, 517]. Aunque los otros tres estudios no informaron de ninguna asociación, dos
- informaron de un aumento de las probabilidades de diagnóstico (adjOR 1.09; IC 95%: 1.01 a 1.18 [39] y adjOR 1.64; IC 95%: 1.50 a 1.79, respectivamente [517]).
- Cuatro estudios informaron sobre los síntomas del ojo seco [34,39,160,517,519]. Aunque dos estudios no informaron de ninguna asociación, dos informaron de mayores probabilidades de síntomas; un estudio informó de mayores probabilidades de síntomas generales (adjOR 1.09; IC 95%: 1.01 a 1.19) [39] y el segundo informó de mayores probabilidades de irritación ocular (adjOR 1.26; IC 95%: 1.09 a 1.47), enrojecimiento ocular (adjOR 2.95; IC 95%: 1.45 a 5.94) y visión borrosa (adjOR 1.21; IC 95%: 1.00 a 1.46) [519].
- Un estudio no informó de ninguna asociación entre la exposición y los signos de la enfermedad del ojo seco (tinción conjuntival, tinción corneal, tiempo de ruptura de la película lagrimal y prueba de Schirmer) [34].

5.4.6.1.2. Contaminación atmosférica por gases: NO₂. Un estudio de casos y controles y 10 estudios de un solo grupo informaron sobre la contaminación atmosférica por NO₂ (Apéndice Cuadro C-2). Los resultados fueron inconsistentes en cuanto al diagnóstico de ojo seco. La exposición se asoció a la irritación ocular (pero no a otros síntomas) y a un menor tiempo de ruptura lagrimal (pero no a otros signos).

- Seis estudios informaron sobre la asociación entre el aumento de la exposición y el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco [22,150,160,169, 517]. Aunque los otros tres estudios no informaron de ninguna asociación, se informó de un aumento de las probabilidades de diagnóstico de la siguiente manera; (adjOR 1.43; IC 95%: 1.15 a 1.78) [22], (adjOR 1.12; IC 95%: 1.02 a 1.23) [160], y (adjOR 1.08; IC 95%: 1.04 a 1.11) [169].
- Siete estudios informaron sobre los síntomas [16,18,21,34,39,166,519]. En general, los estudios informaron de la falta de asociación de la exposición con los síntomas, excepto en el caso de la irritación ocular. Un estudio informó de una tendencia ($p < 0.01$) para una mayor irritación ocular con el aumento de la exposición [18], y otro informó de una mayor irritación ocular por cada aumento de 1 ppb en la exposición (adjOR 1,05; IC del 95%: 1,03 a 1,07) [519].
- Cuatro estudios informaron sobre los signos de la enfermedad del ojo seco [18,21,34,166]. En general, los estudios informaron de la ausencia de una asociación de la exposición con los signos, excepto para el tiempo de ruptura lagrimal. El tiempo de ruptura lagrimal se correlacionó negativamente con la exposición en dos estudios (coeficiente de correlación -0.14, $p < 0.038$ [34] y -0.316, $p = 0.019$ [18]). Otros signos reportados fueron la tinción corneal, la tinción conjuntival, la prueba de Schirmer, la meibomitis, la osmolaridad de la película lagrimal, la densidad de las células caliciformes tarsales y los niveles de ARNm de la mucina 5AC.
- **5.4.6.1.3. Contaminación atmosférica por gases: NO_x y NO_y.** Un estudio de un solo grupo realizado en EE.UU. informó sobre la contaminación atmosférica por NO_x y NO_y (Apéndice Cuadro C-3). La exposición elevada no se asoció con la enfermedad del ojo seco síntomas o signos, pero un mayor NO_x se asoció con puntuaciones de tinción corneal algo más bajas (coeficiente de correlación -0.08, $p < 0,0038$) y un mayor NO_y se asoció con puntuaciones de tinción conjuntival algo más bajas (coeficiente de correlación -0.06, $p < 0.0038$) [34].

5.4.6.1.4. Contaminación atmosférica por gases: O₃. Un estudio de control de casos y

ocho estudios de un solo grupo informaron sobre la contaminación del aire por O₃ (Apéndice Cuadro C-4). Los resultados fueron inconsistentes para los tres resultados.

- Cinco estudios informaron sobre la asociación entre el aumento de la exposición y el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco [22,160,169, 517]. Aunque los otros tres estudios no informaron de ninguna asociación, se informó de un aumento de las probabilidades de diagnóstico; (adjOR 1.27; IC 95%: 1.09 a 1.48) [160] y (adjOR 3.97; IC 95%: 3.67 a 4.29) [517].
- Seis estudios informaron sobre la asociación entre el aumento de la exposición y los síntomas de la enfermedad del ojo seco [27,34,39,160, 170,519]. Aunque los otros tres estudios no informaron de ninguna asociación, se informó de un empeoramiento de los síntomas con una mayor exposición de la siguiente manera; (adjOR para sequedad/irritación por incremento de 0.01 ppm 1.17, IC del 95%: 1.02 a 1.34) [160], (adjMD para el índice de enfermedad de la superficie ocular por incremento de 1 ppb 3.43, SE 9.92) [170] y (adjMD para el índice de enfermedad de la superficie ocular por incremento de 1 ppb entre 0.33 y 0.49 dentro del primer mes) [39].
- Tres estudios informaron sobre la asociación entre el incremento de la exposición y los signos de la enfermedad del ojo seco [27,34,170]. Los resultados fueron inconsistentes entre los distintos estudios. Los signos evaluados fueron la tinción corneal, la tinción conjuntival, el tiempo de ruptura lagrimal y la prueba de Schirmer.

5.4.6.1.5. Contaminación atmosférica por gases: CO. Cuatro estudios de un solo grupo informaron sobre la contaminación atmosférica por CO (Apéndice Cuadro C-5). Los resultados fueron incoherentes en cuanto al diagnóstico de la enfermedad del ojo seco, pero apoyan la falta de relación entre la exposición al CO y los síntomas de la enfermedad del ojo seco.

- Tres estudios informaron sobre la asociación entre el aumento de la exposición y el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco [39,169,517]. Un estudio no informó de ninguna asociación [39], otro informó de un aumento de las probabilidades de diagnóstico (adjOR 1.11; IC 95%: 1.00 a 1.22) [169], y el tercero informó de probabilidades más bajas (adjOR 0.49; IC del 95%: 0.42 a 0.56) [517].
- Dos estudios informaron sobre los síntomas de la enfermedad del ojo seco [34,39]. No hubo asociación entre el aumento de la exposición y los síntomas.
- Un estudio no informó de ninguna asociación entre la exposición y los signos de la enfermedad del ojo seco (tinción conjuntival, tinción corneal, tiempo de ruptura lagrimal y prueba de Schirmer) [34].
- **5.4.6.1.6. Contaminación del aire por materia particulada <10 µm.** Seis estudios de un solo grupo informaron sobre la contaminación atmosférica por materia particulada <10 µm (Cuadro C-6 del Apéndice). En general, la materia particulada <10 µm no se asoció con la enfermedad del ojo seco.
- Cuatro estudios informaron de que los aumentos incrementales de la exposición a materia particulada <10 µm no estaban asociados con el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco [39,150,160,169].
- Cuatro estudios informaron de que los aumentos incrementales de la exposición a materia particulada <10 µm no se asociaron con una mayor aparición de síntomas [27,39,160,519]. Síntomas específicos evaluados incluían la sequedad, la irritación, el enrojecimiento, la visión borrosa y las puntuaciones totales del índice de enfermedad de la superficie ocular.
- Un estudio informó sobre los signos de la enfermedad del ojo seco. Un aumento de 1 ppb de materia particulada <10 µm se asoció con un menor tiempo de ruptura lagrimal a la semana (adjMD. -0.03; IC 95%: -0.05 a -0.01), al día (adjMD. -0.03, IC 95%: -0.05 a -0.01), y a 1 mes (adjMD -0.02, IC 95%: -0.03 a -0.01); sin embargo, no se asoció con la tinción corneal ni con las puntuaciones de la prueba de Schirmer [27].

5.4.6.1.7. Contaminación atmosférica por materia particulada: La materia particulada <2.5 µm. El estudio de casos y controles y siete estudios de un solo grupo se refirieron a la contaminación atmosférica por materia particulada <2.5 µm (Cuadro C-7 del Apéndice). Los hallazgos fueron inconsistentes entre los estudios.

- Cuatro estudios informaron sobre el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco [22,150,169, 517]. Aunque tres estudios informaron de que los aumentos incrementales de la exposición no estaban asociados con el diagnóstico, uno informó de que participantes expuestos a ≥ 124 días al año en los que la materia particulada niveles <2.5 µm superan el "valor extremo" en China eran más propensos a

Cuadro 9

Resumen de las conclusiones de esta revisión sistemática.

Tipo	Subtipo	Contaminante específico	Resultado	N Estudios	N Participantes	Riesgo de sesgo	Consistencia	Precisión	Directamente	Otros	Certeza de las pruebas	Conclusiones	
Aire	Gases	SO ₂	Diagnóstico	5	89,875	Moderado	Inconsistente	Preciso	Directo	-	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)	
			Síntomas	4	36,815	Moderado	Inconsistente	Preciso	Directo	-	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)	
			Signos	1	535	Bajo	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)	
			Diagnóstico	6	169,741	Bajo	Inconsistente	Preciso	Directo	-	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)	
		NO ₂	Síntomas	7	36,962	Bajo	Consistente	Preciso	Directo	-	Moderado	Asociados con irritación ocular pero ningún otro síntoma	
			Signos	4	682	Moderado	Consistente	Preciso	Directo	-	Moderado	Asociados con menor TBUT, pero no otros signos	
			Diagnóstico	0	0	-	-	-	-	-	-	-	Ninguno
			Síntomas	1	535	Moderado	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno	
		NO _y	Signos	1	535	Moderado	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno	
			Diagnóstico	5	89,875	Bajo	Inconsistente	Preciso	Directo	-	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)	
		O ₃	Síntomas	6	36,891	Bajo	Inconsistente	Preciso	Directo	-	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)	
			Signos	3	611	Bajo	Inconsistente	Preciso	Directo	-	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)	
	CO		Diagnóstico	3	66,171	Bajo	Inconsistente	Preciso	Directo	-	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)	
			Síntomas	2	16,966	Moderado	Consistente	Preciso	Directo	Disperso	Moderado	No asociado con síntomas	
	PM ₁₀		Signos	1	535	Moderado	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno	
			Diagnóstico	4	138,939	Bajo	Consistente	Preciso	Directo	-	Alta	No asociado con diagnóstico de DED	
	Materia particulada	PM _{2.5}	Síntomas	4	36,323	Bajo	Consistente	Preciso	Directo	-	Alta	No asociado con síntomas	
			Signos	1	43	Bajo	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)	
Diagnóstico			4	136,486	Moderado	Inconsistente	Preciso	Directo	-	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)		
Síntomas		4	670	Moderado	Inconsistente	Preciso	Directo	-	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)			
Signos		4	670	Moderado	Inconsistente	Preciso	Directo	-	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)			
Suelo		Residuos incinerado	residuos Incinerado	Diagnóstico	0	0	-	-	-	-	-	-	Ninguno
	Síntomas			1	115	Moderado	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno	
	Signos		1	519	Moderado	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno		
	Sin especificar	contaminación atmosférica, sin especificar	Diagnóstico	1	500	Moderado	N/A	Impreciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno	
			Síntomas	0	0	-	-	-	-	-	-	Ninguno	
			Signos	0	0	-	-	-	-	-	-	Ninguno	
	Contaminantes de metal	Cd	Diagnóstico	1	11,220	Bajo	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno	
			Síntomas	0	0	-	-	-	-	-	-	Ninguno	
		Cr	Signos	0	0	-	-	-	-	-	-	Ninguno	
			Diagnóstico	2	Poco claro	Bajo	Consistente	Preciso	Indirecto	Disperso	Bajo	Asociados con DED y diagnóstico de Sjögren	
Síntomas	0	0	-	-	-	-	-	-	-	Ninguno			

(continúa en la página siguiente)

Cuadro 9 (continuación)

Tipo	Subtipo	Contaminante específico	Resultado	N Estudios	N Participantes	Riesgo de sesgo	Consistencia	Precisión	Directamente	Otros	Certeza de las pruebas	Conclusiones
	Cu		Signos	0	0	-	-	-	-	-	-	Ninguno
			Diagnóstico	1	11,220	Bajo	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno
			Síntomas	0	0	-	-	-	-	-	-	-
	Hg		Signos	0	0	-	-	-	-	-	-	Ninguno
			Diagnóstico	1	11,220	Bajo	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno
			Síntomas	0	0	-	-	-	-	-	-	-
	Ni		Signos	0	0	-	-	-	-	-	-	Ninguno
			Diagnóstico	2	Poco claro	Bajo	Inconsistente	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno (incoherente resultados)
			Síntomas	0	0	-	-	-	-	-	-	-
	Pb		Signos	0	0	-	-	-	-	-	-	Ninguno
			Diagnóstico	1	11,220	Bajo	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno
			Síntomas	0	0	-	-	-	-	-	-	-
	Zn		Signos	0	0	-	-	-	-	-	-	Ninguno
			Diagnóstico	1	11,220	Bajo	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno
			Síntomas	0	0	-	-	-	-	-	-	-
Agua	contaminación de agua PCE	Signos	0	0	-	-	-	-	-	-	Ninguno	
		Diagnóstico	1	1,303	Moderado	N/A	Preciso	Directo	Disperso	Muy bajo	Ninguno	
		Síntomas	0	0	-	-	-	-	-	-	-	Ninguno

Abreviaturas: Cd = cadmio, CO = monóxido de carbono, Cr = cromo, Cu = cobre, DED = enfermedad del ojo seco, Hg = mercurio, Ni = níquel, O₃ = ozono, Pb = plomo, PCE = tetracloroetileno, PM₁₀ = materia particulada <10 µm de diámetro, PM_{2.5} = materia particulada <2.5 µm de diámetro, NO₂ = dióxido de nitrógeno, NO_x = óxidos de nitrógeno reactivos, NO_y compuestos de nitrógeno reactivos, SO₂ = dióxido de azufre, TBUT = tiempo de ruptura de la película lagrimal, Zn = zinc.

ser diagnosticados con la enfermedad del ojo seco que los expuestos a esos niveles <124 días al año (adjOR 2.01; IC 95%: 1.79 a 2.26) [517].

- Cuatro estudios informaron sobre los síntomas de la enfermedad del ojo seco (utilizando el índice ocular de enfermedad de la superficie ocular) [21,27,34,166]. Aunque tres estudios reportaron que los aumentos de la exposición no se asociaron con síntomas, uno de ellos informó de que un aumento de 1 ppb en la exposición en Corea del Sur se asoció con puntuaciones más altas del índice de enfermedad de la superficie ocular a 1 día (adjMD 0.38; IC del 95%: 0.06 a 0.70) y a 1 semana (adjMD 0.40; IC 95%: 0.09 a 0.070) pero no al mes [27].
- Los mismos cuatro estudios también informaron sobre los signos de la enfermedad del ojo seco [21,27, 34,166]. Los aumentos incrementales de la exposición condujeron a resultados inconsistentes entre los signos. Los signos específicos evaluados incluyeron la tinción corneal, tinción conjuntival, tiempo de ruptura lagrimal, prueba de Schirmer, osmolaridad de la película lagrimal, densidad de células caliciformes conjuntivales tarsales y niveles de ARNm de la mucina 5AC.

5.4.6.1.8. *Contaminación del aire por residuos incinerados.* Un estudio transversal [515] y un estudio de un solo grupo [518] informaron sobre la contaminación del aire por residuos incinerados (Apéndice Cuadro C-8). El estudio de un solo grupo informó sobre dos signos de ojo seco (tiempo de ruptura lagrimal no invasivo y tiempo de ruptura autoinformado, (evaluado registrando el tiempo que el participante podía mantener los ojos abiertos sin parpadear cuando miraba a un punto fijo) por separado para hombres y mujeres tras un accidente de explosión en Noruega [515]. La alta exposición a los residuos de la explosión solo se asoció con una reducción del tiempo de ruptura autoinformado, específicamente entre los varones (adjOR 2.0; IC del 95%: 1.1 a 3.8). Los síntomas de sequedad y molestias oculares se asociaron a una exposición elevada a residuos orgánicos incinerados y gases nocivos cuando los veteranos de guerra estadounidenses se encontraban en Irak (adjOR 3.17; IC 95%: 1.30 a 7.77), pero esta asociación no se observó inmediatamente después de su regreso a EE.UU. o en su siguiente visita clínica [518].

5.4.6.1.9. *Contaminación del aire, sin especificar.* Un estudio transversal realizado en el estado indio de Rajastán informó sobre la contaminación atmosférica sin nombrar contaminantes específicos (Cuadro C-9 del Apéndice). La alta exposición a la contaminación atmosférica no se asoció con el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco (adjOR 1.38; IC del 95%: 0.39 a 2.33) [516].

5.4.6.2. *Contaminación medida por satélite.* No se encontraron estudios que abordaran estos contaminantes.

5.4.6.3. *Contaminación del suelo.* Dos estudios de un solo grupo realizados en Taiwán (Lee 2019 y Lian 2018) informaron sobre la contaminación del suelo por diversos metales (Apéndice Cuadro C-10) [189,190]. En Lee 2019, entre los siete metales evaluados, solo el cromo resultó estar asociado con el diagnóstico del síndrome de Sjögren (coeficiente de regresión 6.1, error estándar [SE] 2.8; p = 0.03) [190]. Lian 2018 informó de que los participantes en condados con exposición a una combinación de alto contenido de cromo y níquel en el suelo presentaban mayores riesgos de diagnóstico de la enfermedad del ojo seco (GiZscores [utilizando ArcGIS] que oscilaban entre 2.1 y 2.9; p < 0.05 para cada uno) [189].

5.4.6.4. *Contaminación del agua.* Un estudio retrospectivo de cohortes realizado en Cape Cod, Massachusetts, EE.UU., informó sobre la contaminación del agua por tetracloroetileno (Cuadro C-11 del Apéndice). La exposición elevada al tetracloroetileno no se asoció con el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco (adjPR 1.2; IC del 95%: 0.8 a 1.8) [520].

5.5. *Discusión*

5.5.1. *Resumen de los hallazgos*

Esta revisión sistemática evaluó las pruebas de la asociación entre diversos contaminantes del aire, el suelo y el agua y la enfermedad del ojo seco. La contaminación atmosférica por NO₂ se asocia probablemente a una mayor irritación ocular (pero no a otros síntomas de ojo seco) y a un menor tiempo de ruptura lagrimal (pero no a otros signos de ojo seco). El CO se asocia probablemente con un aumento de síntomas de la sequedad ocular. La materia particulada <10 µm no se asocian con el diagnóstico de enfermedades o síntomas de ojo seco. La contaminación del suelo por cromo puede estar asociada con el diagnóstico de la enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjögren. Las pruebas para otros contaminantes del aire, el suelo y el agua son muy escasas y, por lo tanto, no cumplen los criterios para extraer conclusiones. No se encontraron estudios elegibles que abordaran los contaminantes medidos por satélite.

5.5.2. *Limitaciones de las pruebas*

Las conclusiones de alta certeza solo fueron posibles para la materia particulada <10 µm; la certeza de las conclusiones restantes fue, en el mejor de los casos, moderada. Quince de los 19 estudios eran de un solo grupo, lo que predominó en los resultados analizados mediante coeficientes de correlación entre los niveles de exposición y los resultados. Además, cabe destacar que el 25% de los estudios excluidos durante la selección de texto completo eran estudios comparativos que no ajustaban las diferencias entre los grupos de estudio.

Aparte de la escasez de pruebas, las principales limitaciones que contribuyeron a rebajar la certeza de las pruebas fueron el riesgo moderado de sesgo y la incongruencia de los resultados entre los estudios. Es probable que parte de esta incongruencia se debiera a la heterogeneidad en la forma de evaluar y/o categorizar las exposiciones o de definir los resultados (por ejemplo, la enfermedad del ojo seco). Las diferencias en las poblaciones de estudio por edad, sexo, cantidad de exposición y geografía (estaban representados nueve países) también contribuyeron probablemente a la heterogeneidad. En conjunto, estos factores que contribuyen a la heterogeneidad impidieron cualquier meta-análisis. La escasez de pruebas también impidió explorar las diferencias en las asociaciones de las exposiciones con los resultados por subgrupos de participantes (por ejemplo, por edad y sexo).

