

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACIA

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y CIENCIAS DEL MEDICAMENTO

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LA MICRO-BLEFAROEXFOLIACIÓN DEL BORDE LIBRE DEL
PÁRPADO, LUZ PULSADA INTENSA Y EXPRESIÓN GLANDULAR COMO
TRATAMIENTO COMBINADO EN LA ENFERMEDAD DEL OJO SECO**

**COMBINED TREATMENT OF MICROBLEPHAROEXFOLIATION, INTENSE
PULSED LIGHT AND MEIBOMIAN GLAND EXPRESSION FOR DRY EYE DISEASE**

AUTOR

Antonio Ballesteros Sánchez

TUTOR ACADÉMICO

José María Sánchez González

DIRECTORES

José María Sánchez González

Beatriz Gargallo Martínez

Sevilla, en Marzo de 2024

ÍNDICE

Agradecimientos	v
Dedicatoria	vii
Citas célebres	ix
Resumen	xi
Abstract	xiv
Lista de abreviaturas	xvii
Lista de figuras	xxii
I. Introducción	1
I.1. La Unidad Funcional Lagrimal	2
I.1.1. Definición	2
I.1.2. La Superficie Ocular.....	3
I.1.3. Los párpados	5
I.1.3. Nervios motores y sensoriales.....	6
I.2. El Síndrome de ojo Seco	7
I.2.1. Definición	7
I.2.2. Epidemiología	8
I.2.3. Clasificación y Fisiopatología	9
I.2.4. Diagnóstico	15
I.2.5. Tratamiento del Síndrome de ojo seco asociado a la disfunción de glándulas de Meibomio	18
II. Justificación de la tesis	21

III. Hipótesis y objetivos	23
IV. Compendio de publicaciones	25
IV.1. Eyelid Exfoliation Treatment Efficacy and Safety in Dry Eye Disease, Blepharitis, and Contact Lens Discomfort Patients: A Systematic Review	26
IV.2. Intense Pulse Light Combined with Low-Level Light Therapy in Dry Eye Disease: A Systematic Review	27
IV.3. Efficacy of Meibomian Gland Expression in the Management of Dry Eye Disease: A Systematic Review with Meta-Analysis	28
IV.4. Intraobserver Repeatability Assessment of the S390L Firefly WDR Slitlamp in Patients with Dry Eye Disease: Objective, Automated and Noninvasive Measures	29
IV.5. Diamond Bur Microblepharoexfoliation Combined with Intense Pulse Light and Meibomian Gland Expression for Evaporative Dry Eye: A Short-term Controlled Clinical Trial.....	30
V. Resultados y discusión	31
VI. Limitaciones y Líneas futuras	35
VI.1. Limitaciones.....	36
VI.1.1. Revisiones sistemáticas.....	36
VI.1.2. Estudios originales	36
VI.2 Líneas futuras	37
VII. Conclusiones	38
VIII. Referencias	40
IX. Anexos	59

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer y recordar a todas aquellas personas que me han ayudado en la elaboración de la tesis doctoral y que han hecho posible este momento.

Comienzo con un especial agradecimiento a mis padres, por su incondicional apoyo en todo momento y por darme la oportunidad de haber llegado aquí. Agradezco igualmente a mis amigos por su paciencia infinita y apoyo en los momentos más complicados.

Aprovecho para dar las gracias a todos los profesores que conforman el Área de Óptica de la Universidad de Sevilla. Sin vuestra motivación y excelentes métodos de enseñanza, no habría sido posible llegar hasta aquí. En especial, me gustaría darle las gracias a José María y Beatriz, mis directores de tesis, por su disponibilidad y dedicación plena. ¡Gracias por creer en mí!

Por último, agradecer a todo el equipo Novovision, que me brindó la oportunidad de iniciarme en el ámbito clínico de la profesión, además de poder desarrollar la tesis en su centro. Sin el apoyo de todos y cada uno de vosotros nada de esto hubiese sido posible, por lo que os estoy enormemente agradecido.

¡Muchas gracias a todos!

Sevilla, en Marzo de 2024

Antonio Ballesteros Sánchez

DEDICATORIA

A Noemí.

A mis padres.

CITAS CÉLEBRES

“El cuerpo humano es el carruaje; el yo, el hombre que lo conduce; el pensamiento son las riendas y los sentimientos los caballos.”

Platón.

“El éxito es simplemente la aplicación diaria de la disciplina.”

Jim Rohn.

“Si cada día coges un puñado de arena, formarás una montaña.”

Buda.

“Nada tiene tanto poder para ampliar la mente como la capacidad de investigar de forma sistemática y real todo lo que es susceptible de observación en la vida.”

Marco Aurelio.

RESUMEN

Antecedentes

El Síndrome de ojo seco (DED) asociado a la disfunción de glándulas de Meibomio (MGD) es la forma más común de ojo seco. Actualmente, el tratamiento convencional, que se basa en terapia domiciliaria, solo suele conseguir un alivio temporal de los síntomas y signos. Además, la tasa de cumplimiento de este tratamiento es baja. Por ello, el objetivo principal de esta tesis doctoral es determinar la seguridad y eficacia de un nuevo tratamiento combinado de micro-blefaroexfoliación (MBE), luz pulsada intensa (IPL) y expresión de glándulas de Meibomio (MGX).

Metodología

Se ha realizado una tesis doctoral de carácter industrial y por compendio de publicaciones. Para responder al objetivo principal de la tesis, se llevó a cabo un ensayo clínico controlado. Previamente, se revisaron sistemáticamente la seguridad y eficacia de la MBE, terapias con luz y MGX de forma individual. Posteriormente, se realizó un estudio longitudinal para determinar la repetibilidad intra-observador de la lámpara de hendidura S390L Firefly WDR, utilizada en la medición de variables analizadas en el ensayo clínico controlado.

Resultados

El tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX obtuvo resultados significativamente superiores con respecto a la terapia domiciliaria en aquellas variables relacionadas con los síntomas de ojo seco, así como con la estabilidad de la película lagrimal, la morfología de las glándulas de Meibomio y su secreción. Además, la mejoría en la puntuación de secreción de las glándulas de Meibomio (MGYSS) fue significativamente superior en los grados 2 y 3 de MGD. En términos de seguridad, se reportó un $18,3 \pm 10,1\%$ de efectos adversos (AEs).

En cuanto a las revisiones sistemáticas, la MBE consiguió una mayor reducción de los síntomas y signos que la terapia domiciliaria, así como una mayor liberación de meibum. Las

terapias con luz mostraron resultados similares, destacando la mejoría de la calidad del meibum. Sin embargo, La MGX combinada con terapia domiciliaria solo mostró resultados significativos en la reducción de los síntomas. En cuanto a la seguridad, la MBE presentó un 2,4% de eventos AEs, mientras que las terapias con luz no generaron AEs. Sin embargo, los AEs de la MGX no pudieron ser analizados debido a la falta de datos en los estudios revisados.

Con respecto a lámpara de hendidura S390L Firefly WDR, las variables relacionadas con la estabilidad de la película lagrimal obtuvieron los coeficientes de variación (CoV) más altos, mientras que las demás variables no obtuvieron CoV por encima de 0,18. Además, los Sw y gráficos de Bland-Altman fueron consistentes.

Conclusiones

En el tratamiento del DED asociado a la MGD, la combinación de MBE-IPL-MGX parece ser segura y efectiva, logrando una reducción significativa de los síntomas y signos, mientras que mejora la calidad y cantidad del meibum liberado. Estos hallazgos también sugieren la consideración de este tratamiento combinado en las etapas más avanzadas de la enfermedad.

Las revisiones sistemáticas parecen respaldar la seguridad y eficacia de la MBE y las terapias con luz en la reducción de los síntomas y signos. Además, la MBE parece mejorar el meibum de forma cuantitativa, mientras que las terapias con luz de forma cualitativa. Sin embargo, la MGX solo parece ser efectiva en la reducción de los síntomas y su seguridad sigue sin esclarecerse.

La lámpara de hendidura S390L Firefly WDR mostró una alta repetibilidad intra-observador para todas las variables analizadas, excepto para la estabilidad de la película lagrimal, que fue moderada. A pesar de ello, los valores de CoV, Sw y los gráficos de Bland-Altman fueron congruentes desde un punto de vista estadístico y clínico.

ABSTRACT

Background

Dry eye disease (DED) associated with Meibomian gland dysfunction (MGD) is the most common form of dry eye. Currently, conventional treatment, which is based on home therapy, usually only achieves temporary relief of symptoms and signs. Moreover, the compliance of this treatment is low. Therefore, the main objective of this doctoral thesis is to determine the safety and efficacy of a new combined treatment of micro-blepharoexfoliation (MBE), intense pulsed light (IPL) and Meibomian gland expression (MGX).

Methods

An industrial doctoral thesis was performed by compendium of publications. To meet the main objective of the thesis, a controlled clinical trial was performed. Previously, the safety and efficacy of MBE, light therapies and MGX were systematically reviewed. Subsequently, a longitudinal study was performed to determine the intraobserver repeatability of the S390L Firefly WDR slit lamp used in the measurement of the variables analyzed in the controlled clinical trial.

Results

The combined treatment of MBE-IPL-MGX obtained significantly superior results compared to home-based therapy in those variables related to dry eye symptoms, as well as tear film stability, Meibomian gland morphology and secretion. In addition, the improvement in Meibomian gland secretion score (MGYSS) was significantly higher in MGD grades 2 and 3. In terms of safety, $18.3 \pm 10.1\%$ adverse effects (AEs) were reported.

Regarding systematic reviews, MBE achieved a greater reduction in symptoms and signs than home-based therapy, as well as greater meibum delivery. Light therapies showed similar results, highlighting the improvement of meibum quality. However, MGX combined with home-based therapy only showed significant results in symptoms reduction.

Concerning safety, MBE presented 2.4% of AEs events, while light therapies did not generate AEs. However, the AEs of MGX could not be analyzed due to the lack of data in the reviewed studies.

Referring to the S390L Firefly WDR slit lamp, the variables related to tear film stability obtained the highest coefficients of variation (CoV), while the other variables did not obtain CoVs higher than 0.18. In addition, the Sw and Bland-Altman plots were coherent.

Conclusions

In the treatment of DED associated with MGD, the combination of MBE-IPL-MGX appears to be safe and effective, achieving a significant reduction of symptoms and signs, while improving the quality and quantity of meibum. These findings also suggest consideration of this combination therapy in the more advanced stages of DED.

Systematic reviews appear to support the safety and efficacy of MBE and light therapies in reducing symptoms and signs. Furthermore, MBE appears to improve meibum qualitatively, while light therapies quantitatively. However, MGX only appears to be effective in reducing symptoms and its safety remains unclear.

The S390L Firefly WDR slit lamp showed high intraobserver repeatability for all variables analyzed, except for tear film stability, which was moderate. Despite this, the CoV, Sw values and Bland-Altman plots were statistically and clinically coherent.

LISTA DE ABREVIATURAS

A-NIBUT	Average non-invasive break-up time. Tiempo promedio de rotura lagrimal no invasivo.
ADDE	Aqueous-deficient dry eye. Ojo seco acuo-deficiente.
AEs	Adverse events. Efectos adversos.
CFS	Corneal fluorescein staining. Tinción de la superficie ocular.
CoV	Coefficient of variation. Coeficiente de variación.
CLDEQ-8	Contact lens dry eye questionnaire-8. Cuestionario de ojo seco asociado al uso de lentes de contacto.
CI	Confidence interval. Intervalo de confianza.
DED	Dry eye disease. Síndrome de ojo seco.
DEQ-5	Dry eye questionnaire-5. Cuestionario de ojo seco-5.
DEWS	Dry eye workshop. Taller de ojo seco.
EDE	Evaporative dry eye. Ojo seco evaporativo.
F-NIBUT	First non-invasive break-up time. Primer tiempo de rotura lagrimal no invasivo.
FBUT	Fluorescein break-up time. Tiempo de rotura lagrimal con fluoresceína.
IPL	Intense pulse light. Luz pulsada intensa.

IL-1α	Interleukin-1 α . Interleucina-1 α .
IL-1β	Interleukin-1 β . Interleucina-1 β .
LFU	Lacrimal functional unit. Unidad funcional lagrimal.
LLG	Lipid layer grade. Grado de capa lipídica.
LLT	Lipid layer thickness. Grosor de la capa lipídica.
LAMG	Loss area meibomian glands. Área de pérdida de las glándulas de Meibomio.
L-LAMG	Lower loss area meibomian glands. Área de pérdida de las glándulas de Meibomio inferiores.
L-MGD grade	Lower meibomian gland dysfunction grade Grado de disfunción de glándulas de Meibomio inferiores.
MBE	Microblepharoexfoliation. Micro-blefaroexfoliación.
MDE	Mixed dry eye. Ojo seco mixto.
MGD	Meibomian gland dysfunction. Disfunción de glándulas de Meibomio.
MGD grade	Meibomian gland dysfunction grade. Grado de disfunción de glándulas de Meibomio.
MGS	Meibomian gland secretion. Nivel de secreción de las glándulas de Meibomio.
MGX	Meibomian gland expression. Expresión de glándulas de Meibomio.
MGYSS	Meibomian gland yielding secretion score. Puntuación de secreción de las glándulas de Meibomio.

MGYLS	Meibomian gland yielding liquid secretion. Nivel secreción líquida de las glándulas de Meibomio
MGYCS	Meibomian gland yielding clear secretion. Nivel de secreción clara de las glándulas de Meibomio.
MMP-9	Matrix metalloproteinase-9. Metaloproteínasa de matriz-9.
MUC5AC	Mucin glycoprotein-5AC. Glicoproteína secretora de mucina-5AC.
NEI	National eye institute. Instituto nacional del ojo.
NCIH	Nasal ciliary hyperemia. Hiperemia ciliar nasal.
NCOH	Nasal conjunctival hyperemia. Hiperemia conjuntival nasal.
NHLBI	National heart lung and blood institute Instituto nacional del corazón, los pulmones y la sangre.
NIBUT	Non-invasive break-up time. Tiempo de rotura lagrimal no invasivo.
OSDI	Ocular surface disease index. Cuestionario de enfermedad de la superficie ocular.
OSM	Osmolarity. Osmolaridad de la película lagrimal.
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis Elementos de notificación preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis.
RCTs	Randomized controlled trials. Ensayos clínicos aleatorizados y controlados.
SANDE	Questionnaire of symptom assessment in dry eye. Cuestionario de evaluación de los síntomas de ojo seco.
SMD	Standardized mean difference. Diferencia media estandarizada.

SS	Sjögren syndrome. Síndrome de Sjögren.
ST	Schirmert test. Test de Schirmer.
S_w	Intra-subject standard deviation. Desviación estándar intra-sujeto.
TCIH	Temporal ciliary hyperemia. Hiperemia ciliar temporal.
TCOH	Temporal conjunctival hyperemia. Hiperemia conjuntival temporal.
TFOS	Tear film and ocular Surface society. Sociedad de la película lagrimal y la superficie ocular.
TMA	Tear meniscus volume. Área del menisco lagrimal.
TMH	Tear meniscus heigh. Altura del menisco lagrimal.
TNF-α	Tumor necrosis factor- α Factor de necrosis tumoral- α
U-LAMG	Upper loss area meibomian glands. Área de pérdida de las glándulas de Meibomio superiores.
U-MGD grade	Upper meibomian gland dysfunction grade. Grado de disfunción de glándulas de Meibomio superiores.

LISTA DE FIGURAS

Fig. I.01

Esquema de la unidad funcional lagrimal.....2

Fig. I.02

Anatomía de la córnea.....3

Fig. I.03

Anatomía de la conjuntiva.....4

Fig. I.04

Distribución de la densidad de células de Goblet en la superficie ocular.....4

Fig. I.05

Imagen lateral de la Glándula lagrimal principal.....5

Fig. I.06

Morfología de las glándulas de Meibomio.....5

Fig. I.07

Representación de las comunicaciones entre el nervio facial y el nervio trigémino.....6

Fig. I.08

Mapa de prevalencia del Síndrome de ojo seco.....8

Fig. I.09

Clasificación etiológica del Síndrome de ojo seco.....9

Fig. I.10

Esquema del círculo vicioso del Síndrome de ojo seco.....11

Fig. I.11	
Mapa de prevalencia de la disfunción de glándulas de Meibomio.....	12
Fig. I.12	
Clasificación etiológica de la disfunción de glándulas de Meibomio.....	14
Fig. I.13	
Diagnóstico del Síndrome de ojo seco.....	16
Fig. I.14	
Test de Schirmer.....	17
Fig. I.15	
Meibografía del párpado inferior.....	17
Fig. I.16	
Tratamiento de micro-blefaroexfoliación.....	19
Fig. I.17	
Tratamiento con luz pulsada intensa.....	20
Fig. I.18	
Expresión de las glándulas de Meibomio.....	20

I. INTRODUCCIÓN

I.1. La Unidad Funcional Lagrimal

I.1.1. Definición

La unidad funcional lagrimal (LFU, por sus siglas en inglés) fue descrita por primera vez por Stern et al.¹ para explicar la relación entre la superficie ocular y las glándulas lagrimales durante el proceso de secreción lagrimal. Actualmente, La LFU es definida como una estructura compleja que comprende a la superficie ocular, los párpados y las glándulas lagrimales, así como a los nervios sensoriales y motores que conectan estos componentes (Fig. I.01).^{2,3}

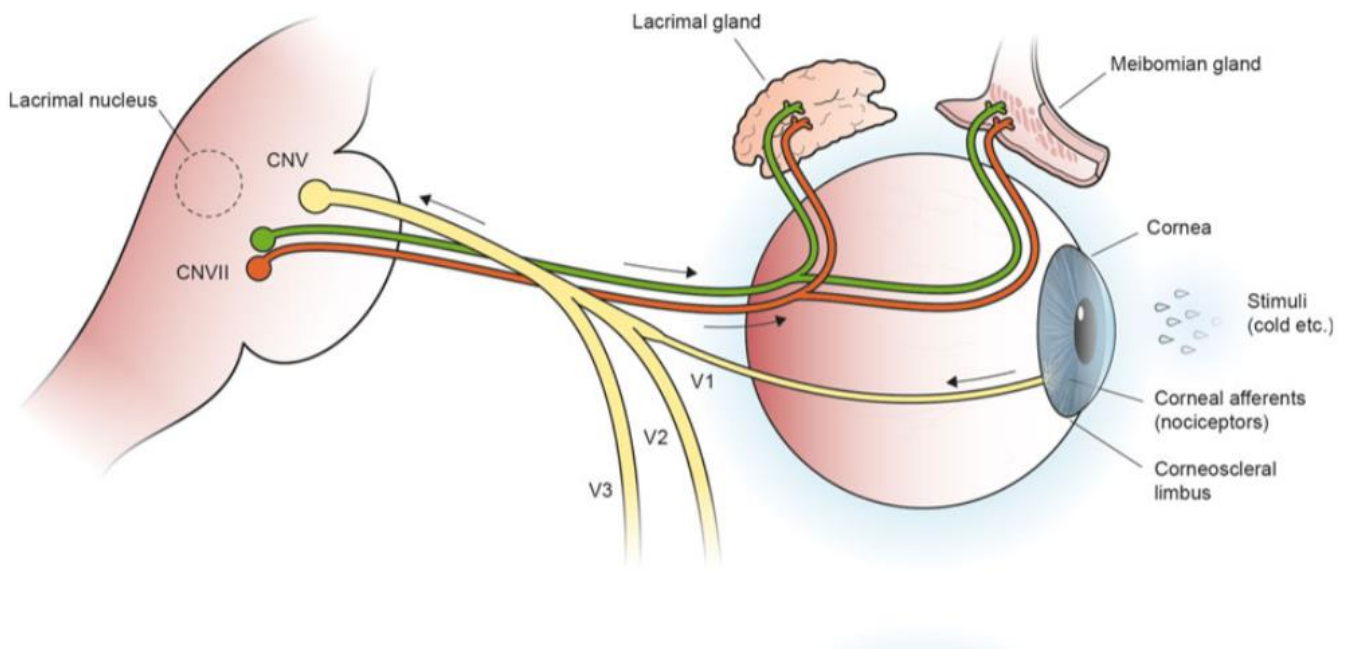


Fig. I.01. Esquema de la unidad funcional lagrimal (LFU, por sus siglas en inglés). La imagen muestra que la LFU está compuesta por los tejidos de la superficie ocular (córnea y conjuntiva), los párpados, las glándulas lagrimales (glándula lagrimal, glándulas accesorias, glándulas de Meibomio y células de Goblet) y sus conexiones neurales (nervios sensoriales y motores).^{2,3} La estimulación de los nociceptores presentes en la superficie ocular desencadena impulsos sensitivos a través de la rama oftálmica (V1) del nervio trigémino (V par craneal) (líneas amarillas), que se integran en el tronco encefálico, generando a su vez impulsos motores a través del nervio facial (VII par craneal) (Líneas verdes y rojas) que estimulan a las glándulas lagrimales y al músculo orbicular, permitiendo la acción del parpadeo.⁴ Durante el parpadeo, los componentes liberados por las glándulas lagrimales, que forman la película lagrimal, se distribuyen por la superficie ocular, aportándole lubricación y protección. Imagen de Labetoulle et al.⁴

Esta estructura, influenciada por cambios ambientales, factores endocrinológicos y señales corticales,³ presenta las siguientes funciones:^{1,2,5}

1. Mantener la integridad de la película lagrimal, desempeñando funciones lubricantes, antimicrobianas y nutricionales.
2. Asegurar la salud de la superficie ocular, manteniendo la transparencia de la córnea, lo que permite proporcionar una imagen nítida en retina.

I.1.2. La Superficie Ocular

I.1.2.1. Córnea

La córnea es una estructura avascular y transparente, situada en la parte más anterior del globo ocular y consta de 5 capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio (**Fig. I.02**).^{6,7} Su principal función es proporcionar, junto con la película lagrimal, una superficie refractiva anterior que aporta las 2/3 partes del poder dióptrico total del globo ocular.⁷

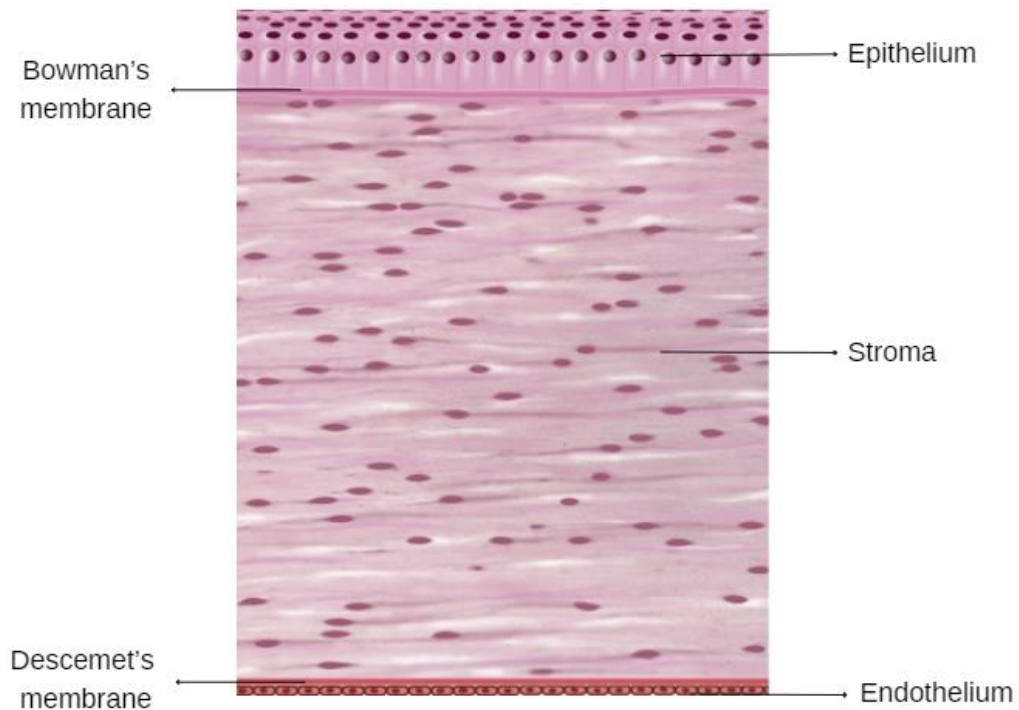


Fig. I.02. Anatomía de la córnea. Imagen de Downie et al.⁸

I.1.2.2. Conjuntiva

La conjuntiva es una capa transparente de mucosa que recubre la parte anterior del globo ocular,⁹ dividiéndose en 3 porciones: La conjuntiva bulbar, que recubre la porción externa del globo ocular, la conjuntiva tarsal, que recubre la cara interna de los párpados, y el fórnix conjuntival, que es la zona de transición entre ambas (**Fig. I.03**).^{8,9}



Fig. I.03. Anatomía de la conjuntiva. Imagen de Downie et al.⁸

Histológicamente, la conjuntiva se compone de múltiples capas de células epiteliales. En las capas más superficiales, estas células se intercalan con las células de Goblet, cuya densidad varía en función de su localización (**Fig. I.04**).^{8,10} Las células de Goblet son las encargadas de sintetizar y secretar el componente mucínico de la película lagrimal, lo que proporciona una adecuada humectación de la superficie ocular, siendo ésta la principal función de la conjuntiva.^{10,11}

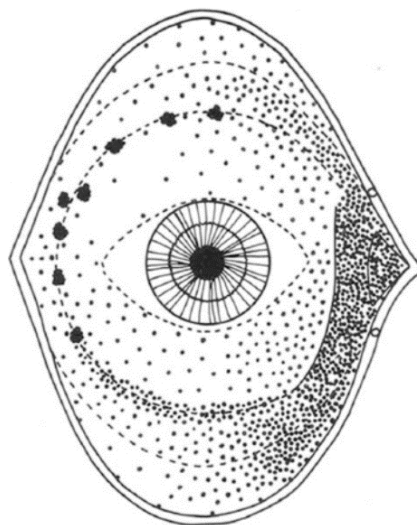


Fig. I.04. Distribución de la densidad de células de Goblet en la superficie ocular. Imagen de Downie et al.⁸

I.1.3. Los párpados

Los párpados son pliegues cutáneos retráctiles que cubren y protegen al globo ocular frente a agentes externos.⁸ Además, en los párpados existen diversas glándulas que intervienen en la producción de la película lagrimal:

- **Glándula lagrimal:** Se localiza en la parte superior-externa del párpado superior, encargándose de producir el componente acuoso de la película lagrimal (**Fig. I.05**).¹²

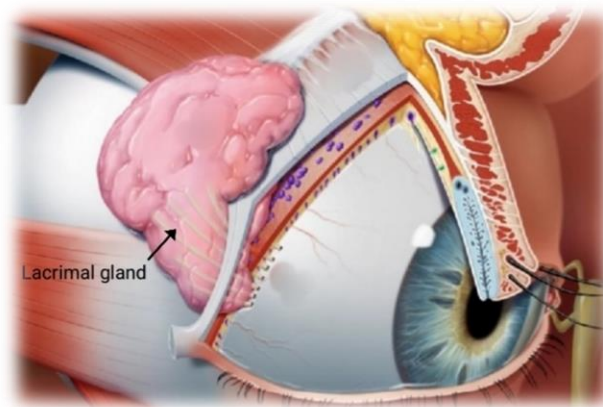


Fig. I.05. Imagen lateral de la Glándula lagrimal. Imagen de Conrady et al.¹²

- **Glándulas de Krause y Wolfring:** Son glándulas accesorias localizadas en la cara más interna de los párpados, y su función es ayudar a la glándula lagrimal en la producción del componente acuoso de la película lagrimal.¹³
- **Glándulas de Meibomio:** Se ubican en el interior de los párpados y son las encargadas de producir el meibum, un compuesto aceitoso que forma la capa lipídica de la película lagrimal (**Fig. I.06**).^{8,14}

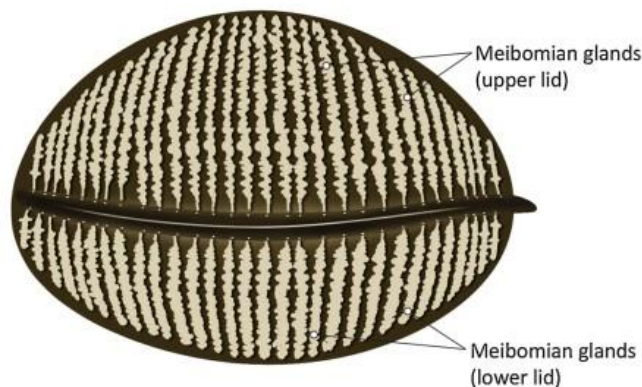


Fig. I.06. Morfología de las glándulas de Meibomio. Imagen de Downie et al.⁸

I.1.3. Nervios motores y sensoriales

Los nervios que estimulan a los componentes de la LFU son el nervio trigémino (V par craneal) y el nervio facial (VII par craneal),⁴ que presentan conexiones entre ellos (**Fig. I.07**) y tienen su origen en la protuberancia del tronco encefálico.¹⁵

- **V par craneal:** El nervio trigémino tiene 3 ramas principales que son la rama oftálmica (V1), la rama maxilar (V2) y la rama mandibular (V3).¹⁶ Sólo la rama V1 es la encargada de inervar al globo ocular, proporcionando estímulos sensoriales al párpado superior, córnea, conjuntiva y glándulas lagrimales.⁴
- **VII par craneal:** El nervio facial proporciona inervación a los músculos de la cara, permitiendo la expresión facial.¹⁶ Sin embargo, a nivel ocular, este nervio es el responsable de la inervación motora de las glándulas lagrimales y del músculo orbicular, lo que permite la producción de la película lagrimal y la acción del parpadeo, respectivamente.⁴

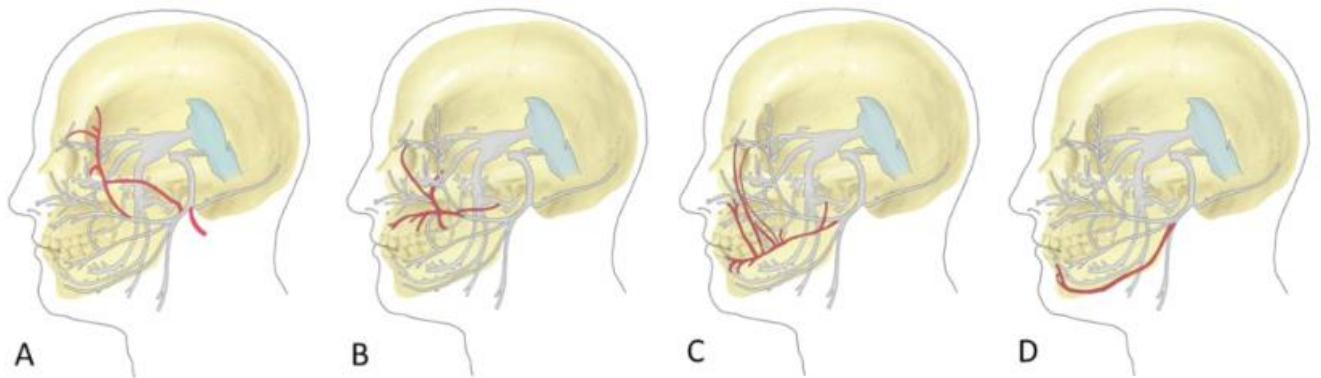


Fig. I.07. Representación de las comunicaciones entre las 4 ramas principales del nervio facial (VII par craneal), conocidas como temporal (A), cigomática (B), bucal (C) y mandibular marginal (D), con las ramas del nervio trigémino (V par craneal). Las conexiones entre ambos nervios están coloreadas en rojo. Imagen de Cobo et al.¹⁵

Una enfermedad o lesión en cualquiera de los componentes de la LFU pueden desestabilizar la película lagrimal, y, en consecuencia, provocar inflamación de la superficie ocular, derivando en los síntomas y signos del Síndrome del ojo seco (DED, por sus siglas en inglés), como se verá a continuación.

I.2. El Síndrome de ojo Seco

I.2.1. Definición

En las 3 últimas décadas, la concienciación sobre el DED ha aumentado significativamente en todo el mundo.¹⁷ Esto se debe al esfuerzo de diferentes organizaciones, que han expuesto las bases de esta enfermedad en un intento continuo de mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.¹⁷⁻¹⁹

La primera definición del DED fue publicada en 1995 por el Instituto Nacional del Ojo (NEI, por sus siglas en inglés).¹⁸ Esta organización definió el DED como un trastorno en el que la calidad y cantidad de la película lagrimal desempeñaban un papel importante en su aparición.¹⁸ Esta definición fue modificada en el año 2007 por la sociedad de la película lagrimal y la superficie ocular tras el primer taller internacional sobre el ojo seco (TFOS DEWS I, por sus siglas en inglés).¹⁹ En ella, se consideró el DED como una enfermedad de origen multifactorial en el que la hiperosmolaridad de la película lagrimal y la inflamación de la superficie ocular eran marcadores de la enfermedad.¹⁹ Sin embargo, tras una encuesta realizada en el año 2015, el 77% de los miembros de la TFOS DEWS II votó a favor de realizar modificaciones en la definición, quedando así:¹⁷

“El DED es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal que se acompaña de síntomas oculares, en la que la inestabilidad y la hiperosmolaridad de la película lagrimal, así como la inflamación, el daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos.”