5.5.3. Limitaciones del proceso de revisión sistemática

Aunque en esta revisión sistemática se emplearon los métodos contemporáneos de mejores prácticas para la búsqueda, la selección, la extracción de datos, la evaluación del riesgo de sesgo y la evaluación de la certeza de las pruebas, cabe señalar una serie de limitaciones. En primer lugar, es posible que se pasaran por alto algunos estudios publicados en revistas no indexadas en Medline o Embase. Los investigadores de la revisión sistemática no tienen conocimiento de la existencia de bases de datos temáticas específicas de estudios sobre contaminantes ambientales o sobre la enfermedad del ojo seco y, por lo tanto, no las buscaron. En segundo lugar, dado que se excluyeron los resúmenes de congresos (el 20% de los registros excluidos durante la revisión del texto completo), es posible que se pasaran por alto algunos estudios. Sin embargo, debido a su brevedad y naturaleza a menudo preliminar, los resúmenes de congresos adolecen de detalles inadecuados y resultados cuya fiabilidad no puede confirmarse, por lo que su exclusión de las revisiones sistemáticas está justificada y es habitual [521,522].

5.5.4. Implicaciones para la práctica clínica

Dada la baja calidad general de las pruebas identificadas sobre el tema de esta revisión sistemática, no es posible hacer recomendaciones para la práctica clínica. Sin embargo, sería razonable sugerir que los oftalmólogos que evalúen la superficie ocular de pacientes expuestos a altos niveles de contaminantes tengan en cuenta que los síntomas a corto plazo podrían deberse a la enfermedad del ojo seco o a una serie de otras anomalías de la superficie ocular que deben evaluarse y tratarse adecuadamente.

5.5.5. Implicaciones para la investigación

Los futuros estudios que evalúen las asociaciones entre los contaminantes ambientales y la enfermedad del ojo seco deberán tener en cuenta adecuadamente los factores de confusión importantes, como la edad y el sexo. Además, cuando los estudios sean longitudinales (es decir, que sigan a los participantes a lo largo del tiempo), el periodo de seguimiento de los participantes deberá ser lo suficientemente largo como para que se desarrollen diagnósticos de enfermedad del ojo seco. Dado que muchos de los síntomas de la enfermedad del ojo seco (por ejemplo, enrojecimiento, picazón) son indistinguibles de otros diagnósticos relacionados, como la conjuntivitis, los estudios futuros deberán informar sobre los diagnósticos de la enfermedad del ojo seco o, al menos, tanto sobre los síntomas y signos como sobre los diagnósticos de la enfermedad del ojo seco.

5.6. Conclusiones

Aunque esta revisión sistemática incluyó 19 estudios de 10 países diferentes, solo fue posible extraer conclusiones específicas limitadas. Estas conclusiones confirman un aumento de la enfermedad del ojo seco con la contaminación atmosférica (por NO₂) y la contaminación del suelo (por cromo), pero ninguna mayor en la enfermedad del ojo seco con contaminación atmosférica por CO o materia particulada <10 µm. Las investigaciones futuras deberían tener en cuenta adecuadamente los confundidores, hacer un seguimiento de los participantes a lo largo del tiempo y podrían informar útilmente de resultados por separado para el diagnóstico, los síntomas y los signos de la enfermedad del ojo seco.

Las pruebas de certeza a menos baja y las conclusiones correspondientes aparecen en negrita.

6. Conclusiones y recomendaciones

Las condiciones ambientales constituyen un conjunto amplio y diverso de factores que pueden interactuar estrechamente con la superficie ocular. Múltiples factores de riesgo

puede desempeñar un papel fundamental en los mecanismos de una enfermedad específica de la superficie ocular, (por ejemplo, el pterigión y la exposición a la radiación ultravioleta, la exposición a alérgenos y la conjuntivitis alérgica), pero también puede aumentar el riesgo y/o agravar la presentación clínica y los resultados en muchas otras como la enfermedad del ojo seco.

Uno de los principales retos para la evaluación de los estudios que abordan los vínculos entre la superficie ocular y el medio ambiente es la falta de definiciones claras y de sistemas de clasificación de los peligros medioambientales. A lo largo de la revisión narrativa, se incluyeron y revisaron muchos estudios publicados, pero solo había un número limitado de estudios basados en la población y bien diseñados. En su mayoría, los estudios tenían diseños de casos y controles o transversales, con muestras de pequeño tamaño. Por desgracia, faltan datos sólidos y estudios consistentes centrados en las posibles asociaciones entre la exposición ambiental y las enfermedades de la superficie ocular. Algunos factores de riesgo se han investigado más a fondo que otros, como la contaminación y los alérgenos, pero siguen existiendo retos, ya que los métodos de medición y evaluación difieren sustancialmente en los distintos estudios. Es necesario seguir investigando sobre las enfermedades de la superficie ocular y sus asociaciones con el agua (agua de cañerías, zonas de baño, ríos, lagos, playas marinas) y la contaminación del suelo.

Las exposiciones en interiores son muy comunes en todo el mundo, en la población en general, afectando a niños y adultos, trabajadores y no trabajadores, e individuos en entornos de oficina y domésticos. Existen varios estudios a escala nacional que abordan este tema, ya que afecta a la mano de obra y provoca una reducción de la productividad y del absentismo. Los síntomas suelen ser inespecíficos y no existe un patrón sintomático coherente en los estudios publicados. La mayoría de los estudios son encuestas y, en conjunto, sugieren que las relaciones entre las condiciones ambientales interiores y el bienestar humano son complejas y no fáciles de desentrañar.

Se consideraron las pruebas de enfermedades específicas de la superficie ocular y su relación con las condiciones ambientales. La mayoría de los pacientes con enfermedad del ojo seco experimentan con frecuencia un agravamiento de los síntomas, en asociación con el estrés ambiental, y muchos factores de riesgo se consideran desencadenantes. Los factores ambientales exteriores e interiores pueden inducir además cambios epigenéticos y alteraciones en el microbioma de la superficie ocular, la tolerancia inmunológica y la respuesta. Las variaciones en la prevalencia de la alergia ocular se deben a algunos factores relacionados con el clima, como la temperatura ambiental alta, la humedad baja y la exposición a materia particulada de polvo de moho/humedad y al humo. El pterigión y la enfermedad neoplásica de la superficie ocular están fuertemente asociados a la exposición prolongada a la radiación ultravioleta y a las ocupaciones al aire libre. Sin embargo, una limitación crítica en los estudios sobre la exposición ambiental en humanos es la dificultad para medir y estandarizar adecuadamente los factores climáticos y los contaminantes.

La revisión sistemática se realizó utilizando una metodología rigurosa estándar y abordó la pregunta de investigación: "¿Cuáles son las asociaciones entre la contaminación ambiental exterior y la enfermedad del ojo seco, los síntomas y los signos en humanos?". Sin embargo, solo fue posible llegar a un número limitado de conclusiones específicas que apuntaban a un mayor riesgo de enfermedad del ojo seco en respuesta a una serie de peligros de contaminación transmitidos por el aire y el suelo.

Las investigaciones futuras deben incluir estudios poblacionales bien diseñados que incorporen mediciones y diseños de estudio rigurosos, minimicen el impacto de los factores de confusión, realicen un seguimiento de los participantes durante largos periodos de tiempo y evalúen e informen de los resultados de forma estandarizada para avanzar en el conocimiento y la concienciación sobre el impacto de los cambios medioambientales en la incidencia y la progresión de las enfermedades de la superficie ocular.

Declaración de intereses concurrentes

Monica Alves: FAPESP (G), FAEPEX (G), Alcon (L,C), Allergan (L,C), Latinofarma (L,C), Uniaoquimica (L); **Penny Asbell:** Regeron (F), Syl-entis (F), Recordati (F), Senju (C), Olia (C); **Murat Dogru:** Kobayeshi Pharmaceuticals (F), Otsuka (F), Icorn GMBH (F), Twenty/Twenty Therapeutics (C); **Giuseppe Giannaccare:** Théa (C), Bausch + Lomb (R); **Arturo Grau:** None; **Darren Gregory:** None; **Dong Hyun Kim:** Santen (C),

Taejoon Pharm (C), Chong Kun Dang Pharm (C), Hanlim Pharm (C), Hanmi Pharm (C); Maria Cecilia Marini: None; William Ngo: Alcon (C); Anna Nowinska: None; Ian J. Saldanha: None; Edoardo Villani: Allergan (F), Alfa Intes (F), Offhealth (F), Allergan (C), Bruschetti (C), FB Vision (C), Santen (C), Servimed (C), Shire (C), Théa (C), Visufarma (C); Tais Hitomi Wakamatsu: None; Mitasha Yu: World Health Organization (C); Fiona Stapleton: Alcon (C,F), Allergan (F), Azura Ophthalmics (F), Coopervision (C), Exonate (F), Menicon (F), nthalmic (F), Novartis (C,F), CSL Seqirus (C), Sun Pharmaceuticals (C).

Agradecimientos

El Subcomité de Condiciones Medioambientales desea expresar su reconocimiento a Isabela Yang, Bruna Duarte y Mathias Violante Melega,

Analia Luna, Belen Liveiro Freytes, Rodrigo Torres, Rodolfo Garretón por su valiosa ayuda en la preparación del informe. El Taller sobre Estilo de Vida de la TFOS se llevó a cabo bajo la dirección de Jennifer P Craig, PhD FCOptom (Presidenta), Monica Alves, MD PhD (Vicepresidenta) y David A Sullivan PhD (Organizador). Los participantes en el Taller agradecen a Amy Gallant Sullivan (Directora Ejecutiva de la TFOS, Francia) la recaudación de los fondos que hicieron posible esta iniciativa. El Taller de Estilo de Vida de TFOS contó con el apoyo de donaciones sin restricciones de Alcon, Allergan an Abb-Vie Company, Bausch + Lomb, Bruder Healthcare, CooperVision, CSL Seqirus, Dompé, ESW-Vision, ESSIRI Labs, Eye Drop Shop, I-MED Pharma, KALA Pharmaceuticals, Laboratoires Th'ea, Santen, Novartis, Shenyang Sinqi Pharmaceutical, Sun Pharmaceutical Industries, Tarsus Pharmaceuticals, Trukera Medical y URSAPHARM.

Apéndice A. Sintaxis de búsqueda para búsquedas en Medline y EMBASE

Medline (vía PubMed)

("Contaminación Exterior*" O "Contaminación Ambiental" [36] O "Gases" O "Contaminación Atmosférica*" O "Monóxido de carbono" [36] O "Óxido de nitrógeno" O "Dióxido de nitrógeno" O "Óxido nítrico" O "Óxidos de nitrógeno" [36] O "Dióxido de azufre" O "Di-óxido de azufre" [36] O "Ozono" [36] O "Materia particulada*" O "Materia particulada" [36] O "Volcán*" O "Erupciones volcánicas" [36] O "Polvo asiático*" O "Arena amarilla*" O ("viento" O "polvo") AND "tormenta*") O "incendio forestal*" O "Incendios forestales" [36] O "niebla salina*" O "escombros de roca*" O "emisión gaseosa*" O "suelo ero*" O "Erosión de suelo" [36] O (("combustible" O "carbón") AND "combustión*") O "humo*" O "Humo" [36] O "bruma*" O "petróleo" O "derrame de petróleo" O "contaminación por petróleo" [36] O (("cemento" O "vidrio" O "acero") Y "fabricación*") O "sal fundida*" O "minas" O "minería" O "Minería" [36] O ("planta de energía" Y "emisión*") O "contaminación de suelo*" O "contaminación agrícola*" O "Aerosol*" O "Aerosoles" [36] O "Satélite*" O "Imágenes por satélite" [36] O "Espectrorradiómetro de imágenes de resolución moderada*" O "MODIS" O "espectrorradiómetro de imágenes multiángulo" O "MISR" O "Contaminación de agua*" O "Contaminación de agua" [36])

Y

("ojo seco*" O "ojo seco*" O "ocular seco*" O "superficie ocular seca*" O "xerofthalmias*" O "seca*" O "ojo rojo*" O "ojo rojo*" O "rojo ocular*" O "superficie ocular roja*")

O "picazón de ojos*" O "picazón ocular*" O "prurito ocular*" O "picazón de superficie ocular*")

O "sensación de cuerpo extraño" O "hiperemia conjuntival" O "hiperemia conjuntival")

O "Sjögren*" O "síndromes de ojo seco" [36] O "osmolaridad lagrimal" O "hiperosmolaridad" O "hiperosmolaridad" O "TBUT" O "rotura lagrimal*")

O "película lagrimal*" O "inestabilidad lagrimal*" O "NITBUT" O "tinción de la córnea*" O "tinción conjuntival*" O "tinción con fluoresceína*" O "menisco lagrimal*" O "índice de enfermedad de la superficie ocular" O "OSDI" O "Schirmer*" O "citología de impresión")

Fecha: 4 de enero de 2022

Número de visitas = 1.397

Embase

#1. 'contaminante'/exp O 'contaminación'/exp

#2. 'gases

#3. 'contaminante atmosférico'/exp O 'contaminación atmosférica'/exp O 'contaminación atmosférica*'

#4. 'monóxido de carbono'/exp O 'monóxido de carbono'

#5. 'óxido de nitrógeno'/exp O 'óxido de nitrógeno' O 'óxido nítrico*' O 'dióxidos de nitrógeno'

#6. 'dióxido de azufre'/exp O 'dióxido de azufre' O 'dióxido de azufre'

#7. 'ozono'/exp O 'ozono'

#8. 'materia particulada'/exp O 'materia particulada' #9. 'volcán'/exp O 'volcán*'

#10. 'polvo asiático'/exp O 'polvo asiático' O 'arena amarilla'

#11. 'tormenta de polvo'/exp O 'tormenta de polvo' O 'tormenta de polvo' O 'tormenta de viento' O 'tormenta de viento'

#12. 'incendio forestal'/exp O 'quemazón'/exp O 'incendio forestal*' O 'incendio forestal*' O 'quemeazón*'

#13. 'niebla salina*' O 'escombros de roca'

#14. 'emisión gaseosa*'

#15. 'erosión del suelo' O 'erosión del suelo*'

#16. 'combustión de carbón'/exp O 'combustión de carbón*' O 'combustión de gasolina*' #17. 'humo'/exp O 'humo'

#18. 'bruma'/exp O 'bruma'

#19. 'marea negra'/exp O 'marea negra*' O 'contaminación por petróleo*'

#20. 'fabricación de cemento*' O 'fabricación de vidrio*' O 'fabricación de acero*'

#21. 'fundición'/exp O 'fundir*'

#22. 'minería'/exp O 'minas' O 'minería*'

- #23. Emisión 'central eléctrica *' O' emisión central eléctrica *
- #24. 'contaminación del suelo'/exp O' contaminante del suelo'/exp O' contaminante del suelo*
O' contaminante agrícola* #25. 'aerosol'/exp O aerosol*'
- #26. 'imágenes de satélite'/exp O' satélite*' O' espectrorradiómetro de imágenes de resolución moderada'/exp O' espectrorradiómetro de imágenes de resolución moderada*' O 'modos' O' espectrorradiómetro de imágenes multiángulo*' O' espectrorradiómetro de imágenes multiángulo*' O 'misr'
- #27. 'agua contaminante'/exp O' agua contaminante'/exp O' agua contaminante*'
- #28. #1 O #2 O #3 O #4 O #5 O #6 O #7 O #8 O #9 O #10 O #11 O #12 O #13 O #14 O #15 O #16 O #17 O #18 O
#19 O #20 O #21 O #22 O #23 O #24 O #25 O #26 O #27
- #29. 'síndrome del ojo seco'/exp O' ojo seco*' O' seca*' O' sjoegren*' O' Sjögren*' O' xerofalimia*' O' ojo rojo*' O' ojo rojo*' O' ocular rojo*' O' superficie ocular roja*' O' picazón en el ojo*' O' picazón en el ojo *' O' picazón ocular*' O' picazón en la superficie ocular*' O' sensación de cuerpo extraño O 'hiperemia conjuntival' O' hiperemia conjuntival'
- #30. 'osmolaridad lagrimal'/exp O' osmolaridad lagrimal' O hiperosmolaridad'/exp O hiperosmolaridad O 'hiper-osmolaridad
- #31. 'tiempo de ruptura lagrimal'/exp O 'ruptura lagrimal*' O 'película lagrimal'/exp O 'película lagrimal *' O 'inestabilidad lagrimal*' O 'NITBUT'
- #32. 'tinción corneal'/exp O 'tinción corneal*' O 'tinción conjuntival'/exp O 'tinción conjuntival*' O 'tinción con fluoresceína'/exp O 'tinción con fluoresceína*'
- #33. 'altura del menisco lagrimal'/exp O 'área del menisco lagrimal'/exp O 'profundidad del menisco lagrimal'/exp O 'menisco lagrimal*'
- #34. 'índice de enfermedad de la superficie ocular'/exp O 'índice de enfermedad de la superficie ocular*' O 'OSDI'
- #35. #29 O #30 O #31 O #32 O #33 O #34
- #36. #28 Y #35

Fecha: 4 de enero de 2022
Número de visitas = 1.696

Apéndice B. Tablas de riesgo de sesgo

Apéndice Cuadro B1

Evaluación del riesgo de sesgo para el estudio de cohortes retrospectivo.

Estudio, año, referencia	¿El grupo expuesto fue representativo?	¿Cómo se seleccionó el grupo no expuesto?	¿Cómo se acreditó la exposición?	¿El desenlace clínico no estuvo presente al inicio del estudio?	¿Cómo se evaluó el desenlace clínico?	¿El seguimiento duró lo suficiente para que se presentaran los desenlaces clínicos?	¿El seguimiento fue adecuado?	¿El análisis tomó en cuenta el sexo y la edad?	Riesgo general de sesgo
Aschengrau 2015 [520]	Algo	Misma comunidad que el grupo expuesto	Registro seguro	Sí	Informe autónomo de síntomas	Sí	No, 45.5% perdido	Sí	Moderado

Apéndice Cuadro B2

Evaluación del riesgo de sesgo para el estudio de casos y controles.

Estudio, año	¿La definición del caso fue adecuada?	¿Los casos fueron representativos?	¿Cómo se definieron los controles?	¿Cómo se seleccionaron los controles?	¿Cómo se acreditó la exposición?	¿La exposición se acreditó de la misma manera para los casos y los controles?	¿La tasa de no respuesta fue la misma para los casos y los controles?	¿El análisis tomó en cuenta el sexo y la edad?	Riesgo general de sesgo
Chung 2021 [22]	Sí, informe autónomo de síntomas	Sí	Sin historial de enfermedad	NR	Registro seguro	Sí	Sí	Sí	Bajo

Abreviaturas: NR= no informado

Apéndice Cuadro B3

Evaluación del riesgo de sesgo para los estudios transversales.

Estudio, año	¿El grupo expuesto fue representativo?	¿Cómo se seleccionó el grupo no expuesto?	¿Cómo se acreditó la exposición?	¿Cómo se evaluó el desenlace clínico?	¿El análisis tomó en cuenta el sexo y la edad?	Riesgo general de sesgo
Moen 2011 [515]	Algo	Misma comunidad que el grupo expuesto	Entrevista estructurada	Examinación clínica durante el estudio	Solo la edad	Moderado
Chung 2021 [22]	Verdaderamente	Misma comunidad que el grupo expuesto	Informe autónomo	Evaluación enmascarada independiente	NR	Moderado

Apéndice Cuadro B4

Evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo de los estudios de grupo único.

Autor, año, referencia	¿Los criterios de elegibilidad se describieron claramente?	¿Cómo se acreditó la exposición?	¿El seguimiento fue adecuado?	¿Cómo se evaluó el desenlace clínico?	Riesgo general de sesgo
Berg 2020 [34]	Sí	Registro seguro	Completo	Informe autónomo de y evaluación clínica	Bajo
Hwang 2016 [160]	Sí	Registro seguro	<10% pérdida en el seguimiento	Informe autónomo de síntomas	Bajo
Kim 2019 [170]	Sí	Registro seguro	Completo	Evaluación enmascarada independiente	Bajo
Kim 2020 [27]	Sí	Registro seguro	Completo	Vinculación al registro	Bajo
Lee 2019 [318]	Sí	Registro seguro	Completo	Vinculación al registro	Bajo
Lian 2018 [189]	Sí	Registro seguro	Completo	Vinculación al registro	Bajo
Modi 2014 [518]	Sí	Informe autónomo	Completo	Informe autónomo de síntomas	Moderado
Novaes 2010 [18]	Sí	Registro seguro	Completo	Vinculación al registro	Bajo
Toricelli 2013 [21]	Sí	Registro seguro	Completo	Evaluación enmascarada independiente	Bajo
Toricelli 2014 [166]	Sí	Registro seguro	Completo	Evaluación enmascarada independiente	Bajo
Um 2014 [39]	Sí	Registro seguro	<10% pérdida en el seguimiento	Informe autónomo de síntomas	Bajo
Vehof2021 [150]	Sí	Registro seguro	Completo	Informe autónomo de síntomas	Bajo
Wiwatanadate 2014 [519]	Sí	Registro seguro	Completo	Informe autónomo de síntomas	Bajo
Yu 2019 [517]	Sí	Registro seguro	Completo	Vinculación al registro	Bajo
Zhong 2018 [169]	Sí	Registro seguro	<10% pérdida en el seguimiento	Vinculación al registro	Bajo

Apéndice C. Tablas de pruebas

Apéndice Cuadro C1

Asociación entre la contaminación atmosférica por dióxido de azufre (SO₂) y el ojo seco

Autor, año, referencia	Diseño	Riesgo general de sesgo	Desenlace clínico	Medición del desenlace clínico	Exposición	Medida	Tamaño del efecto (95% CI)	Valor-P	
Chung 2021 [22]	Control de casos	Moderado	Diagnóstico de DED	Informe autónomo del paciente	por incremento en 1 ppb	adjOR	1.01 (0.91, 1.11)	NS	
					>4.61 ppb vs. < 4.61 ppb		1.20 (0.98, 1.48)	NS	
Berg 2020 [34]	Grupo único	Moderado	Signos de ojo seco	Puntaje de tinción conjuntival	SO ₂ más elevado	Correlation coefficient	0.02	NS	
				Puntaje de tinción conjuntival			0.01	NS	
				TBUT			-0.02	NS	
				Puntaje de la prueba de Schirmer			-0.02	NS	
Hwang 2016 [160]	Grupo único	Bajo	Diagnóstico de DED	Síntomas de ojo seco	OSDI	SO ₂ más elevado	Correlation coefficient	-0.01	NS
				Diagnóstico de DED	Diagnosticado siempre	por incremento en 0.003 ppm	adjOR	1.16 (0.87, 1.54)	0.31
Um 2014 [39]	Grupo único	Bajo	Diagnóstico de DED	Síntomas de ojo seco	Sequedad/irritación	por incremento en 0.003 ppm	adjOR	1.27 (0.94, 1.73)	0.13
				Diagnóstico de DED	Diagnosticado siempre	por incremento 1 SD	adjOR	1.09 (1.01, 1.18)	NR
Wiwatanadate 2014 [519]	Grupo único	Bajo	Síntomas de ojo seco	Cualquier síntoma de ojo seco	Irritación ocular	por incremento en 1 ppb	adjOR	1.09 (1.01, 1.19)	NR
				Síntomas de ojo seco	Enrojecimiento ocular	por incremento en 1 ppb	adjOR	1.26 (1.09, 1.47)	NR
				Síntomas de ojo seco	Visión borrosa	por incremento en 1 ppb	adjOR	2.95 (1.46, 5.94)	NR
Yu 2019 [517]	Grupo único	Bajo	Diagnóstico de DED	Diagnosticado siempre	> vs. <124 días cuando los niveles exceden el "valor extremo"	adjOR	1.21 (1.00, 1.46)	NR	
Zhong 2018 [169]	Grupo único	Bajo	Diagnóstico de DED	Diagnosticado siempre	por incremento en 1 ppb	adjOR	1.64 (1.50, 1.79)	<0.0001	
							1.00 (0.99, 1.01)	0.923	

Abreviaturas: adj = ajustado, DED = enfermedad del ojo seco, N/A = no aplica, TBUT = tiempo de ruptura de la película lagrimal, NR = no comunicado, NS = no estadísticamente significativo, OR= cociente de probabilidades, OSDI = índice de enfermedad de la superficie ocular, ppb = partes por billón, DE = desviación estándar.

Los resultados estadísticamente significativos aparecen **en negrita**.

Apéndice Cuadro C2

Asociación entre la contaminación atmosférica por dióxido de nitrógeno (NO₂) y el ojo seco

Autor, Año, Referencia	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Exposición	Medida	Tamaño del efecto (IC 95%)	Valor P	
Chung 2021 [22]	Control de casos	Moderado	diagnóstico DED	Autoinforme del paciente	Por incremento de 1 ppb	adjOR	1.05 (0.93, 1.19)	NS	
					≥28.89 ppb frente a <28.89 ppb		1.43 (1.15, 1.78)	<0.01	
Berg 2020 [34]	Grupo individual	Moderado	Signos de ojo seco	Tinción conjuntival	NO ₂ más elevado	Coefficiente de correlación	-0.01	NS	
				Puntuación de tinción corneal			-0.06	NS	
				TBUT			-0.14	<0.0038	
				Puntuación de la prueba de Schirmer			0.03	NS	
Hwang 2016 [160]	Grupo único	Bajo	síntomas de ojo seco	OSDI	NO ₂ más elevado	Coefficiente de correlación	-0.02	NS	
				diagnóstico de DED	Alguna vez diagnosticado	por incremento de 0.003 ppm	adjOR	1.12 (1.02, 1.23)	0.02
Novaes 2010 [18]	Grupo único	Bajo	síntomas de ojo seco	Sequedad	por incremento de 0.003 ppm	adjOR	1.04 (0.96, 1.15)	0.26	
				Signos de ojo seco	Rosa de Bengala corneal	NO ₂ más elevado	Coefficiente de correlación	NR	NS (para tendencia)
				puntuación de tinción	NO ₂ más elevado	Coefficiente de correlación	NR	NS (para tendencia)	
				Fluoresceína corneal	NO ₂ más elevado	Coefficiente de correlación	-0.316	0.019	
				TBUT	NO ₂ más elevado	Coefficiente de correlación e			
				Puntuación de la prueba de Schirmer	NO ₂ más elevado	Coefficiente de correlación	NR	NS (para tendencia)	
				Meibomitis	<20 frente a 20-26, 30-35 y >35 µg/m ³	adjOR	NR	NS (para tendencia)	
				síntomas de ojo seco	OSDI	<20 frente a 20-26, 30-35 y >35 µg/m ³	adjMD	NR	0.01 (para tendencia)
				Irritación ocular		adjOR	NR	<0.05 (para tendencia)	

(continúa en la página siguiente)

Apéndice Cuadro C2 (continuación)

Autor, Año, Referencia	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Exposición	Medida	Tamaño del efecto (IC 95%)	Valor P
Toricelli 2013 [21]	grupo único	Bajo	Signos de ojo seco	Sequedad ocular		adjOR	NR	NS (para tendencia)
				Pesadez ocular/ fatiga		adjOR	NR	NS (para tendencia)
				Picazón ocular		adjOR	NR	NS (para tendencia)
				Fluoresceína corneal	por cada incremento de 10 mg/m ³	adjMD	NR	NS
				puntuación de tinción Lisamina corneal			NR	NS
				puntuación de tinción Puntuación de la prueba de Schirmer			NR	NS
Toricelli 2014 [166]	grupo único	Bajo	Signos de ojo seco	Célula caliciforme tarsal	Mayor NO ₂	Correlación	NR	NS
				ARNm de la mucina 5AC niveles			NR	NS
				síntomas de ojo seco	OSDI	Mayor NO ₂	Correlación	NR
Um 2014 [39]	grupo único	Bajo	diagnóstico DED	Alguna vez diagnosticado	por incremento de 1 SD	adjOR	1.01 (1.00, 1.02)	NS
				síntomas de ojo seco	Cualquier ojo seco síntomas	por incremento de 1 SD	adjOR	1.00 (1.00, 1.02)
Vehof 2021 [150]	grupo único	Bajo	diagnóstico DED	Alguna vez diagnosticado	NR	adjOR	1.01 (1.00, 1.02)	NS
Wiwatanadate 2014 [519]	grupo único	Bajo	síntomas de ojo seco	Irritación ocular	por incremento de 1 ppb	adjOR	1.05 (1.03, 1.07)	NR
Yu 2019 [517]	grupo único	Bajo	diagnóstico DED	Enrojecimiento ocular	por incremento de 1 ppb	adjOR	NR	NS
				Visión borrosa	por incremento de 1 ppb	adjOR	NR	NS
Zhong 2018 [169]	grupo único	Bajo	diagnóstico DED	Alguna vez diagnosticado	≥ frente a <124 días cuando los niveles superan el "extremo valor"	adjOR	0.90 (0.83, 0.98)	0.014
				Alguna vez diagnosticado	por incremento de 10 ppb	adjOR	1.08 (1.04, 1.11)	<0.001

Abreviaturas: adj = ajustado, DED = enfermedad del ojo seco, MD = diferencia de medias, N/A = no aplica, NIBUT = tiempo de ruptura no invasivo, NR = no comunicado, NS = no significativo estadísticamente, OR = cociente de probabilidad, OSDI = índice de enfermedad de la superficie ocular, ppb = partes por billón, SBUT = tiempo de ruptura autoinformado, DE = desviación estándar. Los resultados estadísticamente significativos aparecen **en negrita**.

Apéndice Cuadro C3

Asociación entre la contaminación atmosférica por NO_x y NO_y y el ojo seco

Autor, Año sesgo	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Exposición	Medida	Tamaño del efecto	Valor P
Berg 2020 [34]	Grupo único	Moderado	Signos de ojo seco	Puntuación de tinción conjuntival	Mayor NO _x	Coeficiente de correlación	-0.02	NS <0.0038
				Puntuación de tinción corneal			-0.08	
				TBUT			-0.06	
			Síntomas del ojo seco	Puntuación de la prueba de Schirmer		0.03	NS	
				OSDI	Mayor NO _x	Coeficiente de correlación	-0.01	NS
				Puntuación de la tinción conjuntival	Mayor NO _y	Coeficiente de correlación	-0.06	<0.0038
Signos de ojo seco	Puntuación de tinción corneal		-0.03	NS				
	TBUT		-0.03	NS				
	Puntuación de la prueba de Schirmer		0.04	NS				
Síntomas del ojo seco	OSDI	Mayor NO _y	Coeficiente de correlación	-0.03	NS			

Abreviaturas: DED = enfermedad del ojo seco, N/A = no aplica, NIBUT = tiempo de ruptura no invasivo, NR = no comunicado, NS = no significativo estadísticamente, OR = cociente de probabilidad, ppb = partes por billón, SBUT = tiempo de ruptura autoinformado. Los resultados estadísticamente significativos aparecen **en negrita**.

Apéndice Cuadro C4

Asociación entre la contaminación atmosférica por ozono (O₃) y el ojo seco

Autor, Año, Referencia	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Subgrupo	Punto temporal	Exposición	Medida	Tamaño del efecto (IC 95%) o Tamaño del efecto (SE)	Valor P
Chung 2021 [22]	Control de casos	Moderado	diagnóstico DED	informe autónomo del paciente	Todos los participantes	N/A	Por 1 ppb incrementar ≥21.81 ppb vs. <21.81 ppb	adjOR	1.01 (0.89, 1.15)	NS
									0.98 (0.79, 1.21)	NS
Berg 2020 [34]	Grupo único	Moderado	signos de ojo seco	Puntuación de tinción conjuntival	Todos los participantes	N/A	Mayor O ₃	Coeficiente de correlación	0.03	NS

(continúa en la página siguiente)

Apéndice Cuadro C4 (continuación)

Autor, Año, ncia del diseño	Refere	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Subgrupo	Punto temporal	Exposición	Medida	Tamaño del efecto (IC 95%) o Tamaño del efecto (SE)	Valor P
				puntuación de tinción de la córnea TBUT					-0.02	NS
				Puntuación Prueba de Schirmer					0.07 0.02	<0.0038 NS
Hwang 2016 [160] grupo único		Bajo	Ojo seco sintomas diagnóstico DED	Puntuación OSDI Alguna vez diagnosticado	Todos los participantes	N/A	Mayor O ₃ incrementos por 0.003 ppm	Correlación coeficiente adjOR	-0.01 1.27 (1.09, 1.48)	NS 0.002
Kim 2019 [170] grupo único		Bajo	síntomas de ojo seco signos de ojo seco	Sequedad/ irritación Prueba de Schirmer puntuación	Todos los participantes	N/A	incrementos por 0.003 ppm	adjOR	1.17 (1.02, 1.34)	0.03
					Todos los participantes	N/A	incrementos por 0.01 ppm	adjMD	-1.43 (0.49)	0.015
					Hombres	N/A			-0.35 (0.99)	0.749
					Mujeres	N/A			-2.01 (0.66)	0.008
					Todos los participantes	N/A	incrementos	adjMD	3.43 (9.92)	0.002
Kim 2020 [27] grupo único		Bajo	signos de ojo seco	puntuación de tinción de la córnea	Todos los participantes	N/A	incrementos por 1 ppb	adjMD	6.84 (4.00) 3.43 (1.03) 0.00 (-0.01, 0.00)	0.105 0.004 NS
						1 día			-0.01	NS
						1 semana			(-0.02, 0.00)	NS
						1 mes			0.00 (-0.02, 0.01)	NS
				TBUT	Todos los participantes	1 día	incrementos por 1 ppb	adjMD	0.00 (-0.01, 0.01)	NS
						1 semana			0.01 (-0.01, 0.02)	NS
						1 mes			0.00 (-0.02, 0.02)	NS
				puntuación de la prueba de Schirmer	Todos los participantes	1 día	incrementos por 1 ppb	adjMD	-0.08	0.036
						1 semana			(-0.12, -0.01)	0.003
						1 mes			-0.14 (-0.26, -0.05) -0.16	0.017
						1 día	incrementos por 1 ppb	adjMD	0.33 (0.16, 0.49)	<0.001
						1 semana			0.49 (0.29, 0.70)	<0.001
						1 mes			0.48 (0.18, 0.78)	0.002
		Bajo	diagnóstico DED	Alguna vez diagnosticado	Todos los participantes	N/A	incrementos por 1 SD	adjOR	0.99 (0.97, 1.01)	NS
						N/A	incrementos por 1 SD	adjOR	1.00 (0.97, 1.02)	NS
Wiwatanadate -2014 [519] grupo único		Bajo	síntomas de ojo seco	irritación Ocular	Todos los participantes	N/A	incrementos por 1 ppb	adjOR	NR	NS
				Enrojecimiento ocular	Todos los participantes	N/A	incrementos por 1 ppb	adjOR	0.89 (0.85, 0.94)	NR
				Visión borrosa	Todos los participantes	N/A	incrementos por 1 ppb	adjOR	0.96 (0.95, 0.98)	NR
Yu 2019 [517] Grupo único		Bajo	diagnóstico DED	Alguna vez diagnosticado	Todos los participantes	N/A	≥ frente a <124 días cuando los niveles superan el "extremo valor"	adjOR	3.97 (3.67, 4.29)	<0.0001
Zhong 2018 [169] Grupo único		Bajo	diagnóstico DED	Alguna vez diagnosticado	Todos los participantes	N/A	incrementos por 10 ppb	adjOR	1.00 (0.99, 1.01)	0.616

Abreviaturas: adj = ajustado, DED = enfermedad del ojo seco, MD = diferencia de medias, N/A = no aplica, NIBUT = tiempo de ruptura no invasivo, NR = no comunicado, NS = no significativo estadísticamente, OR = cociente de probabilidad, OSDI = índice de enfermedad de la superficie ocular, ppb = partes por billón, ppm = partes por millón, SBUT = tiempo de ruptura autoinformado. DE = desviación estándar, SE = error estándar. Los resultados estadísticamente significativos aparecen en **negrita**.

Apéndice Cuadro C5

Asociación entre la contaminación atmosférica por monóxido de carbono (CO) y el ojo seco

Autor, Año, Referencia	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Exposición	Medida	Tamaño del efecto (IC 95%)	Valor P
Berg 2020 [34]	Grupo único	Moderado	Signos de ojo seco	puntuación de tinción Conjuntival	Mayores emisiones de CO	Correlación coeficiente	-0.04	NS
				puntuación Tinción corneal TBUT			-0.04	NS
				Puntuación de la prueba de Schirmer			0.02	NS
				síntomas de ojo seco OSDI			Mayores emisiones de CO	Correlación coeficiente
Um 2014 [39]	Grupo único	Bajo	Diagnóstico de DED	Alguna vez diagnosticado	Por incremento de 1 SD	adjOR	1.00 (1.00, 1.00)	NS
				Cualquier síntomas de ojo seco	Por incremento de 1 SD	adjOR	1.00 (1.00, 1.00)	NS
Yu 2019 [517]	Grupo único	Bajo	Diagnóstico de DED	Alguna vez diagnosticado	≥ frente a <124 días cuando los niveles superar el "valor extremo"	adjOR	0.49 (0.42, 0.56)	<0.0001
Zhong 2018 [169]	Grupo único	Bajo	Diagnóstico de DED	Alguna vez diagnosticado	Por incremento de 1 ppm	adjOR	1.11 (1.00, 1.22)	0.042

Abreviaturas: adj = ajustado, DED = enfermedad del ojo seco, N/A = no aplica, NIBUT = tiempo de ruptura no invasivo, NR = no comunicado, NS = no significativo estadísticamente, OR = cociente de probabilidad, ppb = partes por billón, ppm = partes por millón, SBUT = tiempo de ruptura autoinformado. Los resultados estadísticamente significativos aparecen **en negrita**.

Apéndice Cuadro C6

Asociación entre la contaminación atmosférica por materia particulada de menos de 10 µm de diámetro (PM₁₀) y el ojo seco

Autor, Año, Referencia	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Punto temporal	Exposición	Medida	Tamaño del efecto (IC 95%)	P Valor
Hwang 2016 [160]	Grupo único	Bajo	Diagnóstico de DED	Alguna vez diagnosticado	N/A	incrementos por 5 µg/m ³	adjOR	1.01 (0.92, 1.12)	0.81
				síntomas de ojo seco	Sequedad/irritación	N/A	incrementos por 5 µg/m ³	adjOR	0.99 (0.89, 1.10)
Kim 2020 [27]	Grupo único	Bajo	Signos de ojo seco	Puntuación Tinción corneal	1 día	incrementos por 1 ppb	adjMD	0.00 (-0.01, 0.01)	0.676
					1 semana		0.00 (-0.01, 0.01)	0.526	
					1 mes		0.00 (-0.01, 0.01)	0.751	
				TBUT	1 día	incrementos por 1 ppb	adjMD	-0.03 (-0.05, -0.01)	0.001
					1 semana		-0.03 (-0.05, -0.01)	0.001	
					1 mes		-0.02 (-0.03, -0.01)	0.018	
				Puntuación Prueba de Schirmer	1 día	incrementos por 1 ppb	adjMD	-0.11 (-0.23, 0.01)	0.076
					1 semana		-0.09 (-0.19, 0.02)	0.113	
					1 mes		0.01 (-0.11, 0.13)	0.871	
				síntomas de ojo seco	OSDI	1 día	incrementos por 1 ppb	adjMD	-0.24 (-0.48, 0.01)
1 semana		-0.20 (-0.43, 0.04)	0.113						
1 mes		-0.17 (-0.45, 0.11)	0.236						
Um 2014 [39]	Grupo único	Bajo	Diagnóstico de DED	Alguna vez diagnosticado	N/A	por incremento de 1 SD	adjOR	1.01 (1.00, 1.03)	NS
				Ojo seco síntomas	Cualquier síntoma de ojo seco	N/A	por incremento de 1 SD	adjOR	1.01 (0.99, 1.03)
Vehof 2021 [150]	Grupo único	Bajo	Diagnóstico de DED	Alguna vez diagnosticado	N/A	NR	adjOR	1.04 (0.99, 1.09)	0.13
Wiwatanadate 2014 [519]	Grupo único	Bajo	Ojo seco síntomas	Irritación ocular	N/A	incrementos por 1 ppb	adjOR	NR	NS
				Enrojecimiento ocular	N/A	incrementos por 1 ppb	adjOR	NR	NS
				Visión borrosa	N/A	Incrementos por 1 ppb	adjOR	1.01 (1.00, 1.01)	NR
Zhong 2018 [169]	Grupo único	Bajo	Diagnóstico de DED	Alguna vez diagnosticado	N/A	Incrementos por 10 µg/m ³	adjOR	1.00 (0.99, 1.01)	0.92

Abreviaturas: adj = ajustado, DED = enfermedad del ojo seco, N/A = no aplica, NIBUT = tiempo de ruptura no invasivo, NR = no comunicado, NS = no significativo estadísticamente, OR = cociente de probabilidad, ppb = partes por billón, SBUT = tiempo de ruptura autoinformado, DE = desviación estándar. Los resultados estadísticamente significativos aparecen **en negrita**.