En la actualidad, esta definición sigue vigente y es aceptada internacionalmente. Sin embargo, no incluye los términos “crónica” y “progresiva”, que son utilizados con frecuencia en el ámbito clínico. Por lo tanto, se necesitan nuevos estudios observacionales que informen sobre el curso natural del DED para justificar futuras modificaciones de la terminología incluida en esta definición.¹⁷

I.2.2. Epidemiología

Aunque la prevalencia del DED varía en función de la población estudiada (**Fig. I.08**),²⁰ el subcomité de epidemiología del TFOS DEWS II determinó, después de un metaanálisis de 24 estudios, que la prevalencia mundial del DED oscila entre el 5 y 50%.²⁰ Este estudio, también concluyó que la prevalencia del DED aumenta con la edad, siendo más frecuente en mujeres que en hombres.²⁰ Además, nuevos estudios epidemiológicos han sugerido que esta enfermedad aparece cada vez con más frecuencia en personas jóvenes, debido a factores de riesgo modificables como el aumento del tiempo en pantallas de visualización de datos y el uso de lentes de contacto.²¹⁻²³ Otros factores de riesgo modificables, como los ambientales,^{24,25} la deficiencia de androgénica,^{26,27} el tratamiento hormonal sustitutivo,²⁴ el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas^{28,29} y el uso de medicamentos, entre los que se incluyen los anestésicos tópicos, antiglaucomatosos, antihistamínicos, antidepresivos, ansiolíticos y retinoides,³⁰ han mostrado tener una evidencia consistente en la aparición del DED.

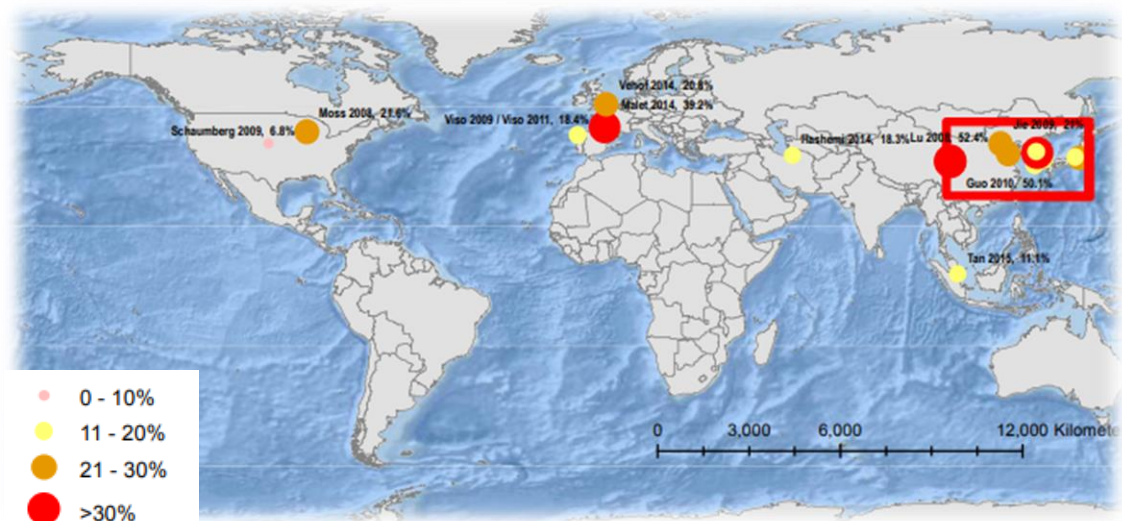


Fig. I.08. Mapa de prevalencia del Síndrome de ojo seco (DED, por sus siglas en inglés). Este mapa muestra que la prevalencia del DED es superior en Asia (20 - 54%), en comparación con Europa (18,4 – 39,2%) y América (14,5%). Imagen de Stapleton et al.²⁰

I.2.3. Clasificación y Fisiopatología

El Subcomité de Fisiopatología del TFOS DEWS II llegó a la conclusión de que el principal mecanismo fisiopatológico del DED es la hiperosmolaridad de la película lagrimal inducida por su evaporación,³ lo que permite definir los 2 tipos principales de ojo seco (**Fig. I.09**):¹⁷

1. **Ojo seco acuo-deficiente** (ADDE, por sus siglas en inglés): En este tipo de ojo seco, la hiperosmolaridad es el resultado de una secreción lagrimal reducida en presencia de una tasa normal de evaporación de la película lagrimal,^{3,17} siendo su causa más frecuente el Síndrome de Sjögren (SS, por sus siglas en inglés).³¹
2. **Ojo seco evaporativo** (EDE, por sus siglas en inglés): En este tipo de ojo seco, la hiperosmolaridad es el resultado de una evaporación excesiva de la película lagrimal en presencia de una secreción lagrimal normal,^{3,17} siendo su causa más frecuente la disfunción de glándulas de Meibomio (MGD, por sus siglas en inglés).¹⁴

El Subcomité también recomendó que se utilizaran los términos ADDE y EDE para describir la base inicial del DED.³ Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa puede adquirir nuevas características evaporativas, derivando en un ojo seco mixto (MDE, por sus siglas en inglés), como ocurre en pacientes con SS, donde puede llegar a coexistir la MGD.³

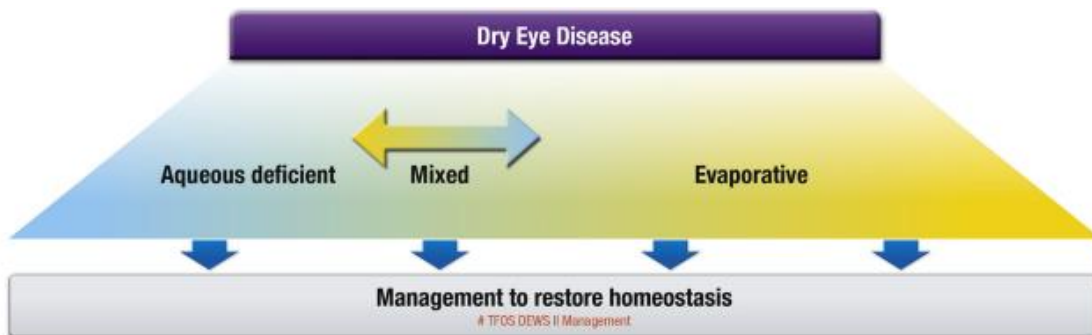


Fig. I.09. Clasificación etiológica del Síndrome de ojo seco (DED, por sus siglas en inglés), destacando los 2 tipos principales de ojo seco: acuo-deficiente (ADDE, por sus siglas en inglés) y evaporativo (EDE, por sus siglas en inglés). A medida que el DED progresa, es cada vez más probable que se hagan evidentes las características de ambos tipos de ojo seco, derivando en un ojo seco mixto (MDE, por sus siglas en inglés).³ Imagen de Craig et al.¹⁷

Por tanto, en cierto sentido, se puede concluir que todas las formas del DED tienen un componente evaporativo, ya que, sin evaporación no puede producirse la hiperosmolaridad de la película lagrimal.^{3,32} Además, existen factores ambientales que contribuyen a la evaporación de la película lagrimal y, por tanto, a la hiperosmolaridad de la película lagrimal, entre los que se encuentran la temperatura elevada, la baja humedad y el viento.²⁵

En cuanto al mecanismo fisiopatológico del DED, esta hiperosmolaridad de la película lagrimal, inducida por su evaporación, es la desencadenante de una cascada de eventos de señalización dentro de las células epiteliales de la superficie ocular,^{3,32} que conducen a la liberación de mediadores inflamatorios y proteasas.^{33,34} Estos mediadores, junto con la propia hiperosmolaridad, provocan la pérdida de células epiteliales y de Goblet,^{35,36} así como daños en el glicocáliz.^{3,32} La pérdida de células de Goblet es una característica de todas las formas del DED, reflejado en la reducción de los niveles de la mucina secretora MUC5AC.^{37,38} Además, la expresión alterada de mucinas en el glicocáliz es considerada la base de la queratitis punteada superficial que, al comprometer la humectación de la superficie ocular, provoca la inestabilidad y ruptura temprana de la película lagrimal.^{3,32} Esta ruptura exacerba la hiperosmolaridad de la película lagrimal y completa el círculo vicioso de acontecimientos que conducen de nuevo al daño de la superficie ocular, autoperpetuando la enfermedad (**Fig. I.10**).^{3,39} Todo este daño estimula las terminaciones nerviosas de la córnea, provocando los síntomas de ojo seco, entre los que se encuentran la sensación de cuerpo extraño, irritación ocular, visión borrosa, lagrimeo reflejo y el aumento de la frecuencia del parpadeo.⁴⁰

La inestabilidad de la película lagrimal también puede iniciarse sin la presencia previa de hiperosmolaridad,⁴¹ debido a los factores de riesgo de la enfermedad que se han comentado anteriormente.²⁰ En este caso, se teoriza que la ruptura temprana de la película lagrimal es la base principal de la hiperosmolaridad de la película lagrimal, que se experimenta inicialmente de forma local en el lugar de la ruptura, para extenderse posteriormente a toda la superficie ocular e iniciar el círculo vicioso de acontecimientos que caracterizan a esta enfermedad.^{3,41,42}

I.2.3.1. Disfunción de Glándulas de Meibomio

El EDE asociado a la MGD es la forma más común del DED.^{3,17} La definición de la MGD se realizó en el año 2011 por la TFOS tras el taller internacional sobre MGD, que ha sido ampliamente aceptada a nivel mundial y sigue vigente en la actualidad:⁴³

“La MGD es una anomalía crónica y difusa de las glándulas de Meibomio, comúnmente caracterizada por la obstrucción del conducto terminal y/o cambios cualitativos y cuantitativos en la secreción glandular. Esto puede tener como resultado una alteración de la película lagrimal, síntomas de irritación ocular, inflamación clínicamente aparente y enfermedades de la superficie ocular.”

La prevalencia de la MGD varía en función de la población estudiada (**Fig. I.11**).²⁰ Sin embargo, la TFOS determinó, después de un metaanálisis de 5 estudios, que su prevalencia mundial oscila entre el 30,5 y 68,3%.²⁰ Este estudio también concluyó que la MGD aumenta con la edad, siendo más frecuente en mujeres postmenopáusicas.²⁰ Otros factores de riesgo para la MGD son la deficiencia androgénica,^{26,27} el hiperestrogenismo,⁴⁴ las afectaciones cutáneas, como la rosácea, atopia y psoriasis,⁴⁵ y el uso medicamentos, entre los que se incluyen los antihistamínicos, antidepresivos y retinoides.³⁰

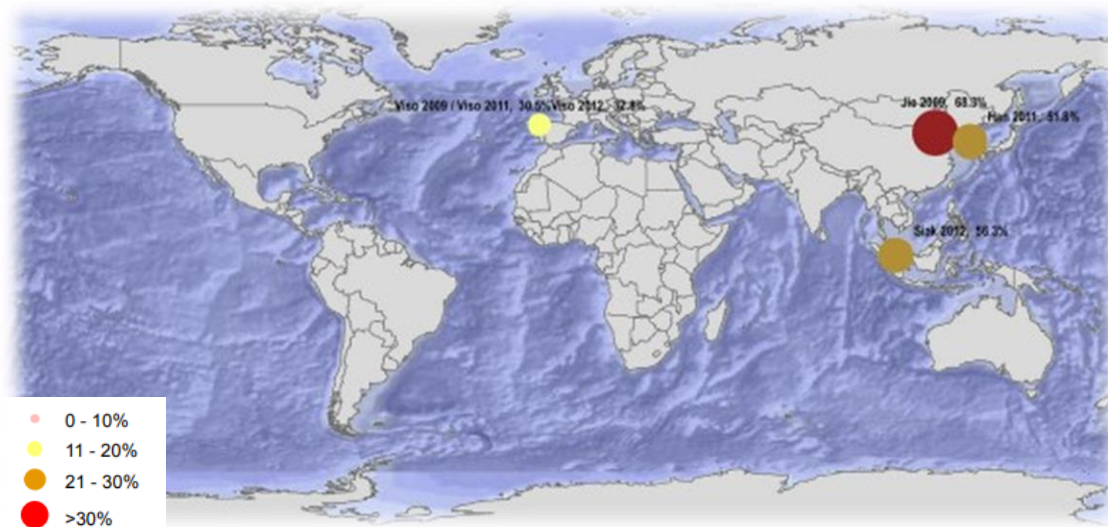


Fig. I.11. Mapa de prevalencia de la disfunción de glándulas de Meibomio (MGD, por sus siglas en inglés) Este mapa muestra que la prevalencia de la MGD es superior en Asia (30,5% - 68,3%). Imagen de Stapleton et al.²⁰

La MGD se clasifica en 2 grupos según estado de la secreción del meibum (**Fig. I.12**):⁴³

1. **Estado de alta secreción:** Este tipo de MGD, también llamado seborrea meibomiana,⁴⁶ se caracteriza por la liberación de un gran volumen de meibum en el borde libre del párpado, que se hace visible al aplicar presión sobre el tarso palpebral.^{3,43}
2. **Estado de baja secreción:** Este tipo de MGD se caracteriza por la liberación de un bajo volumen de meibum en el borde libre del párpado.^{3,43} Se clasifica a su vez en hiposecretora y obstructiva, y este último, se divide en las formas cicatricial y no cicatricial.^{43,47}

2.1. **MGD hiposecretora:** En este subtipo de MGD existe una disminución de la secreción de meibum debido a anomalías en las glándulas de Meibomio, pero no hay una obstrucción clínicamente aparente.⁴³

2.2. **MGD obstructiva:** Este subtipo de MGD es el más común y se caracteriza por una obstrucción del conducto terminal de las glándulas de Meibomio.⁴⁸ En la forma cicatricial, los orificios de estas glándulas son arrastrados posteriormente hacia la conjuntiva tarsal, haciendo que se estrechen, lo que impide la liberación del meibum.^{3,14} Sin embargo, en la categoría no cicatricial, los orificios mantienen su posición anatómica, pero se produce una hiperqueratinización del conducto, que conduce a su obstrucción y, por tanto, a la atrofia glandular.^{3,14} Además, esta obstrucción puede exacerbarse por cambios en la composición del meibum, que aumentan su viscosidad.⁴⁹

En la actualidad, parece no existir evidencia científica que respalde una relación causal entre un elevado volumen de liberación del meibum y el desarrollo del DED.³ No obstante, es importante destacar que tanto el bajo volumen de liberación del meibum, como los cambios en su composición han sido asociados con un aumento en la evaporación de la película lagrimal y su inestabilidad.^{3,14} Este proceso conduce a la hiperosmolaridad de la película lagrimal, que inicia todo el mecanismo fisiopatológico que subyace al DED y deriva en un círculo vicioso que autoperpetúa la enfermedad,^{3,41,42} como se ha explicado anteriormente.

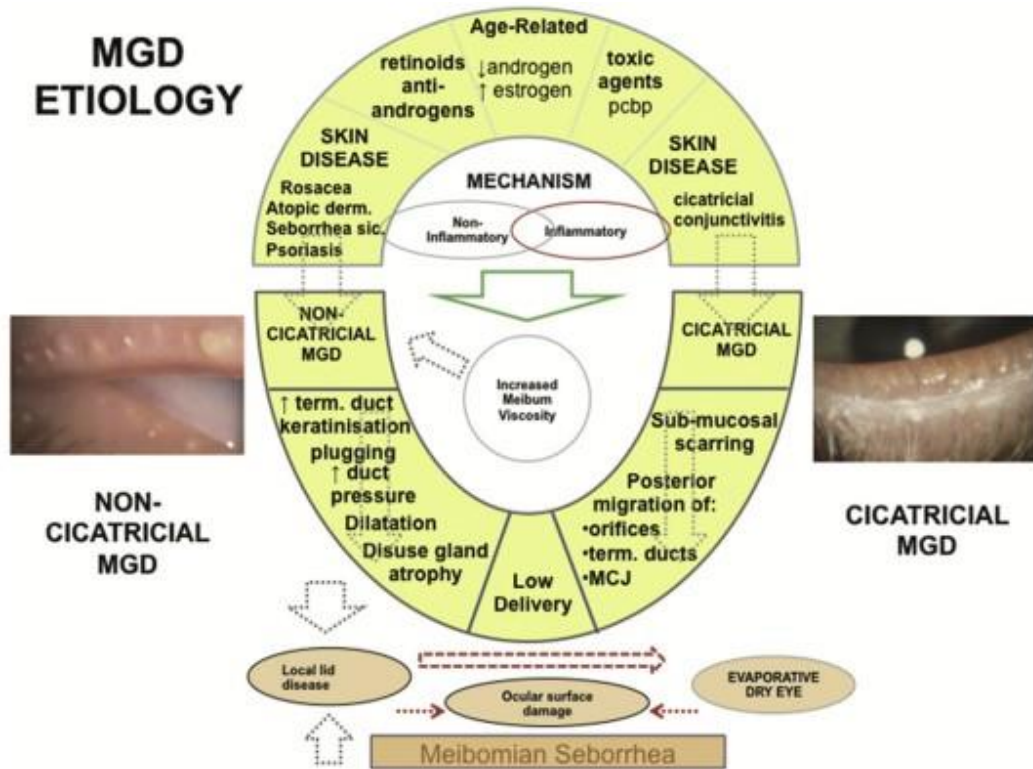


Fig. I.12. Clasificación etiológica de la disfunción de glándulas de Meibomio (MGD, por sus siglas en inglés). En la parte superior de la figura, se ilustran las formas más comunes de la MGD de bajo estado de secreción: la MGD obstructiva no cicatricial y cicatricial.^{43,47} La MGD no cicatricial se caracteriza por la hiperqueratinización del conducto de las glándulas de Meibomio, que deriva en su obstrucción y, en última instancia, en la atrofia glandular.^{3,14} Esta obstrucción también puede verse favorecida por cambios en la calidad del meibum, haciéndose más viscoso.⁴⁹ Esta forma de MGD se asocia con afectaciones dermatológicas como la rosácea, atopia y psoriasis.⁴⁵ En cuanto a la MGD cicatricial, se caracteriza por el desplazamiento posterior de los orificios de las glándulas de Meibomio hacia la conjuntiva tarsal, haciendo que se estrechen, lo que impide la salida efectiva del meibum.^{3,14} Esta forma de MGD se asocia con enfermedades que afectan a la conjuntiva, como el tracoma, eritema multiforme y pénfigo. En general, otros factores que también influyen en la aparición de la MGD son la edad, la deficiencia androgénica,^{26,27} el hiperestrogenismo⁴⁴ y el uso de medicamentos, como antihistamínicos, antidepresivos y retinoides.³⁰ De forma crónica, ambas formas de MGD derivan en un aumento de la evaporación de la película lagrimal y su inestabilidad. Este proceso conduce a la hiperosmolaridad de la película lagrimal, que inicia todo el mecanismo fisiopatológico del DED, derivando en un círculo vicioso que autoperpetúa la enfermedad,^{3,41,42} como se ha explicado en apartados anteriores. En la parte inferior de la figura, se muestra la MGD de alto estado de secreción, también conocida como seborrea meibomiana.⁴⁶ Esta forma de MGD se caracteriza por un por el elevado volumen de liberación del meibum en el borde libre del párpado, y se asocia con la dermatitis seborreica.^{3,43} Sin embargo, actualmente no hay evidencias sobre la relación directa entre esta forma de MGD y el DED.³ Imagen de Bron et al.³

I.2.4. Diagnóstico

El subcomité de metodología diagnóstica del TFOS DEWS II desarrolló una guía basada en la evidencia científica para diagnosticar y clasificar el DED en un entorno clínico (**Fig. I.13**), que es utilizado internacionalmente en la actualidad.⁵⁰

Antes del diagnóstico, es importante conocer todos los factores de riesgo que presenta el paciente, así como excluir todas aquellas condiciones oculares que puedan simular al DED a través de una batería de preguntas de cribado.³ Posteriormente, se deben evaluar los síntomas de DED mediante el cuestionario de enfermedad de la superficie ocular (OSDI, por sus siglas en inglés) o el cuestionario de ojo seco-5 (DEQ-5, por sus siglas en inglés). Una puntuación del cuestionario DEQ-5 ≥ 6 puntos,⁵¹ o del cuestionario OSDI ≥ 13 puntos⁵² debe desencadenar un examen más detallado en busca de signos clínicos del DED. La presencia de uno de los siguientes signos, en uno o ambos ojos, se considera representativa de una homeostasis alterada, lo que confirma el diagnóstico del DED:⁵⁰

- Tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (NIBUT, por sus siglas en inglés) < 10 s. En su defecto, el subcomité recomienda el uso del tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína (FBUT, por sus siglas en inglés), considerando el mismo valor anterior.
- Osmolaridad de la película lagrimal (OSM, por sus siglas en inglés) ≥ 308 mOsm/L, o una diferencia de OSM entre ambos ojos > 8 mOsm/L.
- Tinción de la superficie ocular (CFS, por sus siglas en inglés) con verde lisamina o fluoresceína, obteniendo > 5 puntos de tinción corneal, o > 9 puntos de tinción conjuntival.

El subcomité también recomendó que cuando se realicen estas pruebas en su conjunto, se debe seguir el siguiente orden para preservar la estabilidad de la película lagrimal, evitando así resultados no fiables: NIBUT, OSM, FBUT y CFS.⁵⁰ Una vez confirmado el diagnóstico del DED, se deben realizar pruebas, como la medición del volumen lagrimal y la meibografía, que permitan clasificar el DED en ADDE o EDE.⁵⁰

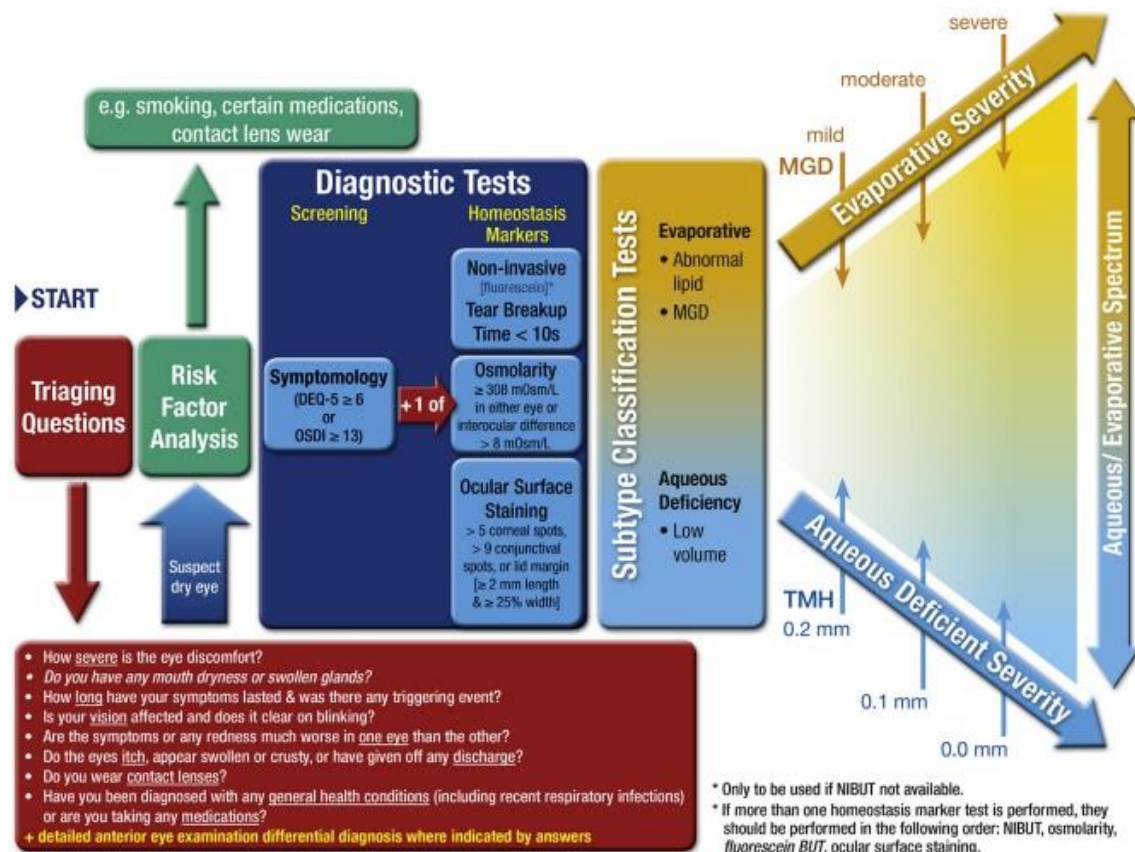


Fig. I.13. Diagnóstico del Síndrome de ojo seco (DED, por sus siglas en inglés). El cuestionario OSDI y DEQ-5 junto con pruebas, como el tiempo de ruptura lagrimal invasivo (NIBUT, por sus siglas en inglés), la osmolaridad de la película lagrimal (OSM, por sus siglas en inglés) y la tinción de la superficie ocular (CFS, por sus siglas en inglés) proporcionan el diagnóstico del DED. Posteriormente, hay que realizar pruebas como la medición del volumen lagrimal y la meibografía para clasificar el DED en ojo seco acuo-deficiente (ADDE, por sus siglas en inglés) o evaporativo (EDE, por sus siglas en inglés). Antes de realizar todas estas pruebas diagnósticas, es importante excluir otras afectaciones oculares que pueden simular el DED con la ayuda de preguntas de cribado, así como conocer los factores de riesgo que pueden informar sobre futuras opciones de tratamiento.³ Imagen de Wolffsohn et al.⁵⁰

I.2.4.1. Volumen Lagrimal

El test de Schirmer (ST, por sus siglas en inglés) es comúnmente usado para medir el volumen lagrimal (**Fig. I.14**),⁵⁰ siendo muy útil en el diagnóstico del ADDE severo.⁵³ Sin embargo, su invasividad lo ha llevado a ser reemplazado por otras pruebas, como la altura del menisco lagrimal (TMH, por sus siglas en inglés), que es una medida objetiva y no invasiva.⁵⁴ Además, esta prueba puede ser obtenida de manera automática en la actualidad.⁵⁵



Fig. I.14. Test de Schirmer (ST, por sus siglas en inglés). Esta prueba consiste en colocar una tira de papel de 5 x 35 mm sobre el tercio temporal del borde libre del párpado inferior. La puntuación de la prueba se determina midiendo la longitud de humectación de la tira tras un periodo de 5 minutos. Imagen de Nava-Castañeda et al.⁵⁶

I.2.4.2. Meibografía

La meibografía es una prueba que utiliza luz infrarroja para observar la estructura morfológica de las glándulas de Meibomio (**Fig. I.15**).⁵⁷⁻⁵⁹ Existen diversas escalas de puntuación para su evaluación, que han demostrado tener una elevada reproducibilidad.^{60,61} Sin embargo, actualmente existen dispositivos de nueva generación que permiten un análisis automático de las glándulas de Meibomio, lo que representa un cambio significativo en la práctica clínica, ya que elimina la subjetividad del observador y proporciona una evaluación más eficiente.^{55,62-64}



Fig. I.15. Meibografía en un paciente con disfunción de glándulas de Meibomio (MGD, por sus siglas en inglés). Las regiones de mayor reflectancia corresponden a las glándulas de Meibomio, mientras que las regiones oscuras representan atrofia glandular. Imagen de Wolffsohn et al.⁵⁰

I.2.5. Tratamiento del Síndrome de ojo seco asociado a la disfunción de Glándulas de Meibomio

El subcomité de manejo y terapia del TFOS DEWS II establece que el tratamiento convencional para el DED asociado a la MGD deber estar basado en la terapia domiciliaria, que consiste en higiene palpebral, el uso de lágrimas artificiales y compresas calientes.⁶⁵

I.2.5.1. Higiene Palpebral

La higiene palpebral consiste en limpiar los párpados con la finalidad de reducir la carga bacteriana presente en el borde libre del párpado que es la causante de la lipólisis del meibum, contribuyendo a la aparición de la MGD.⁶⁵ De forma tradicional, la higiene palpebral con champú para bebés ha sido la terapia más aceptada.⁶⁶ Recientemente, Craig et al.⁶⁷ han demostrado que este tipo de higiene palpebral mejora el estado de la capa lipídica de la película lagrimal y reduce significativamente los niveles de MMP-9. Sin embargo, en la actualidad existen una amplia variedad de productos para la higiene palpebral, como el terpinen-4-ol, que ha demostrado ser más eficaz y está disponible en diversas formas de aplicación, entre las que se encuentran las espumas, soluciones y toallitas.^{66,68,69}

I.2.5.2. Lágrimas artificiales

Debido a que la MGD deriva en una mayor evaporación de la película lagrimal, es interesante utilizar lágrimas artificiales de base lipídica que mejoren el ratio de evaporación. Diferentes estudios han informado de mejoras significativas en los síntomas y signos del DED tras el uso de este tipo de lágrimas artificiales.⁷⁰⁻⁷² Además, una reciente revisión sistemática postula que las lágrimas artificiales compuestas de perfluorohexyloctano pueden penetrar en las glándulas de Meibomio e interactuar con el meibum, mejorando su función secretora.⁷³

I.2.5.3. Compresas Calientes

El calor local en los párpados, alrededor de los 40 °C, mediante compresas ha demostrado mejorar la calidad y fluidez del meibum.⁶⁵ En la actualidad, se comercializan una amplia variedad de compresas capaces de mantener la temperatura durante más tiempo.⁷³

El subcomité de manejo y terapia del TFOS DEWS II recomienda que estas terapias se utilicen de forma conjunta.⁶⁵ Sin embargo, el cumplimiento suele ser bajo.^{65,74,75} Por ello, es necesario la aplicación de nuevos tratamientos dirigidos a mecanismos específicos implicados en la patogénesis del DED asociado a la MGD,^{3,65} entre los que se encuentran la micro-blefaroexfoliación (MBE, por sus siglas en inglés), la luz pulsada intensa (IPL, por sus siglas en inglés) y la expresión de las glándulas de Meibomio (MGX, por sus siglas en inglés).

I.2.5.4. Micro-blefaroexfoliación

La MBE es un tratamiento en el que se exfolia el borde libre de los párpados con el propósito de eliminar los depósitos celulares acumulados en las pestañas y reducir la queratinización epitelial del borde libre del párpado, facilitando la salida del meibum (**Fig. I.16**).⁶⁵ Diferentes estudios han demostrado que la MBE no solo es un tratamiento seguro y eficaz para el DED asociado a la MGD,^{68,76-81} sino también para la blefaritis anterior y el discomfort asociado al uso de lentes de contacto en comparación con la higiene palpebral.⁸²



Fig. I.16. Tratamiento de micro-blefaroexfoliación (MBE, por sus siglas en inglés). Imagen de Elise Kramer.⁸³

I.2.5.5. Terapia con Luz

La IPL es el tipo de fototerapia basada en lámparas de flash que emiten luz policromática no coherente en un rango de longitud de onda entre 500 y 1200 nm.^{84,85} Inicialmente, esta terapia se aplicaba en el ámbito dermatológico.⁸⁵ Sin embargo, en 2002, Toyos et al.⁸⁶ informaron que los pacientes que recibieron IPL para tratar la rosácea experimentaron una mejora significativa en los síntomas del DED. Este descubrimiento llevó al desarrollo de nuevos dispositivos diseñados específicamente para tratar el DED (**Fig. I.17**).

En la actualidad, diferentes estudios han demostrado que la IPL es un tipo de fototerapia seguro y eficaz, siendo la más utilizada para el DED asociado a la MGD.⁸⁶⁻⁹¹ El principal mecanismo de acción de esta terapia es antiinflamatorio.⁸⁴ La energía generada por la IPL es absorbida por la hemoglobina, lo que provoca la trombosis de vasos sanguíneos anómalos.⁹²⁻⁹⁴ Este proceso resulta en la disminución de la concentración de mediadores inflamatorios en las glándulas de Meibomio, y como resultado, se previene la disfunción de estas glándulas y se mejora su secreción glandular.⁹⁵



Fig. I.17. Tratamiento con luz pulsada intensa (IPL, por sus siglas en inglés). Imagen de Vergés et al.⁹¹

I.2.5.6. Expresión de las Glándulas de Meibomio

La expresión de las glándulas de Meibomio (MGX, por sus siglas en inglés) consiste en aplicar presión sobre los párpados para liberar el meibum de las glándulas de Meibomio, evitando obstrucciones que podrían derivar en la atrofia glandular (**Fig. I.18**).⁶⁵ Existen diferentes técnicas para realizar la MGX. Sin embargo, Aketa et al.⁹⁶ informó de que la MGX con pinzas de Collins obtiene mejores resultados que la MGX manual. En la actualidad, diferentes estudios han demostrado que la MGX que mejora los síntomas y signos del DED asociado a la MGD,^{96,97} pero faltan estudios que analicen su seguridad.



Fig. I.18. Expresión de las glándulas de Meibomio (MGX, por sus siglas en inglés). Imagen de Aketa et al.⁹⁶

II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

A lo largo de esta introducción, queda establecido que el DED es una enfermedad que afecta a una porción cada vez mayor de la población, generando una serie de síntomas que imponen una carga significativa en la vida diaria de los pacientes, llegando a afectar a sus relaciones sociales y laborales.⁹⁸⁻¹⁰⁰ En este contexto, la necesidad de un diagnóstico precoz y tratamiento eficaz del DED adquiere aún mayor relevancia al considerar su impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.^{98,101,102}

El subcomité de manejo y terapia del TFOS DEWS II establece que la primera línea de tratamiento del DED deber estar basada en la higiene palpebral, el uso de lágrimas artificiales y compresas calientes. Sin embargo, es importante destacar que estos tratamientos solo proporcionan un alivio temporal de los síntomas del DED y,⁶⁵ en la mayoría de los casos, el cumplimiento del tratamiento es limitado.^{65,74,75} Por ello, surge la necesidad de nuevos tratamientos que actúen sobre los mecanismos específicos implicados en la patogénesis del DED, como la MBE, IPL y MGX.

En la actualidad, varios ensayos clínicos han evaluado la seguridad y eficacia del tratamiento combinado de IPL-MGX.¹⁰³⁻¹¹⁵ Además, Leng et al.¹¹⁶ concluyeron, después un metaanálisis de 9 estudios, que la combinación de IPL-MGX era más efectiva que realizar cada tratamiento de forma independiente. Sin embargo, debido a que la MBE es un tratamiento de reciente aparición, no existe literatura científica disponible que investigue los efectos de la combinación de los 3 tratamientos en el DED. Por ello, en esta tesis se plantea la siguiente hipótesis y objetivos.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III.1. Hipótesis

El tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX podría mejorar los síntomas y signos de los pacientes con el DED asociada a la MGD. La MBE elimina la queratinización del borde libre del párpado que dificulta la salida del meibum. La IPL provoca la trombosis de vasos sanguíneos anómalos haciendo que se reduzca la concentración de mediadores inflamatorios que alteran las glándulas de Meibomio, y la MGX evita la obstrucción de las glándulas de Meibomio. Estos mecanismos podrían tener un efecto sinérgico que mejoraría la calidad y cantidad del meibum liberado por las glándulas de Meibomio, aumentando el grosor de la capa lipídica de la película lagrimal, y por consiguiente la calidad e integridad de ésta, lo que daría lugar a una reducción de los síntomas y signos del DED.

III.2. Objetivos

El **objetivo principal** de esta tesis doctoral es determinar la seguridad y eficacia del tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX en el DED asociado a la MGD.

Para ello, se han planteado los siguientes **objetivos secundarios**:

1. Revisar sistemáticamente y de forma individual cada uno de los siguientes tratamientos:
 - Seguridad y eficacia de la MBE en el DED asociada a la MGD.
 - Seguridad y eficacia de las terapias con luz en el DED asociada a la MGD.
 - Seguridad y eficacia de la MGX en el DED asociada a la MGD.

2. Evaluar la repetibilidad intra-sujeto de la lámpara de hendidura S390L Firefly WDR (Shanghai Mediworks Precision Instruments Co., Shanghai, China) utilizada en la medición de las variables de estudio de nuestro objetivo principal.

IV. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

IV.1. Eyelid Exfoliation Treatment Efficacy and Safety in Dry Eye Disease, Blepharitis, and Contact Lens Discomfort Patients: A Systematic Review

Este estudio tuvo como objetivo determinar la seguridad y eficacia del tratamiento de MBE en el DED, blefaritis anterior y el discomfort asociado al uso de lentes de contacto. Para ello, se realizó una revisión sistemática mediante la declaración de los elementos de notificación preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA, por sus siglas en inglés).¹¹⁷ La estrategia de búsqueda se realizó en 2 gestores bibliográficos, PubMed y Web of Science, introduciendo con operadores booleanos las siguientes palabras claves: (lid debridement OR lid debridement scaling OR LDS OR blepharon exfoliation OR blephEx OR blepharoexfoliation OR microblepharoexfoliation OR MBE) AND (dry eye OR meibomian gland dysfunction OR MGD OR blepharitis OR demodex blepharitis). Después del proceso de cribado, se incluyeron un total de 7 ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RCTs, por sus siglas en inglés), En cuanto al riesgo de sesgo, los RCTs fueron evaluados mediante la herramienta Cochrane.¹¹⁸

La síntesis de los datos mostró que el tratamiento de MBE obtuvo resultados superiores en comparación con la terapia domiciliaria, que se basó principalmente en higiene palpebral. Las variables analizadas que obtuvieron resultados a favor de la MBE fueron las siguientes: cuestionario OSDI, cuestionario de ojo seco asociado al uso de lentes de contacto (CLDEQ-8, por sus siglas en inglés), NIBUT, CFS, nivel de secreción de las glándulas de Meibomio (MGS, por sus siglas en inglés) y carga bacteriana. En cuanto a los efectos adversos (AEs, por sus siglas en inglés), se reportó discomfort mínimo e irritación del borde libre del párpado en el 4,1% (n = 13) y 0,6% (n = 2), respectivamente.

En conclusión, la MBE puede considerarse como un tratamiento seguro y eficaz que aumenta la cantidad del meibum liberado sin mejorar su calidad. Por tanto, este tratamiento debería ser recomendado para el DED asociada a la MGD, la blefaritis anterior y usuarios de lentes de contacto.

Eyelid Exfoliation Treatment Efficacy and Safety in Dry Eye Disease, Blepharitis, and Contact Lens Discomfort Patients: A Systematic Review

Antonio Ballesteros-Sánchez, OD, PhD*†, Beatriz Gargallo-Martínez, OD, PhD†‡, Ramón Gutiérrez-Ortega, MD, PhD†‡, and José-María Sánchez-González, OD, PhD*

Purpose: To determine the efficacy and safety of eyelid exfoliation treatment in dry eye disease (DED), blepharitis, and contact lens (CL) discomfort patients.

Methods: A systematic review that included only full-length randomized controlled studies, reporting the effects of eyelid exfoliation treatment in 2 databases, PubMed and Web of Science, was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses statement. The search period was between October 29, 2022 and December 6, 2022. The Cochrane risk of bias tool was used to analyze the quality of the studies selected.

Results: A total of 7 studies were included in this systematic review. Eyelid exfoliation treatment influence on DED, blepharitis, and CL discomfort were analyzed in 6, 4, and 2 studies, respectively. Eyelid exfoliation treatment achieved a better improvement than control group interventions in all reported variables. The mean differences between both groups were as follows: Ocular Surface Disease Index score of -5.0 ± 0.9 points, tear breakup time of 0.43 ± 0.2 seconds, ocular surface staining of -1.4 ± 1.5 points, meibomian glands secretions of 1.2 ± 1.1 points, meibomian glands yielding liquid secretion of 0.6 ± 0.3 points, microorganism load of -3.2 ± 4.7 points, and Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 of -2.15 ± 0.1 points. Minimal discomfort ($n = 13$) and eyelid irritation ($n = 2$) were the main complications after an eyelid exfoliation treatment.

Conclusions: Eyelid exfoliation is a safe and effective treatment that should be indicated for DED, blepharitis, and CL discomfort.

Key Words: blepharitis, contact lens discomfort, dry eye disease, eyelid exfoliation treatment, meibomian gland dysfunction

(*Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2023;12:315–325)

Submitted December 17, 2022; accepted February 6, 2023.

From the *Department of Physics of Condensed Matter, Optics Area, University of Seville, Seville, Spain; †Department of Ophthalmology, Clínica Novovisión, Murcia, Spain; and ‡Department of Ophthalmology, Optometry, Otorhinolaryngology and Anatomic Pathology, University of Murcia, Murcia, Spain.

This study received funding from the VI University of Seville's Own Research Plan (English editing services).

The authors declare no competing financial interests.

Address correspondence and reprint requests to: Antonio Ballesteros-Sánchez, University of Seville, Reina Mercedes Street, 41012, Seville, Spain. E-mail: antbalsan@alum.us.es

Copyright © 2023 Asia-Pacific Academy of Ophthalmology. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

ISSN: 2162-0989

DOI: 10.1097/APO.0000000000000607

INTRODUCTION

Eyelid exfoliation is a novel in-office treatment that works by cleaning the eyelashes and exfoliating the eyelid margins to remove the accumulated biofilm debris, epithelial keratinization, and capped meibomian glands, resulting in better meibum outflow.¹ This treatment may be known as microblepharoexfoliation (MBE) or eyelid debridement-scaling (LDS) when it is performed with the BlephEx instrument (BlephEx LLC) or the stainless-steel golf club spud (Hilco Wilson Ophthalmics), respectively. Currently, evidence suggests that all forms of dry eye disease (DED) have an evaporative component because ocular surface hyperosmolarity can only arise in response to evaporation.² Meibomian gland dysfunction (MGD) is the most common form of evaporative dry eye, and it is characterized by meibomian gland atrophy and dropout due to terminal duct obstruction and/or changes in meibum quality and quantity.^{2,3} MGD causes tear film evaporation, leading to tear hyperosmolarity, which promotes the release of inflammatory mediators and proteases that cause damage to the ocular surface, resulting in the usual symptoms of DED, such as gritty and foreign body sensation.⁴ In addition, other conditions may alter the lipid layer tear film and lead to tear film evaporation, such as blepharitis^{2,5} and contact lens (CL) wear.^{6,7}

Blepharitis is chronic eyelid inflammation based on progressive bacterial biofilm maturation along the eyelid margin.⁸ Lipase activity by commensal eyelid bacteria may disrupt meibum from meibomian glands, resulting in a deficient outer protective lipid layer tear film.^{9,10} In addition, the presence of *Demodex folliculorum* mites on the eyelid margin is another known pathogenic risk factor for blepharitis.^{11,12} A recent study by Akkucuk et al¹³ reported that 75.5% of patients with blepharitis had *Demodex folliculorum*, which may be identified clinically by the pathognomonic sign of collarettes at the eyelash base.^{14,15} As blepharitis progresses, meibomian gland dropout and cicatricial eyelid changes can occur.^{16,17}

CL wear has also been associated with reduced lipid layer thickness and tear stability,¹⁸ leading to CL discomfort.^{19,20} Some studies have suggested that patients with CL discomfort have a higher prevalence of MGD.^{21–23} Moreover, Alghamdi et al²⁴ reported that CL wearers had poor meibum expressibility compared with non-CL wearers, leading to meibomian gland obstruction. Therefore, healthy meibomian gland morphology and secretion are crucial for successful contact lens fitting.²⁵

TABLE 1. Summary of Included Randomized Controlled Trials

Author (Date)	Design	Follow-Up (months)	Patients (TG/CG)	Age* (TG/CG)	Sex (F/M)	Eyes	Eyelid Exfoliation Device	Clinical Application	Intervention	Control	Complications	CoI
Korb et al ¹ 2013	MC, RD, CT, DM	1	28 (16/12)	54.8 ± 15 (55.9 ± 15/ 53.7 ± 15.0)	20/8	56	Golf club spud	DED	MBE + AT and warm compresses	AT and warm compresses	No discomfort (n = 28)	Yes
Ngo et al ² 2015	MC, RD, CT, UM	1	13 (7/6)	60.2 ± 9.5 (58. ± 8.1/ 62.3 ± 11.6)	13/0	26	Golf club spud	DED	MBE alone	No intervention	Minimal discomfort (n = 13)	NR
Murphy et al ³ 2017	MC, RD, CT, MK	1	86 (28/58)	41.8 ± 16.2 (44.3 ± 18.6/ 40.6 ± 15.0)	NR	172	BlephEx	Blepharitis	MBE and 1,2-Octanediol	Terpinen-4-ol Or 1,2-Octanediol	NR	No
Siddireddy et al ⁴ 2019	MC, RD, CT, UM	0.25	30 (NR)	23 (18-41) (NR)	24/6	60	BlephEx	CL discomfort	MBE alone	Hypoallergenic foam cleanser	NR	No
Epstein et al ⁵ 2020	MC, RD, CT, DM	2	46 (23/23)	73.3 ± 5.4 (71.0 ± 5.8/ 75.6 ± 5.0)	38/8	92	BlephEx	Blepharitis	MBE and Terpinen-4-ol	MBE and Sham scrubs	NR	NR
Siddireddy et al ⁶ 2020	MC, RD, CT, UM	0.25	30 (NR)	23 (18-41) (NR)	24/6	60	BlephEx	Blepharitis CL discomfort	MBE alone	Hypoallergenic foam cleanser	NR	No
Amir Arabi et al ⁷ 2023	MC, RD, CT, UM	2	81 (42/39)	53.5 ± 8.1 (53.0 ± 7.7/ 54.1 ± 8.5)	46/35	162	BlephEx	Blepharitis	MBE and Terpinen-4-ol	Sham MBE and Terpinen-4-ol	Eyelid Irritation (n = 2)	No

AT indicates artificial tear; CG, control group; CL, contact lens; CoI, conflict of interest; CT, controlled; DED, dry eye disease; DM, double-masked; MBE, microblepharoexfoliation; MC, monocentric; MK, masked; NR, not reported; RD, randomized; TG, treatment group; UM, unmasked.

*Expressed as mean ± SD or median (interquartile range).

TABLE 2. Baseline, End Follow-Up and Differences (End Follow-Up – Baseline) Outcomes in the Treatment Group

Author (Date)	DED						Blepharitis		CL Discomfort
	OSDI (0–100)	SPEED (0–28)	TBUT	OSS	MGS (0–4)	MGYLS (0–15)	Microorganism Load	Lipase Activity	CLDEQ-8 (0–37)
Korb et al ²⁶ (2013)									
Baseline	NR	13.4 ± 4.6	NR	NR	2.6 ± 1.3	NR	NR	NR	NR
End follow-up	NR	10.5 ± 3.8	NR	NR	3.8 ± 1.4	NR	NR	NR	NR
Difference E-B	—	-2.9*	—	—	1.2*	—	—	—	—
Ngo et al ²⁷ (2015)									
Baseline	63.2 ± 13.3	NR	3.1 ± 0.8	6.6 ± 2.9	1.0 ± 1.2	0.0 ± 0.0	NR	NR	NR
End follow-up	46.9 ± 19.4	NR	3.4 ± 1.0	5.0 ± 3.9	3.1 ± 1.7	0.6 ± 1.0	NR	NR	NR
Difference E-B	-16.3*	—	0.3	-1.6*	2.1*	0.6	—	—	—
Murphy et al ²⁸ (2018)									
Baseline	30.1 ± 19.8	NR	NR	NR	NR	NR	6.5 (1–25)	NR	NR
End follow-up	12.8 ± 12.8	NR	NR	NR	NR	NR	2.7 (0–9)	NR	NR
Difference E-B	-17.3*	—	—	—	—	—	-3.8*	—	—
Siddireddy et al ²⁹ (2019)									
Baseline	NR	NR	9.5 ± 1.0	NR	NR	NR	NR	NR	12.3
End follow-up	NR	NR	9.9 ± 1.0	NR	NR	NR	NR	NR	9.7
Difference E-B	—	—	0.4*	—	—	—	—	—	-2.6*
Epstein et al ³⁰ (2020)									
Baseline	19.1 ± 8.5	NR	NR	0.9 ± 0.3	1.5 ± 0.2	1.9 ± 0.3	4.7 ± 1.5	NR	NR
End follow-up	15.1 ± 8.9	NR	NR	0.7 ± 0.3	1.6 ± 0.2	2.2 ± 0.3	2.6 ± 1.2	NR	NR
Difference E-B	-4.0	—	—	-0.2	0.1	0.3	-2.1*	—	—
Siddireddy et al ¹⁰ (2020)									
Baseline	NR	NR	NR	NR	NR	NR	129.2 ± 16.5	50.5 ± 4.7	12.3
End follow-up	NR	NR	NR	NR	NR	NR	87.5 ± 13.7	26.5 ± 8.7	9.6
Difference E-B	—	—	—	—	—	—	-41.7*	-24.0*	-2.7*
Amir Arabi et al ³¹ (2023)									
Baseline	33.7 ± 12.9	NR	7.4 ± 2.4	NR	NR	NR	4.8 ± 1.3	NR	NR
End follow-up	22.6 ± 8.2	NR	8.9 ± 2.3	NR	NR	NR	2.6 ± 1.1	NR	NR
Difference E-B	-11.1*	—	0.4*	—	—	—	-2.2*	—	—
Mean ± SD E-B†	-12.1 ± 5.3	—	0.7 ± 0.5	-0.9 ± 0.7	1.1 ± 0.8	0.5 ± 0.2	-12.5 ± 16.9	—	-2.6 ± 0.1

The significance of bold values* is $P < 0.05$.

CL indicates contact lens; CLDEQ-8, Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8; DED, dry eye disease; MGS, meibomian gland secretion; MGYLS, meibomian gland yielding liquid secretion; NR, not reported; OSDI, Ocular Surface Disease Index; OSS, ocular staining score; SPEED, standard patient evaluation of eye dryness; TBUT, tear breakup time.

*Statistical significance level $P < 0.05$.

†Mean ± SD E-B values of the Difference E-B for each variable.

mean follow-up of all patients in the whole procedure (expressed in months), (4) number of patients, (5) mean age of the patients (expressed in years), (6) patient sex (male/female), (7) number of eyes involved, (8) eyelid exfoliation device, (9) clinical application of eyelid exfoliation, (10) study group intervention, (11) control group intervention, (12) patient experience, and (13) conflicts of interest.

Regarding the results of the studies, the following data were collected: (1) Ocular Surface Disease Index (OSDI, values from 0 to 100)³⁴; (2) Standard Patient Evaluation of Eye Dryness Questionnaire (SPEED, values from 0 to 28)³⁵; (3) tear breakup time [TBUT, expressed in seconds]; (4) ocular surface staining (OSS, assessed with Oxford grading score or Sjogren’s International Collaborative Clinical Alliance Ocular Staining Score)^{36,37}; (5) meibomian gland secretions (MGS, grading from 0 to 4, where grade 0 is no expression, grade 1 is “ropy” meibum, grade 2 is turbid and viscous oil appearance, grade 3 is turbid oil, and grade 4 is normal meibum)³⁸; (6) meibomian glands yielding liquid secretions (MGYLS; defined as the number of MGYLS, values ranging from 0 to 15)³⁸; (7) microorganism load (re-

ported as Demodex folliculorum count or gram-positive cocci and rods recorded as colony-forming units per swab)^{10,39}; (8) lipase activity [defined as the clearance zones in the tributyrin agar after overnight incubation, expressed in millimeters]¹⁰; (9) Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 (CLDEQ-8, values ranging from 0 to 37)⁴⁰; and finally (10) author’s opinion expressed by commenting in favor or against of eyelid exfoliation treatment. Baseline and end-of-follow-up values for all these variables were collected in the treatment (T) and control (C) groups. Intragroup clinical outcomes were defined as “end follow-up (E)—baseline (B) differences”. Intergroup clinical outcomes were defined as “T group (E-B)—C group (E-B) differences”. Mean ± SD (range) for each variable was calculated to report intragroup and intergroup clinical outcomes.

The literature that remained after the full-text screening was examined to assess the quality of the studies. To avoid the risk of bias, 2 dependable authors created a synopsis based on the Cochrane risk of bias tool,⁴¹ which includes the following items: (1) random sequence generation, (2) allocation concealment, (3) blinding of participants and personnel, (4) blinding of outcome assessment, (5) incomplete outcome data, (6) selective reporting, and (7) other sources of bias. A third

TABLE 3. Baseline, End Follow-Up and Differences (End Follow-Up – Baseline) Outcomes in the Control Group

Author (Date)	DED					Blepharitis		CL Discomfort	
	OSDI (0–100)	SPEED (0–28)	TBUT	OSS	MGS (0–4)	MGYLS (0–15)	Microorganism Load	Lipase Activity	CLDEQ-8 (0–37)
Korb et al ²⁶ (2013)									
Baseline	NR	13.9 ± 5.5	NR	NR	2.7 ± 1.5	NR	NR	NR	NR
End Follow-up	NR	14.5 ± 7.5	NR	NR	2.4 ± 1.1	NR	NR	NR	NR
Difference E-B	—	0.6	—	—	-0.3	—	—	—	—
Ngo et al ²⁷ (2015)									
Baseline	58.3 ± 22.1	NR	2.9 ± 1.5	7.0 ± 4.5	1.3 ± 1.5	0.3 ± 0.5	NR	NR	NR
End follow-up	48.3 ± 29.0	NR	2.8 ± 1.7	8.2 ± 3.5	1.0 ± 0.9	0.0 ± 0.0	NR	NR	NR
Difference E-B	-10.0	—	-0.1	1.2	-0.3	-0.3	—	—	—
Murphy et al ²⁸ (2018)									
Baseline	28.0 ± 20.2	NR	NR	NR	NR	NR	4.3 [0-21]	NR	NR
End follow-up	14.9 ± 16.2	NR	NR	NR	NR	NR	1.9 [0-8]	NR	NR
Difference E-B	-13.1*	—	—	—	—	—	-2.4*	—	—
Siddireddy et al ²⁹ (2019)									
Baseline	NR	NR	9.5 ± 1.0	NR	NR	NR	NR	NR	12.3
End follow-up	NR	NR	9.7 ± 0.2	NR	NR	NR	NR	NR	11.8
Difference E-B	—	—	0.2*	—	—	—	—	—	-0.5
Epstein et al ³⁰ (2020)									
Baseline	16.9 ± 7.9	NR	NR	0.6 ± 0.2	1.6 ± 0.2	2.1 ± 0.3	5.1 ± 1.4	NR	NR
End follow-up	17.2 ± 8.5	NR	NR	0.3 ± 0.3	2.0 ± 0.2	2.1 ± 0.2	2.5 ± 0.9	NR	NR
Difference E-B	0.3	—	—	-0.3	0.4*	0.0	-2.6*	—	—
Siddireddy et al ¹⁰ (2020)									
Baseline	NR	NR	NR	NR	NR	NR	129.3 ± 16.5	50.5 ± 4.7	12.3
End follow-up	NR	NR	NR	NR	NR	NR	99.0 ± 5.5	43.2 ± 10.3	11.8
Difference E-B	—	—	—	—	—	—	-30.3	-7.3	-0.5
Amir Arabi et al ³¹ (2023)									
Baseline	32.9 ± 10.6	NR	8.3 ± 2.9	NR	NR	NR	4.8 ± 1.6	NR	NR
End follow-up	27.1 ± 9.1	NR	9.1 ± 2.7	NR	NR	NR	3.0 ± 1.2	NR	NR
Difference E-B	-5.8*	—	0.8*	—	—	—	-1.8*	—	—
Mean ± SD E-B	-7.2 ± 5.0	—	0.3 ± 0.4	0.5 ± 0.8	-0.1 ± 0.3	-0.2 ± 0.2	-9.4 ± 12.5	—	-0.5 ± 0.0

The significance of bold values* is $P < 0.05$.

CL indicates contact lens; CLDEQ-8, Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8; DED, dry eye disease; MGS, meibomian gland secretion; MGYLS, meibomian gland yielding liquid secretion; NR, not reported; OSDI, Ocular Surface Disease Index; OSS, ocular staining score; SPEED, standard patient evaluation of eye dryness; TBUT, tear breakup time.

*Statistical significance level $P < 0.05$.

†Mean ± SD E-B values of the Difference E-B for each variable.

nonblinded assessor decided the quality of the studies when disagreements occurred between the 2 assessors. This assessment did not determine the exclusion of any study.

RESULTS

Study Characteristics

The study selection process of this systematic review is presented with a flowchart diagram in Figure 1. The design of the included studies was prospective randomized controlled trials published between 2013 and 2023. This systematic review included 628 eyes from 314 patients with a mean age of 47.1 ± 16.1 years. The sex distribution was 165 females (72.3%) and 63 males (27.7%). One study did not report sex distribution.²⁸ Patient follow-up, expressed in months, ranged from 0.25 months^{10,29} to 2 months,^{30,31} with a mean follow-up of 1.1 ± 0.6 months. Regarding the eyelid exfoliation device, 2 studies used the stainless-steel golf club spud^{26,27} and 5 studies utilized the BlephEx instrument.^{10,28-31} Concerning

clinical applications of eyelid exfoliation treatment, 2 studies used this treatment for DED,^{26,27} 4 studies for blepharitis,^{10,28,30,31} and 2 studies for CL discomfort.^{10,29} Regarding study group intervention, 2 studies performed eyelid exfoliation treatment alone,^{27,29} whereas 5 studies performed eyelid exfoliation treatment combined with antimicrobial lid scrubs composed of terpinen-4-ol^{30,31} and 1,2-octanediol²⁸ or warm compresses.²⁶ Different interventions were used in the control group, such as warm compresses,²⁶ terpinen-4-ol,²⁸ 1,2-octanediol,²⁸ LidHygenix (Optimed Ltd.),^{10,29} eyelid exfoliation treatment combined with sham lid scrubs,³⁰ sham eyelid exfoliation treatment combined with terpinen-4-ol,³¹ and no intervention.²⁷ One study had conflicts of interest among the authors.²⁶ More detailed study characteristics are presented in Table 1.

Outcomes

Regarding eyelid exfoliation treatment in DED, 5 studies reported symptom outcomes,^{26-28,30,31} of which 4 studies used the OSDI questionnaire^{27,28,30,31} and 1 study used the SPEED questionnaire.²⁶ Five studies also reported sign

TABLE 4. Intergroup Differences [(Treatment Group _{E-B}) – (Control Group _{E-B})] Outcomes

Author (Date)	DED						Blepharitis		CL Discomfort	F/A
	OSDI (0–100)	SPEED (0–28)	TBUT (s)	OSS	MGS (0–4)	MGYLS (0–15)	Microorganism Load	Lipase Activity	CLDEQ-8 (0–37)	
Korb et al ²⁶ (2013)										
T difference _{E-B}	NR	-2.9*	NR	NR	1.2*	NR	NR	NR	NR	F
C difference _{E-B}	NR	0.6	NR	NR	-0.3	NR	NR	NR	NR	—
Difference _{T-C}	—	-3.5	—	—	1.5	—	—	—	—	—
Ngo et al ²⁷ (2015)										
T difference _{E-B}	-16.3*	NR	0.3	-1.6*	2.1*	0.6	NR	NR	NR	F
C difference _{E-B}	-10.0	NR	-0.1	1.2	-0.3	-0.3	NR	NR	NR	—
Difference _{T-C}	-6.3	—	0.4	-2.8	2.4	0.9	—	—	—	—
Murphy et al ²⁸ (2018)										
T difference _{E-B}	-17.3*	NR	NR	NR	NR	NR	-3.8*	NR	NR	F
C difference _{E-B}	-13.1*	NR	NR	NR	NR	NR	-2.4*	NR	NR	—
Difference _{T-C}	-4.2	—	—	—	—	—	-1.4	—	—	—
Siddireddy et al ²⁹ (2019)										
T difference _{E-B}	NR	NR	0.4*	NR	NR	NR	NR	NR	-2.6*	F
C difference _{E-B}	NR	NR	0.2*	NR	NR	NR	NR	NR	-0.5	—
Difference _{T-C}	—	—	0.2	—	—	—	—	—	-2.1	—
Epstein et al ³⁰ (2020)										
T difference _{E-B}	-4.0	NR	NR	-0.2	0.1	0.3	-2.1*	NR	NR	F
C difference _{E-B}	0.3	NR	NR	-0.3	0.4	0.0	-2.6*	NR	NR	—
Difference _{T-C}	-4.3	—	—	0.1	-0.3	0.3	0.4	—	—	—
Siddireddy et al ¹⁰ (2020)										
T difference _{E-B}	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-41.7*	-24.0*	-2.7*	F
C difference _{E-B}	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-30.3	-7.3	-0.5	—
Difference _{T-C}	—	—	—	—	—	—	-11.4	-16.7	-2.2	—
Amir Arabi et al ³¹ (2023)										
T difference _{E-B}	-11.1*	NR	1.5*	NR	NR	NR	-2.2*	NR	NR	F
C difference _{E-B}	-5.8*	NR	0.8*	NR	NR	NR	-1.8*	NR	NR	—
Difference _{T-C}	-5.3	—	0.7	—	—	—	-0.4	—	—	—

The significance of bold values* is $P < 0.05$.

CL indicates contact lens; CLDEQ-8, Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8; DED, dry eye disease; MGS, meibomian gland secretion; MGYLS, meibomian gland yielding liquid secretion; NR, not reported; OSDI, Ocular Surface Disease Index; OSS, ocular staining score; SPEED, standard patient evaluation of eye dryness; TBUT, tear breakup time.

F/A = authors opinion expressed by commenting in favor or against of eyelid exfoliation treatment.

*Statistical significance level $P < 0.05$.

RCTs	Risk of bias							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Korb et al. 2013	High	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ngo et al. 2015	Unclear	Unclear	High	High	Low	Low	High	Unclear
Murphy et al. 2018	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Siddireddy et al. 2019	Unclear	Unclear	High	High	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Epstein et al. 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Siddireddy et al. 2020	Unclear	Unclear	High	High	Unclear	Low	High	High
Amir Arabi et al. 2023	High	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low

D1: Random sequence generation
 D2: Allocation concealment
 D3: Blinding of participants and personnel
 D4: Blinding of outcome assessment
 D5: Incomplete outcome data
 D6: Selective reporting
 D7: Other sources of bias

Judgement
 High (Red)
 Unclear (Yellow)
 Low (Green)

FIGURE 2. Risk of bias summary of the included studies with traffic light plot. The traffic lights represent the author’s risk of bias judgment in each domain used to assess the quality of the studies. D indicates domain; RCTs, randomized controlled trials.

outcomes,^{26,27,29–31} of which 3 studies evaluated TBUT^{27,29,31} and MGS^{26,27,30} and 2 studies assessed OSS and MGYLS.^{27,30} Concerning eyelid exfoliation treatment in blepharitis, 4 studies evaluated microorganism load^{10,28,30,31} and 1 study assessed lipase activity.¹⁰ Regarding eyelid exfoliation treatment in CL discomfort, 2 studies evaluated CL wearer’s discomfort with the CLDEQ-8.^{10,29}

Intergroup clinical outcomes are presented in Tables 2 and 3. Regarding the treatment group, most of the outcomes achieved an improvement, with a mean OSDI questionnaire score of -12.1 ± 5.3 (-17.3 to -4.0) points, mean TBUT of 0.7 ± 0.5 (0.3 to 0.4) seconds, mean OSS of -0.9 ± 0.7 (-1.6 to -0.2) points, mean MGS of 1.1 ± 0.8 (0.1 to 2.1) points, mean microorganism load of -12.5 ± 16.9 (-41.7 to -2.1) points, and mean CLDEQ-8 of -2.6 ± 0.1 (-2.7 to -2.6) points. The SPEED questionnaire and lipase activity also achieved an improvement of -2.9 points and -24.0 mm, respectively. MGYLS remained almost unchanged with a mean value of 0.5 ± 0.2 (0.3 to 0.6) points. Regarding the control group, most of the outcomes also achieved an improvement, with a mean OSDI questionnaire value of -7.2 ± 5.0 (-13.1 to 0.3) points, mean TBUT value of 0.3 ± 0.4 (-0.1 to 0.8) seconds, mean OSS 0.5 ± 0.8 (-0.3 to 1.2) points, microorganism load of -9.4 ± 12.5 (-30.3 to -1.8) points, and CLDEQ-8 -0.5 ± 0.0 (-0.5 to -0.5) points. The lipase activity also showed an improvement of -7.3 mm,

whereas the SPEED questionnaire remained almost unchanged with a value of 0.6 points. MGS and MGYLS also remained almost unchanged with a mean value of -0.1 ± 0.3 (-0.3 to 0.4) points and -0.2 ± 0.2 (-0.3 to 0.0) points, respectively.