Apéndice Cuadro C7

Asociación entre la contaminación atmosférica por materia particulada de menos de 2.5 µm de diámetro (PM_{2.5}) y el ojo seco

Autor, Año, Referencia	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Punto temporal	Exposición	Medida	Tamaño del efecto (IC del 95%, si aplica)	Valor P	
Chung 2021 [22]	Control de casos	Moderado	diagnóstico DED	Autoinforme del paciente	N/A	por incremento de 1 ppb	adjOR	1.04 (0.94, 1.15)	NS	
					N/A	≥28.13 ppb frente a <28.13 ppb		1.09 (0.88, 1.36)	NS	
Berg 2020 [34]	Grupo único	Moderado	signos de ojo seco	puntuación de tinción conjuntival	N/A	Mayores PM _{2.5}	Correlación coeficiente	0.03	NS	
								-0.08	<0.0038	
								0.06	<0.0038	
							0.05	NS		
			síntomas de ojo seco	OSDI	N/A	Mayores PM _{2.5}	Correlación coeficiente	-0.04	NS	
Kim 2020 [27]	Grupo único	Bajo	signos de ojo seco	puntuación de tinción corneal	N/A	por incremento de 1 ppb	adjMD	0.01 (-0.01, 0.02)	0.401	
								1 semana	0.00 (-0.01, 0.01)	0.727
								1 mes	0.01 (0.00, 0.03)	0.116
								TBUT		
								1 día	0.02 (-0.01, 0.04)	0.174
								1 semana	0.01 (-0.02, 0.03)	0.630
								1 mes	-0.01 (-0.03, 0.02)	0.715
								puntuación de prueba de Schirmer		
								1 día	0.23 (0.08, 0.37)	0.002
								1 semana	0.21 (0.07, 0.34)	0.003
1 mes	0.19 (0.02, 0.36)	0.029								
			síntomas de ojo seco	OSDI	N/A	por incremento de 1 ppb	adjMD	0.38 (0.06, 0.70)	0.022	
								0.40 (0.09, 0.70)	0.011	
								0.22 (-0.16, 0.61)	0.256	
Torricelli 2013 [21]	Grupo único	Bajo	signos de ojo seco	puntuación de tinción con fluoresceína corneal	N/A	por 10 mg/m ³ incrementos	adjMD	NR	NS	
			síntomas de ojo seco	Osmolaridad de la película lagrimal	1 día			-10.9	<0.05	
				OSDI	1 día	por 10 mg/m ³ incrementos	adjMD	NR	NS	
Torricelli 2014 [166]	Grupo único	Bajo	signos de ojo seco	densidad de la célula caliciforme tarsal	N/A	Mayores PM _{2.5}	Correlación coeficiente	0.67	0.005	
								NR	NS	
			Ojo seco	OSDI	1 día	Mayores PM _{2.5}	Correlación coeficiente	NR	NS	
Vehof 2021 [150]	Grupo único	Bajo	diagnóstico DED	Alguna vez diagnosticado	N/A	NR	adjOR	1.01 (0.92, 1.10)	0.91	
Yu 2019 [517]	Grupo único	Bajo	diagnóstico DED	Alguna vez diagnosticado	N/A	≥ frente a <124 días cuando los niveles superan el "extremo valor"	adjOR	2.01 (1.79, 2.26)	<0.0001	
Zhong 2018 [169]	Grupo único	Bajo	diagnóstico DED	Alguna vez diagnosticado	N/A	por cada incremento de 10 µg/m ³	adjOR	1.00 (0.99, 1.02)	0.90	

Abreviaturas: adj = ajustado, DED = enfermedad del ojo seco, N/A = no aplica, NIBUT = tiempo de ruptura no invasivo, NR = no comunicado, NS = no significativo estadísticamente, OR = cociente de probabilidad, OSDI = índice de enfermedad de la superficie ocular, ppb = partes por billón, SBUT = tiempo de ruptura autoinformado.

Los resultados estadísticamente significativos aparecen en **negrita**.

Apéndice Cuadro C8

Asociación entre contaminación atmosférica por residuos incinerados y ojo seco

Autor, Año	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Punto temporal	Subgrupo	Exposición	n/N (%)	Medida	Tamaño del efecto (SE)	P Valor
Moen 2011 [515]	Transversal	Moderado	signos de ojo seco	NIBUT ≤20 s	N/A	Hombres	Alta exposición a residuos de explosiones	NR	adjOR	1.6 (0.7, 3.5)	NS
							Baja exposición a residuos de explosiones	NR	Ref	-	
							Mujeres				
							Alta exposición a residuos de explosiones	NR		0.9 (0.4, 2.1)	NS
							Baja exposición a residuos de explosiones	NR	Ref	-	
							Alta exposición a residuos de explosiones	NR			
							Baja exposición a residuos de explosiones	NR			
				SBUT ≤30 s		Hombres	Alta exposición a residuos de explosiones	NR		2.0 (1.1, 3.8)	NR

(continúa en la página siguiente)

Apéndice Cuadro C8 (continuación)

Autor, Año	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Punto temporal	Subgrupo	Exposición	n/N (%)	Medida	Tamaño del efecto (SE)	P Valor
Modi 2014 [518]	Grupo único	Moderado	Ojo seco síntomas	Sequedad/molestias	Cuando se encuentra en el extranjero	Todos los participantes	Baja exposición a residuos de explosiones	NR		Ref	-
							Alta exposición a residuos de explosiones	NR		0.9 (0.4, 1.9)	NS
							Baja exposición a residuos de explosiones	NR		Ref	-
							Alta exposición a orgánica incinerada	NR	adjOR	3.17 (1.30, 7.77)	0.01
							residuos y nocivos gases	NR		NR	NS
				Durante visita clínica	Todos los participantes		NR		0.90 (0.37, 2.20)	0.82	

Abreviaturas: adj = ajustado, DED = enfermedad del ojo seco, N/A = no aplica, NIBUT = tiempo de ruptura no invasivo, NR = no comunicado, NS = no estadísticamente significativo, OR = cociente de probabilidad, SBUT = tiempo de ruptura autoinformado. Los resultados estadísticamente significativos aparecen en **negrita**.

Apéndice Cuadro C9

Asociación entre contaminación atmosférica no especificada y ojo seco

Autor, Año	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Punto temporal	Exposición	n/N (%)	Medida	Tamaño del efecto (SE)	P Valor
Sahai 2005 [516]	Transversal	Moderado	Diagnóstico de DED	Basándose en los signos y síntomas notificados	N/A	Alta exposición a contaminación atmosférica	16/70 (22.9)	adjOR	1.38 (0.39, 2.33)	NS
						Baja exposición al aire contaminación	76/430 (17.7)		Ref	-

Abreviaturas: adj = ajustado, N/A = no aplica, NS = no significativo estadísticamente, OR = cociente de probabilidad.

Apéndice Cuadro C10

Asociación entre la contaminación del suelo y el ojo seco

Autor, Año	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Punto temporal	Exposición	Medida	Tamaño del efecto (SE, si aplica)	P Valor
Lee 2019 [190]	Grupo único	Bajo	diagnóstico de Sjögren	Definición de AECG Sjögren	N/A	Alta exposición a cadmio	Regresión coeficiente	-8.4 (10.2)	0.41
						Alta exposición a cromo		6.1 (2.8)	0.03
						Alta exposición al cobre		-0.5 (0.2)	0.06
						Alta exposición al mercurio		4.5 (6.9)	0.51
						Alta exposición al níquel		0.5 (0.7)	0.49
						Alta exposición al plomo		-0.1 (0.2)	0.58
Lian 2018 [189]	Grupo único	Bajo	diagnóstico de DED	Historiales médicos (CIE-9)	1 año	Alta exposición al zinc	GiZScore (utilizando ArcGIS)	-0.1 (0.2)	0.51
						Cromo: 5.98 mg/kg;		2.9	<0.05
						Níquel 8.64 mg/kg			
						Cromo: 5.14 mg/kg;		2.1	<0.05
						Níquel 6.82 mg/kg			
Cromo: 7.79 mg/kg;	2.8	<0.05							
Níquel 4.46 mg/kg									

Abreviaturas: AECG = Grupo de Consenso Americano-Europeo, CIE-9 = Clasificación Internacional de **Enfermedades-9**, N/A = no aplica, NS = no estadísticamente significativo.

Los resultados estadísticamente significativos aparecen en **negrita**.

Apéndice Cuadro C11

Asociación entre la contaminación del agua y el ojo seco

Autor, Año	Diseño	Riesgo global de sesgo	Resultado	Medición de resultados	Punto temporal	Contaminante	n/N (%)	Medida	Tamaño del efecto (IC 95%)	P Valor
Aschengrau 2015 [520]	Cohorte retrospectiva	Moderado	diagnóstico DED	cuestionario de autoinforme	N/A	Alta exposición a tetracloroetileno (PCE)	65/775 (8.4)	adjPR	1.2 (0.8, 1.8)	NS
						Baja exposición a tetracloroetileno (PCE)	37/528 (7.0)		Ref	-

Abreviaturas: adj = ajustado, DED = enfermedad del ojo seco, N/A = no aplica, NS = no significativo estadísticamente, PR = razón de prevalencia, Ref = grupo de referencia.

Referencias

- [1] Bernard SM, Samet JM, Grambsch A, Ebi KL, Romieu I. The potential impacts of climate variability and change on air pollution-related health effects in the United States. *Environ Health Perspect* 2001;109(Suppl 2):199-209.
- [2] Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA, de Leon AP, Junger W, Vera J, et al. Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Res Rep Health Eff Inst* 2012;5-86.
- [3] Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Currier F, Coursac I, Dockery DW, et al. The national morbidity, mortality, and air pollution study. Part II: morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Res Rep Health Eff Inst* 2000;94: 5-70. discussion 1-9.
- [4] Dockery DW, Pope 3rd CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753-9.
- [5] Hopke PK, Rossner A. Exposure to airborne particulate matter in the ambient, indoor, and occupational environments. *Clin Occup Environ Med* 2006;5:747-71.
- [6] Kianey PL. Interactions of climate change, air pollution, and human health. *Curr Environ Health Rep* 2018;5:179-86.
- [7] Mandell JT, Idarraga M, Kumar N, Galor A. Impact of air pollution and weather on dry eye. *J Clin Med* 2020;9.
- [8] Qassim A, Wildi M, Ng SK, Jersmann H, Casson RJ. Climate and season: the effects on ophthalmic diseases. *Clin Exp Ophthalmol* 2017;45:385-92.
- [9] Mendell MJ, Fisk WJ, Petersen MR, Hines CJ, Dong M, Faulkner D, et al. Indoor particles and symptoms among office workers: results from a double-blind crossover study. *Epidemiology* 2002;13:296-304.
- [10] Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev* 2019;4:5.
- [11] Downie LE, Britten-Jones AC, Hogg RE, Jalbert I, Li T, Lingham G, et al. TPOS lifestyle - Evidence Quality Report: Advancing the evaluation and synthesis of research evidence. *Ocul Surf* 2023. In press.
- [12] Khalaila S, Coreanu T, Vodonos A, Kloog I, Shtein A, Colwell LE, et al. Association between ambient temperature, particulate air pollution and emergency room visits for conjunctivitis. *BMC Ophthalmol* 2021;21:100.
- [13] Tandon R, Vashist P, Gupta N, Gupta V, Sahay P, Deka D, et al. Association of dry eye disease and sun exposure in geographically diverse adult (>40 years) populations of India: the SEED (sun exposure, environment and dry eye disease) study - second report of the ICMR-EYE SEE study group. *Ocul Surf* 2020;18: 718-30.
- [14] Berra M, Galperin G, Dawidowski I, Tau J, Marquez I, Berra A. Impact of wildfire smoke in Buenos Aires, Argentina, on ocular surface. *Arq Bras Oftalmol* 2015;78: 110-4.
- [15] Ag M, Giuliani D, Ap A, Andrinolo D. Relationship between ocular surface alterations and concentrations of aerial particulate matter. *J Ophthalmic Vis Res* 2019;14:419-27.
- [16] Huang A, Janecki J, Galor A, Rock S, Menendez D, Hackam AS, et al. Association of the indoor environment with dry eye metrics. *JAMA Ophthalmol* 2020;138: 867-74.
- [17] Idarraga MA, Guerrero JS, Mosle SG, Miralles F, Galor A, Kumar N. Relationships between short-term exposure to an indoor environment and dry eye (DE) symptoms. *J Clin Med* 2020;9.
- [18] Novaes F, Saldiva PH, Matsuda M, Macchione M, Rangel MP, Kara-Jose N, et al. The effects of chronic exposure to traffic derived air pollution on the ocular surface. *Environ Res* 2010;110:372-4.
- [19] Chlasta-Twardzik E, Gorecka-Niton A, Nowinska A, Wylegala E. The influence of work environment factors on the OcularSurface in a one-year follow-up prospective clinical study. *Diagnostics* 2021;11.
- [20] Matsuda M, Bonatti R, Marquezini MV, Garcia ML, Santos UP, Braga AL, et al. Lacrimal cytokines assessment in subjects exposed to different levels of ambient air pollution in a large metropolitan area. *PLoS One* 2015;10:e0143131.
- [21] Torricelli AA, Novaes F, Matsuda M, Braga A, Saldiva PH, Alves MR, et al. Correlation between signs and symptoms of ocular surface dysfunction and tear osmolarity with ambient levels of air pollution in a large metropolitan area. *Cornea* 2013;32:e11-5.
- [22] Chung CJ, Hsia NY, Wu CD, Lai TJ, Chen JW, Hsu HT. Exposure to ambient NO(2) increases the risk of dry eye syndrome in females: an 11-year population-based study. *Int J Environ Res Publ Health* 2021;18.
- [23] Galor A, Kumar N, Feuer W, Lee DJ. Environmental factors affect the risk of dry eye syndrome in a United States veteran population. *Ophthalmology* 2014;121: 972-3.
- [24] Pu Q, Mo Z, Lyu D, Zhang L, Qin Z, Tang Q, et al. Air pollution and outpatient visits for conjunctivitis: a case-crossover study in Hangzhou, China. *Environ Pollut* 2017;231:1344-50.
- [25] Gupta SK, Gupta V, Joshi S, Tandon R. Subclinically dry eyes in urban Delhi: an impact of air pollution? *Ophthalmologica* 2002;216:368-71.
- [26] Szyzkowicz M, Kousha T, Castner J. Air pollution and emergency department visits for conjunctivitis: a case-crossover study. *Int J Occup Med Environ Health* 2016;29:381-93.
- [27] Kim Y, Choi YH, Kim MK, Paik HJ, Kim DH. Different adverse effects of air pollutants on dry eye disease: ozone, PM(2.5), and PM(10). *Environ Pollut* 2020; 265:115039.
- [28] Lu P, Zhang Y, Xia G, Zhang W, Li S, Guo Y. Short-term exposure to air pollution and conjunctivitis outpatient visits: a multi-city study in China. *Environ Pollut* 2019;254:113030.
- [29] Malerbi FK, Martins LC, Saldiva PH, Braga AL. Ambient levels of air pollution induce clinical worsening of blepharitis. *Environ Res* 2012;112:199-203.
- [30] Mu J, Zeng D, Fan J, Liu M, Yu S, Ding W, et al. Associations between air pollution exposure and daily pediatric outpatient visits for dry eye disease: a time-series study in Shenzhen, China. *Int J Publ Health* 2021;66:1604235.
- [31] Nucci P, Sacchi M, Pichi F, Allegri P, Serafino M, Dello Strologo M, et al. Pediatric conjunctivitis and air pollution exposure: a prospective observational study. *Semin Ophthalmol* 2017;32:407-11.
- [32] Paudel N, Adhikari S, Manandhar S, Acharya A, Thakur A, Shrestha B. Ocular surface symptoms among individuals exposed to ambient levels of traffic derived air pollution - a cross-sectional study. *F1000Res* 2017;6:2167.
- [33] Bao N, Lu Y, Huang K, Gao X, Gui SY, Hu CY, et al. Association between short-term exposure to ambient nitrogen dioxide and the risk of conjunctivitis in Hefei, China: a time-series analysis. *Environ Res* 2021;195:110807.
- [34] Berg EJ, Ying GS, Maguire MG, Sheffield PE, Szczoika-Flynn LB, Asbell PA, et al. Climatic and environmental correlates of dry eye disease severity: a report from the dry eye assessment and management (DREAM) study. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9:25.
- [35] WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025 fel.
- [36] Ramesh A, Kovats S, Haslam D, Schmidt E, Gilbert CE. The impact of climatic risk factors on the prevalence, distribution, and severity of acute and chronic trachoma. *PLoS Neglected Trop Dis* 2013;7:e2513.
- [37] Abusharha AA, Pearce EI, Faghi R. Effect of ambient temperature on the human tear film. *Eye Contact Lens* 2016;42:308-12.
- [38] Versura P, Giannaccare G, Fresina M, Campos EC. Subjective discomfort symptoms are related to low corneal temperature in patients with evaporative dry eye. *Cornea* 2015;34:1079-85.
- [39] Um SB, Kim NH, Lee HK, Song JS, Kim HC. Spatial epidemiology of dry eye disease: findings from South Korea. *Int J Health Geogr* 2014;13:31.
- [40] Patel S, Kaplan C, Galor A, Kumar N. The role of temperature change, ambient temperature, and relative humidity in allergic conjunctivitis in a US veteran population. *Am J Ophthalmol* 2021;230:243-55.
- [41] Freeman RD, Fatt I. Environmental influences on ocular temperature. *Invest Ophthalmol* 1973;12:596-602.
- [42] Purslow C, Wolffsohn JS. Ocular surface temperature: a review. *Eye Contact Lens* 2005;31:117-23.
- [43] Mapstone R. Determinants of corneal temperature. *Br J Ophthalmol* 1968;52: 729-41.
- [44] Morgan PB, Soh MP, Efron N. Corneal surface temperature decreases with age. *Contact Lens Anterior Eye* 1999;22:11-3.
- [45] Reinikainen LM, Jaakkola JJ, Seppanen O. The effect of air humidification on symptoms and perception of indoor air quality in office workers: a six-period cross-over trial. *Arch Environ Health* 1992;47:8-15.
- [46] Abusharha AA, Pearce EI. The effect of low humidity on the human tear film. *Cornea* 2013;32:429-34.
- [47] Wolkoff P, Kjaergaard SK. The dichotomy of relative humidity on indoor air quality. *Environ Int* 2007;33:850-7.
- [48] Ogawa M, Dogru M, Toriyama N, Yamaguchi T, Shimazaki J, Tsubota K. Evaluation of the effect of moist chamber spectacles in patients with dry eye exposed to adverse environment conditions. *Eye Contact Lens* 2018;44:379-83.
- [49] Korb DR, Blackie CA. Using goggles to increase periocular humidity and reduce dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2013;39:273-6.
- [50] McCulley JP, Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA. Impact of evaporation on aqueous tear loss. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:121-8.
- [51] Buckmaster F, Pearce EI. Effects of humidity on tests of tear production. *Cornea* 2016;35:754-8.
- [52] Rock S, Galor A, Kumar N. Indoor airborne microbial concentration and dry eye. *Am J Ophthalmol* 2021;223:193-204.
- [53] Seo JW, Youn JS, Park S, Joo CK. Development of a conjunctivitis outpatient rate prediction model incorporating ambient ozone and meteorological factors in South Korea. *Front Pharmacol* 2018;9:1135.
- [54] Das AV, Basu S. Epidemic keratoconjunctivitis in India: trend analysis and implications for viral outbreaks. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:732-6.
- [55] Lee KW, Choi YH, Hwang SH, Paik HJ, Kim MK, Wee WR, et al. Outdoor air pollution and pterygium in Korea. *J Kor Med Sci* 2017;32:143-50.
- [56] Feng CC, Cerretani C, Braun RJ, Radke CJ. Evaporation-driven instability of the precorneal tear film. *Adv Colloid Interface Sci* 2014;206:250-64.
- [57] Kern C, Kortum K, Muller M, Raabe F, Mayer WJ, Priglinger S, et al. Correlation between weather and incidence of selected ophthalmological diagnoses: a database analysis. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1587-92.
- [58] Cope TA, Kropelnicki A. Eye injuries in the extreme environment ultra-marathon runner. *BMJ Case Rep* 2015;2015.
- [59] Gruppo I, Mader TH, Wedmore I. Ocular problems in military free fall parachutists. *Mil Med* 2002;167:797-800.
- [60] Neuhaus-Richard I, Frings A, Ament F, Gorsch IC, Druechik V, Katz T, et al. Do air pressure and wind speed influence the outcome of myopic laser refractive surgery? Results from the Hamburg Weather Study. *Int Ophthalmol* 2014;34: 1249-58.
- [61] Youn JS, Seo JW, Park W, Park S, Jeon KJ. Prediction model for dry eye syndrome incidence rate using air pollutants and meteorological factors in South Korea: analysis of sub-region deviations. *Int J Environ Res Publ Health* 2020;17.
- [62] Hwang YH, Chou EJ, Chang CW, Chen CC, Ho CK, Chou CL, et al. Suspended onion particles and potential corneal injury in onion harvesters. *Arch Environ Health* 2002;57:78-84.
- [63] Go JA, Lee M, Alexander NI, Khan M, Al-Mohtaseb Z. Eyes of a Hurricane: the effect of Hurricane Harvey on ophthalmology consultations at Houston's county hospital. *Disaster Med Public Health Prep* 2021:1-6.