Intergroup clinical outcomes are presented in Table 4. Regarding eyelid exfoliation treatment in DED, blepharitis, and CL discomfort, all outcomes were in favor of the treatment group, with a mean OSDI questionnaire score of -5.0 ± 0.9 (-6.3 to -4.2) points, mean TBUT of 0.43 ± 0.2 (0.2 to 0.7) seconds, mean OSS of -1.4 ± 1.5 (-2.8 to 0.1) points, mean MGS of 1.2 ± 1.1 (-0.3 to 2.4) points, mean MGYLS of 0.6 ± 0.3 (0.3 to 0.9) points, mean microorganism load of -3.2 ± 4.7 (-11.4 to 0.4) points, and mean CLDEQ-8 of -2.15 ± 0.1 (-2.2 to -2.1) points. The SPEED questionnaire and lipase activity achieved a treatment group improvement of -3.5 points and -16.7 mm compared with the control group, respectively. Regarding complications, 1 study reported no complications after an eyelid exfoliation treatment.²⁶ However, 2 studies reported nonsevere complications after an eyelid exfoliation treatment, which include minimal discomfort (n = 13)²⁷ and eyelid irritation (n = 2).³¹

Risk of Bias

The risk of bias summary of the included studies is presented in Figure 2. Risk of bias assessment was classified into 3 evidence level groups: (1) studies with a low risk of bias (Korb and Blackie,²⁶ Murphy et al.,²⁸ Epstein et al,³⁰ and Amir et al³¹), (2) studies with an unclear risk of bias (Ngo et al²⁷ and Siddireddy et al²⁹) and (3) studies with a high risk of bias (Siddireddy et al¹⁰). The overall risk of bias summary of the domains used in each study is presented in Figure 3. The items used to assess the risk of bias showed an overall low risk of bias, which was > 50%. The Robvis tool (NIHR) was used to create the risk of bias assessment figures.⁴²

DISCUSSION

Tear film evaporation is considered the trigger for the ocular surface inflammatory mechanisms that lead to the signs and symptoms of dry eye.² For this reason, new treatment options have been designed to improve the lipid layer tear film, thus reducing the tear evaporation ratio.^{43,44} Eyelid exfoliation treatments are designed to improve eyelash health

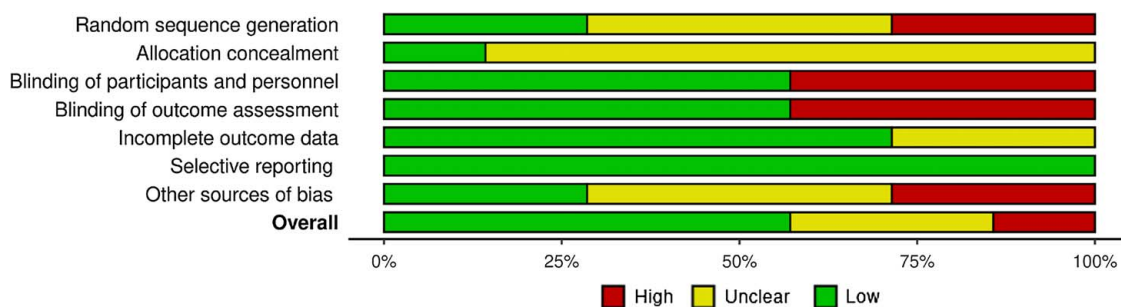


FIGURE 3. Overall risk of bias summary of the domains with bar plot. Bars represent the overall author’s risk of bias judgment in each domain presented as percentages.

Downloaded from http://journals.lww.com/apjoo by BHD/MS/EP/HK/AVI/ZE/UM/1/01/M/4/k/L/HEZ/gos/Ho4X/M/010/010/CyW/CX1A on 06/04/2023

and meibomian gland expressibility, which is responsible for a healthy lipid layer tear film. This systematic review aimed to report the effects of eyelid exfoliation treatment in conditions that cause tear film evaporation, such as DED, blepharitis, and CL discomfort.

Eyelid Exfoliation Treatment in Dry Eye Disease

Although there are different questionnaires to assess dry eye symptoms, the OSDI questionnaire is the most widely used for DED studies.⁴⁵ Ngo et al,²⁷ Murphy et al,²⁸ and Amir et al³¹ reported a treatment group OSDI questionnaire improvement of -6.3, -4.2, and -5.3 points compared with the control group, respectively. Murphy et al²⁸ and Amir et al³¹ also reported a significant OSDI questionnaire improvement in the control group, which may be because both control groups were treated with eyelid hygiene. Some studies have reported the benefits of eyelid hygiene in dry eye symptoms.^{46,47} Murphy et al⁴⁶ reported a nonsignificant OSDI questionnaire improvement of -5.5 and -6.5 points after eyelid hygiene treatment with 1,2-octanediol and terpinen-4-ol lid scrubs, respectively. Moreover, Arici et al⁴⁷ obtained a significant symptom improvement of 10.1 points with terpinen-4-ol lid scrubs. Score differences between both studies may have been because they used different questionnaires to assess dry eye symptoms. Arici et al⁴⁷ used the blepharitis symptoms (BLISS) questionnaire, whereas Murphy et al⁴⁶ used the OSDI questionnaire. In addition, Arici et al⁴⁷ included 24 patients in the terpinen-4-ol group, whereas Murphy et al⁴⁶ included 12 and 13 patients in the 1,2-octanediol and terpinen-4-ol groups, respectively. Sample size differences may explain the statistical results obtained in both studies. Epstein et al³⁰ also reported a treatment group OSDI questionnaire improvement of -4.3 points compared with the control group. However, they obtained a nonsignificant OSDI questionnaire improvement in the treatment group, which may also be explained by the smaller sample size reported. In addition, it is important to consider that Ngo et al²⁷ reported a significant treatment group OSDI questionnaire improvement with a smaller sample size than Epstein et al³⁰. However, these studies are not comparable since both treatment groups received eyelid exfoliation treatment with different devices. Korb and Blackie²⁶ is the only study that assessed DED symptoms with the SPEED questionnaire, and they reported a treatment group SPEED questionnaire improvement of -3.5 points compared with the control group.

Tear film stability and damage to the ocular surface are recommended by the Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II for DED diagnosis.⁴⁵ Tear film stability was evaluated by TBUT. Ngo et al,²⁷ Siddireddy et al,²⁹ and Amir et al³¹ reported a treatment group TBUT improvement of 0.4, 0.2, and 0.7 seconds compared with the control group, respectively. Siddireddy et al²⁹ and Amir et al³¹ also reported significant TBUT improvements in the control groups. This may be because both control groups received eyelid hygiene as an intervention. Moreover, Arici et al⁴⁷ reported significant TBUT improvement with terpinen-4-ol lid scrubs after 8 weeks of treatment. Ngo et al²⁷ reported the lowest noninvasive break-up time (NIBUT) improvement in the treatment group. This may be because they included patients with Sjogren syndrome, who have higher DED and MGD

severity.² Damage to the ocular surface was assessed by the OSS. Ngo et al²⁷ reported that eyelid exfoliation treatment alone achieved a treatment group OSS improvement of 2.8 points compared with the control group. However, Epstein et al³⁰ reported a similar OSS improvement in both groups. This result may have been due to the treatment and control groups receiving eyelid exfoliation treatment, obtaining nonsignificant OSS improvements of 0.2 and 0.3 points, respectively. In addition, score differences between both studies may be explained because Ngo et al²⁷ assessed OSS with Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Ocular Staining Score, whereas Epstein et al³⁰ used the Oxford grading score. Therefore, the OSS results are not comparable.

Meibum quantity and quality are recommended by the international workshop on MGD.³⁸ Meibum quantity was evaluated with MGS. Korb and Blackie²⁶ and Ngo et al²⁷ reported that the eyelid exfoliation treatment group obtained an MGS improvement of 1.5 and 2.4 points compared with the control group, respectively. However, Epstein et al³⁰ reported an MGS improvement of 0.1 and 0.4 in the treatment and control groups, respectively. This result may be because both groups received eyelid exfoliation treatment. Score differences between the aforementioned studies may be because Korb and Blackie²⁶ and Ngo et al²⁷ performed LDS, whereas Epstein et al³⁰ performed MBE. Meibum quality was assessed with MGYLS. Ngo et al²⁷ and Epstein et al³⁰ reported that MGYLS remained unchanged in both groups, which suggests that eyelid exfoliation treatment increases the quantity of meibum expressed without improving the quality of meibum. This is in accordance with the mechanism behind eyelid exfoliation treatment, which allows the removal of the epithelial keratinization and debris accumulated in the eyelid margin that prevents the delivery of meibum onto the ocular surface.²⁶ An increased quantity of meibum expression improves the lipid layer tear film, resulting in a better TBUT and, therefore, lower DED symptoms.

Eyelid Exfoliation Treatment in Blepharitis

Approximately 42% of patients attending eye care practitioners have been diagnosed with blepharitis;⁴⁸ therefore, it is a common eye condition.⁴⁹ However, blepharitis is often insufficiently treated,²⁹ leading to a high risk of anxiety and depression due to the eyelid appearance and ocular symptoms, which may affect the patient's social life.⁵⁰ Some studies have reported that eyelid hygiene is an effective treatment for blepharitis,^{51,52} but this treatment is only limited to eyelash cleaning. Murphy et al²⁸ and Amir et al³¹ reported that eyelid exfoliation treatment combined with eyelid hygiene achieved reductions in Demodex folliculorum of -1.4 and -0.4 points compared with eyelid hygiene alone, respectively. However, Epstein et al³⁰ reported a similar Demodex folliculorum count improvement in both groups. This result may be due to the treatment and control groups receiving eyelid exfoliation treatment and eyelid hygiene as interventions, obtaining similarly significant reductions in Demodex folliculorum counts of -2.1 and -2.6 points, respectively. Siddireddy et al¹⁰ reported a treatment group microorganism load improvement of -11.4 points compared with the control group. Score differences between the aforementioned studies are due to the type of microorganism load analyzed. Siddireddy et al¹⁰ an-

alyzed gram-positive cocci and bacilli recorded as colony-forming units per swab, whereas Murphy et al,²⁸ Epstein et al,³⁰ and Amir et al³¹ analyzed the count of *Demodex folliculorum* present on patient eyelashes as examined by microscopy. Siddireddy et al¹⁰ also reported lipase activity, obtaining a treatment group lipase activity improvement of –16.7 mm compared with the control group. In addition, Wong et al⁵³ reported that lipase activity remained unchanged after terpinen-4-ol lid scrub treatment for blepharitis. All these results suggest that eyelid exfoliation treatment combined with eyelid hygiene is more effective than eyelid hygiene alone. Eyelid exfoliation treatment also cleans the eyelashes but more efficiently than the lid scrubs used for eyelid hygiene.³¹ In addition, eyelid exfoliation treatment is able to remove the microorganism load present on the eyelid margin, reducing the lipase activity that saponifies the meibum and inflames the meibomian glands.³¹

Eyelid Exfoliation Treatment in Contact Lens Discomfort

CL discomfort is one of the main reasons for CL wear discontinuation.⁵⁴ There are different risk factors for CL discomfort, of which DED is the most common cause.⁵⁵ In addition, some studies have reported that CL wear is associated with higher MGD prevalence,^{21–23} resulting in reduced lipid layer thickness and tear stability,⁷ increasing the probability of experiencing CL discomfort.^{19,20} Siddireddy et al 2019²⁹ and 2020¹⁰ reported that eyelid exfoliation alone obtained CLDEQ-8 improvements of –2.1 and –2.2 points, respectively, compared with hypoallergenic eyelid cleansing foam. Some studies have suggested that eyelid hygiene reduces CL discomfort in MGD patients.⁵⁶ However, this treatment is only effective in certain grades of MGD.²⁹ These results suggest that eyelid exfoliation treatment is more effective than eyelid hygiene for CL discomfort management. This may be due to the fact that eyelid exfoliation treatment cleans the eyelid margin, removing the meibomian gland capping, which improves their expressibility. Increasing meibum secretion volume leads to a better lipid layer tear film, which reduces the tear evaporation ratio and therefore discomfort symptoms in CL wearers.

Complications

Murphy et al,²⁸ Siddireddy et al,^{10,29} and Epstein et al³⁰ did not report whether the patients experienced any complications after an eyelid exfoliation treatment. Korb and Blackie²⁶ and Ngo et al²⁷ reported that 28 patients experienced no discomfort and 13 patients had minimal discomfort after LDS treatment, respectively. However, Amir et al³¹ reported 2 cases of eyelid margin irritation after eyelid exfoliation treatment with the BlephEx instrument. This device performed eyelid exfoliation with a medical-grade micro-sponge; thus it is common for patients to not experience significant complications after this treatment. In addition, nonsevere complications were reported in the articles included in this systematic review.

Strengths and Limitations

All studies included in this systematic review are randomized controlled studies with an overall low risk of bias. The main limitation of our review is the heterogeneity

of the treatment and control group interventions, which complicates comparisons between the included studies. In addition, Korb and Blackie²⁶ and Ngo et al²⁷ performed eyelid exfoliation treatment with a stainless-steel golf club spud, whereas Murphy et al,²⁸ Siddireddy et al,^{10,29} Epstein et al,³⁰ and Amir et al³¹ used the BlephEx instrument; thus the methodologies of all studies were not remarkably similar. The short follow-up period is also a limitation that may have influenced the results reported by the included studies. Another limitation is that Ngo et al²⁷ and Siddireddy et al^{10,29} were the only studies that analyzed the efficacy and safety of eyelid exfoliation treatment alone. Therefore, larger, well-designed, strictly blinded, multicenter randomized controlled studies with extensive follow-up are needed to determine the safety and efficacy of eyelid exfoliation treatment alone versus eyelid exfoliation treatment combined with other treatments, such as intense pulse light or meibomian gland expression, and their duration over time.

CONCLUSIONS

This systematic review demonstrated that eyelid exfoliation treatment achieves better results than eyelid hygiene, reporting minimal complications. Concretely, LDS and MBE are effective and safe treatments that should be recommended as a treatment option for DED, whereas MBE should be recommended for blepharitis and CL discomfort. LDS and MBE decrease DED symptoms and increase TBUT. However, there is insufficient evidence to suggest that LDS and MBE improve OSS. In addition, LDS seems to achieve better meibomian gland expressibility than MBE, and a decrease in microorganism load, lipase activity, and CL discomfort has been reported after MBE. Therefore, combining both eyelid exfoliation treatments should be considered when blepharitis and MGD coexist.

REFERENCES

- Zhu D, Gupta RR, Stein RL, et al. Randomized prospective evaluation of microblepharoexfoliation BlephEx as adjunctive therapy in the treatment of chalazia. *Cornea*. 2023;42:172–175.
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15:438–510.
- Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1938.
- Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf*. 2017;15:802–812.
- Rynerson JM, Perry HD. DEBS—a unification theory for dry eye and blepharitis. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2455–2467.
- Kojima T, Ibrahim OMA, Wakamatsu T, et al. The impact of contact lens wear and visual display terminal work on ocular surface and tear functions in office workers. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:930–940. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.025
- Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf*. 2017;15:511–538.
- Amescua G, Akpek EK, Farid M, et al. Blepharitis preferred practice pattern. *Ophthalmology*. 2019;126:56–93.

9. McCulley JP, Shine WE. Meibomian gland function and the tear lipid layer. *Ocul Surf.* 2003;1:97–106.
10. Siddireddy JS, Vijay AK, Tan J, et al. Effect of eyelid treatments on bacterial load and lipase activity in relation to contact lens discomfort. *Eye Contact Lens.* 2020;46:245–253.
11. Liu J, Sheha H, Tseng SCG. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:505–510.
12. Kabataş N, Dogan AŞ, Kabataş EU, et al. The effect of Demodex infestation on blepharitis and the ocular symptoms. *Eye Contact Lens.* 2017;43:64–67.
13. Akkucuk S, Kaya OM, Aslan L, et al. Prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in patients with blepharitis and chalazion. *Int Ophthalmol.* 2022. Online ahead of print. doi:10.1007/S10792-022-02523-Y
14. Fromstein SR, Harthan JS, Patel J, et al. Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clin Optim (Auckl).* 2018;10:57–63.
15. Shah PP, Stein RL, Perry HD. Update on the management of Demodex blepharitis. *Cornea.* 2022;41:934–939.
16. Dougherty JM, McCulley JP. Analysis of the free fatty acid component of meibomian secretions in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:52–56.
17. Guillon M, Maissa C, Wong S. Eyelid margin modification associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens.* 2012;38:319–325.
18. Rohit A, Willcox MDP, Brown SHJ, et al. Clinical and biochemical tear lipid parameters in contact lens wearers. *Optom Vis Sci.* 2014;91:1384–1390.
19. Siddireddy JS, Vijay AK, Tan J, et al. The eyelids and tear film in contact lens discomfort. *Cont Lens Anterior Eye.* 2018;41:144–153.
20. Blanco-Vázquez M, Arroyo-Del-Arroyo C, Novo-Diez A, et al. Is contact lens discomfort related to meibomian gland morphology. *Cont Lens Anterior Eye.* 2022;45:101743.
21. Ong BL, Larke JR. Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1990;10:144–148.
22. Ong BL. Relation between contact lens wear and Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci.* 1996;73:208–210.
23. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Meibomian gland dysfunction and contact lens discomfort. *Eye Contact Lens.* 2017;43:17–22.
24. Alghamdi WM, Markoulli M, Holden BA, et al. Impact of duration of contact lens wear on the structure and function of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016;36:120–131.
25. Sindt CW, Longmuir RA. Contact lens strategies for the patient with dry eye. *Ocul Surf.* 2007;5:294–307.
26. Korb DR, Blackie CA. Debridement-scaling: a new procedure that increases meibomian gland function and reduces dry eye symptoms. *Cornea.* 2013;32:1554–1557.
27. Ngo W, Caffery B, Srinivasan S, et al. Effect of lid debridement-scaling in Sjögren syndrome dry eye. *Optom Vis Sci.* 2015;92:316–320.
28. Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-McKernan A. The efficacy of tea tree face wash, 1, 2-Octanediol and microblepharoxfoliation in treating Demodex folliculorum blepharitis. *Cont Lens Anterior Eye.* 2018;41:77–82.
29. Siddireddy JS, Tan J, Vijay AK, et al. The effect of microblepharoxfoliation on clinical correlates of contact lens discomfort. *Optom Vis Sci.* 2019;96:187–199.
30. Epstein IJ, Rosenberg E, Stuber R, et al. Double-masked and unmasked prospective study of terpinen-4-ol lid scrubs with microblepharoxfoliation for the treatment of Demodex blepharitis. *Cornea.* 2020;39:408–416.
31. Mohammad-Rabei H, Arabi A, Shahraki T, et al. Role of blepharoxfoliation in Demodex blepharitis: a randomized comparative study. *Cornea.* 2023;42:44–51.
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
33. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:160.
34. Dougherty BE, Nichols JJ, Nichols KK. Rasch analysis of the Ocular Surface Disease Index (OSDI). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:8630–8635.
35. Ngo W, Situ P, Keir N, et al. Psychometric properties and validation of the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness questionnaire. *Cornea.* 2013;32:1204–1210.
36. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003;22:640–650.
37. Rose-Nussbaumer J, Lietman TM, Shiboski CH, et al. Inter-grader agreement of the Ocular Staining Score in the Sjögren's International Clinical Collaborative Alliance (SICCA) Registry. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:1150–1153.
38. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:2006–2049.
39. Kheirkhah A, Blanco G, Casas V, et al. Fluorescein dye improves microscopic evaluation and counting of demodex in blepharitis with cylindrical dandruff. *Cornea.* 2007;26:697–700.
40. Chalmers RL, Begley CG, Moody K, et al. Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 (CLDEQ-8) and opinion of contact lens performance. *Optom Vis Sci.* 2012;89:1435–1442.
41. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
42. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods.* 2021;12:55–61.
43. Tashbayev B, Yazdani M, Arita R, et al. Intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction: a concise review. *Ocul Surf.* 2020;18:583–594.
44. Markoulli M, Chandramohan N, Papas EB. Photobiomodulation (low-level light therapy) and dry eye disease. *Clin Exp Optom.* 2021;104:561–566.
45. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15:539–574.
46. Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-McKernan A. The effect of lid hygiene on the tear film and ocular surface, and the prevalence of Demodex blepharitis in university students. *Cont Lens Anterior Eye.* 2020;43:159–168.
47. Arici C, Mergen B, Yildiz-Tas A, et al. Randomized double-blind trial of wipes containing terpinen-4-ol and hyaluronate versus baby shampoo in seborrheic blepharitis patients. *Eye (Lond).* 2022;36:869–876.
48. Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment. *Ocul Surf.* 2009;7:S1.

49. Lindsley K, Matsumura S, Hatef E, et al. Interventions for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012:CD005556.
50. Chiang CC, Lin CL, Tsai YY, et al. Patients with blepharitis are at elevated risk of anxiety and depression. *PLoS One.* 2013;8:e83335.
51. Koo H, Kim TH, Kim KW, et al. Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. *J Korean Med Sci.* 2012;27:1574–1579.
52. Ergun SB, Saribas GS, Yarayici S, et al. Comparison of efficacy and safety of two tea tree oil-based formulations in patients with chronic blepharitis: a double-blinded randomized clinical trial. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:888–897.
53. Wong K, Flanagan J, Jalbert I, et al. The effect of Blephadex Eyelid Wipes on Demodex mites, ocular microbiota, bacterial lipase and comfort: a pilot study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019;42:652–657.
54. Stapleton F, Bakkar M, Carnt N, et al. CLEAR—contact lens complications. *Cont Lens Anterior Eye.* 2021;44:330–367.
55. Koh S. Contact lens wear and dry eye: beyond the known. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2020;9:498–504.
56. Arroyo-Del Arroyo C, Fernández I, Novo-Diez A, et al. Contact lens discomfort management: outcomes of common interventions. *Eye Contact Lens.* 2021;47:256–264.

IV.2. Intense Pulse Light Combined with Low-Level Light Therapy in Dry Eye Disease: A Systematic Review

Este estudio tuvo como objetivo determinar la seguridad y eficacia de las terapias con luz en el DED. Esta revisión sistemática se realizó mediante la declaración PRISMA.¹¹⁷ La estrategia de búsqueda se realizó en 2 gestores bibliográficos, PubMed y Scopus, introduciendo con operadores booleanos las siguientes palabras claves: (dry eye disease OR dry eye OR DED OR aqueous-deficient dry eye OR ADDE OR meibomian gland dysfunction OR MGD OR evaporative dry eye OR EDE) AND (intense pulse light OR intense pulse light therapy OR IPL OR low-level light therapy OR LLLT OR near-infrared light OR NIL OR infrared radiation). Después del proceso de cribado, Un total de 6 series de casos fueron incluidos en esta revisión sistemática. En cuanto al riesgo de sesgo, las series de casos fue evaluadas mediante la herramienta de evaluación de la calidad de los estudios de series de casos del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI, por sus siglas en inglés).¹¹⁹

La síntesis de los datos mostró que las terapias con luz lograron descensos en la puntuación del cuestionario OSDI y el grado de MGD (MGD grade, por sus siglas en inglés), además de aumentos en NIBUT, el grosor de la capa lipídica (LLT, por sus siglas en inglés) y el área de pérdida de las glándulas de Meibomio (LAMG, por sus siglas en inglés). Sin embargo, TMH y ST permanecieron invariables, mientras que OSM y CFS, obtuvieron resultados contradictorios. En cuanto a los AEs, no se reportó ninguno tras la aplicación de las terapias con luz.

En conclusión, las terapias con luz parecen mejorar la calidad del meibum liberado, reduciendo los síntomas y signos del DED sin AEs aparentes, por lo que es un tratamiento seguro y eficaz que debería ser recomendado para el DED asociada a la MGD. Sin embargo, todavía no hay suficiente evidencia científica que sugiera que este método de tratamiento sea capaz de mejorar TMH y ST.

IV.3. Efficacy of Meibomian Gland Expression combined with Home-Based Therapy in the Management of Dry Eye Disease: A Systematic Review with Meta-Analysis

Este estudio tuvo como objetivo determinar la seguridad y eficacia del tratamiento de MGX combinado con terapia domiciliaria en el DED asociado a la MGD. Para ello, se realizó una revisión sistemática con metaanálisis mediante la declaración PRISMA.¹¹⁷ La estrategia de búsqueda se realizó en 2 gestores bibliográficos, PubMed y Scopus, introduciendo con operadores booleanos las siguientes palabras claves: (meibomian gland expression OR MGX) AND (dry eye disease OR DED OR meibomian gland dysfunction OR MGD) NOT (intense pulse light OR IPL). Después del proceso de cribado, un total de 2 RCTs, fueron incluidos en esta revisión sistemática. En cuanto al riesgo de sesgo, los RCTs fueron evaluados mediante la herramienta Cochrane.¹¹⁸

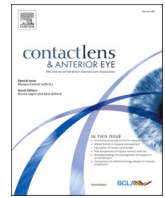
La síntesis de los datos indicó que la MGX combinada con terapia domiciliaria obtuvo resultados superiores en comparación con la terapia domiciliaria, que se basó principalmente en la combinación de higiene palpebral, lágrimas artificiales y compresas calientes. Las variables a favor de este tratamiento combinado fueron las siguientes: cuestionarios OSDI y DEQ-5, FBUT, CFS y MGS. Sin embargo, el metaanálisis indicó que ese tratamiento combinado solo parecer ser beneficioso en la reducción de los síntomas del DED ($P = 0,02$) con una diferencia media estandarizada (SMD, por sus siglas en inglés) de -0,49 y un intervalo de confianza (CI, por sus siglas en inglés) de -0,89 a -0,08. Además, aunque FBUT ($P = 0,05$), CFS ($P = 0,76$) y MGS ($P = 0,15$) mostraron una ligera tendencia a favor del tratamiento de MGX, ésta no fue estadísticamente significativa. En cuanto a la seguridad de este tratamiento, no fue evaluada por lo estudios incluidos en esta revisión.

En conclusión, la MGX combinada con terapia domiciliaria parece ser un tratamiento eficaz para reducir los síntomas de los pacientes con el DED asociado a la MGD. Sin embargo, parece que aún no hay evidencias suficientes que sugieran que esta opción de tratamiento sea segura y efectiva para reducir los signos del DED, como FBUT, MGS y la CFS.



Contents lists available at ScienceDirect

Contact Lens and Anterior Eye

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clae

Review Article

Efficacy of meibomian gland expression combined with Home-Based therapy in the management of dry eye Disease: A systematic review and Meta-Analysis

Antonio Ballesteros-Sánchez^{a,b,*}, José-María Sánchez-González^a,
María Carmen Sánchez-González^a, Carlos Rocha-de-Lossada^{c,d,e,f}, Beatriz Gargallo- Martínez^{b,g}

^a Department of Physics of Condensed Matter, Optics Area, University of Seville, Seville, Spain

^b Department of Ophthalmology, Clínica Novovisión, Murcia, Spain

^c Ophthalmology Department, VITHAS Malaga, 29016 Malaga, Spain

^d Regional University Hospital of Malaga, Hospital Civil Square, 29009 Malaga, Spain

^e Qvision, Ophthalmology Department, VITHAS Almeria Hospital, 04120 Almeria, Spain

^f Surgery Department, Ophthalmology Area, University of Seville, Doctor Fedriani, 41009 Seville, Spain

^g Department of Ophthalmology, Optometry, Otorhinolaryngology and Anatomic Pathology, University of Murcia, Murcia, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Meibomian gland expression
Home-based therapy
Meibomian gland dysfunction
Dry eye disease

ABSTRACT

Purpose: To compare the effectiveness of meibomian gland expression (MGX) combined with home-based therapy versus home-based therapy alone for the treatment of dry eye disease (DED) caused by meibomian gland dysfunction (MGD).

Methods: A systematic review of randomized controlled studies (RCTs), reporting the effects of MGX combined with home-based therapy in 2 databases, PubMed and Web of Science, was performed according to the PRISMA statement. The search period was until August 20, 2023. According to the heterogeneity, a random or fixed effects model was performed in the meta-analysis. The standardized mean difference (SMD) was calculated to analyze dry eye symptoms (DES) score, tear film break-up time (TBUT), total corneal fluorescein staining (tCFS) and meibomian glands expressibility (MGE). All analyses were performed by RevMan Web, version 5.7. The Cochrane risk of bias tool was used to analyze the quality of the studies selected.

Results: Two RCTs with a total of 99 patients were included. The studies reported that MGX combined with home-based therapy improves DES score, TBUT, tCFS and MGE compared to the home-based therapy. However, the meta-analysis indicated that MGX combined with home-based therapy only seems to be beneficial in reducing DES score (SMD -0.49 ; 95 % CI: -0.89 to -0.08 ; $P = 0.02$; $I^2 = 0\%$). In addition, although TBUT, tCFS and MGE reported a slight trend in favor of MGX combined with home-based therapy, it was non-significant.

Conclusions: While MGX combined with home-based therapy seem to show some evidence of alleviating dry eye symptoms, there is insufficient evidence to conclude the effects of this treatment definitively particularly in improving dry eye signs caused by MGD, such as TBUT, tCFS and MGE. Therefore, further RCTs are needed to elucidate these results.

1. Introduction

Dry eye disease (DED) is a chronic, multifactorial and inflammatory disease of the ocular surface that affects up to 30 % of adults over the age of 50, is more frequent in women and its prevalence increase with age [1,2]. DED is characterized by an unstable and deficient tear film, which results in tear film hyperosmolarity, ocular surface inflammation and

damage, and neurosensory abnormalities [1,3]. Therefore, DED may have a significant impact on the visual function quality of life of affected individuals [4,5] being a leading cause of visits to eye care professionals worldwide [6].

Presently, evidence suggests that all forms of DED have an evaporative component because without evaporation, hyperosmolarity cannot occur [3,7]. Meibomian gland dysfunction (MGD) is the most common

* Corresponding author at: Reina Mercedes Street, University of Seville, Seville, Spain.

E-mail address: antbalsan@alum.us.es (A. Ballesteros-Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.clae.2023.102107>

Received 4 September 2023; Received in revised form 5 December 2023; Accepted 13 December 2023

1367-0484/© 2023 British Contact Lens Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

etiology of tear film evaporation [3,8], and it is defined as a chronic, diffuse abnormality of the meibomian glands, commonly characterized by terminal duct obstruction and /or changes in meibum quality and quantity [8]. The conventional treatment of MGD consists of home-based therapy [9], which may be based on warm compress [10,11], eyelid hygiene [12,13], tear substitutes [14–16], topical or systemic medications [17–20] and dietary management [21]. However, these treatments have limitations, and many patients continue to experience symptoms despite treatment [9]. Therefore, other treatments targeting specific mechanism involved in the pathogenesis of MGD are needed [22]. Meibomian gland expression (MGX) is an in-office treatment that consist of applying pressure to the eyelids to squeeze out the meibum from meibomian glands, preventing their obstruction that could lead to meibomian gland dropout and atrophy [23,24]. This treatment, which is usually performed with a collins expressor forceps, has demonstrated to be an useful therapeutic option in the treatment of MGD [23,24] and is a relatively cost-effective therapeutic option compared to home-based therapies [23]. Currently, MGX treatment is often combined with intense pulse light (IPL), a novel treatment that has been shown to be safe and effective for DED caused by MGD [25–29]. The main mechanism of action of IPL is thermal [30,31]. IPL energy absorbed by hemoglobin causes thrombosis of abnormal blood vessels, which reduces the concentration of inflammatory mediators in the eyelid and meibomian glands, thus preventing their dysfunction and improving meibum flow [31,32].

To date, *meta*-analyses of comprehensive and systematic evaluations have only assessed the efficacy of combined IPL-MGX treatment, using MGX as a comparator [33–37]. In addition, these studies provided limited information on home-based therapy [33–37]. Therefore, the objective of this systematic review with *meta*-analysis is to evaluate the effectiveness of MGX combined with home-based therapy compared to home-based therapy alone for DED caused by MGD. Through this review, a comprehensive overview of the current evidence on MGX and home-based therapy is provided, enabling evidence-based decision making and guiding future research directions.

2. Methods

2.1. Data sources and search strategy

This systematic review with *meta*-analysis (PROSPERO ID: CRD42023455585) was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [38,39]. We identified 618 articles published before August 20, 2023, through the following databases: PubMed and Web of science. The data search strategy with Boolean operators was as follows: (meibomian gland expression OR MGX) AND (dry eye disease OR DED OR meibomian gland dysfunction OR MGD) NOT (intense pulse light OR IPL). The references of the retrieved articles were reviewed to identify other related studies if they met the inclusion criteria.