- [64] Osaadon P, Tsami E, Pokroy R, Sheleg T, Peleg K. Ocular morbidity in natural disasters: field hospital experience 2010-2015. *Eye* 2018;32:1717-22.
- [65] Kojima T, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Wakamatsu TH, Uchino M, Fukagawa K, et al. Effect of controlled adverse chamber environment exposure on tear functions in silicon hydrogel and hydrogel soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8811-7.
- [66] Guo B, Lu P, Chen X, Zhang W, Chen R. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17:234-41.
- [67] Bali J, Chaudhary KP, Thakur R. High altitude and the eye: a case controlled study in clinical ocular anthropometry of changes in the eye. *High Alt Med Biol* 2005;6:327-38.
- [68] Ellerton JA, Zuljan I, Agazzi G, Boyd JJ. Eye problems in mountain and remote areas: prevention and onsite treatment-official recommendations of the International Commission for Mountain Emergency Medicine ICAR MEDCOM. *Wilderness Environ Med* 2009;20:169-75.
- [69] Mader TH, Tabin G. Going to high altitude with preexisting ocular conditions. *High Alt Med Biol* 2003;4:419-30.
- [70] Jha KN. High altitude and the eye. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2012;1:166-9.
- [71] Gazzard G, Saw SM, Farook M, Koh D, Widjaja D, Chia SE, et al. Pterygium in Indonesia: prevalence, severity and risk factors. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1341-6.
- [72] Wang GQ, Bai ZX, Shi J, Luo S, Chang HF, Sai XY. Prevalence and risk factors for eye diseases, blindness, and low vision in Lhasa, Tibet. *Int J Ophthalmol* 2013;6:237-41.
- [73] Maharjan IM, Shrestha E, Gurung B, Karmacharya S. Prevalence of and associated risk factors for pterygium in the high altitude communities of Upper Mustang, Nepal. *Nepal J Ophthalmol* 2014;6:65-70.
- [74] Singh MM, Murthy GV, Venkatraman R, Rao SP, Nayyar S. A study of ocular morbidity among elderly population in a rural area of central India. *Indian J Ophthalmol* 1997;45:61-5.
- [75] Lu J, Wang Z, Lu P, Chen X, Zhang W, Shi K, et al. Pterygium in an aged Mongolian population: a population-based study in China. *Eye* 2009;23:421-7.
- [76] Gonyawali S, Shrestha GS, Khanal S, Dennis T, Spencer JC. Ocular morbidity among porters at high altitudes. *Nepal J Ophthalmol* 2017;9:30-6.
- [77] Willmann G, Schatz A, Fischer MD, Schommer K, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, et al. Exposure to high altitude alters tear film osmolarity and breakup time. *High Alt Med Biol* 2014;15:203-7.
- [78] Stapleton F, Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Dart JK, Brian G, et al. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology* 2008;115:1655-62.
- [79] Stapleton F. The epidemiology of infectious keratitis. *Ocul Surf* 2021. In press.
- [80] Mader TH, Elanton CL, Gilbert BN, Kubis KC, Schallhorn SC, White LJ, et al. Refractive changes during 72-hour exposure to high altitude after refractive surgery. *Ophthalmology* 1996;103:1188-95.
- [81] Winkle RK, Mader TH, Farnley VC, White LJ, Polse KA. The etiology of refractive changes at high altitude after radial keratotomy. Hypoxia versus hypobaria. *Ophthalmology* 1998;105:282-6.
- [82] Davidoff JM. LASIK at 16,000 feet. *Ophthalmology* 1997;104:565-6.
- [83] Dimmig JW, Tabin G. The ascent of Mount Everest following laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003;19:48-51.
- [84] Choy CK, Cho P, Benzie IF. Antioxidant content and ultraviolet absorption characteristics of human tears. *Optom Vis Sci* 2011;88:507-11.
- [85] Seen S, Tong L. Dry eye disease and oxidative stress. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e412-20.
- [86] Michalos P, Avila EN, Florakis GJ, Hersh PS. Do human tears absorb ultraviolet light? *CLAO J* 1994;20:192-3.
- [87] Oliva MS, Taylor H. Ultraviolet radiation and the eye. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45:1-17.
- [88] Yam JC, Kwok AK. Ultraviolet light and ocular diseases. *Int Ophthalmol* 2014;34:383-400.
- [89] Modenese A, Gobba F. Occupational exposure to solar radiation at different latitudes and pterygium: a systematic review of the last 10 Years of scientific literature. *Int J Environ Res Publ Health* 2017;15.
- [90] Backman HA. The effects of PUVA on the eye. *Am J Optom Physiol Opt* 1982;59:86-9.
- [91] Hoffmann-Sommergruber K, Ferreira ED, Ebner C, Barisani T, Korninger L, Kraft D, et al. Detection of allergen-specific IgE in tears of grass pollen-allergic patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26:79-87.
- [92] Bonini S. Allergic conjunctivitis: the forgotten disease. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:110-20.
- [93] Leonardi A, Castegnarò A, Valerio AL, Lazzarini D. Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:482-8.
- [94] Bielory L, Lyons K, Goldberg R. Climate change and allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:485-94.
- [95] Thong BY. Allergic conjunctivitis in Asia. *Asia Pac Allergy* 2017;7:57-64.
- [96] Jalbert I, Golebiowski B. Environmental aeroallergens and allergic rhinoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:476-81.
- [97] O'Brien TP. Allergic conjunctivitis: an update on diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:543-9.
- [98] Ackerman S, Smith LM, Gomes PJ. Ocular itch associated with allergic conjunctivitis: latest evidence and clinical management. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:52-67.
- [99] Basti M, Basti K, Durr L, Berger M, Berger U. Variability of grass pollen allergy symptoms throughout the season: comparing symptom data profiles from the Patient's Hayfever Diary from 2014 to 2016 in Vienna (Austria). *World Allergy Organ J* 2021;14:100518.
- [100] Davies JM. Grass pollen allergens globally: the contribution of subtropical grasses to burden of allergic respiratory diseases. *Clin Exp Allergy* 2014;44:790-801.
- [101] Gadermaier G, Wopfner N, Wallner M, Egger M, Didierlaurent A, Regl G, et al. Array-based profiling of ragweed and mugwort pollen allergens. *Allergy* 2008;63:1543-9.
- [102] Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1301-9.
- [103] Nolte H, Maloney J. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases. *Allergol Int* 2018;67:301-8.
- [104] Bush RK. Aerobiology of pollen and fungal allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:1120-4.
- [105] D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, et al. Allergic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007;62:976-90.
- [106] Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009;64:1507-15.
- [107] Lorenz AR, Luttkopf D, May S, Scheurer S, Vieths S. The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products—a proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:1-17.
- [108] Caillaud D, Martin S, Segala C, Besancenot JP, Ciot B, Thibaudon M, et al. Effects of airborne birch pollen levels on clinical symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163:43-50.
- [109] Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to high doses of birch pollen during pregnancy, and risk of sensitization and atopic disease in the child. *Allergy* 2003;58:871-7.
- [110] Couroux P, Ipsen H, Stage BS, Damkjaer JT, Steffensen MA, Salapatek AM, et al. A birch sublingual allergy immunotherapy tablet reduces rhinoconjunctivitis symptoms when exposed to birch and oak and induces IgG(4) to allergens from all trees in the birch homologous group. *Allergy* 2019;74:361-9.
- [111] Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello H, Valenta R, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:951-60.
- [112] Puc M, Kasprzyk I. The patterns of *Corylus* and *Alnus* pollen seasons and pollination periods in two Polish cities located in different climatic regions. *Aerobiologia* 2013;29:495-511.
- [113] Fogle-Hansson M, Bende M. The significance of hypersensitivity to nuts in patients with birch pollen allergy. *Allergy* 1993;48:282-4.
- [114] Hirschwehr R, Valenta R, Ebner C, Ferreira F, Speer WR, Valent P, et al. Identification of common allergenic structures in hazel pollen and hazelnuts: a possible explanation for sensitivity to hazelnuts in patients allergic to tree pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:927-36.
- [115] Dabrowska-Zapart K, Chlopek K, Niedzwiedz T. The impact of meteorological conditions on the concentration of alder pollen in Sosnowiec (Poland) in the years 1997-2017. *Aerobiologia* 2018;34:469-85.
- [116] Canis M, Groger M, Becker S, Klemens C, Kramer MF. Recombinant marker allergens in diagnosis of patients with allergic rhinoconjunctivitis to tree and grass pollens. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:36-9.
- [117] Eriksson NE, Wihl JA, Arrendal H, Strandberg SO. Tree pollen allergy. II. Sensitization to various tree pollen allergens in Sweden. A multi-centre study. *Allergy* 1984;39:610-7.
- [118] D'Amato G, Mullins J, Nolard N, Spiekma FT, Wachter R. City spore concentrations in the European economic community (EEC). VII. Oleaceae (*Fraxinus*, *Ligustrum*, *Olea*). *Clin Allergy* 1988;18:541-7.
- [119] Liccardi G, D'Amato M, D'Amato G. Oleaceae pollinosis: a review. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:210-7.
- [120] Pajaron MJ, Vila L, Prieto I, Resano A, Sanz ML, Oehling AK. Cross-reactivity of *Olea europaea* with other Oleaceae species in allergic rhinitis and bronchial asthma. *Allergy* 1997;52:829-35.
- [121] Bouquet J, Guerin B, Hewitt B, Lim S, Michel FB. Allergy in the Mediterranean area. III: cross reactivity among Oleaceae pollens. *Clin Allergy* 1985;15:439-48.
- [122] Niederberger V, Purohit A, Oster JP, Spitzauer S, Valenta R, Pauli G. The allergen profile of ash (*Fraxinus excelsior*) pollen: cross-reactivity with allergens from various plant species. *Clin Exp Allergy* 2002;32:933-41.
- [123] Guerra F, Galan Carmen C, Daza JC, Miguel R, Moreno C, Gonzalez J, et al. Study of sensitivity to the pollen of *Fraxinus* spp. (Oleaceae) in Córdoba, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995;5:166-70.
- [124] Honda K, Saito H, Fukui N, Ito E, Ishikawa K. The relationship between pollen count levels and prevalence of Japanese cedar pollinosis in Northeast Japan. *Allergol Int* 2013;62:375-80.
- [125] Tanaka J, Fukutomi Y, Shiraishi Y, Kitahara A, Oguma T, Hamada Y, et al. Prevalence of inhaled allergen-specific IgE antibody positivity in the healthy Japanese population. *Allergol Int* 2022;71:117-24.
- [126] Yoshida K, Adachi Y, Akashi M, Itazawa T, Murakami Y, Odajima H, et al. Cedar and cypress pollen counts are associated with the prevalence of allergic diseases in Japanese schoolchildren. *Allergy* 2013;68:757-63.
- [127] Putamura M, Ohya Y, Akashi M, Adachi Y, Odajima H, Akiyama K, et al. Age-related prevalence of allergic diseases in Tokyo schoolchildren. *Allergol Int* 2011;60:509-15.
- [128] Kakutani C, Ogino S, Ikeda H, Enomoto T. [Impact of allergic rhinitis on work productivity: a pilot study]. *Arerugi* 2005;54:627-35.

- [129] Popp W, Horak F, Jager S, Reiser K, Wagner C, Zwick H. Horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*) pollen: a frequent cause of allergic sensitization in urban children. *Allergy* 1992;47:380-3.
- [130] Arlian LG, Morgan MS, Neal JS. Dust mite allergens: ecology and distribution. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:401-11.
- [131] Fernandez-Caldas E, Puerta L, Mercado D, Lockey RF, Caraballo LR. Mite fauna, Der p 1, Der f 1 and *Blomia tropicalis* allergen levels in a tropical environment. *Clin Exp Allergy* 1993;23:292-7.
- [132] Acevedo N, Zakzuk J, Caraballo L. House dust mite allergy under changing environments. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:450-69.
- [133] Stevens W, Addo-Yobo E, Roper J, Woodcock A, James H, Platts-Mills T, et al. Differences in both prevalence and titre of specific immunoglobulin E among children with asthma in affluent and poor communities within a large town in Ghana. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1587-94.
- [134] Wan KS, Yang W, Wu WF. A survey of serum specific-IgE to common allergens in primary school children of Taipei City. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;28:1-6.
- [135] Podder S, Gupta SK, Saha GK. Incrimination of *Blomia tropicalis* as a potent allergen in house dust and its role in allergic asthma in Kolkata Metropolis, India. *World Allergy Organ J* 2010;3:182-7.
- [136] Sharma D, Dutta BK, Singh AB. Dust mites population in indoor houses of suspected allergic patients of South Assam, India. *ISRN Allergy*; 2011, 576849. 2011.
- [137] Park HJ, Lim HS, Park KH, Lee JH, Park JW, Hong CS. Changes in allergen sensitization over the last 30 years in Korea respiratory allergic patients: a single-center. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:434-43.
- [138] Kim JH, Kim SA, Ku JY, Cho WK, Shin CH. Comparison of allergens and symptoms in patients with allergic rhinitis between 1990s and 2010s. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:58.
- [139] Steinegger L, Regenass S, Bachmann LM, Probst E, Steiner UC. Atopy and related clinical symptoms among Swiss medical students from 2007 to 2015. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:4.
- [140] Dart JK, Buckley RJ, Monnickendam M, Prasad J. Perennial allergic conjunctivitis: definition, clinical characteristics and prevalence. A comparison with seasonal allergic conjunctivitis. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1962;105(Pt 5):513-20. 1986.
- [141] Buckley RJ. Allergic eye disease-a clinical challenge. *Clin Exp Allergy* 1998;28 (Suppl 6):39-43.
- [142] Enghard AS, Holzer M, Eder K, Gellrich D, Groger M. How reliable is anamnestic data in predicting the clinical relevance of house dust mite sensitization? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2022;279:801-10.
- [143] Christiansen ES, Kjaer HF, Eller E, Bindsløv-Jensen C, Host A, Mørtz CG, et al. Early-life sensitization to hen's egg predicts asthma and rhinoconjunctivitis at 14 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:776-83.
- [144] Asarjof A, Hamsten C, Waden K, Lupinek C, Andersson N, Kull I, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: a BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:813-21. e7.
- [145] Hemmer W, Sestak-Greinecker G, Braunsteiner T, Wantke F, Wohr S. Molecular sensitization patterns in animal allergy: relationship with clinical relevance and pet ownership. *Allergy* 2021;76:3687-96.
- [146] Miyama A, Mizumura T, Noma H, Goto M, Kamei Y, Kondo A, et al. Specific IgG for cat allergens in patients with allergic conjunctivitis. *Int Ophthalmol* 2015;35: 575-86.
- [147] Fujishima H, Shimazaki J, Yang HY, Toda I, Tsubota K. Retrospective survey of a link between cat and dog antigens and allergic conjunctivitis. *Ophthalmologica* 1996;210:115-8.
- [148] Sanchez J, Díez S, Cardona R. [Frequency of sensitization to animals in a tropical area]. *Rev Alerg Mex* 2014;61:81-9.
- [149] Augusto de Oliveira L, Mallozi MC, Sole D, Freitas D, Sousa LB, Mannis MJ. Are cutaneous hypersensitivity tests to inhalant allergens a severity marker for vernal keratoconjunctivitis? *Arq Bras Oftalmol* 2007;70:991-5.
- [150] Vehoř J, Snieder H, Janoušek N, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye in 79,866 participants of the population-based Lifelines cohort study in The Netherlands. *Ocul Surf* 2021;19:83-93.
- [151] Ito K, Thurston GD, Silverman RA. Characterization of PM2.5, gaseous pollutants, and meteorological interactions in the context of time-series health effects models. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17(Suppl 2):S45-60.
- [152] DuPont A. Improving and monitoring air quality. *Environ Sci Pollut Res Int* 2018; 25:15253-63.
- [153] Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet* 2017;389:1907-18.
- [154] Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature* 2015;525:367-71.
- [155] Brook RD, Rajagopalan S, Pope 3rd CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121: 2331-78.
- [156] WHO WHO. Air quality guidelines for Europe. 2020.
- [157] Grigg J. Traffic-derived air pollution and lung function growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1208-9.
- [158] Kelly FJ, Fuller GW, Walton HA, Fussell JC. Monitoring air pollution: use of early warning systems for public health. *Respirology* 2012;17:7-19.
- [159] Kelly F, Anderson HR, Armstrong B, Atkinson R, Barratt B, Beevers S, et al. The impact of the congestion charging scheme on air quality in London. Part 2. Analysis of the oxidative potential of particulate matter. *Res Rep Health Eff Inst* 2011;73-144.
- [160] Hwang SH, Choi YH, Paik HJ, Wee WR, Kim MK, Kim DH. Potential importance of ozone in the association between outdoor air pollution and dry eye disease in South Korea. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:503-10.
- [161] Chen R, Yang J, Zhang C, Li B, Bergmann S, Zeng F, et al. Global associations of air pollution and conjunctivitis diseases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Publ Health* 2019;16.
- [162] Lo EA, Favaro A, Raimundo-Costa W, Anhe A, Ferreira DC, Blanes-Vidal V, et al. Influence of urban forest on traffic air pollution and children respiratory health. *Environ Monit Assess* 2020;192:175.
- [163] Gupta SK, Gupta SC, Agarwal R, Sushma S, Agrawal SS, Saxena R. A multicentric case-control study on the impact of air pollution on eyes in a metropolitan city of India. *Indian J Occup Environ Med* 2007;11:37-40.
- [164] Saxena R, Srivastava S, Trivedi D, Anand E, Joshi S, Gupta SK. Impact of environmental pollution on the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:491-4.
- [165] Gutierrez MLA, Colman Lerner JE, Giuliani DS, Porta AA, Andrinolo D. Comparative study of tear lipid composition in two human populations with different exposure to particulate matter in La Plata, Argentina. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019;26:6948-56.
- [166] Torricelli AA, Matsuda M, Novaes P, Braga AL, Saldiva PH, Alves MR, et al. Effects of ambient levels of traffic-derived air pollution on the ocular surface: analysis of symptoms, conjunctival goblet cell count and mucin 5AC gene expression. *Environ Res* 2014;131:59-63.
- [167] Chang CJ, Yang HH, Chang CA, Tsai HY. Relationship between air pollution and outpatient visits for nonspecific conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:429-33.
- [168] Galperin G, Berra M, Marquez MI, Mandaradoni M, Tau J, Berra A. Impact of environmental pollution on the ocular surface of Sjogren's syndrome patients. *Arq Bras Oftalmol* 2018;81:481-9.
- [169] Zhong JY, Lee YC, Hsieh CJ, Tseng CC, Yiin LM. Association between dry eye disease, air pollution and weather changes in Taiwan. *Int J Environ Res Publ Health* 2018;15.
- [170] Kim Y, Paik HJ, Kim MK, Choi YH, Kim DH. Short-term effects of ground-level ozone in patients with dry eye disease: a prospective clinical study. *Cornea* 2019; 38:1483-8.
- [171] Paschides CA, Stefanidou M, Papageorgiou J, Skouris P, Psilas K. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:74-7.
- [172] Versura P, Profazio V, Cellini M, Torreggiani A, Caramazza R. Eye discomfort and air pollution. *Ophthalmologica* 1999;213:103-9.
- [173] Chaigne B, Lasfargues G, Marie I, Huttenberger B, Lavigne C, Marchand-Adam S, et al. Primary Sjogren's syndrome and occupational risk factors: a case-control study. *J Autoimmun* 2015;60:80-5.
- [174] Vazquez-Ferreiro P, Carrera Hueso FJ, Alvarez Lopez B, Diaz-Rey M, Martinez-Casal X, Ramon Barrios MA. Evaluation of formaldehyde as an ocular irritant: a systematic review and Meta-analysis. *Cutan Ocul Toxicol* 2019;38:169-75.
- [175] Doocy S, Daniels A, Dooling S, Gorokhovich Y. The human impact of volcanoes: a historical review of events 1900-2009 and systematic literature review. *PLoS Curr* 2013;5.
- [176] Fraunfelder FT, Kalina RE, Buist AS, Bernstein RS, Johnson DS. Ocular effects following the volcanic eruptions of Mount St Helens. *Arch Ophthalmol* 1983;101: 376-8.
- [177] Longo BM. The Kilauea Volcano adult health study. *Nurs Res* 2009;58:23-31.
- [178] Kimura K, Sakamoto T, Miyazaki M, Uchino E, Kinukawa N, Isahiki M. Effects of volcanic ash on ocular symptoms: results of a 10-year survey on schoolchildren. *Ophthalmology* 2005;112:478-81.
- [179] Ishigami A, Kikuchi Y, Iwasawa S, Nishiwaki Y, Takebayashi T, Tanaka S, et al. Volcanic sulfur dioxide and acute respiratory symptoms on Miyakejima island. *Occup Environ Med* 2008;65:701-7.
- [180] Lombardo D, Ciancio N, Campisi R, Di Maria A, Bivona I, Poletti V, et al. A retrospective study on acute health effects due to volcanic ash exposure during the eruption of Mount Etna (Sicily) in 2002. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:51.
- [181] Camara JG, Lagunzad JK. Ocular findings in volcanic fog induced conjunctivitis. *Hawaii Med J* 2011;70:262-5.
- [182] Carlsen HK, Hauksdottir A, Valdimarsdottir UA, Gislason T, Einarsson G, Runolfsson H, et al. Health effects following the Byrdjafjallajökull volcanic eruption: a cohort study. *BMJ Open* 2012;2.
- [183] Yano E, Yokoyama Y, Higashi H, Nishii S, Maeda K, Koizumi A. Health effects of volcanic ash: a repeat study. *Arch Environ Health* 1990;45:367-73.
- [184] Sun Z, Hong J, Yang D, Liu G. Effects of coal dust contiguity on xerophthalmia development. *Cutan Ocul Toxicol* 2007;26:257-63.
- [185] Ko R, Hayashi M, Hayashi H, Hayashi K, Kato H, Kurata Y, et al. Correlation between acute conjunctivitis and Asian dust on ocular surfaces. *J Toxicol Environ Health* 2016;79:367-75.
- [186] Ayar O, Orcun Akdemir M, Erboyl F, Yazgan S, Hayri Ugurbas S. Ocular findings in coal miners diagnosed with pneumoconiosis. *Cutan Ocul Toxicol* 2017;36:114-7.
- [187] Echlieh CI, Btim BA, Echlieh CP, Oyenyi T, Ajewole J. A comparative assessment of dry eye disease among outdoor street sweepers and indoor office cleaners. *BMC Ophthalmol* 2021;21:265.
- [188] Chung SH, Myong JP. Are higher blood mercury levels associated with dry eye symptoms in adult Koreans? A population-based cross-sectional study. *BMJ Open* 2016;6:e019885.
- [189] Lian IB, Wen IR, Su CC. Incidence of sicca syndrome is 3.6 fold higher in areas with farm soils high in chromium and nickel. *J Formos Med Assoc* 2018;117: 685-90.

- [190] Lee CP, Hsu PY, Su CC. Increased prevalence of Sjogren's syndrome in where soils contain high levels of chromium. *Sci Total Environ* 2019;657:1121-6.
- [191] WHO. Indoor air pollutants: exposure and health effects. 1983.
- [192] Redlich CA, Sparer J, Cullen MR. Sick-building syndrome. *Lancet* 1997;349:1013-6.
- [193] Cradall M, Sieber WK. The national institute for occupational safety and health indoor environmental evaluation experience Part one: building environmental evaluations. *Appl Occup Environ Hyg* 1996;11:6.
- [194] Malkin R, Wilcox T, Sieber WK. The national institute for occupational safety and health indoor environmental evaluation experience. Part Two: symptom prevalence. *Appl Occup Environ Hyg* 1996;11:6.
- [195] Sieber W, Stayner LT, Malkin R, et al. The national institute for occupational safety and health indoor environmental evaluation experience. Part Three: associations between environmental factors and self-reported health conditions. *Appl Occup Environ Hyg* 1996;11:6.
- [196] Brightman HS, Milton DK, Wypij D, Burge HA, Spengler JD. Evaluating building-related symptoms using the US EPA BASE study results. *Indoor Air* 2008;18:335-45.
- [197] Ahman M, Lundin A, Musabasic V, Soderman E. Improved health after intervention in a school with moisture problems. *Indoor Air* 2000;10:57-62.
- [198] Fisk WJMM, Daisey JM, et al. Phase 1 of the California healthy building study: a summary. *Indoor Air* 1993;3:9.
- [199] Bluyssen P, de Oliveira Fernandes E, Fanger PO, et al. European audit project to optimize indoor air quality and energy consumption in office buildings. 1995.
- [200] Bluyssen P, Oliveira Fernandes E, Groes L, et al. European indoor air quality audit project in 56 office buildings. *Indoor Air* 1996;6:17.
- [201] Finnegan MJ, Pickering CA, Burge PS. The sick building syndrome: prevalence studies. *Br Med J* 1984;289:1573-5.
- [202] Skov P, Valbjorn O, Pedersen BV. Influence of indoor climate on the sick building syndrome in an office environment. The Danish Indoor Climate Study Group. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:363-71.
- [203] Sega K, Fugas M, Kalinic N. Indoor concentration levels of selected pollutants and household characteristics. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1992;2:477-85.
- [204] Marmot AF, Eley J, Stafford M, Stansfeld SA, Warwick E, Marmot MG. Building health: an epidemiological study of 'sick building syndrome' in the Whitehall II study. *Occup Environ Med* 2006;63:283-9.
- [205] Bischof W, Bullinger M. Indoor conditions and well-being: interim results from the ProKlima study. *Indoor Built Environ* 1998;7:323.
- [206] Sakellaris I, Saraga D, Mandin C, de Kluijzenaar Y, Fossati S, Spinazze A, et al. Association of subjective health symptoms with indoor air quality in European office buildings: the OFFICAIR project. *Indoor Air* 2021;31:426-39.
- [207] Kim D, Bluyssen PM. Clustering of office workers from the OFFICAIR study in The Netherlands based on their self-reported health and comfort. *Build Environ* 2020;176.
- [208] Mandin C, Trantallidi M, Cattaneo A, Canha N, Mihucz VG, Szigeti T, et al. Assessment of indoor air quality in office buildings across Europe - the OFFICAIR study. *Sci Total Environ* 2017;579:169-78.
- [209] Bluyssen PM, Roda C, Mandin C, Fossati S, Carrer P, de Kluijzenaar Y, et al. Self-reported health and comfort in 'modern' office buildings: first results from the European OFFICAIR study. *Indoor Air* 2016;26:298-317.
- [210] de Kluijzenaar Y, Roda C, Dijkstra NE, et al. Office characteristics and dry eye complaints in European workers-The OFFICAIR study. *Build Environ* 2016;10.
- [211] Azuma K, Ikeda K, Kagi N, et al. Prevalence and risk factors associated with nonspecific building-related symptoms in office employees in Japan: relationships between work environment, Indoor Air Quality, and occupational stress. *Indoor Air* 2015;25:12.
- [212] Ooi PL, Goh KT, Phoon MH, Foo SC, Yap HM. Epidemiology of sick building syndrome and its associated risk factors in Singapore. *Occup Environ Med* 1998;55:188-93.
- [213] Graudenz GS, Oliveira CH, Tribess A, Mendes Jr C, Latorre MR, Kallil J. Association of air-conditioning with respiratory symptoms in office workers in tropical climate. *Indoor Air* 2005;15:62-6.
- [214] Rios JL, Boechat JL, Gloda A, dos Santos CY, de Aquino Neto FR, Lapa e Silva JR. Symptoms prevalence among office workers of a sealed versus a non-sealed building: associations to indoor air quality. *Environ Int* 2009;35:1136-41.
- [215] Engvall K, Norrby C, Norback D. Sick building syndrome in relation to building dampness in multi-family residential buildings in Stockholm. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:270-8.
- [216] Kishi R, Saijo Y, Kanazawa A, Tanaka M, Yoshimura T, Chikara H, et al. Regional differences in residential environments and the association of dwellings and residential factors with the sick house syndrome: a nationwide cross-sectional questionnaire study in Japan. *Indoor Air* 2009;19:243-54.
- [217] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TPOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334-65.
- [218] Muzi G, dell'Omo M, Abbritti G, Accattoli P, Fiore MC, Gabrielli AR. Objective assessment of ocular and respiratory alterations in employees in a sick building. *Am J Ind Med* 1998;34:79-88.
- [219] Brasche S, Bullinger M, Bronisch M, Bischof W. Eye- and skin symptoms in German office workers-subjective perception vs. objective medical screening. *Int J Hyg Environ Health* 2001;203:311-6.
- [220] Brasche S, Bullinger M, Petrovitch A, Mayer R, Gehhardt H, Herzog V, et al. Self-reported eye symptoms and related diagnostic findings-comparison of risk factor profiles. *Indoor Air* 2005;15(Suppl 10):56-64.
- [221] Wang J, Li B, Yang Q, et al. Sick building syndrome among parents of preschool children in relation to home environment in Chongqing, China. *Chin Sci Bull* 2013;58:4267.
- [222] Li L, Adamkiewicz G, Zhang Y, Spengler JD, Qu F, Sundell J. Effect of traffic exposure on sick building syndrome symptoms among parents/grandparents of preschool children in Beijing, China. *PLoS One* 2015;10:e0128767.
- [223] Takigawa T, Saijo Y, Morimoto K, Nakayama K, Shibata E, Tanaka M, et al. A longitudinal study of aldehydes and volatile organic compounds associated with subjective symptoms related to sick building syndrome in new dwellings in Japan. *Sci Total Environ* 2012;417-418:61-7.
- [224] Mendell M, Heath GA. Do indoor pollutants and thermal conditions in schools influence student performance. *Indoor Air* 2005;15:25.
- [225] Norback D, Nordstrom K. Sick building syndrome in relation to air exchange rate, CO(2), room temperature and relative air humidity in university computer classrooms: an experimental study. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;82:21-30.
- [226] Hu J, He Y, Hao X, et al. Optimal temperature ranges considering gender differences in thermal comfort, work performance, and sick building syndrome: a winter field study in university classrooms. *Energy Build* 2022;254.
- [227] Thach T-Q, Mahirah D, Dunleavy G, et al. Prevalence of sick building syndrome and its association with perceived indoor environmental quality in an Asian multi-ethnic working population. *Build Environ* 2019;166:106420.
- [228] Huo X, Sun Y, Hou J, et al. Sick building syndrome symptoms among young parents in Chinese homes. *Build Environ* 2020;169.
- [229] Zhang X, Zhao Z, Nordquist T, Norback D. The prevalence and incidence of sick building syndrome in Chinese pupils in relation to the school environment: a two-year follow-up study. *Indoor Air* 2011;21:462-71.
- [230] Zhang X, Li F, Zhang L, Zhao Z, Norback D. A longitudinal study of sick building syndrome (SBS) among pupils in relation to SO₂, NO₂, O₃ and PM₁₀ in schools in China. *PLoS One* 2014;9:e112933.
- [231] Bruer C, Kolstad H, Orbaek P, Mikkelsen S. No consistent risk factor pattern for symptoms related to the sick building syndrome: a prospective population based study. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;79:453-64.
- [232] Bornehag C, Sundell J, Hagerhed-Engman L, et al. Dampness at home and its association with airway, nose, and skin symptoms among 10,851 preschool children in Sweden a cross-sectional study. *Indoor Air* 2005;15:7.
- [233] Smedje G, Wang J, Norback D, Nilsson H, Engvall K. SBS symptoms in relation to dampness and ventilation in inspected single-family houses in Sweden. *Int Arch Occup Environ Health* 2017;90:703-11.
- [234] Sahlberg B, Norback D, Wieslander G, Gislason T, Janson C. Onset of mucosal, dermal, and general symptoms in relation to biomarkers and exposures in the dwelling: a cohort study from 1992 to 2002. *Indoor Air* 2012;22:331-8.
- [235] Eriksson NM, Stenberg BG. Baseline prevalence of symptoms related to indoor environment. *Scand J Publ Health* 2006;34:387-96.
- [236] Sahlberg B, Wieslander G, Norback D. Sick building syndrome in relation to domestic exposure in Sweden-a cohort study from 1991 to 2001. *Scand J Publ Health* 2010;38:232-8.
- [237] Sundell J, Li B, Zhang Y. China, children, homes, health (CCHH). *Chin Sci Bull* 2013;58:3.
- [238] Zhang X, Norback D, Fan Q, Bai X, Li T, Zhang Y, et al. Dampness and mold in homes across China: associations with rhinitis, ocular, throat and dermal symptoms, headache and fatigue among adults. *Indoor Air* 2019;29:30-42.
- [239] Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schunemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1973-87.
- [240] Moshirfar M, West Jr WB, Marx DP. Face mask-associated ocular irritation and dryness. *Ophthalmol Ther* 2020;9:397-400.
- [241] Chadwick O, Lockington D. Addressing post-operative mask-associated dry eye (MADRE). *Eye* 2021;35:1543-4.
- [242] Boccardo L. Self-reported symptoms of mask-associated dry eye: a survey study of 3,605 people. *Contact Lens Anterior Eye* 2022;45:101408.
- [243] Krol I, Blazeka M, Merzdo I, Vrtar I, Sabol I, Petric-Vickovic I. Mask-associated dry eye during COVID-19 pandemic-how face masks contribute to dry eye disease symptoms. *Med Arch* 2021;75:144-8.
- [244] Arriola-Villalobos P, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Orbio-Quinto C, Arino-Gutierrez M, Diaz-Valle D, et al. Effect of face mask on tear film stability in eyes with moderate-to-severe dry eye disease. *Cornea* 2021;40:1336-9.
- [245] Stapleton F, Abad J, Barabino S, Burnett A, Iyer G, Lekhanont L, Li T, Navas A, Obinwanne C, Qureshi R, Roshandel D, Sahin A, Shi K, Tichenor A, Jones L. TPOS Lifestyle Report: Impact of societal challenges on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023. In press.
- [246] Balali-Mood M, Moshiri M, Etemad L. Medical aspects of bio-terrorism. *Toxicol* 2013;69:131-42.
- [247] Anderson PD. Bioterrorism: toxins as weapons. *J Pharm Pract* 2012;25:121-9.
- [248] Rajagopalan G, Smart MK, Patel R, David CS. Acute systemic immune activation following conjunctival exposure to staphylococcal enterotoxin B. *Infect Immun* 2006;74:6016-9.
- [249] Bozpolat A, Atici D, Tekerek NU, Arslan D. Palpebral Anthrax. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:1216-7.
- [250] Eshraghi B, Zarrin Y, Fazel M. Palpebral anthrax, a rare though important condition in villagers: a case report and literature review. *Int J Infect Dis* 2020;99:260-2.
- [251] Mushtaq A, El-Azizi M, Khardori N. Category C potential bioterrorism agents and emerging pathogens. *Infect Dis Clin* 2006;20:423-41 [x].
- [252] Reynolds MG, McCollum AM, Nguete B, Shongo Lushima R, Petersen BW. Improving the care and treatment of Monkeypox patients in low-resource settings: applying evidence from contemporary biomedical and smallpox biodefense research. *Viruses* 2017;9.