2.2. Study selection

All those 618 articles identified through the search strategy were considered and analyzed. Duplicate studies were removed by DistillerSR software (DistillerSR Inc., Ottawa, Canada) [40]. The remaining studies underwent additional screening stages, which included title screening, abstract screening, and full-text screening. Studies unrelated to the topic were excluded from the review during title and abstract screening. The screening of the full-text studies was performed by two investigators (ABS and JMSG), who selected them according to the inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria were as follows: full-length prospective, randomized, controlled studies (RCTs) in humans reporting MGX combined with home-based therapy, using home-based therapy as a comparator. The exclusion criteria included non-English publications, unindexed journals and studies where participants were

assigned with any other complementary treatments to MGX, except home-base therapy, which is considered the conventional treatment for DED caused by MGD [9] and is based on warm compress [10,11], eyelid hygiene [12,13], tear substitutes [14–16], topical or systemic medications [17–20] and dietary management [21]. There were no restrictions placed on the country in which the study was performed, the follow-up period, the sample size or results of the studies.

2.3. Quality assessment and data extraction

The data from each study were collected and summarized independently in tables designed by two researchers (ABS and BGM). The following information was obtained from each article: (1) author and date of publication (year); (2) study design; (3) mean follow-up of all patients in the whole procedure (expressed in months); (4) number of patients; (5) mean age of the patients (expressed in years); (6) patient sex (male/female), (7) number of eyes involved; (8) inclusion criteria of the studies; (9) study group intervention; (10) control group intervention and (11) conflicts of interest. Regarding the results of the studies, the following data were collected according to the Tear film and Ocular Surface (TFOS) Dry Eye workshop (DEWS) II for DED diagnosis [41]: (1) dry eye symptoms (DES) score (2) tear film break-up time (TBUT) with fluorescein; (3) total corneal fluorescein staining (tCFS) and (4) meibomian gland expressibility (MGE).

The literature that remained after full-text screening was examined to assess the quality of the studies. To avoid the risk of bias, two dependable authors (ABS and BGM) created a synopsis based on the Cochrane risk of bias tool [42], which includes the following items: (1) random sequence generation, (2) allocation concealment, (3) masking of participants and personnel, (4) masking of outcome assessment, (5) incomplete outcome data, (6) selective reporting and (7) other sources of bias. A third non-masked assessor (MCSG) decided the quality of the studies when disagreements occurred between the two assessors.

2.4. Data synthesis and analysis

Regarding the results of the studies, intra-group and inter-group outcomes were reported, indicating whether they were statistically significant or not according to the statistical analysis performed by the authors of each study. Intra-group outcomes were reported as “Last visit (LV) – Baselines (B) differences”, while inter-group outcomes were reported as “MGX group (LV-B) – Control group (LV-B) differences”. In addition, a *meta*-analysis was performed to synthesize the inter-group outcomes of the studies included in this systematic review using the Review Manager Web (RevMan web), version 5.7 (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK) [43]. During the analysis, if there are different data measurement methods among the studies, standardized mean differences (SMD) were calculated to analyze the continuous parameters of DES score, TBUT, tCFS and MGE [44]. SMD is a measure of the size of the intervention effect in each study with respect to the variability within the study, which allows to analyze the results on a uniform scale [44]. On the other hand, if there are no different data measurement methods among the studies, the mean difference (MD) was calculated [44]. The absolute value was interpreted together with the *P* value and 95 % confidence intervals (CI) presented on forest plots. *P* < 0.05 was considered statistically significant. Heterogeneity of the included studies was analyzed together with the Cochrane Q-statistics chi-square (χ^2) test and I-square (I^2) test, which was graded as low (<25 %), moderate (25 % – 50 %) and high (>50 %) [45]. If there was any significant heterogeneity between studies (I^2 test \geq 50 % or χ^2 test with a *P* < 0.1) a random effects model was performed to pool the data, otherwise a fixed effects model was conducted [46]. In addition, a sensitivity analysis was conducted to evaluate reliability for studies that were not regarded as having high risk of bias in any of the domains [47].

3. Results

3.1. Study characteristics

The study selection process of this systematic review is presented with a flowchart diagram in Fig. 1. This systematic review included 2 RCTs published between 2019 and 2021 involving 99 eyes from 99 patients with a mean age of 61.8 ± 12.5 years. The sex distribution was 42 females (42.6 %) and 57 males (57.6 %). Patient follow-up, expressed in months, ranged from 1 month to 2 months, with a mean follow-up of 1.5 ± 0.5 months. Regarding study group intervention, all studies performed MGX treatment combined with home-based therapy. However, the control group only received home-based therapy. Regarding MGX treatment, Aketa et al. [23] performed it on the lower eyelid with a plate expressor, while Kaiserman et al. [24] used a sterile cotton-tipped applicator. In both studies oxybuprocaine hydrochloride anesthesia was applied before MGX treatment. Regarding home-based therapy, Aketa et al. [23] used warm compress, lid hygiene, tear substitute, as well as topical and systemic medication. However, Kaiserman et al. [24] only used tear substitute. No studies had conflicts of interest. More detailed characteristics of the studies are listed in Table 1.

3.2. Efficacy of MGX combined with home-based therapy

Intra-group outcomes are shown in Table 2.

3.2.1. Dry eye symptoms

Dry eye symptoms were evaluated with different questionnaires. Aketa et al. [23] used the dry eye-related quality of life score (DEQ-5) questionnaire, while Kaiserman et al. [24] used the ocular surface disease index (OSDI) questionnaire.

Regarding intra-group outcomes, MGX combined with home-based therapy achieved an improvement in the DEQ-5 and OSDI

questionnaires of -24.5 ($P = 0.17$) and -23.4 ($P < 0.001$) points, while home-based therapy alone achieved a lower improvement of -9 ($P = 0.50$) and -15 ($P = 1.0$) points, respectively. Regarding inter-group outcomes, they were in favor of MGX combined with home-based therapy in both studies, with a DES score of -15.5 ($P = 0.28$) and -8.4 ($P < 0.001$) points for DEQ-5 and OSDI questionnaires, respectively.

3.2.2. Tear film break-up time

TBUT was assessed with fluorescein. However, Aketa et al. [23] instilled the fluorescein into the lower tear film meniscus using a micropipette, while Kaiserman et al. [24] used a fluorescein strip. In both studies, TBUT was assessed under a biomicroscope with a cobalt-blue light after a complete blink using a chronometer, and the mean of three measurements was recorded. In addition, Kaiserman et al. [24] classified TBUT on a severity grading scale ranging from 1 to 4, where 1 indicates TBUT ≥ 10 s, 2 indicates TBUT between 5 and 10 s, 3 indicates TBUT ≤ 5 s, and 4 indicates immediate TBUT.

Regarding intra-group outcomes, Aketa et al. [23] reported that MGX combined with home-based therapy achieved an improvement in TBUT of 2.4 s ($P = 0.0023$), while it showed a slight worsening in the study performed by Kaiserman et al. [24] with a TBUT of -0.1 s ($P = 0.74$). Similar results were obtained with home-based therapy alone with a TBUT of 0.6 ($P = 0.43$) and -0.3 ($P = 1.0$) seconds for Aketa et al. [23] and Kaiserman et al. [24], respectively. Regarding inter-group outcomes, they were in favor of MGX combined with home-based therapy only in the study performed by Aketa et al. [23] while it remained practically unchanged in the study conducted by Kaiserman et al. [24], with a TBUT of 1.8 ($P = 0.052$) and 0.2 ($P = 0.68$) seconds, respectively.

3.2.3. Total corneal fluorescein staining

tCFS was evaluated with different grading scales. Aketa et al. [23] assessed tCFS dividing the cornea into upper, central, and lower zones.

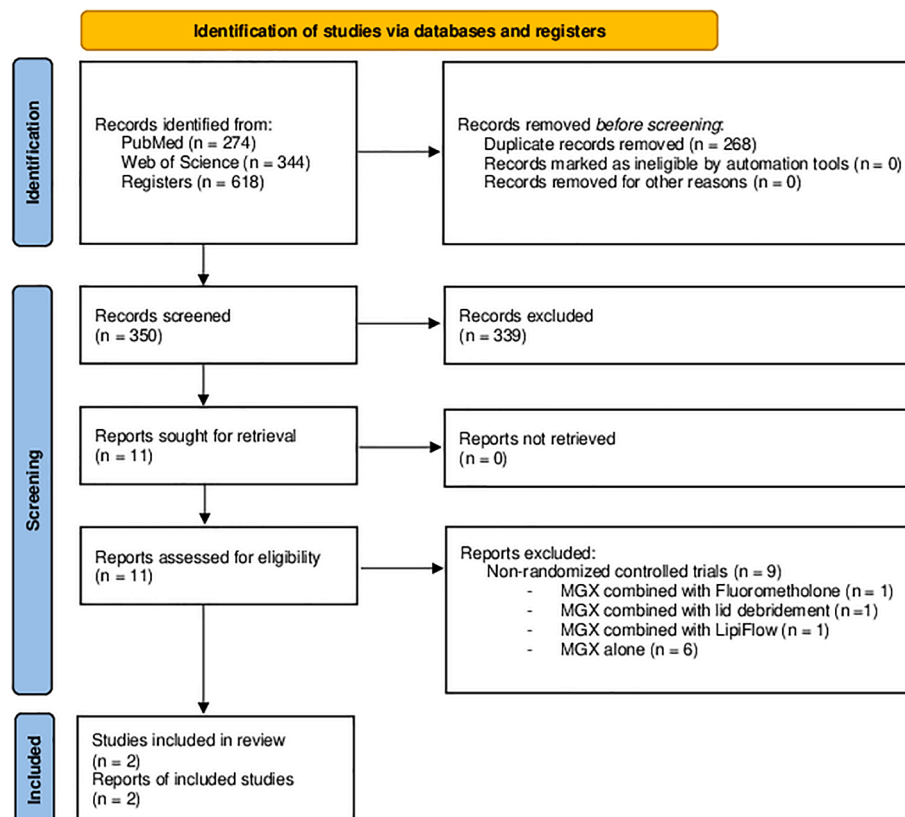


Fig. 1. Flowchart study selection process according to the PRISMA statement.

Table 1
Summary of included RCTs.

Author (date)	Design	F/ U ^a	Patients (TG / CG)	Age ^b (TG / CG)	Sex (F/M)	Eyes	Inclusion criteria	Intervention	Control	CoI
Aketa et al. [23] 2019	MN SM	1	12 (7 / 5)	65.1 ± 11.5 (69.9 ± 3.2 / 60.2 ± 19.8)	5 / 7	12	MGD diagnosis - Eyelid abnormalities - Decreased meibum expressibility and quality	MGX home-based therapy	Home-based therapy - Warm compress twice a day - Lid hygiene with baby shampoo twice a day - 0.1 % HA tear substitute four times per day - 0.1 % FML eye drops three times per day - 1.5 % levofloxacin eye drops four times per day - 100 mg oral minocycline twice a day	No
Kaiserman et al. [24] 2021	MN DM	2	87 (45 /42)	58.4 ± 13.5 (62.4 ± 11.9 / 54.3 ± 15)	37 / 50	87	MGD diagnosis - Eyelid abnormalities - Decreased meibum expressibility and quality - Meibomian glands loss area by meibography	MGX home-based therapy	Home-based therapy - 0.3 % HPMC tear substitute four times per day	No

CG = Control group; CoI = Conflict of interest; DM = Double-masked; DED = Dry eye disease; F = Female; F/U = Follow-up; FML = Fluorometholone; HA = Hyaluronic acid; HPMC = Hydroxypropyl methylcellulose M = Male; MN = Monocentric; MGD = Meibomian gland dysfunction; MGX = Meibomian gland expression; RCTs = Randomized controlled trials; SM = Single-masked; TG = Treatment group.

^a Expressed as months.

^b Expressed as mean ± SD (standard deviation).

Table 2
Intra-group differences outcomes.

Author (Date)		MGX + Home-based therapy				Home-based therapy			
		DES score	TBUT	tCFS	MGE	DES score	TBUT	tCFS	MGE
Aketa et al. 2019	Baseline	32.4 ± 22.8	2.3 ± 0.8	2.1 ± 0.9	1.4 ± 0.5	21.5 ± 16.3	2.2 ± 1.3	1.4 ± 1.1	1.4 ± 0.5
	Last visit	7.9 ± 5.5	4.7 ± 1.8	0.3 ± 0.8	1.1 ± 0.3	12.5 ± 3.5	2.8 ± 0.8	1.0 ± 1.0	1.2 ± 0.4
	Difference ^a	-24.5	2.4	-1.8	-0.3	-9	0.6	-0.4	-0.2
	P Value	0.17	0.0023*	0.015*	NR	0.50	0.43	0.62	NR
Kaiserman et al. 2021	Baseline	45.6 ± 24.9	2.4 ± 0.5	1.3 ± 0.6	1.5 ± 0.7	35.9 ± 20.1	2.6 ± 0.5	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.7
	Last visit	22.2 ± 15.4	2.3 ± 0.7	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.4	20.9 ± 13.7	2.3 ± 0.8	1.0 ± 0.0	1.3 ± 0.8
	Difference ^a	-23.4	-0.1	-0.1	-0.3	-15	-0.3	-0.2	-0.1
	P Value	< 0.001*	0.74	1.0	0.04*	1.0	1.0	< 0.001*	0.1

B = Baseline; DES score = Dry eye symptoms score; LV = Last visit; MGE = Meibomian gland expressibility; MGX = Meibomian gland expression; tCFS = Total corneal fluorescein staining; TBUT = Tear film break-up time.

^a Defined as Last visit - Baseline.

* Statistical significance with a *P* value < 0.05.

The amount of staining was graded from 0 to 3 points in each zone with a score ranging from 0 to 9, where 0 indicates no tCFS and 9 indicates the maximal tCFS. However, Kaiserman et al. [24] used the Oxford grading scale.

Regarding intra-group outcomes, Aketa et al. [23] and Kaiserman et al. [24] reported that MGX combined with home-based therapy achieved an improvement in tCFS of -1.8 points (*P* = 0.015) and -0.1 points (*P* = 1.0), respectively. Home-based therapy alone also obtained similar results with a tCFS of -0.4 (*P* = 0.62) and -0.2 (*P* < 0.001) points for Aketa et al. [23] and Kaiserman et al. [24], respectively. Regarding inter-group outcomes, they were in favor of MGX combined with home-based therapy only in the study conducted by Aketa et al. [23], while it remained practically unchanged in the study performed by Kaiserman et al. [24], with a tCFS of -1.4 (*P* = 0.28) and 0.1 (*P* = 0.03) points, respectively.

3.2.4. Meibomian gland expressibility

MGE was also evaluated using different grading scales. Aketa et al. [23] used the Shimazaki grading scale, while Kaiserman et al. [24] graded MGE according to the international workshop on MGD.

Regarding intra-group outcomes, MGX combined with home-based

therapy achieved an improvement in MGE of -0.3 points for Aketa et al. [23] (*P* value not reported) and Kaiserman et al. [24] (*P* = 0.04), while home-based therapy alone achieved a lower improvement in MGE of -0.2 (*P* value not reported) and -0.1 (*P* = 0.1) points for Aketa et al. [23] and Kaiserman et al. [24], respectively. Regarding inter-group outcomes, they were in favor of MGX combined with home-based therapy in both studies, but it remained practically unchanged with a MGE of -0.1 (*P* value not reported) and -0.2 (*P* = 0.95) points for Aketa et al. [23] and Kaiserman et al. [24], respectively.

3.3. Meta-analysis

The two aforementioned studies, with a total of 52 participants in the MGX combined with home-based therapy group and 47 participants in the home-based therapy group, were included in the meta-analysis. The change in DES score (SMD -0.49; 95 % CI: -0.89 to -0.08; *P* = 0.02; *I*² = 0 %) (Fig. 2) indicated that the MGX combined with home-based therapy group had significantly better outcomes than the home-based therapy group. However, the change in TBUT (SMD 0.41; 95 % CI: 0.00 to 0.81; *P* = 0.05; *I*² = 42 %) (Fig. 3), tCFS (SMD -0.16; 95 % CI: -1.2 to 0.88; *P* = 0.76; *I*² = 64 %) (Fig. 4) and MGE (SMD -0.29; 95 %



Fig. 2. DES score meta-analysis. Forest plot showing the standardized mean difference (SMD), 95% confidence intervals (CI) and P value for the change in DES score. A fixed effects model was performed obtaining statistical significance between meibomian gland expression (MGX) combined with home-based therapy and home-based therapy alone.

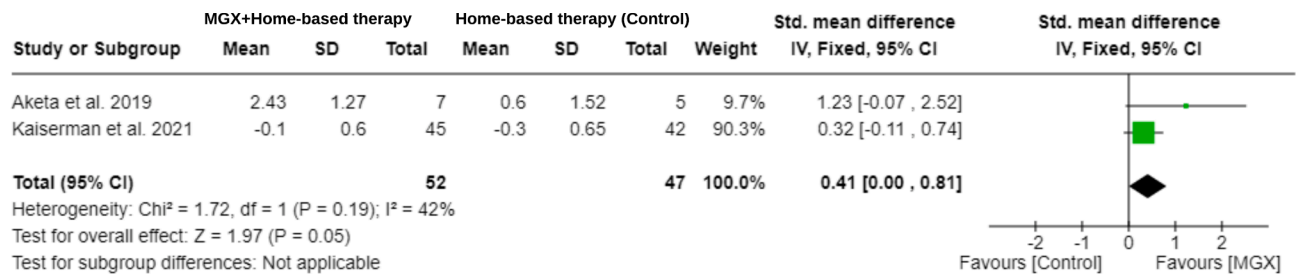


Fig. 3. NIBUT meta-analysis. Forest plot showing the standardized mean difference (SMD), 95% confidence intervals (CI) and P value for the change in NIBUT. A fixed effects model was performed without obtaining statistical significance between meibomian gland expression (MGX) combined with home-based therapy and home-based therapy alone.

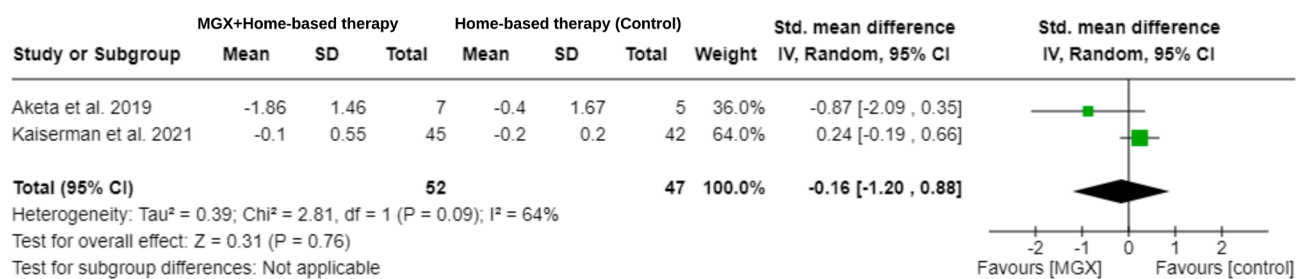


Fig. 4. tCFS meta-analysis. Forest plot showing the standardized mean difference (SMD), 95% confidence intervals (CI) and P value for the change in tCFS. A random effects model was performed without obtaining statistical significance between meibomian gland expression (MGX) combined with home-based therapy and home-based therapy alone.

CI: -0.69 to 0.10; $P = 0.15$; $I^2 = 0\%$) (Fig. 5) showed no statistical significance between the two groups.

3.4. Risk of bias

The risk of bias summary of the included studies is presented in Fig. 6A. Risk of bias assessment was classified into three evidence level

groups: (1) studies with a low risk of bias (Kaiserman et al. [24]), (2) studies with an unclear risk of bias (Aketa et al. [23]) and (3) studies with a high risk of bias (no studies). The overall risk of bias summary of the domains used in each study is presented in Fig. 6B. The items used to assess the risk of bias showed an overall risk of bias that was low at 50%. The Robvis tool (NIHR, Bristol, UK) was used to create risk of bias assessment figures [48].



Fig. 5. MGE meta-analysis. Forest plot showing the standardized mean difference (SMD), 95% confidence intervals (CI) and P value for the change in MGE. A fixed effects model was performed without obtaining statistical significance between meibomian gland expression (MGX) combined with home-based therapy and home-based therapy alone.

A)

		Risk of bias							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
RCTs	Aketa et al. 2019	+	-	-	+	+	+	X	-
	Kaiserman et al. 2021	+	-	+	+	+	+	-	+

D1: Random sequence generation
 D2: Allocation concealment
 D3: Blinding of participants and personnel
 D4: Blinding of outcome assessment
 D5: Incomplete outcome data
 D6: Selective reporting
 D7: Other sources of bias

Judgement
 X High
 - Unclear
 + Low

B)

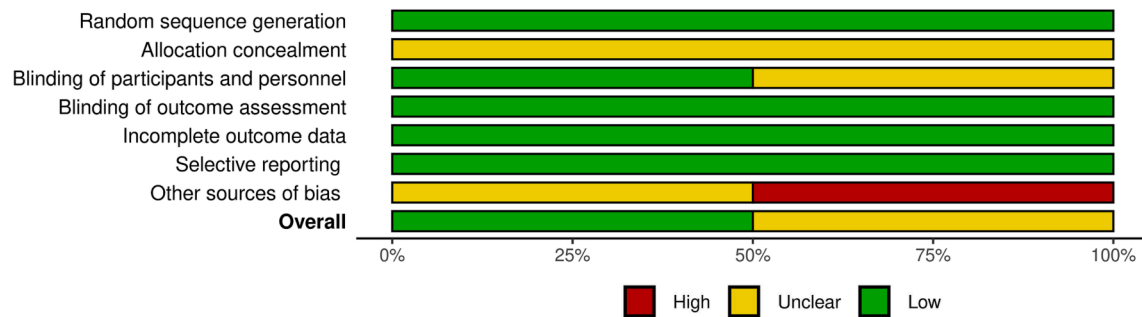


Fig. 6. Risk of bias assessment: (A) Risk of bias summary of the included studies with traffic light plot. The traffic lights represent the author's risk of bias judgment in each domain used to assess the quality of the studies. (B) Overall risk of bias summary of the domains with bar plot. Bars represent the overall author's risk of bias judgment in each domain presented as percentages.

4. Discussion

MGD is one of the main causes of DED [3]. Since traditional treatments for MGD only ameliorate DED symptoms and signs temporarily [9], other treatments that target specific mechanisms involved in the pathogenesis of MGD have emerged [22]. This systematic review with *meta-analysis* aimed to investigate the effectiveness of MGX combined with home-based therapy compared to home-based therapy alone for DED caused by MGD.

In general, the studies included in this systematic review reported that MGX combined with home-based therapy improves DES score, TBUT, tCFS and MGE compared to home-based therapy alone. However, the pooled results of the *meta-analysis* indicated that MGX combined with home-based therapy only seems to be beneficial in alleviating DES score. This result may be explained by the mechanism of action of MGX. This treatment squeezes out the meibum [23,24], which contributes to the lipid component of the tear layer and prevents its premature evaporation [49,50]. The pooled results of the *meta-analysis* also indicated that MGX combined with home-based therapy showed no significant difference in TBUT, tCFS and MGE compared to home-based therapy alone. These results may be explained by the heterogeneity of the studies included in this systematic review. Demographically, Aketa et al. [23] included Japanese population, while Kaiserman et al. [24] included Israeli population. According to TFOS DEWS II epidemiology report, a higher prevalence and severity of DED symptoms and signs have been consistently reported in Asian population [2]. This, coupled with the fact that the patients in the Aketa et al. [23] study were 6.7 years older, may

explain why home-based therapy included the use of topical and systemic medication in addition to warm compress, lid hygiene and tear substitutes. However, Kaiserman et al. [24] only used tear substitutes as home-based therapy. These differences may explain why Aketa et al. [23] obtained overall better results in DED score, TBUT, tCFS and MGE compared to Kaiserman et al. [24]. It is also important to mention that there were differences in the diagnosis of MGD, since Aketa et al. [23] diagnosed MGD according to the presence of eyelid abnormalities and decreased meibum expressibility and quality, while Kaiserman et al. [24] additionally used meibography to evaluate the meibomian glands loss area.

The results of our study can be compared with some *meta-analysis*, which have reported that combined IPL-MGX treatment achieved significant improvements in dry eye symptoms and signs compared to MGX alone [33–37]. Specifically, Sambhi et al. [34] and Leng et al. [35] used in their *meta-analyses* the same effect size as in our study to evaluate DES score and TBUT. Sambhi et al. [34] reported a SMD of -0.90 (95 % CI: -1.93 to 0.13 ; $P < 0.001$; $I^2 = 95.1$ %) and 0.85 (95 % CI: 0.20 to 1.51 ; $P < 0.001$; $I^2 = 90.7$ %) between both groups for DES score and TBUT, respectively. Leng et al. [35] reported similar results in TBUT with a SMD of 2.33 (95 % CI: 1.04 to 3.61 ; $P < 0.001$; $I^2 = 98$ %). The SMD reported in these studies seems to be higher than those reported in our study, which suggests that IPL may be essential in MGX treatment. Therefore, it could be considered to combine MGX with other novel adjuvant treatments, such as IPL, which seems to improve certain signs of DED caused by MGD. IPL is a form of light therapy that uses flash lamps to emit noncoherent, polychromatic high-intensity light of

determined wavelength spectrum, ranging from 500 to 1,200 nm [30,32]. In 2002, Toyos et al. [25] reported that patients with DED who received IPL treatment for rosacea achieved improvements in their DES score. This is due to the thrombosis of telangiectasias and superficial blood vessels associated with rosacea [51,52], which reduce the production of inflammatory mediators that travel to the eyelids via the vasculature around the eye and the facial artery, thus preventing MGD [25–29]. In addition, IPL may increase the temperature of the eyelids [53], which allows the meibum to become more liquid and flow out of the meibomian glands [25–29]. This process may be further aided by the addition of MGX, which promotes the meibum outflow [23,24]. Therefore, decreasing meibum viscosity may increase the effectiveness of the MGX, which prevents meibomian glands obstructions, leading to better tear film integrity and thus a reduction in dry eye symptoms and signs. However, a meta-analysis performed by Miao et al. [36], which included 15 RCTs, reported that combined IPL-MGX treatment did not significantly improve MGE compared to MGX alone. These findings suggest an incomplete understanding of the mechanism of action of IPL in DED caused by MGD.

4.1. Strengths and limitations

According to our best knowledge, this is the first systematic review with meta-analysis of RCTs that examines the effectiveness of MGX combined with home-based therapy for DED caused by MGD. However, there are some limitations that may have influenced the results of the meta-analysis and its interpretation. First, the inclusion of the term “NOT (intense pulse light OR IPL)” in the search strategy could have excluded not only any studies mentioning these terms, but also those that performed MGX as a separate treatment group for DED. Second, the number of included studies was limited. In addition, to ensure the test efficiency of funnel plots and meta-regressions, at least 10 studies are needed [54,55]. Consequently, these tests were not performed. Third, the studies analyzed presented significant differences in the dry eye criteria, the number of enrolled patients and their demographics characteristics, as well as in the method of performing MGX treatment. Therefore, the overall risk of bias and mean heterogeneity was moderate, with values of 50 and $27.8 \pm 28.4\%$, respectively.

Despite these limitations, an increasing number of studies are using MGX treatment alone or in combination with other treatments; thus, it is necessary to review this treatment in order to know its effect in DED caused by MGD. In addition, larger, well-designed, strictly masked, multicenter RCTs with extensive follow-up are also needed to better evaluate the safety and efficacy of this treatment option. It would be also interesting for these new studies to use objective and non-invasive tests that are obtained automatically in order to reduce the observer's influence on the evaluation of the measurements, obtaining more reliable results [56].

5. Conclusions

In conclusion, based on the data included in the meta-analysis, MGX seems to be an effective treatment to reduce dry eye symptoms in patients with DED caused by MGD. However, it also appears that there is still not sufficient evidence to suggest that this treatment option is able to improve dry eye signs, such as TBUT and tCFS, as well as meibomian gland function. Further studies are needed to elucidate these results.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- [1] 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. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>.
- [2] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334–65. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>.
- [3] 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. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>.
- [4] Barabino S, Labetoulle M, Rolando M, Messmer EM. Understanding symptoms and quality of life in patients with dry eye syndrome. *Ocul Surf* 2016;14:365–76. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2016.04.005>.
- [5] Sayegh RR, Yu Y, Farrar JT, Kuklinski EJ, Shtein RM, Asbell PA, et al. Ocular discomfort and quality of life among patients in the dry eye assessment and management study. *Cornea* 2021;40:869–76. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002580>.
- [6] Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 2017;15:802–12. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>.
- [7] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013;11:246–58. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2013.07.003>.
- [8] Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol vis Sci* 2011;52:1938–78. <https://doi.org/10.1167/IOVS.10-6997C>.
- [9] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575–628. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>.
- [10] Bilkhu PS, Naroo SA, Wolffsohn JS. Randomised masked clinical trial of the MGD Rx EyeBag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1707–11. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305220>.
- [11] Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S. Effects of eyelid warming devices on tear film parameters in normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2015;13:321–30. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.04.005>.
- [12] Sung J, Wang MTM, Lee SH, Cheung IMY, Ismail S, Sherwin T, et al. Randomized double-masked trial of eyelid cleansing treatments for blepharitis. *Ocul Surf* 2018;16:77–83. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.10.005>.
- [13] Eom Y, Na KS, Hwang HS, Cho KJ, Chung TY, Jun RM, et al. Clinical efficacy of eyelid hygiene in blepharitis and meibomian gland dysfunction after cataract surgery: a randomized controlled pilot trial. *Sci Rep* 2020;10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67888-5>.
- [14] Tauber J, Wirta DL, Sall K, Majmudar PA, Willen D, Krösser S. A randomized clinical study (SEECASE) to assess efficacy, safety, and tolerability of NOV03 for treatment of dry eye disease. *Cornea* 2021;40:1132–40. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002622>.
- [15] Tauber J, Berdy GJ, Wirta DL, Krösser S, Vittitow JL, GOBI Study Group. NOV03 for dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction: results of the randomized phase 3 GOBI Study. *Ophthalmology* 2023;130:516–24. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2022.12.021>.
- [16] Sheppard JD, Kurata F, Epitropoulos AT, Krösser S, Vittitow JL. NOV03 for signs and symptoms of dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction: the randomized phase 3 MOJAVE study. *Am J Ophthalmol* 2023;252:265–74. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2023.03.008>.
- [17] Doughty MJ. On the prescribing of oral doxycycline or minocycline by UK optometrists as part of management of chronic meibomian gland dysfunction (MGD). *Cont Lens Anterior Eye* 2016;39:2–8. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2015.08.002>.
- [18] Liu Y, Kam WR, Fernandes P, Sullivan DA. The effect of solithromycin, a cationic amphiphilic drug, on the proliferation and differentiation of human meibomian gland epithelial cells. *Curr Eye Res* 2018;43:683–8. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1418894>.
- [19] Balci O, Gulkilik G. Assessment of efficacy of topical azithromycin 1.5 per cent ophthalmic solution for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 2018;101:18–22. <https://doi.org/10.1111/CXO.12557>.
- [20] De Benedetti G, Vaiano A. Oral azithromycin and oral doxycycline for the treatment of Meibomian gland dysfunction: A 9-month comparative case series. *Indian J Ophthalmol* 2019;67:464–71. <https://doi.org/10.4103/IJO.IJO.1244.17>.
- [21] Oleñik A, Mahillo-Fernández I, Alejandre-Alba N, Fernández-Sanz G, Alarcón Pérez M, Luxan S, et al. Benefits of omega-3 fatty acid dietary supplementation on health-related quality of life in patients with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2014;8:831–6. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S62470>.
- [22] Geerling G, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Boboridis KG, Benitez-Del-Castillo JM, et al. Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction: Proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2017;15:179–92. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.01.006>.
- [23] Aketa N, Shinzawa M, Kawashima M, Dogru M, Okamoto S, Tsubota K, et al. Efficacy of plate expression of meibum on tear function and ocular surface findings in meibomian gland disease. *Eye Contact Lens* 2019;45:19–22. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000535>.