- [253] Jones RM, Brousseau LM. Aerosol transmission of infectious disease. *J Occup Environ Med* 2015;57:501-8.
- [254] Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep* 2019;9:2348.
- [255] Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012;7:e35797.
- [256] Molesworth AM, Caevas LE, Morse AP, Herman JR, Thomson MC. Dust clouds and spread of infection. *Lancet* 2002;359:81-2.
- [257] McCarthy M. Dust clouds implicated in spread of infection. *Lancet* 2001;358:478.
- [258] Montell MA. Dust clouds and spread of infection. *Lancet* 2002;359:81.
- [259] Kim SH, Chang SY, Sung M, Park JH, Bin Kim H, Lee H, et al. Extensive viable Middle East respiratory syndrome (MERS) Coronavirus contamination in air and surrounding environment in MERS isolation wards. *Clin Infect Dis* 2016;63:363-9.
- [260] Bitko V, Musiyenko A, Barik S. Viral infection of the lungs through the eye. *J Virol* 2007;81:783-90.
- [261] Bischoff WE, Reid T, Russell GB, Peters TR. Transocular entry of seasonal influenza-attenuated virus aerosols and the efficacy of n95 respirators, surgical masks, and eye protection in humans. *J Infect Dis* 2011;204:193-9.
- [262] Qu JY, Xie HT, Zhang MC. Evidence of SARS-CoV-2 transmission through the ocular route. *Clin Ophthalmol* 2021;15:687-96.
- [263] Napoli PE, Nioi M, d'Aloja E, Fossarello M. The ocular surface and the Coronavirus disease 2019: does a dual 'ocular route' exist? *J Clin Med* 2020;9.
- [264] Gasparini MS, Dos Santos LM, Hamade AM, Gross IG, Favarato AP, de Vasconcelos JP, et al. Identification of SARS-CoV-2 on the ocular surface in a cohort of COVID-19 patients from Brazil. *Exp Biol Med (Maywood, N.J., U S)* 2021;246:2495-501.
- [265] Butt AL, Chodosh J. Adenoviral keratoconjunctivitis in a tertiary care eye clinic. *Cornea* 2006;25:199-202.
- [266] Jhanji V, Chan TC, Li EY, Agarwal K, Vajpayee RB. Adenoviral keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 2015;60:435-43.
- [267] Douwes J, Thorne P, Pearce N, Heederik D. Bioaerosol health effects and exposure assessment: progress and prospects. *Ann Occup Hyg* 2003;47:187-200.
- [268] Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *Lancet Respir Med* 2020;8:914-24.
- [269] Tang JW. The effect of environmental parameters on the survival of airborne infectious agents. *J R Soc Interface* 2009;6(Suppl 6):S737-46.
- [270] Schlosser O, Huyard A, Carnick K, Yanez A, Catalan V, Quang ZD. Bioaerosol in composting facilities: occupational health risk assessment. *Water Environ Res* 2009;81:866-77.
- [271] Norback D, Hashim JH, Hashim Z, Sooria V, Ismail SA, Wieslander G. Ocular symptoms and tear film break up time (BUT) among junior high school students in Penang, Malaysia - associations with fungal DNA in school dust. *Int J Hyg Environ Health* 2017;220:697-703.
- [272] Chao HJ, Schwartz J, Milton DK, Burge HA. The work environment and workers' health in four large office buildings. *Environ Health Perspect* 2003;111:1242-8.
- [273] WHO WHO. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025. third ed. 2019.
- [274] Collaborators GBD. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223-49.
- [275] Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (1). *N Engl J Med* 1994;330:907-12.
- [276] Altinors DD, Akca S, Akova YA, Bilirizki B, Goto E, Dogru M, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1016-21.
- [277] Miao Q, Xu Y, Zhang H, Xu P, Ye J. Cigarette smoke induces ROS mediated autophagy impairment in human corneal epithelial cells. *Environ Pollut* 2019;245:389-97.
- [278] Galor A, Britten-Jones A, Feng Y, Ferrari G, Goldblum D, Gupta P, Merayo-Llloves J, Na K, Naroo S, Nichols K, Rocha E, Tong L, Wang M, Craig J. TFOS Lifestyle: impact of lifestyle challenges on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023. In press.
- [279] Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Sasaki Y, Inoue H, Salto I, et al. Alterations of the tear film and ocular surface health in chronic smokers. *Eye* 2008;22:961-8.
- [280] Rummensie VT, Matsumoto Y, Dogru M, Wang Y, Hu Y, Ward SK, et al. Tear cytokine and ocular surface alterations following brief passive cigarette smoke exposure. *Cytokine* 2008;43:200-8.
- [281] Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Impact of cigarette smoking on tear function and correlation between conjunctival goblet cells and tear MUC5AC concentration in office workers. *Sci Rep* 2016;6:27699.
- [282] Aktas S, Tetikoglu M, Kocak A, Kocacan M, Aktas H, Sagdik HM, et al. Impact of smoking on the ocular surface, tear function, and tear osmolality. *Curr Eye Res* 2017;42:1585-9.
- [283] Ward SK, Dogru M, Wakamatsu T, Ibrahim O, Matsumoto Y, Kojima T, et al. Passive cigarette smoke exposure and soft contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2010;87:367-72.
- [284] Nita M, Gryzbowski A. Smoking and eye pathologies. A systemic review. Part I. Anterior eye segment pathologies. *Curr Pharmaceut Des* 2017;23:629-38.
- [285] Pryor WA. Cigarette smoke and the involvement of free radical reactions in chemical carcinogenesis. *Br J Cancer Suppl* 1987;8:19-23.
- [286] Agin A, Kocabeyoglu S, Colak D, Irkec M. Ocular surface, meibomian gland alterations, and in vivo confocal microscopy characteristics of corneas in chronic cigarette smokers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:835-41.
- [287] Wang S, Zhao H, Huang C, Li Z, Li W, Zhang X, et al. Impact of chronic smoking on meibomian gland dysfunction. *PLoS One* 2016;11:e0168763.
- [288] Satici A, Bitiren M, Ozardali I, Vural H, Kilitic A, M. The effects of chronic smoking on the ocular surface and tear characteristics: a clinical, histological and biochemical study. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:583-7.
- [289] Jetton JA, Ding K, Kim Y, Stone DU. Effects of tobacco smoking on human corneal wound healing. *Cornea* 2014;33:453-6.
- [290] Ma C, Martins-Green M. Second-hand cigarette smoke inhibits wound healing of the cornea by stimulating inflammation that delays corneal reepithelialization. *Wound Repair Regen* 2009;17:387-96.
- [291] Md Isa NA, Koh PY, Doraj P. The tear function in electronic cigarette smokers. *Optom Vis Sci* 2019;96:678-85.
- [292] McHenry JG, Zeller JH, Madion MP, Cowden JW. Corneal epithelial defects after smoking crack cocaine. *Am J Ophthalmol* 1989;108:732.
- [293] Gohil H, Miskovic M, Buxton JA, Holland SP, Strike C. Smoke Gets in the Eye: a systematic review of case reports of ocular complications of crack cocaine use. *Drug Alcohol Rev* 2022;41:347-55.
- [294] Sachs R, Zigelbaum BM, Hersh PS. Corneal complications associated with the use of crack cocaine. *Ophthalmology* 1993;100:187-91.
- [295] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276-83.
- [296] Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, et al. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2014;157:294-300.
- [297] Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea* 2011;30:379-87.
- [298] Friedman NJ. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:310-6.
- [299] Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumburg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007;143:409-15.
- [300] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539-74.
- [301] Sullivan SD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6125-30.
- [302] van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4.
- [303] Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32.
- [304] Barr JT, Schechtman KB, Fink BA, Pierce GE, Pensyl CD, Zadnik K, et al. Corneal scarring in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea* 1999;18:34-46.
- [305] Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
- [306] Miyata K, Amano S, Sawa M, Nishida T. A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal epithelial permeability. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1537-9.
- [307] Whitther JF, Shibuski CH, Shibuski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010;149:405-15.
- [308] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438-510.
- [309] Perez VI, Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammatory basis for dry eye disease flares. *Exp Eye Res* 2020;201:108294.
- [310] Jung SJ, Mehta JS, Tong L. Effects of environment pollution on the ocular surface. *Ocul Surf* 2018;16:198-205.
- [311] Leonardi A, Bogacka E, Pauquet JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012;67:1327-37.
- [312] Miyazaki D, Fukagawa K, Okamoto S, Fukushima A, Uchio E, Ebihara N, et al. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis. *Allergol Int* 2020;69:487-95.
- [313] Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:778-83. e6.
- [314] Ebisawa M, Nishima S, Ohnishi H, Kondo N. Pediatric allergy and immunology in Japan. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:704-14.
- [315] Kumah DB, Lartey SY, Yemanyi F, Boateng EG, Awuah E. Prevalence of allergic conjunctivitis among basic school children in the Kumasi Metropolis (Ghana): a community-based cross-sectional study. *BMC Ophthalmol* 2015;15:69.
- [316] Baig R, Ali AW, Ali T, Ali A, Shah MN, Sarfaraz A, et al. Prevalence of allergic conjunctivitis in school children of Karachi. *J Pakistan Med Assoc* 2010;60:371-3.
- [317] Klosek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. The burden associated with ocular symptoms in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:411-7.
- [318] Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three. *Allergy* 2009;64:123-48.
- [319] Cibella F, Ferrante G, Cuttitta G, Bucchieri S, Melis MR, La Grutta S, et al. The burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in adolescents. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:44-50.
- [320] Ziyab AH, Ali YM. Rhinoconjunctivitis among adolescents in Kuwait and associated risk factors: a cross-sectional study. *BioMed Res Int* 2019;2019:3981064.
- [321] Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, Pouliquen P, Doan S, Chiambaretta F, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? *Br J Ophthalmol* 2008;92:1097-102.

- [322] De Smedt SK, Nkurikiye J, Fonteyne YS, Tuft SJ, Gilbert CE, Kestelyn P. Vernal keratoconjunctivitis in school children in Rwanda: clinical presentation, impact on school attendance, and access to medical care. *Ophthalmology* 2012;119:1766-72.
- [323] Alemayehu AM, Yibekal BT, Fekadu SA. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis and its associated factors among children in Gambella town, southwest Ethiopia, June 2018. *PLoS One* 2019;14:e0215528.
- [324] Kosrirkuvongs P, Visitsunthorn N, Vichayanond P, Bunnag C. Allergic conjunctivitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001;19:237-44.
- [325] Das AV, Donthineni PR, Sai Prashanthi G, Basu S. Allergic eye disease in children and adolescents seeking eye care in India: electronic medical records driven big data analytics report II. *Ocul Surf* 2019;17:683-9.
- [326] Marey HM, Mandour SS, El Morsy OA, Farahat HG, Shokry SM. Impact of vernal keratoconjunctivitis on school children in Egypt. *Semin Ophthalmol* 2017;32:543-9.
- [327] Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Fujii T, et al. Changing prevalence and severity of childhood allergic diseases in Kyoto, Japan, from 1996 to 2006. *Allergol Int* 2009;58:543-8.
- [328] Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J* 2014;7:12.
- [329] Kiotseridis H, Cilio CM, Bjerner L, Tunstater A, Jacobsson H, Dahl A. Grass pollen allergy in children and adolescents—symptoms, health related quality of life and the value of pollen prognosis. *Clin Transl Allergy* 2013;3:19.
- [330] Caillaud DM, Martin S, Segala C, Vidal P, Lecadet J, Pellier S, et al. Airborne pollen levels and drug consumption for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a 10-year study in France. *Allergy* 2015;70:99-106.
- [331] Miyazaki D, Fukagawa K, Fukushima A, Fujishima H, Uchio E, Ebihara N, et al. Air pollution significantly associated with severe ocular allergic inflammatory diseases. *Sci Rep* 2019;9:18205.
- [332] Das AV, Basu S. Environmental and air pollution factors affecting allergic eye disease in children and adolescents in India. *Int J Environ Res Publ Health* 2021; 18.
- [333] Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the international study of asthma and allergies in childhood. *Clin Exp Allergy* 2015;45:126-36.
- [334] De Smedt SK, Nkurikiye J, Fonteyne YS, Tuft SJ, Gilbert CE, Kestelyn P. Vernal keratoconjunctivitis in school children in Rwanda: clinical presentation, impact on school attendance, and access to medical care. *Ophthalmology* 2012;119:1766-72.
- [335] Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro G, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology* 2000;107:1157-63.
- [336] Leonardi A, Busca F, Motterle L, Cavazzan P, Fregona IA, Plebani M, et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:406-10.
- [337] Cameron JA, Mullaney PB. Amblyopia resulting from shield ulcers and plaques of the cornea in vernal keratoconjunctivitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34:261-2.
- [338] Senthil S, Thakur M, Rao HL, Mohamed A, Jonnadula GB, Sangwan V, et al. Steroid-induced glaucoma and blindness in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2020;104:265-9.
- [339] Hashemi H, Heydariyan S, Hooshmand E, Saatchi M, Yeikta A, Aghamirsalim M, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2020;39:263-70.
- [340] Sahebjada S, Al-Mahrooqi HH, Moshogov S, Fanchatcharam SM, Chan E, Daniell M, et al. Eye rubbing in the aetiology of keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259:2057-67.
- [341] Seth I, Bulloch G, Vine M, Outmezguine J, Seth N, Every J, et al. The association between keratoconus and allergic eye diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol* 2022;50:280-93.
- [342] Villani E, Rabbio G, Nucci P. Ocular allergy as a risk factor for dry eye in adults and children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:398-403.
- [343] Villani E, Dello Strologo M, Pichi F, Luccarelli SV, De Cilla S, Serafino M, et al. Dry eye in vernal keratoconjunctivitis: a cross-sectional comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1648.
- [344] Dogru M, Matsumoto Y, Okada N, Igarashi A, Fukagawa K, Shimazaki J, et al. Alterations of the ocular surface epithelial MUC16 and goblet cell MUC5AC in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* 2008;63:1324-34.
- [345] Acosta CM, Luna C, Quiree S, Belmonte C, Gallar J. Changes in sensory activity of ocular surface sensory nerves during allergic keratoconjunctivitis. *Pain* 2013;154:2353-62.
- [346] Artesani MC, Esposito M, Sacchetti M, Sansone A, Romano A, Buzzonetti L, et al. Health-related quality of life in children at the diagnosis of Vernal Keratoconjunctivitis, vol. 32; 2021. p. 1271-7.
- [347] Zhang SY, Li J, Liu R, Lao HY, Fan Z, Jin L, et al. Association of allergic conjunctivitis with health-related quality of life in children and their parents. *JAMA Ophthalmol* 2021;139:830-7.
- [348] Bradley JC, Yang W, Bradley RH, Reid TW, Schwab IR. The science of pterygia. *Br J Ophthalmol* 2010;94:815-20.
- [349] Errais K, Bouden J, Milli-Boussen I, Anane R, Beltaif O, Meddeb Ouertani A. Effect of pterygium surgery on corneal topography. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:177-81.
- [350] Marmamula S, Khanna RC, Rao GN. Population-based assessment of prevalence and risk factors for pterygium in the South Indian state of Andhra Pradesh: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5359-66.
- [351] Asokan R, Venkatasubbu RS, Velumuri L, Lingam V, George R. Prevalence and associated factors for pterygium and pinguecula in a South Indian population. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32:39-44.
- [352] Landers J, Henderson T, Craig J. Prevalence of pterygium in indigenous Australians within central Australia: the central Australian ocular health study. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39:604-6.
- [353] Pyo EY, Mun GH, Yoon KC. The prevalence and risk factors for pterygium in South Korea: the Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES) 2009-2010. *Epidemiol Health* 2016;38:e2016015.
- [354] Sherwin JC, Hewitt AW, Kearns LS, Griffiths LR, Mackey DA, Coroneo MT. The association between pterygium and conjunctival ultraviolet autofluorescence: the Norfolk Island Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2013;91:363-70.
- [355] Moran DJ, Hollows FC. Pterygium and ultraviolet radiation: a positive correlation. *Br J Ophthalmol* 1984;68:343-6.
- [356] Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Emmett EA. Corneal changes associated with chronic UV irradiation. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1481-4.
- [357] Threlfall TJ, English DR. Sun exposure and pterygium of the eye: a dose-response curve. *Am J Ophthalmol* 1999;128:280-7.
- [358] Fernandes AG, Salomao SR, Ferraz NN, Mitsuhiro MH, Furtado JM, Munoz S, et al. Pterygium in adults from the Brazilian Amazon Region: prevalence, visual status and refractive errors. *Br J Ophthalmol* 2020;104:757-63.
- [359] Chen T, Ding L, Shan G, Ke L, Ma J, Zhong Y. Prevalence and racial differences in pterygium: a cross-sectional study in Han and Uygur adults in Xinjiang, China. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1109-17.
- [360] Tano T, Ono K, Hiratsuka Y, Otani K, Sekiguchi M, Konno S, et al. Prevalence of pterygium in a population in northern Japan: the locomotive syndrome and health outcome in aizu cohort study. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e233-6.
- [361] Cajucom-Uy H, Tong L, Wong TY, Tay WT, Saw SM. The prevalence of and risk factors for pterygium in an urban Malay population: the Singapore Malay Eye Study (SIMES). *Br J Ophthalmol* 2010;94:977-81.
- [362] Luthra R, Nemesure BB, Wu SY, Xie SH, Leske MC. Barbados eye studies G. Frequency and risk factors for pterygium in the Barbados eye study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1827-32.
- [363] Tan CS, Lim TH, Koh WP, Liew GC, Hoh ST, Tan CC, et al. Epidemiology of pterygium on a tropical island in the Riau Archipelago. *Eye* 2006;20:908-12.
- [364] McCarty CA, Pu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in victoria, Australia. *Br J Ophthalmol* 2000;84:289-92.
- [365] Viso E, Gude F, Rodriguez-Ares MT. Prevalence of pinguecula and pterygium in a general population in Spain. *Eye* 2011;25:350-7.
- [366] West S, Munoz B. Prevalence of pterygium in latinos: proyecto VER. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1287-90.
- [367] Liu L, Wu J, Geng J, Yuan Z, Huang D. Geographical prevalence and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e003787.
- [368] Rezvan F, Khabazkhoob M, Hooshmand E, Yeikta A, Saatchi M, Hashemi H. Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol* 2018;63:719-35.
- [369] Coroneo MT. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *Br J Ophthalmol* 1993;77:734-9.
- [370] Mackenzie FD, Hirst LW, Battistutta D, Green A. Risk analysis in the development of pterygia. *Ophthalmology* 1992;99:1056-61.
- [371] Fernandes AG, Berezovsky A, Watanabe SES, Mitsuhiro M, Cypel MC, Ferraz NN, et al. Prevalence of ocular findings regardless of visual acuity status in older adults from the Brazilian Amazon Region. *Sci Rep* 2021;11:23710.
- [372] Chui J, Coroneo MT, Tat LT, Crouch R, Wakefield D, Di Girolamo N. Ophthalmic pterygium: a stem cell disorder with premalignant features. *Am J Pathol* 2011; 178:817-27.
- [373] Wanzeler ACV, Barbosa IAF, Duarte B, Borges D, Barbosa EB, Kamiji D, et al. Mechanisms and biomarker candidates in pterygium development. *Arq Bras Oftalmol* 2019;82:528-36.
- [374] Bai H, Teng Y, Wong L, Jhanji V, Pang CP, Yam GH. Proliferative and migratory aptitude in pterygium. *Histochem Cell Biol* 2010;134:527-35.
- [375] Zhou WP, Zhu YF, Zhang B, Qiu WY, Yao YF. The role of ultraviolet radiation in the pathogenesis of pterygia (Review). *Mol Med Rep* 2016;14:3-15.
- [376] Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:282-8.
- [377] Chan CM, Liu YP, Tan DT. Ocular surface changes in pterygium. *Cornea* 2002;21: 38-42.
- [378] Reda AM, Shaaban YMM, Saad El-Din SA. Histopathological parameters in pterygia and significant clinical correlations. *J Ophthalmic Vis Res* 2018;13: 110-8.
- [379] Shahraiki T, Arabi A, Feizi S. Pterygium: an update on pathophysiology, clinical features, and management. *Ther Adv Ophthalmol* 2021;13. 25158414211020152.
- [380] Gallagher MJ, Giannoudis A, Herrington CS, Hiscott P. Human papillomavirus in pterygium. *Br J Ophthalmol* 2001;85:782-4.
- [381] Chalkia AK, Spandidos DA, Dotorakis ET. Viral involvement in the pathogenesis and clinical features of ophthalmic pterygium (Review). *Int J Mol Med* 2013;32: 539-43.
- [382] Anguria P, Kitinya J, Ntuli S, Carmichael T. The role of heredity in pterygium development. *Int J Ophthalmol* 2014;7:563-73.
- [383] Hill JC, Maske R. Pathogenesis of pterygium. *Eye* 1989;3(Pt 2):218-26.
- [384] Pinkerton OD, Hokama Y, Shigemura LA. Immunologic basis for the pathogenesis of pterygium. *Am J Ophthalmol* 1984;98:225-8.