- [24] Kaiserman I, Rabina G, Mimouni M, Sadi Optom NB, Duvdevan N, Levartovsky S, et al. The effect of therapeutic meibomian glands expression on evaporative dry eye: a prospective randomized controlled trial. *Curr Eye Res* 2021;46:195–201. <https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1789663>.
- [25] Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg* 2015;33:41–6. <https://doi.org/10.1089/PHO.2014.3819>.
- [26] Craig JP, Chen YH, Turnbull PRK. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1965–70. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15764>.
- [27] Li D, Bin LS, Cheng B. Intense pulsed light treatment for meibomian gland dysfunction in Skin Types III/IV. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2019;37:70–6. <https://doi.org/10.1089/photob.2018.4509>.
- [28] Vigo L, Giannaccare G, Sebastiani S, Pellegrini M, Carones F. Intense pulsed light for the treatment of dry eye owing to meibomian gland dysfunction. *J Vis Exp* 2019;2019. <https://doi.org/10.3791/57811>.
- [29] Yan S, Wu Y. Efficacy and safety of intense pulsed light therapy for dry eye caused by meibomian gland dysfunction: a randomised trial. *Ann Palliat Med* 2021;10:7857–65. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1303>.
- [30] Tashbayev B, Yazdani M, Arita R, Fineide F, Utheim TP. Intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction: a concise review. *Ocul Surf* 2020;18:583–94. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.06.002>.
- [31] Suwal A, Hao JL, Zhou DD, Liu XF, Suwal R, Lu CW. Use of intense pulsed light to mitigate meibomian gland dysfunction for dry eye disease. *Int J Med Sci* 2020;17:1385–92. <https://doi.org/10.7150/ijms.44288>.
- [32] Ballesteros-Sánchez A, Gargallo-Martínez B, Sánchez-González MC, Sánchez-González JM. Intense pulse light combined with low-level light therapy in dry eye disease: a systematic review. *Eye Contact Lens* 2023;49:8–13. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000958>.
- [33] Cote S, Zhang AC, Ahmadzai V, Maleken A, Li C, Oppedisano J, et al. Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013559>.
- [34] Sambhi RDS, Sambhi GDS, Mather R, Malvankar-Mehta MS. Intense pulsed light therapy with meibomian gland expression for dry eye disease. *Can J Ophthalmol* 2020;55:189–98. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2019.11.009>.
- [35] Leng X, Shi M, Liu X, Cui J, Sun H, Lu X. Intense pulsed light for meibomian gland dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2021;259. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04834-1>.
- [36] Miao S, Yan R, Jia Y, Pan Z. Effect of intense pulsed light therapy in dry eye disease caused by meibomian gland dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Eye Contact Lens* 2022;48:424–9. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000934>.
- [37] Qin G, Chen J, Li L, Zhang Q, Xu L, Yu S, et al. Efficacy of intense pulsed light therapy on signs and symptoms of dry eye disease: a meta-analysis and systematic review. *Indian J Ophthalmol* 2023;71:1316–25. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2987_22.
- [38] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews 2021:89.
- [39] Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* 2020;2021:372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N160>.
- [40] DistillersSR. Version 2.35. DistillersSR Inc.; 2022. n.d. <https://www.distillersr.com/>.
- [41] 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. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.001>.
- [42] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343. <https://doi.org/10.1136/BMJ.D5928>.
- [43] RevMan Web. Version 5.7. The Cochrane Collaboration n.d. <https://revman.cochrane.org/#/847423080620311942/analyses> (accessed August 11, 2023).
- [44] Andrade C. Mean difference, standardized mean difference (SMD), and their use in meta-analysis: as simple as it gets. *J Clin Psychiatry* 2020;81. <https://doi.org/10.4088/JCP.20F13681>.
- [45] Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539–58. <https://doi.org/10.1002/SIM.1186>.
- [46] Barili F, Parolari A, Kappetein PA, Freemantle N. Statistical Primer: heterogeneity, random- or fixed-effects model analyses? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;27:317–21. <https://doi.org/10.1093/ICVTS/IVY163>.
- [47] Thabane L, Mbuagbaw L, Zhang S, Samaan Z, Marcucci M, Ye C, et al. A tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: the what, why, when and how. *BMC Med Res Methodol* 2013;13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-92>.
- [48] McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias Visualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods* 2021;12:55–61. <https://doi.org/10.1002/JRSM.1411>.
- [49] Khanal S, Ngo W, Nichols KK, Wilson L, Barnes S, Nichols JJ. Human meibum and tear film derived (O-acyl)-omega-hydroxy fatty acids in meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2021;21:118–28. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.05.009>.
- [50] Khanal S, Bai Y, Ngo W, Nichols KK, Wilson L, Barnes S, et al. Human meibum and tear film derived cholesteryl and wax esters in meibomian gland dysfunction and tear film structure. *Ocul Surf* 2022;23:12–23. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.10.009>.
- [51] Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. *J Cosmet Laser Ther* 2011;13:216–22. <https://doi.org/10.3109/14764172.2011.613480>.
- [52] Luo Y, Luan X, Zhang J, Wu L, Zhou N. Improved telangiectasia and reduced recurrence rate of rosacea after treatment with 540 nm-wavelength intense pulsed light: a prospective randomized controlled trial with a 2-year follow-up. *Exp Ther Med* 2020;19. <https://doi.org/10.3892/ETM.2020.8617>.
- [53] Yun J, Min JS. Skin temperature change in patients with meibomian gland dysfunction following intense pulsed light treatment. *Front Med (lausanne)* 2022;9. <https://doi.org/10.3389/FMED.2022.893940>.
- [54] Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002;21:1559–73. <https://doi.org/10.1002/SIM.1187>.
- [55] Lau J, Ioannidis JPA, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *BMJ* 2006;333:597–600. <https://doi.org/10.1136/BMJ.333.7568.597>.
- [56] Ballesteros-Sánchez A, Gargallo-Martínez B, Gutiérrez-Ortega R, Sánchez-González J-M. Intra-observer repeatability assessment of the S390L Firefly WDR slit lamp in patients with dry eye disease: Objective, automated and non-invasive measures. *Eye Contact Lens* 2023;Publish Ah.

IV.4. Intraobserver Repeatability Assessment of the S390L Firefly WDR Slitlamp in Patients with Dry Eye Disease: Objective, Automated and Noninvasive Measures

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la repetibilidad intra-observador de las medidas objetivas y no invasivas obtenidas de forma automática con la lámpara de hendidura S390L Firefly WDR. Para ello, se realizó un estudio transversal en el que se obtuvieron 3 medidas repetidas de las siguientes variables: primer tiempo de rotura lagrimal no invasivo (F-NIBUT, por sus siglas en inglés), tiempo promedio de rotura lagrimal no invasivo (A-NIBUT, por sus siglas en inglés), TMH, área del menisco lagrimal (TMA, por sus siglas en inglés), hiperemia conjuntival nasal (NCOH, por sus siglas en inglés) y temporal (TCOH, por sus siglas en inglés), hiperemia ciliar nasal (NCIH, por sus siglas en inglés) y temporal (TCIH, por sus siglas en inglés), el área de pérdida de las glándulas de Meibomio superiores (U-LAMG, por sus siglas en inglés) e inferiores (L-LAMG, por sus siglas en inglés) y el grado de MGD superiores (U-MGD grade, por sus siglas en inglés) e inferiores (L-MGD grade, por sus siglas en inglés). La repetibilidad intra-observador se evaluó mediante el coeficiente de variación (CoV, por sus siglas en inglés), la desviación estándar intra-sujeto (S_w , por sus siglas en inglés) y los gráficos de Bland-Altman.

El análisis estadístico mostró que F-NIBUT y A-NIBUT obtuvieron los mayores CoV con unos valores medios de $0,48 \pm 0,41$ y $0,34 \pm 0,25$, respectivamente. Sin embargo, el resto de las variables mostraron un CoV bajo con unos valores comprendidos entre $0,04 \pm 0,11$ y $0,18 \pm 0,16$. Además, TBUT, TMA, NCOH y L-LAMG mostraron una S_w de 2,78 s, $0,21 \text{ mm}^2$, $< 0,001$ y 4,11 %, respectivamente. En cuanto a los gráficos de Bland-Altman, mostraron un alto nivel de concordancia entre pares de medidas repetidas.

En conclusión, este estudio sugiere que la lámpara de hendidura S390L Firefly WDR presenta una elevada repetibilidad intra-observador, excepto para la estabilidad de la película lagrimal, sugiriendo que son pruebas con una alta variabilidad.

IV.5. Diamond Bur Microblepharoexfoliation Combined with Intense Pulse Light and Meibomian Gland Expression for Evaporative Dry Eye: A Short-term Controlled Clinical Trial

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX en el DED asociado a la MGD. Para ello, se realizó un ensayo clínico controlado. El grupo de tratamiento recibió 3 sesiones separadas cada 15 días del tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX, además de terapia domiciliaria, basada en el uso de la lágrima artificial Eyestil synfo 4 veces/día y compresas calientes 2 veces/día. El grupo control solo recibió la terapia domiciliaria.

El periodo de seguimiento fue de 2 meses y se analizaron las siguientes variables: cuestionario OSDI, cuestionario de evaluación de los síntomas del ojo seco (SANDE, por sus siglas en inglés), TMH, TMA, F-NIBUT, A-NIBUT, grado de capa lipídica (LLG, por sus siglas en inglés), U-LAMG, L-LAMG, U-MGD grade, L-MGD grade, puntuación de secreción de las glándulas de Meibomio (MGYSS, por sus siglas en inglés), nivel de secreción líquida de las glándulas de Meibomio (MGYLS, por sus siglas en inglés) y nivel de secreción clara de las glándulas de Meibomio (MGYCS, por sus siglas en inglés), NCIH, TCIH, NCOH, TCOH y CFS.

El tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX consiguió resultados significativamente superiores con respecto a la terapia domiciliaria en las siguientes variables: cuestionarios OSDI ($P < 0,001$), y SANDE ($P < 0,001$), así como en F-NIBUT ($P = 0,047$), A-NIBUT ($P = 0,018$), LLG ($P = 0,003$), U-LAMG ($P = 0,017$), L-LAMG ($P = 0,038$) y MGYSS ($P < 0,001$). Además, el incremento de MGYSS tras el tratamiento combinado fue mayor en los grados 2 y 3 de MGD ($P < 0,001$ para ambas comparaciones). En cuanto a los AEs, el 32,5% ($n = 13$) refirió molestias en el borde libre del párpado, el 12,5 % ($n = 5$) disminución de la densidad de pestañas y el 10% ($n = 4$) eritema cutáneo en la zona de tratamiento.

En conclusión, el tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX parece ser un tratamiento efectivo y bien tolerado que mejora los síntomas y signos del DED, así como la cantidad y calidad del meibum liberado en pacientes con el DED asociado a la MGD.



Diamond Bur Microblepharoexfoliation Combined with Intense Pulse Light and Meibomian Gland Expression for Evaporative Dry Eye: A Short-term Controlled Clinical Trial

Antonio Ballesteros-Sánchez · José-María Sánchez-González ·
Ramón Gutiérrez-Ortega · Beatriz Gargallo-Martínez

Received: February 8, 2024 / Accepted: February 20, 2024
© The Author(s) 2024

ABSTRACT

Introduction: To assess the efficacy and safety of the combination of microblepharoexfoliation (MBE), intense pulse light (IPL) and meibomian gland expression (MGX) for treatment of meibomian gland dysfunction (MGD).

Methods: This was a prospective, parallel-control trial conducted from April 2022 to January 2023. Participants were assigned to receive either three sessions of MBE-IPL-MGX treatment and home-based therapy (treatment group) or home-based therapy alone (control group). Outcome measures were assessed at baseline and after 2-month follow-up.

Results: Seventy eyes of 70 patients were enrolled. MBE-IPL-MGX treatment achieved better improvements than home-based therapy in ocular surface disease index (OSDI) and

symptom assessment in dry eye (SANDE) scores, noninvasive tear film break-up time (NIBUT), lipid layer grade (LLG), loss area meibomian gland (LAMG) and meibomian gland yielding secretion score (MGYSS). The mean differences between the two groups were as follows: OSDI (-11.23 ± 4.68 points, $P < 0.001$), SANDE (-24.63 ± 13.41 points, $P < 0.001$), NIBUT (1.3 ± 1.57 s, $P = 0.033$), LLG (0.4 ± 0.04 points, $P = 0.003$), LAMG ($-2.85 \pm 1.69\%$, $P = 0.023$) and MGYSS (7.5 ± 2.32 points, $P < 0.001$). In addition, the increment (Δ) of MGYSS after MBE-IPL-MGX treatment was significantly higher in MGD grades 2 and 3 (all $P < 0.001$).

Conclusions: MBE-IPL-MGX treatment is an effective and well-tolerated procedure that improves dry eye symptoms and signs as well as meibomian gland secretions in patients with MGD. In addition, this treatment is recommended for MGD grades 2 and 3.

Keywords: Microblepharoexfoliation; Intense pulse light; Meibomian gland expression; Meibomian gland dysfunction; Dry eye disease

A. Ballesteros-Sánchez (✉) · J.-M. Sánchez-González
Department of Physics of Condensed Matter, Optics Area, University of Seville, Reina Mercedes Street, Seville, Spain
e-mail: antbalsan@alum.us.es

A. Ballesteros-Sánchez · R. Gutiérrez-Ortega ·
B. Gargallo-Martínez
Department of Ophthalmology, Clínica Novovisión, Murcia, Spain

R. Gutiérrez-Ortega · B. Gargallo-Martínez
Department of Ophthalmology, Optometry, Otorhinolaryngology and Anatomic Pathology, University of Murcia, Murcia, Spain

Key Summary Points

Why carry out this study?

Dry eye disease (DED) therapies targeting specific mechanisms involved in meibomian gland dysfunction (MGD), such as microblepharoexfoliation (MBE), intense pulse light (IPL) and meibomian gland expression (MGX), have been shown to be safe and effective on an individual basis. However, the effects of combining these therapies do not appear to be sufficiently studied.

This study evaluates the efficacy and safety of MBE-IPL-MGX combination treatment in patients with DED owing to MGD.

What was learned from the study?

MBE-IPL-MGX combination treatment improves dry eye symptoms and signs as well as meibomian gland function compared to control group.

Our findings suggest that three sessions of this combined treatment are effective and safe for the treatment of MGD, especially in the most severe stages.

INTRODUCTION

Dry eye disease (DED) is a chronic multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, which is accompanied by ocular symptoms caused by hyperosmolarity, ocular surface inflammation and neurosensory abnormalities [1, 2]. DED prevalence varies according to the definition used and the characteristics of the population studied, but it ranges from 5 to 50%, is more frequent in women and increases with age [3]. Currently, evidence suggests that all forms of DED have an evaporative component because without evaporation hyperosmolarity cannot occur [4].

Meibomian gland dysfunction (MGD) is the most common etiology of tear film evaporation, and it is characterized by the obstruction of meibomian glands due to terminal duct obstruction and/or changes in meibum quality and quantity [4, 5]. The management and therapy subcommittee of the Tear Film and Ocular Surface (TFOS) Dry Eye Workshop (DEWS) II recommended intense pulsed light (IPL) as a second-step therapy for MGD when education, lid hygiene, warm compresses and ocular lubrications do not achieve the desired effect [6]. This type of light therapy utilizes flash lamps to emit high-intensity, noncoherent, polychromatic light within the 500 to 1200 nm wavelength spectrum [7]. This targeted range excludes potentially harmful ultraviolet radiation below 500 nm [8]. In 2022, Toyos et al. [9] observed improvements in DED symptoms of patients with rosacea after IPL treatment. In addition, subsequent studies have affirmed the efficacy and safety of IPL in alleviating the symptoms and signs of DED associated with MGD [9–15]. IPL primarily operates through thermal action. The energy from IPL is absorbed by hemoglobin, leading to thrombosis in abnormal blood vessels [9]. This process decreases the levels of inflammatory mediators in the eyelids and meibomian glands, ultimately avoiding their dysfunction and enhancing meibum flow [16].

Combined or additional therapies have emerged in MGD treatment such as microblepharoexfoliation (MBE). MBE is a novel in-office treatment that works by exfoliating the eyelid margins to remove accumulated biofilm debris, epithelial keratinization, and capped meibomian glands, resulting in better meibum outflow [17]. Different studies have shown that MBE improves DED symptoms [18, 19], demodex blepharitis [18–21] and meibomian gland function [19, 20, 22]. In addition, meta-analyses recommend combining IPL with meibomian gland expression (MGX) compared to IPL or MGX alone [23–25]. However, to the best of our knowledge there is a lack of studies evaluating the benefits of the MBE, IPL and MGX combination.

Consequently, the purpose of the current study is to evaluate whether the combined

treatment of MBE-IPL-MGX leads to an improvement of symptoms and signs in patients with DED due to MGD.

METHODS

This prospective, monocentric, unmasked, parallel-control group study (NCT05857579) was approved by the clinical research ethics committee of the University of Murcia (ID: 4097/2022), adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was performed at the Novovision Ophthalmology Clinic from April 2022 to January 2023. Informed consent was obtained from each patient before enrollment in the study.

Subjects

Patients with DED due to MGD attending Novovision Ophthalmology Clinic (Murcia, Spain) were enrolled. The inclusion criteria were as follows: (1) age \geq 18 years old; (2) DED diagnosis according to DEWS II [26] meeting one of the following conditions: (2.1) ocular surface disease index (OSDI) score \geq 13; (2.2) NIBUT $<$ 10 s; and (2.3) ocular surface staining with $>$ 5 or 9 corneal or conjunctival stains, respectively, and (3) MGD diagnosis according to the international workshop on MGD [27] meeting two of the following conditions: (3.1) irregularity of the eyelid margin or mucocutaneous junction; (3.2) vascularity of the eyelid margin; (3.3) plugged or capped meibomian gland orifices; (3.4) meibomian gland atrophy; (3.5) decreased meibum quality and quantity. Exclusion criteria included: (1) skin pathologies that prevent IPL treatment; (2) all corneal disorders that affect diagnostic tests, such as: (2.1) active corneal infections and (2.2) corneal dystrophies; (3) active ocular allergy; (4) pregnant or lactating women; (5) patients who did not understand or comprehend the informed consent. Systemic or ocular diseases, previous systemic or ocular treatments and ocular surgeries with $>$ 6 months of postoperative evolution were not considered exclusion criteria to better reflect the patient population. Contact lens users were instructed not to wear their contact

lenses 1 week before baseline and follow-up examinations.

Experimental Design

The experimental design of the study is presented in Fig. 1. Patients who met the inclusion criteria were classified into treatment and control groups by an independent investigator (unrelated to the study) in a non-randomized manner. All patients received home therapy based on Therapearl eye mask warming compress (Bausch & Lomb, Madrid, Spain) two times per day and Eyestil synfo eyedrops (Sifi Iberica SL, Madrid, Spain) four times per day during the study, including the follow-up period. Treatment group patients also underwent a series of three combined treatment sessions of MBE-IPL-MGX at 2-week intervals. All patients underwent a 2-month follow-up from baseline.

Clinical Assessment

Parameters were assessed with the S390L Firefly WDR slit-lamp (Shangai Mediworks Precision Instruments Co. Shangai, China), which includes a dry eye module designed to perform objective and non-invasive measures, which are automatically analyzed by an artificial intelligence (AI) identification system (Mediview R3.0 software), thus, ensuring the non-intervention of the observer in the evaluation of the measurements. To assess treatment efficacy, parameters were measured at baseline and the last visit. DED symptoms were assessed with the ocular surface disease index (OSDI) and symptoms assessment in dry eye (SANDE) questionnaires. Ocular surface measurement was performed by one examiner (ABS) in the sequence proposed by Ballesteros-Sánchez et al.[28] to best preserve the integrity of the tear film to avoid affecting the test results. One eye was randomly selected using an online randomizer program <http://www.randomization.com>. To evaluate treatment safety, adverse events (AEs) were reported.

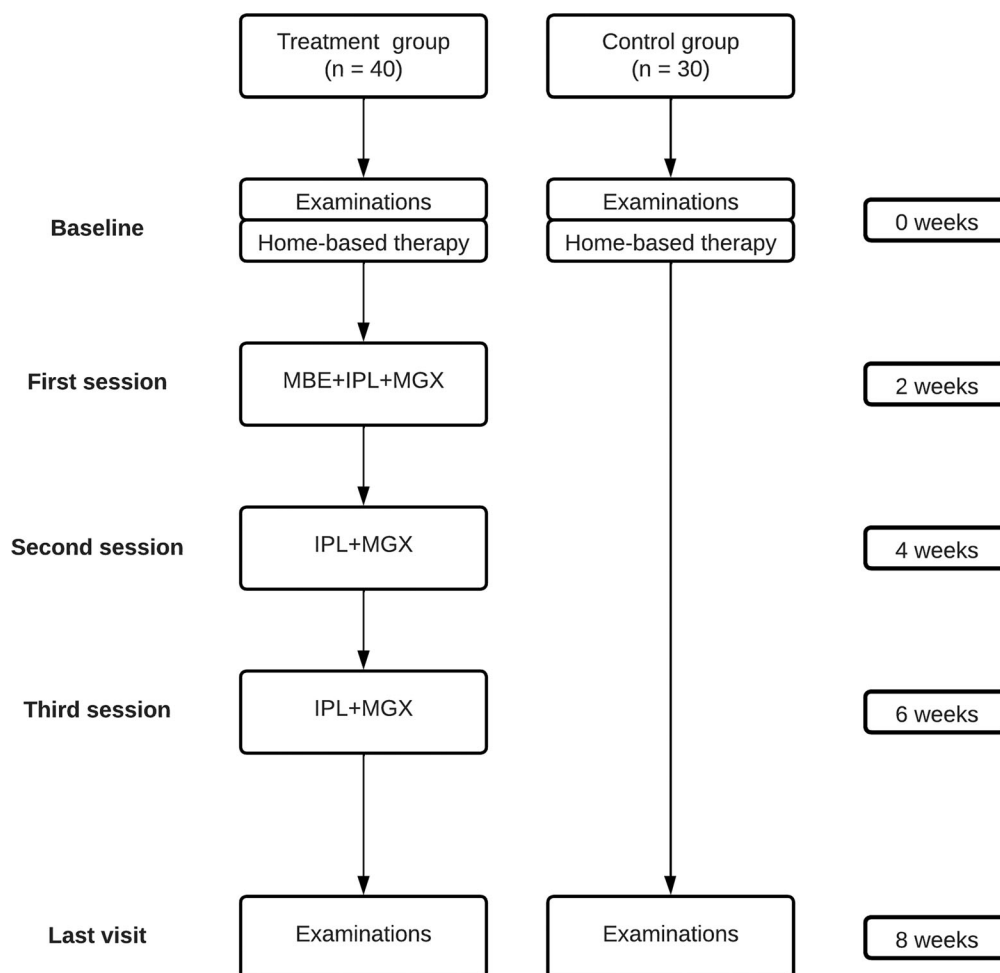


Fig. 1 Flowchart of interventions and follow-up protocol for the control and treatment groups. Each patient received home-based therapy based on warming compress twice a day and artificial tears four times a day until the last visit. Treatment group patients also underwent a series of

three combined treatment sessions of MBE, IPL and MGX at 2-week intervals. Clinical assessment was performed in both groups at baseline and 8 weeks after home-based therapy was prescribed

Tear Film Stability and Volume

Tear film stability was automatically evaluated via detection of the first (F-NIBUT) and average noninvasive tear film break-up time (A-NIBUT) using a Placido disc. To assess the lipid layer grade (LLG), the lipid layer interferometric pattern was compared with the lipid layer thickness (LLT) grading scale template provided by the device, which has the following values: 1, LLT < 30 nm; 2, LLT of 30–60 nm; 3, LLT of 60–80 nm; 4, LLT > 80 nm. Regarding tear volume, tear meniscus height (TMH) and tear

meniscus area (TMA) were also automatically assessed through focused image of the lower eyelids.

Ocular Hyperemia

Ocular hyperemia was assessed through complete picture of the ocular surface focused on the bulbar conjunctiva. Nasal ciliary hyperemia (NCIH), temporal ciliary hyperemia (TCIH), nasal conjunctival hyperemia (NCOH) and temporal conjunctival hyperemia (TCOH) were automatically analyzed with a value between

0% (no hyperemia) and 100% (the highest level of hyperemia).

Ocular Surface Staining

OSS was subjectively and invasively evaluated with the Oxford grading schema reported by Bron et al. [29]. Prior to assessing OSS, a single drop of unit dose saline was instilled onto a fluorescein impregnated strip. The lower right lid was then pulled down and the strip was tapped onto the lower tarsal conjunctiva. The same procedure was performed on the left. A cobalt-blue filter with yellow Kodak Wratten 12 barrier filter was used for better detection of fluorescein staining.

Meibomian Gland Analysis

Meibomian gland analysis was performed on the upper and lower eyelids using infrared light. The AI identification system automatically analyzed the meibomian glands, obtaining the upper loss area meibomian gland (U-LAMG) and lower loss area meibomian gland (L-LAMG) with a value between 0% (no glandular dropout) and 100% (the highest level of glandular dropout), and upper meibomian gland dysfunction grade (U-MGD grade) and lower meibomian gland dysfunction grade (L-MGD grade), which have the following values: 0, no MGD; 1, mild MGD; 2, moderate MGD; 3, severe MGD.

Meibomian gland secretion was assessed by MGX. Fifteen glands on the lower eyelids were evaluated. For each gland, the secretion had the following scores: 0, no secretion; 1, inspissated/toothpaste consistency; 2, cloudy liquid secretion; 3, clear liquid secretion. Then, three meibomian gland parameters were assessed: meibomian gland yielding secretion score (MGYSS) (range: 0–45), which was defined as the sum of the grades for all 15 glands, meibomian gland yielding clear secretion (MGYCS) (range: 0–15) and meibomian gland yielding liquid secretion (MGYLS) (range: 0–15) [30].

MBE-IPL-MGX Combined Treatment

MBE was performed with a 1.80-mm-diameter medical-grade diamond bur attached to a low-speed electrically driven hand piece (Karl Storz, St Louis, MO, USA) [31]. To ensure a well-tolerated procedure, topical application of 0.1% tetracaine hydrochloride and 0.4% oxybuprocaine hydrochloride (Novartis, Barcelona, Spain) was applied. After placing topical anesthetic, a corneal shield was used to protect the ocular surface, and a jojoba anesthetic ointment (JAO) (O'Brien Pharmacy, Kansas City, MO, USA) containing 8% lidocaine and 25% jojoba wax was placed on the lid margin. Patients underwent MBE on the upper and lower lid margin of both eyes at 500 rpm until complete removal of accumulated biofilm debris, epithelial keratinization or capped meibomian glands. MBE was performed only in the first combined treatment session. Immediately after MBE, JAO was cleaned with a cotton swab and IPL was performed.

IPL treatment was carried out with Thermoeye Plus (MDS Medical Technologies SL, Barcelona, Spain). The procedure began by applying an ultrasound gel (Carmado SL, Alicante, Spain) to the patient's periocular areas and upper eyelids. In the periocular areas, six light pulses were applied: four light pulses on the skin below the lower eyelid (with handpiece placed horizontally in the first pass and second pass) and two light pulses on the canthal area (with handpiece placed vertically in the first and second pass). The parameters were as follows: (1) filter: 650 nm; (2) fluence: 8 j/cm²; (3) pulses: 2; (4) duration: 3 ms; (5) delay: 20 ms; (6) cooling: 70%. In the upper eyelids, four light pulses were applied: two light pulses in the first and second pass, respectively. The parameters were as follows: (1) filter: 650 nm; (2) fluence: 5 j/cm²; (3) pulses: 1; (4) duration: 3 ms; (5) cooling: 70% [32]. Fitzpatrick skin typing was assessed prior to IPL treatment [33]. IPL parameters were not adjusted for each patient because this device has been shown to be safe in all skin types on the Fitzpatrick scale [32].

Finally, the MGX was performed on both upper and lower eyelids of each eye with Collins forceps (Medi Instrument Inc, New York, NY,

USA). After the first combined treatment session, patients were instructed to apply 0.5% dexamethasone sodium phosphate two times per day for 5 days. White Sun protection cream was recommended for the first 48 h in the IPL treatment area.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with SPSS statistics software, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The sample size was estimated using the GRANMO calculator, version 7.12 (Municipal Institute of Medical Research, Barcelona, Spain). It was calculated based on assumed differences in F-NIBUT and MGYSS between the treatment and control groups at 2 months after the treatment onset, with values of 3.04 ± 3.86 and 19.75 ± 5.45 , respectively. These assumed differences were based on the findings of a pilot study with 16 eyes of 8 patients in each group. With these assumptions, a sample size of 26 eyes per group would yield a power > 80% and a statistically significant paired difference of 95% confidence. Continuous variables were displayed as the mean \pm standard deviation (SD) with interquartile ranges [IQRs], while ordinal categorical variables were expressed as frequencies (*n*) and percentages (%). After testing for normality and homogeneity of variance, the paired Student's *t*-test (parametric) or Wilcoxon's signed-rank test (nonparametric) was performed to compare intra-group clinical outcomes. Within each group, the increment (Δ) was calculated. It was defined as the change from the last visit (LV) to baseline (B) " $\Delta = LV - B$." Inter-group clinical outcomes were analyzed with the unpaired Student's *t*-test (parametric) or Mann-Whitney's U test (nonparametric). Between each group, the differences were calculated as " $\Delta_{\text{Treatment group}} - \Delta_{\text{Control group}}$." The Pearson's (parametric) or Spearman's rho correlation coefficient (nonparametric) was used to analyze the correlations between the variables. Stepwise multiple linear regression analysis was performed to detect the influential factors in dry eye symptoms (Δ OSDI and Δ SANDE). In addition, one-way ANOVA (parametric) was

performed to determine whether there were statistically significant differences in Δ MGYSS according to baseline L-MGD-grade. A post hoc analysis by Bonferroni's test was carried out to determine statistically significant differences between baseline L-MGD grade. The level of significance was $P < 0.05$ for all comparisons.

RESULTS

Patient characteristics are shown in Table 1. Seventy eyes of 70 patients, 14 (20%) men and 56 (80%) women with a mean age of 58.64 ± 12.9 [28 to 87] years, were enrolled in the study. No significant differences in demographic characteristics, systemic/ocular diseases and clinical parameters such as OSDI score and MGD grade were detected between the two groups at baseline. In addition, all patients completed the study.

Efficacy of MBE-IPL-MGX Treatment

Regarding dry eye symptoms, OSDI and SANDE scores showed significant improvements in both groups (Fig. 2A and B). In addition, Δ OSDI and Δ SANDE scores were -11.23 ($P < 0.001$) and -24.63 ($P < 0.001$) points higher in the MBE-IPL-MGX group than in the control group, respectively. OSS also showed significant differences in both groups (Fig. 2C). However, Δ OSS achieved in the MBE-IPL-MGX group was not superior to the control group. Regarding tear film stability, F-NIBUT and A-NIBUT only achieved significant improvements in the MBE-IPL-MGX group (Fig. 3A and B) with an Δ F-NIBUT and Δ A-NIBUT of 1.1 ($P = 0.047$) and 1.4 s ($P = 0.018$) compared to the control group, respectively. LLG showed significant differences in both groups (Fig. 3C), but the MBE-IPL-MGX group achieved an Δ LLG of 0.4 points ($P = 0.003$) compared to the control group. Respecting tear volume, no significant differences were detected within and between groups in TMH and TMA. Similar results were reported for ocular hyperemia parameters (Table 2).

Regarding meibomian gland analysis, no significant differences in LAMG and MGD grade were found in the two groups. In addition, there

Table 1 Baseline characteristics

Characteristics	Control group (<i>n</i> = 30)	Treatment group (<i>n</i> = 40)	<i>P</i>
Demographics			
Age (years), mean ± SD	60.10 (12.4)	57.18 (13.34)	0.353 ^b
Sex, male/female (%)	3 (10) / 27 (90)	11 (27.5) / 29 (72.5)	0.07 ^c
Race, Caucasian (%)	30 (100)	40 (100)	-
Fitzpatrick skin type			
I	3 (7.5)	5 (12.5)	0.621 ^c
II	8 (26.7)	11 (27.5)	0.331 ^c
III	15 (50)	22 (55)	0.247 ^c
IV	4 (13.3)	2 (5)	0.784 ^c
Related to DED			
OSDI, mean ± SD	43.46 (21.54)	42.71 (21.43)	0.885 ^b
MGD grade, mean ± SD ^a	2 (0.41)	2.1 (0.44)	0.099 ^b
Contact lens wearer, <i>n</i> (%)	13 (43.4)	17 (42.5)	0.944 ^c
Refractive surgery, <i>n</i> (%)	7 (23.3)	6 (15)	0.375 ^c
Cataracts surgery, <i>n</i> (%)	15 (50)	15 (37.5)	0.296 ^c
Systemic disease, <i>n</i> (%)			
Arterial hypertension	7 (23.3)	12 (30)	0.535 ^c
Diabetes mellitus	1 (3.3)	1 (2.5)	0.836 ^c
Rheumatoid arthritis	7 (23.3)	6 (15)	0.375 ^c
Rosacea	2 (6.7)	2 (5)	0.766 ^c

Table 1 continued

Characteristics	Control group (<i>n</i> = 30)	Treatment group (<i>n</i> = 40)	<i>P</i>
Sjögren's syndrome	0 (0)	1 (2.5)	0.383 ^c
Thyroid disease	10 (33.3)	7 (17.5)	0.126 ^c
Medications, <i>n</i> (%)			
Antidepressants	10 (33.3)	9 (22.5)	0.313 ^c
Anxiolytics	10 (33.3)	9 (22.5)	0.313 ^c
Arterial hypertension drugs	7 (23.3)	12 (30)	0.535 ^c
Antihistamines	1 (3.3)	7 (17.5)	0.065 ^c
Antineoplastic drugs	3 (10)	1 (2.5)	0.181 ^c
Hormonal therapy	4 (13.3)	9 (22.5)	0.329 ^c
Diuretics	8 (26.7)	2 (5)	0.355 ^c
Isotretinoin	1 (3.3)	2 (5)	0.733 ^c

DED dry eye disease, *MGD* meibomian gland dysfunction, *OSDI* ocular surface disease index (values from 0 to 100), *SD* standard deviation

^aExpressed as the mean value of upper and lower eyelid MGD grade (values from 1 to 3)

^bUnpaired *t*-test

^cChi-squared test (χ^2)

were also no significant differences in Δ U-MGD and Δ L-MGD grade between the two groups. However, Δ U-LAMG and Δ L-LAMG showed an improvement of - 3.4% ($P = 0.017$) and - 2.3% ($P = 0.038$) in the MBE-IPL-MGX group compared to the control group, respectively. Regarding meibomian gland secretion, MGYSS, MGYLS and MGYCS only showed significant improvements in the MBE-IPL-MGX group (Fig. 4A–C). Δ MGYSS, Δ MGYLS and Δ MGYCS achieved an improvement of 7.5 points, 4.2 glands and 1.4 glands (all $P < 0.001$) in the MBE-IPL-MGX group compared to the control

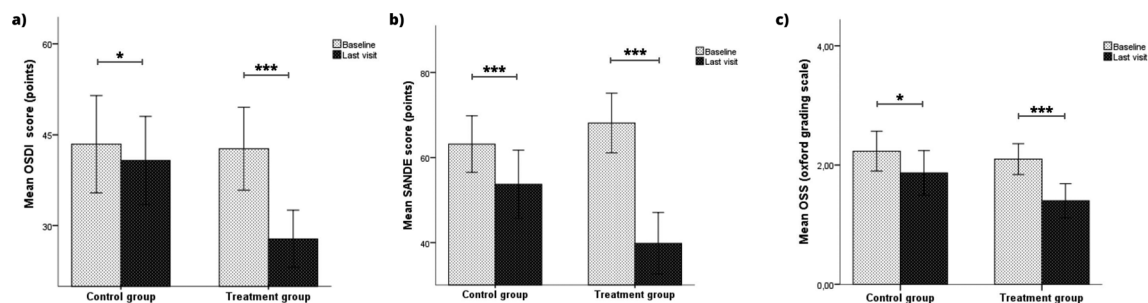


Fig. 2 Symptoms and ocular surface outcomes within control (home-based therapy) and treatment (MBE-IPL-MGX) groups at 2-month follow-up. **a** Ocular surface

disease index questionnaire (OSDI); **b** symptom assessment in dry Eye questionnaire (SANDE) and **c** ocular surface staining (OSS). * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$

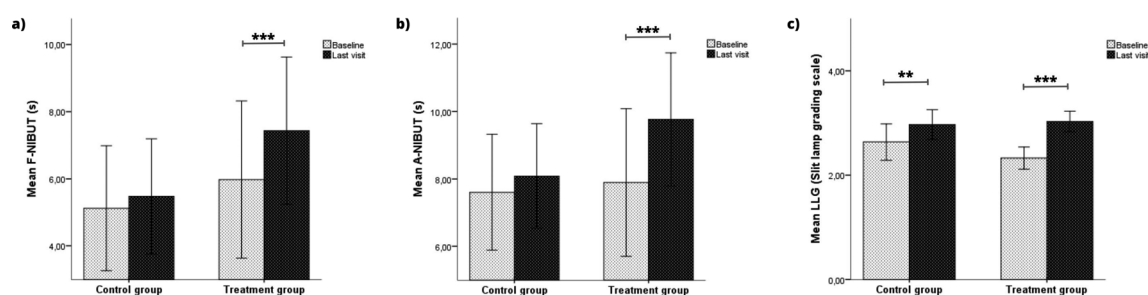


Fig. 3 Tear film stability outcomes within control (home-based therapy) and treatment (MBE-IPL-MGX) groups at 2-month follow-up. **a** First noninvasive tear film break-up

time (F-NIBUT); **b** average noninvasive tear film break-up time (A-NIBUT) and **c** lipid layer grade (LLG). ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

group, respectively. Furthermore, Δ MGYSS according to L-MGD grade only showed significant differences in the MBE-IPL-MGX group ($P < 0.05$ for all comparisons) (Fig. 5). Δ MGYSS showed no significant differences in L-MGD grade 1 between the two groups, while significant differences were found in L-MGD grades 2 ($P < 0.001$) and 3 ($P < 0.001$).

Regarding single correlations, Δ TMH ($r = 0.41$, $P = 0.009$) was significantly correlated with Δ OSDI score in the MBE-IPL-MGX group, while Δ MGYCS ($\rho = 0.39$, $P = 0.034$) and Δ TCIH ($r = -0.40$, $P = 0.028$) were significantly correlated with Δ SANDE score in the control group. Multiple correlations showed that Δ TMH (95% CI 29.17 to 194.31, $\beta = 0.41$, $P = 0.009$) had the strongest association with Δ OSDI score in the MBE-IPL-MGX group ($R^2 = 0.17$, $P = 0.009$). In addition, Δ MGYCS (95% CI 6.34 to 15.13, $\beta = 0.68$, $P < 0.001$), Δ TCOH (95% CI -5.40 to -0.81, $\beta = -0.36$, $P = 0.010$), Δ A-NIBUT (95% CI

0.51 to 4.80, $\beta = 0.34$, $P = 0.017$) and Δ TCIH (95% CI -4.35 to -0.04, $\beta = -0.27$, $P = 0.046$) also had an association with Δ SANDE score in the control group ($R^2 = 0.61$, $P < 0.001$).

Safety of MBE-IPL-MGX Treatment

In the treatment group, eyelid margin discomfort ($n = 13$), eyelash loss density ($n = 5$) and cutaneous erythema ($n = 4$) were reported after MBE-IPL-MGX combination. Eyelid margin discomfort and cutaneous erythema were resolved in all patients with the postoperative treatment. Eyelash density was completely recovered before the last visit. Regarding home-based therapy, no AEs were reported in the two groups.

Table 2 Intra-group clinical outcomes

Characteristics ^a	Control group		<i>P</i>	Treatment group		<i>P</i>
	Baseline	Last visit (8th week)		Baseline	Last visit (8th week)	
OSDI	43.46 ± 21.54 [10.41 to 97.91]	39.83 ± 19.44 [12.50 to 95.83]	0.041^{c, d}	42.71 ± 21.43 [12.50 to 90]	27.85 ± 14.7 [6.3 to 58.33]	< 0.001^{c, d}
SANDE	62.95 ± 17.7 [24.5 to 100]	59.25 ± 17.7 [10 to 98.9]	< 0.001^{c, d}	68.15 ± 22 [8.94 to 100]	39.82 ± 22.57 [8.94 to 88]	< 0.001^{b, d}
TMH (mm)	0.19 ± 0.54 [0.08 to 0.28]	0.20 ± 0.47 [0.10 to 0.28]	0.104 ^c	0.20 ± 0.48 [0.13 to 0.32]	0.21 ± 0.44 [0.12 to 0.30]	0.297 ^c
TMA (mm ²)	2.10 ± 0.51 [0.70 to 2.89]	2.0 ± 0.53 [0.88 to 3.55]	0.198 ^c	2.1 ± 0.56 [1.1 to 3.15]	2.2 ± 0.61 [1.0 to 3.10]	0.174 ^c
F-NIBUT (s)	5.12 ± 4.98 [0.10 to 16.73]	5.5 ± 4.59 [0.35 to 16.28]	0.069 ^b	5.97 ± 7.32 [0.06 to 20.53]	7.43 ± 6.86 [0.07 to 19.74]	< 0.001^{b, d}
A-NIBUT (s)	7.60 ± 4.60 [1.54 to 18]	8.10 ± 4.16 [2.56 to 18.6]	0.066 ^b	7.9 ± 6.84 [0.17 to 21]	9.78 ± 6.2 [0.33 to 20.87]	< 0.001^{b, d}
LLG	2.63 ± 0.93 [1 to 4]	2.97 ± 0.76 [2 to 4]	0.002^{c, d}	2.32 ± 0.66 [1 to 4]	3.02 ± 0.51 [2 to 4]	< 0.001^{b, d}
U-LAMG (%)	41.23 ± 20.54 [14 to 97]	42.73 ± 19.65 [18 to 99]	0.083 ^c	41.87 ± 17.47 [10 to 89]	39.97 ± 17.1 [17 to 89]	0.071 ^c
L-LAMG (%)	51.13 ± 20.36 [25 to 89]	52.53 ± 18.9 [20 to 91]	0.228 ^b	58.58 ± 19.87 [13 to 90]	56.7 ± 18.73 [25 to 92]	0.098 ^c
U-MGD grade	1.7 ± 0.65 [1 to 3]	1.63 ± 0.72 [1 to 3]	0.414 ^b	1.85 ± 0.58 [1 to 3]	1.75 ± 0.63 [1 to 3]	0.102 ^b
L-MGD grade	2.03 ± 0.76 [1 to 3]	1.9 ± 0.84 [1 to 3]	0.102 ^c	2.38 ± 0.63 [1 to 3]	2.3 ± 0.65 [1 to 3]	0.180 ^c
MGYSS	19.97 ± 7.58 [6 to 36]	20 ± 7.35 [6 to 34]	0.880 ^c	19.02 ± 7.96 [4 to 40]	26.6 ± 6.23 [15 to 40]	< 0.001^{c, d}
MGYLS	7.2 ± 3.59 [4 to 15]	7.7 ± 3.63 [2 to 15]	0.060 ^c	5.73 ± 4.17 [0 to 15]	10.43 ± 3 [5 to 15]	< 0.001^{b, d}
MGYCS	1.1 ± 1.65 [0 to 6]	1.3 ± 1.34 [0 to 4]	0.198 ^b	1.27 ± 2.04 [0 to 10]	2.88 ± 2 [0 to 10]	< 0.001^{b, d}
NCIH (%)	9.4 ± 5.8 [1.6 to 34.5]	8.5 ± 3.9 [1.7 to 22]	0.125 ^b	8.8 ± 4 [4.3 to 22.1]	8.4 ± 3.1 [3.50 to 18.60]	0.167 ^b

Table 2 continued

Characteristics ^a	Control group		<i>P</i>	Treatment group		<i>P</i>
	Baseline	Last visit (8th week)		Baseline	Last visit (8th week)	
TCIH (%)	8.5 ± 3.6 [2.6 to 15.5]	8.2 ± 3.5 [1.6 to 16.3]	0.309 ^c	9.3 ± 3.4 [3.9 to 17.3]	9.5 ± 2.8 [4.4 to 14.7]	0.518 ^c
NCOH (%)	10.1 ± 5.56 [2.9 to 31.1]	9.4 ± 4.28 [3.4 to 25.6]	0.214 ^b	10.81 ± 3.2 [6.4 to 20.4]	10.33 ± 2.65 [5.1 to 18.3]	0.199 ^b
TCOH (%)	8.97 ± 2.3 [4.3 to 16.3]	8.87 ± 2.74 [4.2 to 14.6]	0.704 ^c	11.1 ± 3.24 [6.1 to 18.70]	10.5 ± 2.8 [5.3 to 16]	0.223 ^c
OSS	2.23 ± 0.89 [1 to 4]	1.87 ± 1 [0 to 3]	0.027^{b, d}	2.1 ± 0.81 [1 to 4]	1.4 ± 0.9 [0 to 3]	< 0.001^{b, d}

DISCUSSION

Several studies have reported the individual efficacy of MBE [18–20, 22], IPL [9–15] and MGX [34] in patients with DED due to MGD. To the best of our knowledge, this is the first prospective, controlled study to report that three sessions of MBE-IPL-MGX treatment significantly improved dry eye symptoms and signs compared to home-based therapy in patients with MGD. A total of 19 parameters related to DED were assessed after a 2-month follow-up period. MBE-IPL-MGX treatment significantly improved OSDI and SANDE scores, F-NIBUT, A-NIBUT, LLG, OSS, MGYSS, MGYLS and MGYCS at 8 weeks from baseline. Although home-based therapy also significantly improved OSDI and SANDE scores, LLG and OSS, the effects of MBE-IPL-MGX treatment on these parameters were significantly higher except for OSS. This may be due to the treatment group patients showing more severe OSS values compared to those in the control group.

The relationship between dry eye signs and symptoms is still unclear [35–37]. In this study, significant correlations were found between dry eye signs and symptoms in both groups. However, dry eye signs only were able to predict 38.9% of dry eye symptoms. This lack of correlation may have implications for monitoring the response to treatment, which demonstrates

that DED is a complex condition [38]. There is evidence that IPL improves meibomian gland function [39–41]. However, its effect on the lacrimal gland remains unclear [42, 43], which may explain why no significant improvements in TMH and TMA were found in this study. Some studies have reported significant improvement in LAMG after IPL-MGX treatment [44, 45]. In this study, U-LAMG and L-LAMG also achieved an improvement in the MBE-IPL-MGX group, which may have been due to the decrease in tarsal conjunctival inflammation after MBE-IPL-MGX treatment, allowing the observation of glandular areas that were not visible before. However, these improvements were not significant, which suggests that long-term MBE-IPL-MGX treatment effects on LAMG need to be analyzed, as well as setting the number of sessions required. Regarding meibomian gland secretion, Δ MGYSS showed no significant differences in L-MGD grade 1 between the two groups, while significant differences were found in L-MGD grades 2 and 3. This suggests that home-based therapy may be recommended in MGD grade 1 as indicated by the management and therapy subcommittee of the TFOS DEWS II [46], while MBE-IPL-MGX treatment should be recommended in more severe MGD grades. Significant improvements in ocular hyperemia have also been reported after IPL-MGX treatment [35]. In

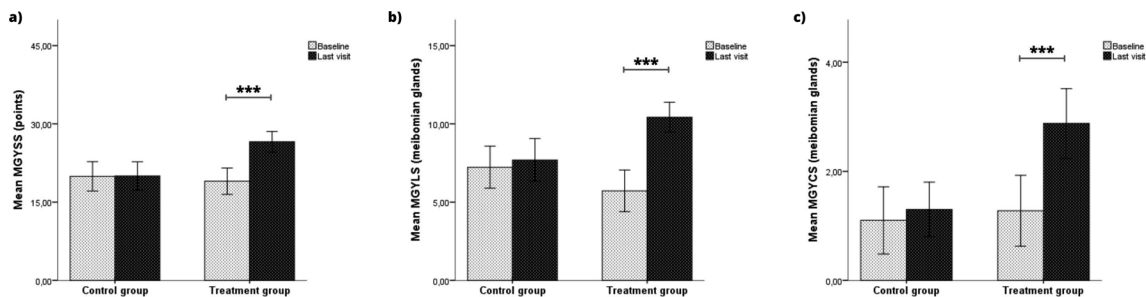


Fig. 4 Meibomian gland secretion outcomes within control (home-based therapy) and treatment (MBE-IPL-MGX) groups at 2-month follow-up. **a** Meibomian gland yielding secretion score (MGYSS); **b** meibomian gland yielding clear secretion (MGYCS) and **c** meibomian gland yielding liquid secretion (MGYLS). *** $P < 0.001$

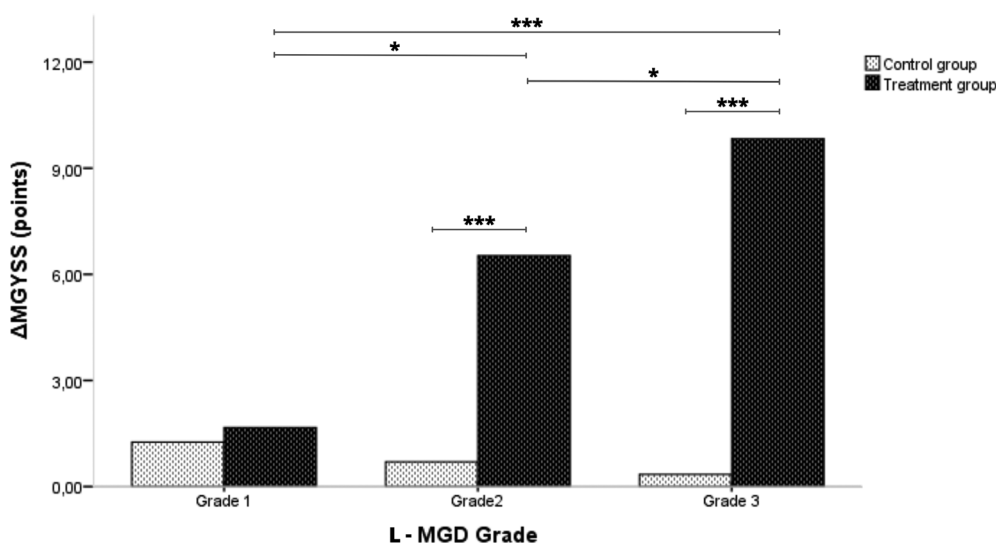


Fig. 5 Outcomes of meibomian gland yielding secretion score increment (Δ MGYSS) in the control (home-based therapy) and treatment (MBE-IPL-MGX) groups according to baseline lower meibomian gland dysfunction grade (L-MGD grade). * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$

this study, ocular hyperemia parameters showed non-significant improvement after MBE-IPL-MGX treatment. This may be because the mean ocular hyperemia was $10 \pm 2.83\%$ in the treatment group, which could be considered normal [47]. Overall, it seems that the results reported in this study are slightly superior to some RCTs that perform IPL-MGX treatment [45, 48]. This may be due to combining MBE with IPL and MGX. MBE removes the epithelial keratinization and debris accumulated in the eyelid margin that prevents the meibum out-flow onto the ocular surface [17]. However, IPL energy absorbed by hemoglobin and Demodex's

exoskeleton reduces the concentration of inflammatory and microbial mediators in the eyelid and meibomian glands [49–51], thus preventing their dysfunction [52]. Therefore, MBE improves expressed meibum quantity, while IPL improves expressed meibum quality. In addition, MGX prevents meibomian gland obstruction [34]. Altogether, this leads to an improvement of the lipid layer of the tear film, which increases NIBUT, reduces OSS and thus improves dry eye symptoms.

Limitations

This study has limitations that merit consideration. First, the absence of randomization in assigning patients to the treatment and control groups is the main limitation of the study. Although an investigator unrelated to the study conducted the classification, the lack of randomization introduces selection bias. Moreover, the considerable disparity in the treatments administered to both groups complicates the masking of the study. Second, the number of enrolled patients may not be sufficiently large to determine the efficacy and safety of MBE-IPL-MGX treatment. The relatively small sample size increases the risk of Type II errors and limits the generalizability of the findings. However, it is important to mention the independence of the observer's participation in the evaluation of the measurements since they were analyzed automatically by the AI identification system included in the S390L Firefly WDR slit-lamp. Third, although the evaluation took place 8 weeks after the initial visit, it should be mentioned that the MBE-IPL-MGX group received a treatment based on dexamethasone for 5 days after the first session, which may also have influenced the results. Fourth, the MBE effects in combined IPL-MGX treatment could not be determined because the control group did not receive IPL-MGX treatment. Therefore, it is possible that the efficacy of the treatment is due solely to the combination of IPL and MGX, which is widely accepted as a treatment for DED. In addition, MBE was performed with a medical-grade diamond bur in this study. However, MBE is usually performed with a medical-grade microspoon, making the effects not comparable. Therefore, future research should evaluate the effects of different MBE devices on clinical outcomes, which would allow a better understanding of the efficacy and safety of each technique. In addition, there is also a need for larger, well-designed, strictly blinded, randomized clinical trials evaluating the long-term effects of MBE within the context of combined IPL-MGX treatment.

CONCLUSIONS

In conclusion, this study has shown that MBE-IPL-MGX combination treatment improves dry eye symptoms and signs, as well as meibomian gland function, reporting minimal AEs in patients with MGD. Although further studies are needed, our findings suggest that three sessions of this combined treatment are effective and safe for the treatment of MGD and should be recommended for MGD grades 2 and 3.

Author Contribution. Antonio Ballesteros-Sánchez: Conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, writing—original draft preparation, visualization. José-María Sánchez-González: Data curation, writing—review & editing, supervision, project administration. Beatriz Gargallo-Martínez: Data curation, writing—review & editing, supervision, project administration. Ramón Gutiérrez-Ortega: Validation, supervision, project administration.

Funding. No funding or sponsorship was received for this study or publication of this article.

Data Availability. The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Conflict of Interest. The authors, Antonio Ballesteros-Sánchez, José-María Sánchez-González, Ramón Gutiérrez-Ortega and Beatriz Gargallo-Martínez, declare that they have no conflict of interest relevant to the content of this article. The authors confirm that there have been no changes in their affiliations during or after the completion of the manuscript. The affiliations listed on the title page accurately reflect their associations at the time of the study.

Ethical Approval. This prospective, monocentric, unmasked, parallel-control group study

(NCT05857579) was approved by the clinical research ethics committee of the University of Murcia (ID: 4097/2022), adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki, and was performed at the Novovision Ophthalmology Clinic from April 2022 to January 2023. Informed consent was obtained from each patient before enrollment in the study.

Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- 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.
- Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, et al. New Perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf*. 2017;15:65–76.
- Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017;15:334–65.
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 15];15:438–510. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736340/>
- Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1938.
- Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 15];15:575–628. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736343/>
- Babilas P, Schreml S, Szeimies RM, Landthaler M. Intense pulsed light (IPL): a review. *Lasers Surg Med*. 2010;42:93–104.
- Ash C, Town G, Whittall R, Tooze L, Phillips J. Lasers and intense pulsed light (IPL) association with cancerous lesions. *Lasers Med Sci*. 2017;32:1927–33.
- Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 15];33:41–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25594770/>
- Craig JP, Chen YH, Turnbull PRK. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 24];56:1965–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25678687/>
- Li D, Lin S Bin, Cheng B. Intense pulsed light treatment for meibomian gland dysfunction in Skin Types III/IV. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 9];37:70–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050931/>
- Vigo L, Giannaccare G, Sebastiani S, Pellegrini M, Carones F. Intense pulsed light for the treatment of dry eye owing to meibomian gland dysfunction. *Journal of Visualized Experiments* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 9];2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30985743/>
- Li D, Lin S Bin, Zhang MZ, Cheng B. Preliminary Assessment of Intense Pulsed Light Treatment on the Upper Eyelids for Meibomian Gland Dysfunction. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 15];38:249–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301670/>
- Yan S, Wu Y. Efficacy and safety of intense pulsed light therapy for dry eye caused by meibomian gland dysfunction: A randomised trial. *Ann Palliat Med*. 2021;10:7857–65.

15. Zarei-Ghanavati S, Hassanzadeh S, Azimi Khorasani A, Ehsaei A, Bakhtiari E. Efficacy of five-flash intense pulsed light therapy technique in patients with meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom*. 2022;105:687–93.
16. Giannaccare G, Taroni L, Senni C, Scorcio V. Intense pulsed light therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction: Current perspectives. *Clin Optom (Auckl)*. 2019;11:113–26.
17. Ballesteros-Sánchez A, Gargallo-Martínez B, Gutiérrez-Ortega R, Sánchez-González J-M. Eyelid Exfoliation Treatment Efficacy and Safety in Dry Eye Disease, Blepharitis, and Contact Lens Discomfort Patients: A Systematic Review. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology [Internet]*. 2023;12:315–25. Available from: <https://journals.lww.com/https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000607>
18. Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-McKernan A. The efficacy of tea tree face wash, 1, 2-Octanediol and microblepharoexfoliation in treating Demodex folliculorum blepharitis. *Cont Lens Anterior Eye*. 2018;41:77–82.
19. Mohammad-Rabei H, Arabi A, Shahraki T, Rezaee-Alam Z, Baradaran-Rafii A. Role of Blepharoexfoliation in Demodex Blepharitis: A Randomized Comparative Study. *Cornea [Internet]*. 2022;Publish Ah. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/Fulltext/9900/Role_of_Blepharoexfoliation_in_Demodex.25.aspx
20. Siddireddy JS, Tan J, Vijay AK, Willcox MDP. The Effect of Microblepharon Exfoliation on Clinical Correlates of Contact Lens Discomfort. *Optom Vis Sci [Internet]*. 2019 [cited 2022 Sep 25];96:187–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30801507/>
21. Epstein IJ, Rosenberg E, Stuber R, Choi MB, Donnenfeld ED, Perry HD. Double-Masked and Unmasked Prospective Study of Terpinen-4-ol Lid Scrubs With Microblepharoexfoliation for the Treatment of Demodex Blepharitis. *Cornea*. 2020;39:408–16.
22. Moon SY, Han SA, Kwon HJ, Park SY, Lee JH, Chung HS, et al. Effects of lid debris debridement combined with meibomian gland expression on the ocular surface MMP-9 levels and clinical outcomes in moderate and severe meibomian gland dysfunction. *BMC Ophthalmol [Internet]*. 2021 [cited 2022 Oct 27];21. Available from: [/pmc/articles/PMC8040198/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35444198/)
23. Sambhi RDS, Sambhi GDS, Mather R, Malvankar-Mehta MS. Intense pulsed light therapy with meibomian gland expression for dry eye disease. *Can J Ophthalmol*. 2020;55:189–98.
24. Leng X, Shi M, Liu X, Cui J, Sun H, Lu X. Intense pulsed light for meibomian gland dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021;259.
25. Miao S, Yan R, Jia Y, Pan Z. Effect of Intense Pulsed Light Therapy in Dry Eye Disease Caused by Meibomian Gland Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eye Contact Lens*. 2022;
26. 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.
27. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Ian Pearce E, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2006–49.
28. Ballesteros-Sánchez A, Gargallo-Martínez B, Gutiérrez-Ortega R, Sánchez-González J-M. Intra-observer repeatability assessment of the S390L Firefly WDR slit lamp in patients with dry eye disease: Objective, automated and non-invasive measures. *Eye Contact Lens*. 2023;Publish Ah.
29. 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.
30. Wu Y, Li J, Hu M, Zhao Y, Lin X, Chen Y, et al. Comparison of two intense pulsed light patterns for treating patients with meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol*. 2020;40:1695–705.
31. Reidy JJ, Paulus MP, Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment. *Cornea*. 2000;19:767–71.
32. Vergés C, Salgado-Borges J, Ribot FM de. Prospective evaluation of a new intense pulsed light, thermaeye plus, in the treatment of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. *J Optom [Internet]*. 2021 [cited 2023 Apr 9];14:103. Available from: [/pmc/articles/PMC8093543/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35444198/)
33. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124:869–71.
34. Kaiserman I, Rabina G, Mimouni M, Sadi Optom NB, Duvdevan N, Levartovsky S, et al. The Effect of Therapeutic Meibomian Glands Expression on Evaporative Dry Eye: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Curr Eye Res*. 2021;46:195–201.
35. Albietz JM, Schmid KL. Intense pulsed light treatment and meibomian gland expression for

- moderate to advanced meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom*. 2018;101:23–33.
36. Song Y, Yu S, He X, Yang L, Wu Y, Qin G, et al. Tear film interferometry assessment after intense pulsed light in dry eye disease: A randomized, single masked, sham-controlled study. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022;45.
 37. Xie L, Chen S, Hong J, Jin X, Chen W, Rong B, et al. The lack of correlation between symptoms and signs in patients with meibomian gland dysfunction: a secondary analysis of the multicenter, randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol*. 2022;22.
 38. Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1719–30.
 39. Vora GK, Gupta PK. Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26:314–8.
 40. Dell SJ. Intense pulsed light for evaporative dry eye disease. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1167–73.
 41. Wladis EJ, Aakalu VK, Foster JA, Freitag SK, Sobel RK, Tao JP, et al. Intense pulsed light for meibomian gland disease: a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2020;127:1227–33.
 42. Di Marino M, Conigliaro P, Aiello F, Valeri C, Giannini C, Mancino R, et al. Combined Low-Level Light Therapy and Intense Pulsed Light Therapy for the Treatment of Dry Eye in Patients with Sjögren's Syndrome. *J Ophthalmol*. 2021;2021:2023246.
 43. Huo Y, Wan Q, Hou X, Zhang Z, Zhao J, Wu Z, et al. Therapeutic Effect of Intense Pulsed Light in Patients with Sjögren's Syndrome Related Dry Eye. *J Clin Med*. 2022;11.
 44. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocular Surface*. 2019;17:104–10.
 45. Yan X, Hong J, Jin X, Chen W, Rong B, Feng Y, et al. The Efficacy of Intense Pulsed Light Combined With Meibomian Gland Expression for the Treatment of Dry Eye Disease Due to Meibomian Gland Dysfunction: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Eye Contact Lens* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 24];47:45–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32452923/>
 46. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf* [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 26];15:802–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797892/>
 47. Murphy PJ, Lau JSC, Sim MML, Woods RL. How red is a white eye? Clinical grading of normal conjunctival hyperaemia. *Eye (Lond)*. 2007;21:633–8.
 48. Chen Y, Li J, Wu Y, Lin X, Deng X, Yun-e Z. Comparative Evaluation in Intense Pulsed Light Therapy Combined with or without Meibomian Gland Expression for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Curr Eye Res*. 2021;46:1125–31.
 49. Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, Chopra S, Rustin M. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008 [cited 2022 Apr 23];159:628–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565174/>
 50. Cheng S nan, Jiang F gang, Chen H, Gao H, Huang Y kan. Intense Pulsed Light Therapy for Patients with Meibomian Gland Dysfunction and Ocular Demodex Infestation. *Curr Med Sci*. 2019;39:800–9.
 51. Fishman HA, Periman LM, Shah AA. Real-Time Video Microscopy of In Vitro Demodex Death by Intense Pulsed Light. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020;38:472–6.
 52. Giannaccare G, Taroni L, Senni C, Scordia V. Intense Pulsed Light Therapy In The Treatment Of Meibomian Gland Dysfunction: Current Perspectives. *Clin Optom*. 2019;11:113–26. Intense Pulsed Light Therapy In The Treatment Of Meibomian Gland Dysfunction: C. *Clin Optom (Auckl)*. 2019;11:113–26

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados del ensayo clínico controlado realizado en esta tesis doctoral sugirieron que el tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX consiguió resultados significativamente superiores con respecto a la terapia domiciliaria en los cuestionarios OSDI y SANDE, así como en F-NIBUT, A-NIBUT, LLG, U-LAMG, L-LAMG y MGYSS tras 2 meses de seguimiento. Es importante mencionar que este tratamiento combinado también obtuvo mejoras significativas en CFS. Sin embargo, estas mejoras no fueron significativamente superiores a las conseguidas con la terapia domiciliaria, que puede ser explicado por la mayor severidad de CFS que mostró el grupo de tratamiento con respecto al control.

Actualmente, la relación entre los signos y los síntomas del ojo seco sigue sin estar clara.¹²⁰ En este estudio, se hallaron correlaciones significativas entre los síntomas y signos del DED en ambos grupos. Sin embargo, los signos del DED sólo fueron capaces de predecir los síntomas del DED en un 38,9%. Esta falta de correlación puede tener implicaciones en el seguimiento de la respuesta al tratamiento, lo que demuestra que el DED es una enfermedad compleja.^{120,121} Existen evidencias de que la IPL mejora el funcionamiento de las glándulas de Meibomio.¹²²⁻¹²⁴ Sin embargo, su efecto sobre glándula lagrimal sigue sin estar clara,^{125,126} lo que podría explicar por qué en este estudio no se han observado mejoras significativas en TMH y TMA. Existen otros estudios que también ha reportado una mejora significativa en LAMG tras el tratamiento combinado de IPL-MGX.^{104,114} En este estudio, U-LAMG y L-LAMG también mejoraron tras el tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX, lo que puede deberse a la disminución de la inflamación de la conjuntiva tarsal tras la realización del tratamiento, permitiendo observar zonas glandulares que antes no eran visibles. Sin embargo, estas mejoras no fueron significativas, lo que sugiere que los efectos de este nuevo tratamiento combinado sobre LAMG deben ser analizados a largo plazo, así como establecer el número de sesiones necesarias para conseguir cambios significativos. En cuanto a la secreción de las glándulas de Meibomio, el incremento en MGYSS no mostró diferencias significativas en L-MGD grade 1 entre ambos grupos, mientras que se encontraron diferencias significativas en L-MGD grade 2 y 3. Esto sugiere que la terapia domiciliaria

puede recomendarse en los grados iniciales de la MGD, tal como indica el subcomité de manejo y terapia del TFOS DEWS II,⁶⁵ mientras que el tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX debería recomendarse en los grados más avanzados de la MGD. También se han descrito mejoras significativas de la hiperemia ocular tras el tratamiento combinado de IPL-MGX.¹²⁷ En este estudio, NCIH, TCIH, NCOH y TCOH mostraron una mejora no significativa tras el tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX. Esto puede deberse a que la hiperemia ocular media fue del $10 \pm 2,83\%$ en el grupo de tratamiento, lo que podría considerarse normal.¹²⁸ Además de la eficacia reportada, el tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX fue bien tolerado y todos los AEs fueron resueltos con la medicación postratamiento, que se basó en el uso de dexametasona al 0,5% forma tópica durante los primeros 5 días después de la primera sesión de tratamiento.