- [385] Van Acker SI, Van den Bogerd B, Haagdorens M, Sizopoulos V, Ni Dhubhghaill S, Pintelon I, et al. Pterygium: the good, the bad, and the ugly. *Cells* 2021;10.
- [386] Bachelor MA, Bowden GT. UVA-mediated activation of signaling pathways involved in skin tumor promotion and progression. *Semin Cancer Biol* 2004;14:131-8.
- [387] Chao SC, Hu DN, Yang PY, Lin CY, Nien CW, Yang SF, et al. Ultraviolet-A irradiation upregulated urokinase-type plasminogen activator in pterygium fibroblasts through ERK and JNK pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:999-1007.
- [388] Gatton DD, Lichter H, Avisar I, Slodovnick D, Solomon AS. Lymphocytic reaction to ultraviolet radiation on rabbit conjunctiva. *Ann Ophthalmol* 2007;39:128-33.
- [389] Dushku N, John MK, Schultz GS, Reid TW. Pterygia pathogenesis: corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch Ophthalmol* 2001;119:695-706.
- [390] Hou A, Voorhoeve PM, Lan W, Tin M, Tong L. Comparison of gene expression profiles in primary and immortalized human pterygium fibroblast cells. *Exp Cell Res* 2013;319:2781-9.
- [391] Peng ML, Tsai YY, Tung JN, Chiang CC, Huang YC, Lee H, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism and protein expression in the pathogenesis of pterygium. *Br J Ophthalmol* 2014;98:556-61.
- [392] de Guimaraes JA, Houmpke BW, Duarte B, Boso ALM, Vitarino MGM, de Carvalho Baptista L, et al. Transcriptomics and network analysis highlight potential pathways in the pathogenesis of pterygium. *Sci Rep* 2022;12:286.
- [393] Han SB, Jeon HS, Kim M, Lee SJ, Yang HK, Hwang JM, et al. Quantification of astigmatism induced by pterygium using automated image analysis. *Cornea* 2016;35:370-6.
- [394] Minami K, Miyata K, Otani A, Tokunaga T, Tokuda S, Amano S. Detection of increase in corneal irregularity due to pterygium using Fourier series harmonic analyses with multiple diameters. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62:342-8.
- [395] Coroneo MT. Albedo concentration in the anterior eye: a phenomenon that locates some solar diseases. *Ophthalmic Surg* 1990;21:60-6.
- [396] Bahar I, Loya N, Weinberger D, Avisar B. Effect of pterygium surgery on corneal topography: a prospective study. *Cornea* 2004;23:113-7.
- [397] Wu PL, Kao CN, Hsu HL, Lai CH. Effect of pterygium surgery on refractive spherocylinder power and corneal topography. *Ophthalmic Surg Laser Imag* 2009;40:32-7.
- [398] Zoroquiain P, Jabbour S, Aldrees S, Villa N, Bravo-Filho V, Dietrich H, et al. High frequency of squamous intraepithelial neoplasia in pterygium related to low ultraviolet light exposure. *Saudi J Ophthalmol* 2016;30:113-6.
- [399] Hirst LW, Axelsen RA, Schwab I. Pterygium and associated ocular surface squamous neoplasia. *Arch Ophthalmol* 2009;127:31-2.
- [400] Esquenazi S, Fry CL, Holley E. Treatment of biopsy proved conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alfa-2b. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1221.
- [401] Oellers P, Karp CI, Sheth A, Kao AA, Abdelaziz A, Matthews JL, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent ocular surface squamous neoplasia and pterygium. *Ophthalmology* 2013;120:445-50.
- [402] Yeung SN, Kim P, Lichtinger A, Amiran MD, Cote E, Teitel S, et al. Incidence of ocular surface squamous neoplasia in pterygium specimens: an 8-year survey. *Br J Ophthalmol* 2011;95:592.
- [403] Wanzeler ACV, Barbosa IAF, Duarte B, Barbosa EB, Borges DA, Alves M. Impact of pterygium on the ocular surface and meibomian glands. *PLoS One* 2019;14:e0213956.
- [404] Zheng K, Cai J, Jhanji V, Chen H. Comparison of pterygium recurrence rates after limbal conjunctival autograft transplantation and other techniques: meta-analysis. *Cornea* 2012;31:1422-7.
- [405] Clearfield E, Hawkins BS, Kuo IC. Conjunctival autograft versus amniotic membrane transplantation for treatment of pterygium: findings from a cochrane systematic review. *Am J Ophthalmol* 2017;182:8-17.
- [406] Fonseca EC, Rocha EM, Arruda GV. Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: a network meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2018;102:748-56.
- [407] Li M, Zhu M, Yu Y, Gong L, Zhao N, Robitaille MJ. Comparison of conjunctival autograft transplantation and amniotic membrane transplantation for pterygium: a meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:375-81.
- [408] Austin P, Jakobiec FA, Iwamoto T. Elastodysplasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmology* 1983;90:96-109.
- [409] Panchapakesan J, Hourihan F, Mitchell P. Prevalence of pterygium and pinguecula: the blue mountains eye study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26(Suppl 1):S2-5.
- [410] Fotoohi A, Hashemi H, Khabazkhoob M, Mohammad K. Prevalence and risk factors of pterygium and pinguecula: the Tehran Eye Study. *Eye* 2009;23:1125-9.
- [411] Hussain A, Awan H, Khan MD. Prevalence of non-vision-impairing conditions in a village in Chakwal district, Punjab, Pakistan. *Ophthalmic Epidemiol* 2004;11:413-26.
- [412] Detorakis ET, Spandidos DA. Pathogenetic mechanisms and treatment options for ophthalmic pterygium: trends and perspectives (Review). *Int J Mol Med* 2009;23:439-47.
- [413] Dushku N, Reid TW. P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Curr Eye Res* 1997;16:1179-92.
- [414] Bell A. Pinguecula. *J Vis Commun Med*. 2006;29:82-3.
- [415] Gray RH, Johnson GJ, Freedman A. Climatic droplet keratopathy. *Surv Ophthalmol* 1992;36:241-53.
- [416] Serra HM, Holopainen JM, Beuerman R, Kaarniranta K, Suarez MF, Urrets-Zavalía JA. Climatic droplet keratopathy: an old disease in new clothes. *Acta Ophthalmol* 2015;93:496-504.
- [417] Urrets-Zavalía JA, Maccio JP, Knoll EG, Cafaro T, Urrets-Zavalía EA, Serra HM. Surface alterations, corneal hypoesthesia, and iris atrophy in patients with climatic droplet keratopathy. *Cornea* 2007;26:800-4.
- [418] Suarez MF, Correa L, Crim N, Esposito E, Monti R, Urrets-Zavalía JA, et al. Climatic droplet keratopathy in Argentina: involvement of environmental agents in its genesis which would open the prospect for new therapeutic interventions. *BioMed Res Int* 2015;527835. 2015.
- [419] Rodger PC. Clinical findings, course, and progress of Bietti's corneal degeneration in the Dahlak islands. *Br J Ophthalmol* 1973;57:657-64.
- [420] Freedman A. Labrador keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1965;74:198-202.
- [421] Forsius H, Maertens K, Fellman J. Changes of the eye caused by the climate in Rwanda, Africa. *Ophthalmic Epidemiol* 1995;2:107-13.
- [422] Urrets-Zavalía JA, Knoll EG, Maccio JP, Urrets-Zavalía EA, Saad JA, Serra HM. Climatic droplet keratopathy in the Argentine Patagonia. *Am J Ophthalmol* 2006;141:744-6.
- [423] Anderson J, Pugsang H. Droplet degeneration of the cornea in North Cameroon. Prevalence and clinical appearances. *Br J Ophthalmol* 1976;60:256-62.
- [424] Hua Z, Han X, Li G, Lv L, He X, Gu L, et al. Prevalence and associated factors for climatic droplet keratopathy in Kazakhs adults: a cross-sectional study in Tacheng, Xinjiang, China. *BMC Ophthalmol* 2021;21:316.
- [425] Johnson GJ. Aetiology of spheroidal degeneration of the cornea in Labrador. *Br J Ophthalmol* 1981;65:270-83.
- [426] Holopainen JM, Robciuc A, Cafaro TA, Suarez MF, Kontinen YT, Alkatan HM, et al. Pro-inflammatory cytokines and gelatinases in climatic droplet keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3527-35.
- [427] Xiang H, Stallones L, Chen G, Smith GA. Work-related eye injuries treated in hospital emergency departments in the US. *Am J Ind Med* 2005;48:57-62.
- [428] Sharma N, Kaur M, Agarwal T, Sangwan VS, Vajpayee RB. Treatment of acute ocular chemical burns. *Surv Ophthalmol* 2018;63:214-35.
- [429] Haring RS, Sheffield JD, Channa R, Canner JK, Schneider EB. Epidemiologic trends of chemical ocular burns in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:1119-24.
- [430] Quesada JM, Lloves JM, Delgado DV. Ocular chemical burns in the workplace: epidemiological characteristics. *Burns* 2020;46:1212-8.
- [431] Kersjes MF, Reifler DM, Maurer JR, Trestrail JH, McCoy DJ. A review of chemical eye burns referred to the Blodgett Regional Poison Center. *Vet Hum Toxicol* 1987;29:453-5.
- [432] White ML, Chodosh J, Jang J, Dohman C. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and chemical burns to the eye. *Cornea* 2015;34:1527-33.
- [433] Bizrah M, Yusuf A, Ahmad S. An update on chemical eye burns. *Eye* 2019;33:1362-77.
- [434] Ghosh S, Salvador-Culla B, Kotagiri A, Pushpeth S, Tey A, Johnson ZK, et al. Acute chemical eye injury and limbal stem cell deficiency-A prospective study in the United Kingdom. *Cornea* 2019;38:8-12.
- [435] Bhattacharya SK, Hom GG, Fernandez C, Hom LG. Ocular effects of exposure to industrial chemicals: clinical management and proteomic approaches to damage assessment. *Cutan Ocul Toxicol* 2007;26:203-25.
- [436] Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol* 1997;41:275-313.
- [437] Hudson NL, Kasner EJ, Beckman J, Mehler L, Schwartz A, Higgins S, et al. Characteristics and magnitude of acute pesticide-related illnesses and injuries associated with pyrethrin and pyrethroid exposures-11 states, 2000-2008. *Am J Ind Med* 2014;57:15-30.
- [438] Vergara AE, Puortes L. Surveillance and epidemiology of occupational pesticide poisonings on banana plantations in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* 1998;4:199-201.
- [439] Hong J, Qiu T, Wei A, Sun X, Xu J. Clinical characteristics and visual outcome of severe ocular chemical injuries in Shanghai. *Ophthalmology* 2010;117:2268-72.
- [440] Macdonald EC, Cauchi PA, Azara-Blanco A, Foot B. Surveillance of severe chemical corneal injuries in the UK. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1177-80.
- [441] Saini JS, Sharma A. Ocular chemical burns-clinical and demographic profile. *Burns* 1993;19:67-9.
- [442] Morgan SJ. Chemical burns of the eye: causes and management. *Br J Ophthalmol* 1987;71:854-7.
- [443] Negrel AD, Thylefors B. The global impact of eye injuries. *Ophthalmic Epidemiol* 1998;5:143-69.
- [444] Bertolini JC. Hydrofluoric acid: a review of toxicity. *J Emerg Med* 1992;10:163-8.
- [445] Beare JD. Eye injuries from assault with chemicals. *Br J Ophthalmol* 1990;74:514-8.
- [446] Hossain RR, Papanichael E, Coombes A. East London deliberate corrosive fluid injuries. *Eye* 2020;34:733-9.
- [447] Charukamnoetkanok P, Wagoner MD. Facial and ocular injuries associated with methamphetamine production accidents. *Am J Ophthalmol* 2004;138:875-6.
- [448] Kearney T, Hiatt P, Birdsall E, Smollin C. Pepper spray injury severity: ten-year case experience of a poison control system. *Prehosp Emerg Care* 2014;18:381-6.
- [449] Kamboj A, Spiller HA, Casavant MJ, Kistangari S, Chouthirath T, Smith GA. Household cleaning product-related ocular exposures reported to the United States poison control centres. *Eye* 2020;34:1631-9.
- [450] D'Cruz R, Pung TC, Harvey JG, Holland AJ. Chemical burns in children: aetiology and prevention. *Burns* 2015;41:764-9.
- [451] Vajpayee RB, Shekhar H, Sharma N, Jhanji V. Demographic and clinical profile of ocular chemical injuries in the pediatric age group. *Ophthalmology* 2014;121:377-80.

- [452] Breazzano MP, Day Jr HR, Tanaka S, Tran U. Prospective analysis of pediatric ocular chemical burns: laundry detergent pods. *J AAPOS* 2018;22:426-8.
- [453] Gray ME, West CE. Corneal injuries from liquid detergent pods. *J AAPOS* 2014;18:494-5.
- [454] Davis MG, Casavant MJ, Spiller HA, Chounthirath T, Smith GA. Pediatric exposures to laundry and dishwasher detergents in the United States: 2013-2014. *Pediatrics* 2016;137.
- [455] Day R, Bradberry SM, Jackson G, Lupton DJ, Sandilands EA, Hilt S, et al. A review of 4652 exposures to liquid laundry detergent capsules reported to the United Kingdom National Poisons Information Service 2008-2018. *Clin Toxicol* 2019;57:1146-53.
- [456] Valdez AI, Casavant MJ, Spiller HA, Chounthirath T, Xiang H, Smith GA. Pediatric exposure to laundry detergent pods. *Pediatrics* 2014;134:1127-35.
- [457] Williams H, Moyns E, Bateman DN, Thomas SH, Thompson JP, Vale JA. Hazard of household cleaning products: a study undertaken by the UK National Poisons Information Service. *Clin Toxicol* 2012;50:770-5.
- [458] McKenzie LB, Ahir N, Stolz U, Nelson NG. Household cleaning product-related injuries treated in US emergency departments in 1990-2006. *Pediatrics* 2010;126:509-16.
- [459] Franklin RL, Rodgers GB. Unintentional child poisonings treated in United States hospital emergency departments: national estimates of incident cases, population-based poisoning rates, and product involvement. *Pediatrics* 2008;122:1244-51.
- [460] Watt BE, Proudfoot AT, Vale JA. Hydrogen peroxide poisoning. *Toxicol Rev* 2004;23:51-7.
- [461] Tabatabaei SA, Modanloo S, Ghiyavand AM, Pouryani A, Soleimani M, Tabatabaei SM, et al. Epidemiological aspects of ocular superglue injuries. *Int J Ophthalmol* 2016;9:278-81.
- [462] Agarwal T, Vajpayee RB, Sharma N, Tandon R. Severe ocular injury resulting from chuna packets. *Ophthalmology* 2006;113:961. e1.
- [463] Spector J, Fernandez WG. Chemical, thermal, and biological ocular exposures. *Emerg Med Clin* 2008;26:125-36 [vii].
- [464] Bouchard GS, Morno K, Perkins J, McDonnell JF, Dicken R. Ocular complications of thermal injury: a 3-year retrospective. *J Trauma* 2001;50:79-82.
- [465] Malhotra R, Sheikh I, Dheansa B. The management of eyelid burns. *Surv Ophthalmol* 2009;54:356-71.
- [466] Schubert W, Ahrenholz DH, Solem LD. Burns from hot oil and grease: a public health hazard. *J Burn Care Rehabil* 1990;11:558-62.
- [467] Erpenbeck SP, Roy E, Ziemicki JA, Egro FM. A systematic review on airbag-induced burns. *J Burn Care Res* 2021;42:481-7.
- [468] Corazza M, Trincone S, Virgili A. Effects of airbag deployment: lesions, epidemiology, and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:295-300.
- [469] Hallock GG. Mechanisms of burn injury secondary to airbag deployment. *Ann Plast Surg* 1997;39:111-3.
- [470] Shiuuey EJ, Kolomeyer AM, Kolomeyer NN. Assessment of firework-related ocular injury in the US. *JAMA Ophthalmol* 2020;138:618-23.
- [471] Wisse RP, Bijlsma WR, Stijma JS. Ocular firework trauma: a systematic review on incidence, severity, outcome and prevention. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1586-91.
- [472] Cheung AY, Genereux BM, Dautremont B, Govil A, Holland EJ. Surgical management of severe ocular surface injury due to Roman candle explosion accidents. *Ocul Surf* 2018;16:294-300.
- [473] Koopmans E, Cornish K, Pyfe TM, Bailey K, Pelletier CA. Health risks and mitigation strategies from occupational exposure to wildland fire: a scoping review. *J Occup Med Toxicol* 2022;17:2.
- [474] Backer HD, Wright C, Dong J, Baba N, McPadden H, Rosen B. Medical care at California wildfire incident base camps. *Disaster Med Public Health Prep* 2021:1-8.
- [475] Gallanter T, Bozeman WP. Firefighter illnesses and injuries at a major fire disaster. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:22-6.
- [476] Nowrouzi-Kia B, Nadesar N, Sun Y, Gohar B, Casole J, Nowrouzi-Kia B. Types of ocular injury and their antecedent factors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ind Med* 2020;63:589-99.
- [477] Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004;49:3-24.
- [478] Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995;39:429-50.
- [479] Shields CL, Chien JL, Suraklatthanakul T, Sioufi K, Lally SE, Shields JA. Conjunctival tumors: review of clinical features, risks, biomarkers, and outcomes—the 2017 J. Donald M. Gass lecture. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6:109-20.
- [480] Zaki AA, Farid SF. Management of intraepithelial and invasive neoplasia of the cornea and conjunctiva: a long-term follow up. *Cornea* 2009;28:986-8.
- [481] Karp CL, Scott IU, Chang TS, Pflugfelder SC. Conjunctival intraepithelial neoplasia. A possible marker for human immunodeficiency virus infection? *Arch Ophthalmol* 1996;114:257-61.
- [482] Yang J, Foster GS. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Int Ophthalmol Clin* 1997;37:73-85.
- [483] Yousef YA, Finger PT. Squamous carcinoma and dysplasia of the conjunctiva and cornea: an analysis of 101 cases. *Ophthalmology* 2012;119:233-40.
- [484] Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol* 1999;83:98-103.
- [485] Berenbom A, Milman T, Finger PT. FIT biopsy for conjunctival squamous cell carcinoma with extensive intraocular invasion. *Gratues Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:467-9.
- [486] Walsh-Conway N, Conway RM. Plaque brachytherapy for the management of ocular surface malignancies with corneal invasion. *Clin Exp Ophthalmol* 2009;37:577-83.
- [487] Finger PT, Tran HV, Turbin RE, Perry HD, Abramson DH, Chin K, et al. High-frequency ultrasonographic evaluation of conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Arch Ophthalmol* 2003;121:168-72.
- [488] Kline CA, Dhillon B. The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2006;90:109-13.
- [489] Verma V, Shen D, Sieving PG, Chan CC. The role of infectious agents in the etiology of ocular adnexal neoplasia. *Surv Ophthalmol* 2008;53:312-31.
- [490] Lee GA, Hirst LW. Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane. A 10-year survey. *Arch Ophthalmol* 1992;110:525-7.
- [491] Sun EC, Fears TR, Goedert JJ. Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:73-7.
- [492] Newton R, Reeves GK, Beral V, Ferlay J, Parkin DMJTL. Effect of ambient solar ultraviolet radiation on incidence of squamous-cell carcinoma of the eye, vol. 347; 1996. p. 1450-1.
- [493] Newton R, Ferlay J, Reeves G, Beral V, Parkin DM. Effect of ambient solar ultraviolet radiation on incidence of squamous-cell carcinoma of the eye. *Lancet* 1996;347:1450-1.
- [494] Scholz SL, Thomasen H, Reis H, Moller I, Darawsa R, Muller B, et al. Frequent TERT promoter mutations in ocular surface squamous neoplasia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5854-61.
- [495] Walters AR, Keck KM, Simmons O, Williams SG, Cross S, Patel RM. Malignant melanoma presenting as an amelanotic caruncular lesion in a child. *J AAPOS* 2017;21:501-3.
- [496] Taban M, Traboulsi EI. Malignant melanoma of the conjunctiva in children: a review of the international literature 1965-2006. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007;44:277-82. quiz 98-9.
- [497] Shildkrot Y, Wilson MW. Conjunctival melanoma: pitfalls and dilemmas in management. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:380-6.
- [498] Lim LA, Madigan MC, Conway RM. Conjunctival melanoma: a review of conceptual and treatment advances. *Clin Ophthalmol* 2013;6:521-31.
- [499] Triay R, Bergman L, Nilsson B, All-Ericsson C, Seregard S. Time trends in the incidence of conjunctival melanoma in Sweden. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1524-8.
- [500] Tuomaala S, Eskelin S, Tarikkainen A, Kivela T. Population-based assessment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in whites. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3399-408.
- [501] Tuomaala S, Kivela T. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol* 2003;136:1189-90. author reply 90.
- [502] Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Atken JF, Giles GG, et al. Artificial ultraviolet radiation and ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer* 2004;112:896-900.
- [503] Holly EA, Aston DA, Char DH, Kristiansen JJ, Ahn DK. Uveal melanoma in relation to ultraviolet light exposure and host factors. *Cancer Res* 1990;50:5773-7.
- [504] Tucker MA, Shields JA, Hartge P, Augsburger J, Hoover RN, Fraumeni Jr JF. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med* 1985;313:789-92.
- [505] Karlica-Utrobicic D, Statistic DJ, Uric M. Changes in the eyelids and conjunctiva caused by ultraviolet radiation. *Coll Antropol* 2014;38:1111-3.
- [506] Hampel U, Elflein HM, Kakkassery V, Heindl LM, Schuster AK. [Alterations of the anterior segment of the eye caused by exposure to UV radiation]. *Ophthalmologe* 2022;119:234-9.
- [507] Pane AR, Hirst LW. Ultraviolet light exposure as a risk factor for ocular melanoma in Queensland, Australia. *Ophthalmic Epidemiol* 2000;7:159-67.
- [508] Vora GK, Demirei H, Marr B, Mruthyunjaya P. Advances in the management of conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol* 2017;62:26-42.
- [509] Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
- [510] Nhibi. National heart, lung, and blood Institute. Study Quality Assessment Tools.
- [511] Balsheem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6.
- [512] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
- [513] Gerrity M, Fiordalisi C, Pillay J, Wilt TJ, O'Connor E, Kahwati L, et al. AHRQ methods for effective health care. Roadmap for narratively describing effects of interventions in systematic reviews. 2020.
- [514] Murad MH, Fiordalisi C, Pillay J, Wilt TJ, O'Connor E, Kahwati L, et al. Making narrative statements to describe treatment effects. *J Gen Intern Med* 2021;36:196-9.
- [515] Moen BE, Norback D, Wieslander G, Bakke JV, Mageroy N, Granlo JT, et al. Can air pollution affect tear film stability? A cross-sectional study in the aftermath of an explosion accident. *BMC Publ Health* 2011;11:235.
- [516] Sahai A, Malik P. Dry eye: prevalence and attributable risk factors in a hospital-based population. *Indian J Ophthalmol* 2005;53:87-91.
- [517] Yu D, Deng Q, Wang J, Chang X, Wang S, Yang R, et al. Air pollutants are associated with dry eye disease in urban ophthalmic outpatients: a prevalence study in China. *J Transl Med* 2019;17:46.
- [518] Modi YS, Qurban Q, Zlotcavitch L, Echeverri RJ, Feuer W, Florez H, et al. Ocular surface symptoms in veterans returning from operation Iraqi freedom and operation enduring freedom. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:650-3.

- [519] Wiwatanadate P. Acute air pollution-related symptoms among residents in Chiang Mai, Thailand. *J Environ Health* 2014;76:76–84.
- [520] Aschengrau A, Winter MR, Vieira VM, Webster TF, Janulewicz PA, Gallagher LG, et al. Long-term health effects of early life exposure to tetrachloroethylene (PCE)-contaminated drinking water: a retrospective cohort study. *Environ Health* 2015; 14:36.
- [521] Saldanha IJ, Scherer RW, Rodriguez-Barraquer I, Jampel HD, Dickersin K. Dependability of results in conference abstracts of randomized controlled trials in ophthalmology and author financial conflicts of interest as a factor associated with full publication. *Trials* 2016;17:213.
- [522] Scherer RW, Saldanha IJ. How should systematic reviewers handle conference abstracts? A view from the trenches. *Syst Rev* 2019;8:264.
- [523] D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R, Ledford DK, Cecchi L, Al-Ahmad M, et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J* 2015;8:25.
- [524] Misrai V, Faron M, Guillotreau J, Bruguiere E, Bordier B, Shariat SF, et al. Assessment of the learning curves for photoselective vaporization of the prostate using GreenLight 180-Watt-XPS laser therapy: defining the intra-operative parameters within a prospective cohort. *World J Urol* 2014;32:539–44.