Es importante mencionar que parece que los resultados obtenidos en este estudio son ligeramente superiores a los de algunos RCTs que realizan el tratamiento combinado de IPL-MGX.^{108,114} Esto puede deberse a la combinación de MBE-IPL-MGX. La MBE elimina la queratinización epitelial y los restos celulares acumulados en el borde del párpado que impiden la salida del meibum.^{79,80} La energía de la IPL absorbida por la hemoglobina reduce la concentración de mediadores inflamatorios en el párpado y las glándulas de Meibomio,^{94,129} evitando así su disfunción.¹³⁰ Además, la MGX previene la obstrucción de las glándulas de Meibomio.^{96,97} Todo esto se traduce en una mayor calidad de la película lagrimal, lo que aumenta el NIBUT, reduce la CFS y, mejora así los síntomas del DED. Esta teoría es reforzada por los resultados de las revisiones sistemáticas que componen esta tesis doctoral, que analizaron de forma individual la seguridad y eficacia de la MBE, IPL y MGX. Estas revisiones parecieron demostrar que cada tratamiento mejora algunos de los síntomas y signos del DED asociado a la MGD, pero no todos. En concreto, la MBE parece mejorar la cantidad del meibum liberado, mientras que la IPL mejora su calidad. Sin embargo, la MGX sólo parece ser efectiva en la reducción de los síntomas del DED.

Hay que destacar también la fiabilidad los resultados del tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX, ya que, previamente, se realizó un estudio longitudinal para determinar la repetibilidad intra-observador de la lámpara de hendidura S390L Firefly WDR, que se utilizó en la medición de las variables analizadas en el estudio principal de esta tesis doctoral. Este dispositivo de nueva generación, que realiza medidas objetivas y no invasivas de forma automática, mostró una elevada repetibilidad intra-observador para la meniscometría, hiperemia ocular y análisis de las glándulas de Meibomio. Sin embargo, la estabilidad de la película lagrimal mostró una repetibilidad intra-observador moderada. A pesar de esto, los resultados fueron respaldados por unos valores de CoV, S_w y gráficos de Bland-Altman consistentes desde el punto de vista estadístico y clínico. Diferentes estudios han determinado que la dinámica de la película lagrimal está influenciada por su evaporación,¹³¹ el uso de lentes de contacto,¹³² los cambios hormonales,¹³³ y factores ambientales, como el uso de pantallas de visualización de datos,¹³⁴ la baja humedad,¹³⁵ la contaminación atmosférica,^{136,137} y la temperatura ambiental elevada.¹³⁸ Por lo tanto, la evaluación de la estabilidad de la película lagrimal podría ser considerada como una medida con una variabilidad considerable. Además, la repetida evaluación del DED también empeora la inestabilidad de la película lagrimal, lo que puede explicar por qué en nuestro estudio la tercera medición de F-NIBUT es más baja que las anteriores.

En general, los resultados de nuestro ensayo clínico controlado parecen indicar de manera alentadora la necesidad de combinar MBE-IPL-MGX para el tratamiento del DED asociado a la MGD, mientras que el resto de los estudios que componen esta tesis doctoral apoyan y justifican sus resultados. Sin embargo, estos estudios no están exentos de limitaciones que sugieren futuras líneas de investigación que no solo deben fortalecer la evidencia encontrada, sino también contribuir a una comprensión más precisa y completa del DED asociado a la MGD. Esto permitirá allanar el camino a intervenciones más efectivas y personalizadas en el futuro, como se verá a continuación.

VI. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

VI.1. Limitaciones

VI.1.1. Revisiones sistemáticas

La principal limitación de la mayoría de las revisiones sistemáticas, que componen esta tesis doctoral, es la falta de un metaanálisis. La ausencia de esta herramienta estadística dificulta la síntesis cuantitativa de los resultados de los estudios analizados, lo que habría proporcionado una estimación más precisa del tamaño del efecto. Además, la falta de un metaanálisis también influye en la consistencia de los hallazgos entre los diferentes estudios y limita la capacidad para identificar posibles fuentes de heterogeneidad entre ellos. Por lo tanto, esta limitación ha podido afectar a la solidez de las conclusiones de las revisiones sistemáticas, y por consiguiente a las de esta tesis doctoral, al no proporcionar una comprensión más completa y estadísticamente robusta de la literatura científica disponible.

Otras limitaciones que presentan estas revisiones sistemáticas son la escasa inclusión de RCTs y el corto periodo de seguimiento en los estudios analizados. Además, la presencia generalizada de conflictos de intereses, especialmente en estudios financiados por la industria, puede introducir sesgos y cuestionamientos sobre la objetividad de los resultados, subrayando la importancia de considerar de forma crítica la potencial influencia de los intereses financieros en la calidad e interpretación de la evidencia científica recopilada.

VI.1.2. Estudios originales

Las limitaciones observadas en los estudios originales de esta tesis doctoral son inherentes a la modalidad de doctorado industrial, ya que todos los participantes involucrados en los diversos estudios realizados eran pacientes derivados a la Unidad de ojo seco, abonando los servicios ofrecidos por dicha unidad. Esta condición específica ha impedido la determinación de valores de corte para el cribado del Síndrome de ojo seco utilizando la lámpara de hendidura S390L Firefly WDR, dado que todos los participantes mostraban algún grado de esta enfermedad.

Además, la asignación aleatoria de los pacientes a los grupos de tratamiento y control tampoco fue factible, ya que la clasificación se basó en la elección individual de los pacientes a someterse o no al tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX. Esta situación obligó a diseñar un estudio en el que ambos grupos recibieron el tratamiento tradicional del DED, de acuerdo con el subcomité de manejo y terapia del TFOS DEWS II, con el fin de evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX frente a éste. Sin embargo, es importante mencionar que, a pesar de esta limitación, ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas y la severidad del DED. Esto sugiere una homogeneidad entre los grupos, lo que los hace comparables.

VI.2 Líneas futuras

Dado que el DED tiende a agravarse con la edad, su diagnóstico precoz es crucial para prevenir complicaciones oculares más graves. Por ello, se necesitan más estudios controlados que analicen y comparen la reproducibilidad y precisión de los diferentes dispositivos diseñados para su diagnóstico, como la lámpara de hendidura S390L Firefly WDR, Keratograph 5M (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) y el interferómetro Kowa DR-1α (Kowa Company Ltd., Tokyo, Japan).

En general, también se requieren nuevos RCTs, multicéntricos, estrictamente ciegos y con un seguimiento extenso sobre el tratamiento combinado de MBE-IPL-MGX que confirmen nuestros resultados. Esto permitirá la realización de revisiones sistemáticas con metaanálisis que proporcionarán una comprensión más sólida y estadísticamente robusta sobre este tratamiento. Además, sería interesante analizar y comparar los diversos métodos de MBE para identificar el más seguro y efectivo en la expresividad del meibum, así como determinar qué tipo de terapia con luz es más segura y eficaz logrando una mejor calidad del meibum en pacientes con el DED asociado a la MGD. Todas estas líneas de investigación pueden contribuir a perfeccionar el diagnóstico y manejo del DED, ofreciendo avances significativos que mejorarán la calidad de vida de los pacientes.

VII. CONCLUSIONES

1. La aplicación conjunta de MBE, IPL y MGX parece ser un tratamiento seguro y eficaz, logrando una notable disminución en los síntomas y signos del DED asociado a la MGD, al mismo tiempo que mejora significativamente el meibum liberado de forma cualitativa y cuantitativa. Además, los hallazgos reportados sugieren que este tratamiento debería ser recomendado en las etapas más avanzadas de esta enfermedad.

2. La revisión individual de la MBE, las terapias con luz y la MGX sugieren que:
 - La MBE parece ser un tratamiento seguro y eficaz en la reducción de los síntomas y signos del DED asociado a la MGD, la blefaritis anterior y el discomfort asociado al uso de lentes de contacto. Además, este tratamiento parece mejorar el meibum de forma cuantitativa.
 - Las terapias con luz parecen ser un tratamiento seguro y eficaz en la reducción de los síntomas y signos del DED asociado a la MGD. Además, este tratamiento parece mejorar el meibum de forma cualitativa.
 - La MGX solo parece ser efectiva en la disminución de los síntomas del DED asociado a la MGD y su seguridad sigue sin estar clara.

3. La lámpara de hendidura S390L Firefly WDR parece presentar una alta repetibilidad intra-observador para la meniscometría, la hiperemia ocular y el análisis de las glándulas de Meibomio, mientras que para la estabilidad de la película lagrimal fue moderada. Además, los valores de CoV, S_w y los gráficos de Bland-Altman fueron coherentes desde un punto de vista estadístico y clínico. Estos resultados, permiten garantizar la fiabilidad de los hallazgos obtenidos en el ensayo clínico controlado que responde a nuestro objetivo principal.

VIII. REFERENCIAS

1. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*. 1998;17(6):584-589. doi:10.1097/00003226-199811000-00002
2. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):409-416. doi:10.1016/J.EXER.2003.09.003
3. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):438-510. doi:10.1016/J.JTOS.2017.05.011
4. Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(2):137-145. doi:10.1111/AOS.13844
5. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological Functions of Tear Film. *Exp Eye Res*. 2020;197:108115. doi:10.1016/J.EXER.2020.108115
6. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588-598. doi:10.1016/J.JCRS.2010.12.037
7. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:7-23. doi:10.1016/BS.PMBTS.2015.04.001
8. Downie LE, Bandlitz S, Bergmanson JPG, et al. CLEAR - Anatomy and physiology of the anterior eye. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021;44(2):132-156. doi:10.1016/J.CLAE.2021.02.009
9. Hosoya KI, Lee VHL, Kim KJ. Roles of the conjunctiva in ocular drug delivery: a review of conjunctival transport mechanisms and their regulation. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005;60(2):227-240. doi:10.1016/J.EJPB.2004.12.007

10. Gipson IK. Goblet cells of the conjunctiva: A review of recent findings. *Prog Retin Eye Res.* 2016;54:49-63. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2016.04.005
11. García-Posadas L, Contreras-Ruiz L, Soriano-Romaní L, Dartt DA, Diebold Y. Conjunctival Goblet Cell Function: Effect of Contact Lens Wear and Cytokines. *Eye Contact Lens.* 2016;42(2):83-90. doi:10.1097/ICL.0000000000000158
12. Conrady CD, Joos ZP, Patel BCK. Review: The Lacrimal Gland and Its Role in Dry Eye. *J Ophthalmol.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/7542929
13. Takahashi Y, Watanabe A, Matsuda H, et al. Anatomy of secretory glands in the eyelid and conjunctiva: a photographic review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2013;29(3):215-219. doi:10.1097/IOP.0B013E3182833DEE
14. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1938-1978. doi:10.1167/IOVS.10-6997C
15. Cobo JL, Solé-Magdalena A, Menéndez I, de Vicente JC, Vega JA. Connections between the facial and trigeminal nerves: Anatomical basis for facial muscle proprioception. *JPRAS Open.* 2017;12:9-18. doi:10.1016/J.JPRA.2017.01.005
16. Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, Said DG, Dua HS. Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2019;73. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2019.05.003
17. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-283. doi:10.1016/J.JTOS.2017.05.008
18. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J.* 1995;21(4):221-232.

19. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92. doi:10.1016/S1542-0124(12)70081-2
20. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334-365. doi:10.1016/J.JTOS.2017.05.003
21. Altinbas E, Elibol A, Firatlı G, Ayhan C, Celebi ARC. Assessment of risk factors on eye dryness in young adults using visual display device in both contact lens wearers and non-wearers. *Int Ophthalmol.* 2023;43(2):441-450. doi:10.1007/S10792-022-02441-Z/TABLES/4
22. Meyer D, Rickert M, Kollbaum P. Ocular symptoms associated with digital device use in contact lens and non-contact lens groups. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2021;44(1):42-50. doi:10.1016/j.clae.2020.07.007
23. Hu JW, Zhu XP, Pan SY, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in young and middle-aged office employee: a Xi'an Study. *Int J Ophthalmol.* 2021;14(4):567-573. doi:10.18240/IJO.2021.04.14
24. Novaes P, Hilário do Nascimento Saldiva P, Matsuda M, et al. The effects of chronic exposure to traffic derived air pollution on the ocular surface. *Environ Res.* 2010;110(4):372-374. doi:10.1016/J.ENVRES.2010.03.003
25. Alves M, Asbell P, Dogru M, et al. TFOS Lifestyle Report: Impact of environmental conditions on the ocular surface. *Ocul Surf.* 2023;29:1-52. doi:10.1016/J.JTOS.2023.04.007
26. Azcarate PM, Venincasa VD, Feuer W, Stanczyk F, Schally A V., Galor A. Androgen deficiency and dry eye syndrome in the aging male. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(8):5046-5053. doi:10.1167/IOVS.14-14689

27. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:211-222.
doi:10.1111/J.1749-6632.2002.TB04217.X
28. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea.* 2003;22(7 Suppl). doi:10.1097/00003226-200310001-00004
29. Uchino M, Ogawa Y, Uchino Y, Mori T, Okamoto S, Tsubota K. Comparison of stem cell sources in the severity of dry eye after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):34-37.
doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2011-300514
30. Kam KW, Di Zazzo A, De Gregorio C, Narang P, Jhanji V, Basu S. A review on drug-induced dry eye disease. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(4):1263.
doi:10.4103/IJO.IJO_2782_22
31. Akpek EK, Bunya VY, Saldanha IJ. Sjögren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea.* 2019;38(5):658-661. doi:10.1097/ICO.0000000000001865
32. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of Hyperosmolarity in the Pathogenesis and Management of Dry Eye Disease: Proceedings of the OCEAN Group Meeting. *Ocul Surf.* 2013;11(4):246-258. doi:10.1016/J.JTOS.2013.07.003
33. Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(12):4302-4311.
doi:10.1167/IOVS.04-0299

34. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res.* 2006;83(3):526-535. doi:10.1016/J.EXER.2006.02.004
35. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(1):124-129. doi:10.1167/IOVS.02-0581
36. Brignole F, Pisella P-J, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells in patients with dry eyes. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(3):385. doi:10.1016/S0002-9394(00)00701-7
37. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea.* 2001;20(8):873-877. doi:10.1097/00003226-200111000-00019
38. Argüeso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(4):1004-1011.
39. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(3):300-306. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2015-307415
40. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):404-437. doi:10.1016/J.JTOS.2017.05.002
41. Liu H, Begley C, Chen M, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(8):3671-3679. doi:10.1167/IOVS.08-2689

42. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf*. 2017;15(4):802-812. doi:10.1016/J.JTOS.2017.08.003
43. Daniel Nelson J, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Definition and Classification Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1930. doi:10.1167/IOVS.10-6997B
44. Boga A, Stapleton F, Chapman M, Golebiowski B. Effects of elevated serum estrogen on dry eye in women undergoing in vitro fertilisation. *Ocul Surf*. 2023;29:511-520. doi:10.1016/J.JTOS.2023.06.015
45. Gupta PK, Periman LM, Lain E, et al. Meibomian Gland Dysfunction: A Dermatological Perspective on Pathogenesis and Treatment Outlook. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:4399. doi:10.2147/OPHTH.S327407
46. Shine WE, McCulley JP. Association of meibum oleic acid with meibomian seborrhea. *Cornea*. 2000;19(1):72-74. doi:10.1097/00003226-200001000-00014
47. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian Gland Dysfunction: A Clinical Scheme for Description, Diagnosis, Classification, and Grading. *Ocul Surf*. 2003;1(3):107-126. doi:10.1016/S1542-0124(12)70139-8
48. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S. Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(5):387-391. doi:10.1007/S10384-010-0858-1
49. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, et al. Physical changes in human meibum with age as measured by infrared spectroscopy. *Ophthalmic Res*. 2010;44(1):34-42. doi:10.1159/000283606

50. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):539-574. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.001
51. Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33(2):55-60. doi:10.1016/J.CLAE.2009.12.010
52. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615-621. doi:10.1001/ARCHOPHT.118.5.615
53. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-558. doi:10.1136/ARD.61.6.554
54. Niedernolte B, Trunk L, Wolffsohn JS, Pult H, Bandlitz S. Evaluation of tear meniscus height using different clinical methods. *Clin Exp Optom*. 2021;104(5):583-588. doi:10.1080/08164622.2021.1878854
55. Ballesteros-Sánchez A, Gargallo-Martínez B, Gutiérrez-Ortega R, Sánchez-González JM. Intraobserver Repeatability Assessment of the S390L Firefly WDR Slitlamp in Patients With Dry Eye Disease: Objective, Automated, and Noninvasive Measures. *Eye Contact Lens*. 2023;49(7):283-291. doi:10.1097/ICL.0000000000001001
56. Nava-Castañeda A, Tovilla-Canales JL, Boullosa V, et al. Duration of botulinum toxin effect in the treatment of crocodile tears. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2006;22(6):453-456. doi:10.1097/01.IOP.0000244515.07925.99

57. Swiderska K, Read ML, Blackie CA, Maldonado-Codina C, Morgan PB. Latest developments in meibography: A review. *Ocul Surf.* 2022;25:119-128. doi:10.1016/j.jtos.2022.06.002
58. Pult H, Nichols JJ. A review of meibography. *Optom Vis Sci.* 2012;89(5):E760-9. doi:10.1097/OPX.0b013e3182512ac1
59. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):2006-2049. doi:10.1167/IOVS.10-6997F
60. Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2013;36(1):22-27. doi:10.1016/j.clae.2012.10.074
61. Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols KK. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea.* 2005;24(4):382-388. doi:10.1097/01.IC0.0000148291.38076.59
62. Llorens-Quintana C, Rico-Del-Viejo L, Syga P, Madrid-Costa D, Iskander DR. A Novel Automated Approach for Infrared-Based Assessment of Meibomian Gland Morphology. *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8(4). doi:10.1167/TVST.8.4.17
63. Giannaccare G, Vigo L, Pellegrini M, Sebastiani S, Carones F. Ocular Surface Workup With Automated Noninvasive Measurements for the Diagnosis of Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea.* 2018;37(6):740-745. doi:10.1097/ICO.0000000000001500
64. Wang J, Li S, Yeh TN, et al. Quantifying Meibomian Gland Morphology Using Artificial Intelligence. *Optom Vis Sci.* 2021;98(9):1094-1103. doi:10.1097/OPX.0000000000001767
65. Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):575-628. doi:10.1016/J.JTOS.2017.05.006

66. Bitton E, Ngo W, Dupont P. Eyelid hygiene products: A scoping review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019;42(6):591-597. doi:10.1016/J.CLAE.2019.09.008
67. Craig JP, Sung J, Wang MTM, Cheung I, Sherwin T, Ismail S. Commercial lid cleanser outperforms baby shampoo for management of blepharitis in randomized, double-masked clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(8):2247-2247.
68. Epstein IJ, Rosenberg E, Stuber R, Choi MB, Donnenfeld ED, Perry HD. Double-Masked and Unmasked Prospective Study of Terpinen-4-ol Lid Scrubs With Microblepharoexfoliation for the Treatment of Demodex Blepharitis. *Cornea*. 2020;39(4):408-416. doi:10.1097/ICO.0000000000002243
69. Arici C, Mergen B, Yildiz-Tas A, et al. Randomized double-blind trial of wipes containing terpinen-4-ol and hyaluronate versus baby shampoo in seborrheic blepharitis patients. *Eye (Lond)*. 2022;36(4):869-876. doi:10.1038/S41433-021-01642-7
70. Labetoulle M, Benitez-Del-castillo JM, Barabino S, et al. Artificial Tears: Biological Role of Their Ingredients in the Management of Dry Eye Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5). doi:10.3390/IJMS23052434
71. Nepp J, Schauersberger J, Schild G, et al. The clinical use of viscoelastic artificial tears and sodium chloride in dry-eye syndrome. *Biomaterials*. 2001;22(24):3305-3310. doi:10.1016/S0142-9612(01)00167-3
72. Doughty MJ, Glavin S. Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: a systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009;29(6):573-583. doi:10.1111/J.1475-1313.2009.00683.X
73. Magno MS, Olafsson J, Beining M, et al. Chambered warm moist air eyelid warming devices - a review. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(5):499-510. doi:10.1111/AOS.15052

74. Uchino M, Yokoi N, Shimazaki J, Hori Y, Tsubota K. Adherence to Eye Drops Usage in Dry Eye Patients and Reasons for Non-Compliance: A Web-Based Survey. *J Clin Med*. 2022;11(2). doi:10.3390/jcm11020367
75. Alghamdi YA, Camp A, Feuer W, Karp CL, Wellik S, Galor A. Compliance and Subjective Patient Responses to Eyelid Hygiene. *Eye Contact Lens*. 2017;43(4):213-217. doi:10.1097/ICL.0000000000000258
76. Korb DR, Blackie CA. Debridement-scaling: A new procedure that increases meibomian gland function and reduces dry eye symptoms. *Cornea*. 2013;32(12):1554-1557. doi:10.1097/ICO.0b013e3182a73843
77. Ngo W, Caffery B, Srinivasan S, Jones LW. Effect of Lid Debridement-Scaling in Sjögren Syndrome Dry Eye. *Optom Vis Sci*. 2015;92(9):e316-20. doi:10.1097/OPX.0000000000000668
78. Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-McKernan A. The efficacy of tea tree face wash, 1, 2-Octanediol and microblepharoxfoliation in treating Demodex folliculorum blepharitis. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2018;41(1):77-82. doi:10.1016/j.clae.2017.10.012
79. Siddireddy JS, Tan J, Vijay AK, Willcox MDP. The Effect of Microblepharon Exfoliation on Clinical Correlates of Contact Lens Discomfort. *Optometry and Vision Science*. 2019;96(3):187-199. doi:10.1097/OPX.0000000000001354
80. Siddireddy JS, Vijay AK, Tan J, Willcox M. Effect of Eyelid Treatments on Bacterial Load and Lipase Activity in Relation to Contact Lens Discomfort. *Eye Contact Lens*. 2020;46(4):245-253. doi:10.1097/ICL.0000000000000673
81. Mohammad-Rabei H, Arabi A, Shahraki T, Rezaee-alam Z, Baradaran-rafi A. Role of Blepharoxfoliation in Demodex Blepharitis: A Randomized Comparative Study. *Cornea*. 2023;42(1):44-51. doi:10.1097/ICO.0000000000003046

82. Ballesteros-Sánchez A, Gargallo-Martínez B, Gutiérrez-Ortega R, Sánchez-González JM. Eyelid Exfoliation Treatment Efficacy and Safety in Dry Eye Disease, Blepharitis, and Contact Lens Discomfort Patients: A Systematic Review. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2023;12(3):315-325. doi:10.1097/APO.0000000000000607
83. Kramer E. Microblepharoexfoliation procedure. Published 2023. Accessed November 19, 2023. <https://www.youtube.com/watch?v=UTMMU6-aaSg>
84. Tashbayev B, Yazdani M, Arita R, Fineide F, Utheim TP. Intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction: A concise review. *Ocul Surf*. 2020;18(4):583-594. doi:10.1016/J.JTOS.2020.06.002
85. Li D, Lin S Bin, Cheng B. Intense Pulsed Light: From the Past to the Future. *Photomed Laser Surg*. 2016;34(10):435-447. doi:10.1089/PHO.2016.4139
86. Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(1):41-46. doi:10.1089/PHO.2014.3819
87. Craig JP, Chen YH, Turnbull PRK. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(3):1965-1970. doi:10.1167/iovs.14-15764
88. Li D, Lin S Bin, Cheng B. Intense pulsed light treatment for meibomian gland dysfunction in Skin Types III/IV. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019;37(2):70-76. doi:10.1089/photob.2018.4509
89. Vigo L, Giannaccare G, Sebastiani S, Pellegrini M, Carones F. Intense pulsed light for the treatment of dry eye owing to meibomian gland dysfunction. *Journal of Visualized Experiments*. 2019;2019(146). doi:10.3791/57811

90. Yan S, Wu Y. Efficacy and safety of intense pulsed light therapy for dry eye caused by meibomian gland dysfunction: A randomised trial. *Ann Palliat Med*. 2021;10(7):7857-7865. doi:10.21037/apm-21-1303
91. Vergés C, Salgado-Borges J, Ribot FM de. Prospective evaluation of a new intense pulsed light, thermaeye plus, in the treatment of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. *J Optom*. 2021;14(2):103. doi:10.1016/J.OPTOM.2020.08.009
92. Luo Y, Luan X, Zhang J, Wu L, Zhou N. Improved telangiectasia and reduced recurrence rate of rosacea after treatment with 540 nm-wavelength intense pulsed light: A prospective randomized controlled trial with a 2-year follow-up. *Exp Ther Med*. 2020;19(6). doi:10.3892/ETM.2020.8617
93. Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(5):216-222. doi:10.3109/14764172.2011.613480
94. Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, Chopra S, Rustin M. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):628-632. doi:10.1111/J.1365-2133.2008.08702.X
95. Seo KY, Kang SM, Ha DY, Chin HS, Jung JW. Long-term effects of intense pulsed light treatment on the ocular surface in patients with rosacea-associated meibomian gland dysfunction. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2018;41(5):430-435. doi:10.1016/j.clae.2018.06.002
96. Aketa N, Shinzawa M, Kawashima M, et al. Efficacy of Plate Expression of Meibum on Tear Function and Ocular Surface Findings in Meibomian Gland Disease. *Eye Contact Lens*. 2019;45(1):19-22. doi:10.1097/ICL.0000000000000535

97. Kaiserman I, Rabina G, Mimouni M, et al. The Effect of Therapeutic Meibomian Glands Expression on Evaporative Dry Eye: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Curr Eye Res.* 2021;46(2):195-201. doi:10.1080/02713683.2020.1789663
98. Uchino M, Schaumberg DA. Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. *Curr Ophthalmol Rep.* 2013;1(2):51-57. doi:10.1007/S40135-013-0009-1
99. Barabino S, Labetoulle M, Rolando M, Messmer EM. Understanding Symptoms and Quality of Life in Patients With Dry Eye Syndrome. *Ocul Surf.* 2016;14(3):365-376. doi:10.1016/J.JTOS.2016.04.005
100. Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(4):799-806. doi:10.1016/J.AJO.2013.12.023
101. Gomes JAP, Santo RM. The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: A review. *Ocul Surf.* 2019;17(1):9-19. doi:10.1016/j.jtos.2018.11.003
102. Sayegh RR, Yu Y, Farrar JT, et al. Ocular Discomfort and Quality of Life Among Patients in the Dry Eye Assessment and Management Study. *Cornea.* 2021;40(7):869-876. doi:10.1097/ICO.0000000000002580
103. Sambhi RDS, Sambhi GDS, Mather R, Malvankar-Mehta MS. Intense pulsed light therapy with meibomian gland expression for dry eye disease. *Canadian Journal of Ophthalmology.* 2020;55(3):189-198. doi:10.1016/j.jcjo.2019.11.009
104. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf.* 2019;17(1):104-110. doi:10.1016/j.jtos.2018.11.004

105. Rong B, Tang Y, Tu P, et al. Intense pulsed light applied directly on eyelids combined with meibomian gland expression to treat meibomian gland dysfunction. *Photomed Laser Surg.* 2018;36(6):326-332. doi:10.1089/pho.2017.4402
106. Wei S, Ren X, Wang Y, Chou Y, Li X. Therapeutic Effect of Intense Pulsed Light (IPL) Combined with Meibomian Gland Expression (MGX) on Meibomian Gland Dysfunction (MGD). *J Ophthalmol.* 2020;2020:1-7. doi:10.1155/2020/3684963
107. Rong B, Tang Y, Liu R, et al. Long-Term Effects of Intense Pulsed Light Combined with Meibomian Gland Expression in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Photomed Laser Surg.* 2018;36(10):562-567. doi:10.1089/pho.2018.4499
108. Chen Y, Li J, Wu Y, Lin X, Deng X, Yun-e Z. Comparative Evaluation in Intense Pulsed Light Therapy Combined with or without Meibomian Gland Expression for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Curr Eye Res.* 2021;46(8):1125-1131. doi:10.1080/02713683.2020.1867750
109. Tang Y, Liu R, Tu P, et al. A Retrospective Study of Treatment Outcomes and Prognostic Factors of Intense Pulsed Light Therapy Combined With Meibomian Gland Expression in Patients With Meibomian Gland Dysfunction. *Eye Contact Lens.* 2021;47(1):38-44. doi:10.1097/ICL.0000000000000704
110. Rong B, Tu P, Tang Y, Liu R, Song W, Yan X. Evaluation of short-term effect of intense pulsed light combined with meibomian gland expression in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Chinese Journal of Ophthalmology.* 2017;53(9):675-681. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.008
111. Toyos R, Toyos M, Willcox J, Mulliniks H, Hoover J. Evaluation of the Safety and Efficacy of Intense Pulsed Light Treatment with Meibomian Gland Expression of the Upper Eyelids for Dry Eye Disease. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37(9):527-531. doi:10.1089/photob.2018.4599

112. Xiao Y, Yin HB, Zhang YY, Deng YP. Evaluation of short-term effect of E-eye intense pulsed light combined with meibomian gland expression in the treatment of meibomian gland dysfunction. *International Eye Science*. 2021;21(1):124-131. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.25
113. Lee H, Han YE, Park SY, et al. Changes in the expression of matrix metalloproteinase-9 after intense pulsed light therapy combined with meibomian gland expression in moderate and severe meibomian gland dysfunction. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2021;44(3). doi:10.1016/j.clae.2020.05.008
114. Yan X, Hong J, Jin X, et al. The Efficacy of Intense Pulsed Light Combined With Meibomian Gland Expression for the Treatment of Dry Eye Disease Due to Meibomian Gland Dysfunction: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Eye Contact Lens*. 2021;47(1):45-53. doi:10.1097/ICL.0000000000000711
115. Vegunta S, Patel D, Shen JF. Combination Therapy of Intense Pulsed Light Therapy and Meibomian Gland Expression (IPL/MGX) Can Improve Dry Eye Symptoms and Meibomian Gland Function in Patients With Refractory Dry Eye: A Retrospective Analysis. *Cornea*. 2016;35(3):318-322. doi:10.1097/ICO.0000000000000735
116. Leng X, Shi M, Liu X, Cui J, Sun H, Lu X. Intense pulsed light for meibomian gland dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021;259(1). doi:10.1007/s00417-020-04834-1
117. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. 2021;(1):89. Accessed April 26, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>
118. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(7829). doi:10.1136/BMJ.D5928

119. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH. Accessed April 24, 2022.
<https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
120. Xie L, Chen S, Hong J, et al. The lack of correlation between symptoms and signs in patients with meibomian gland dysfunction: a secondary analysis of the multicenter, randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1). doi:10.1186/S12886-022-02576-8
121. Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1719-1730. doi:10.2147/OPTH.S89700
122. Vora GK, Gupta PK. Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(4):314-318.
doi:10.1097/ICU.000000000000166
123. Dell SJ. Intense pulsed light for evaporative dry eye disease. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1167-1173. doi:10.2147/OPTH.S139894
124. Wladis EJ, Aakalu VK, Foster JA, et al. Intense Pulsed Light for Meibomian Gland Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2020;127(9):1227-1233. doi:10.1016/J.OPHTHA.2020.03.009
125. Di Marino M, Conigliaro P, Aiello F, et al. Combined Low-Level Light Therapy and Intense Pulsed Light Therapy for the Treatment of Dry Eye in Patients with Sjögren's Syndrome. *J Ophthalmol.* 2021;2021:2023246. doi:10.1155/2021/2023246
126. Huo Y, Mo Y, Wu Y, Fang F, Jin X. Therapeutic effect of intense pulsed light with optimal pulse technology on meibomian gland dysfunction with and without ocular Demodex infestation. *Ann Transl Med.* 2021;9(3):238. doi:10.21037/atm-20-1745

127. Albietz JM, Schmid KL. Intense pulsed light treatment and meibomian gland expression for moderate to advanced meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom*. 2018;101(1):23-33. doi:10.1111/CXO.12541
128. Murphy PJ, Lau JSC, Sim MML, Woods RL. How red is a white eye? Clinical grading of normal conjunctival hyperaemia. *Eye (Lond)*. 2007;21(5):633-638. doi:10.1038/SJ.EYE.6702295
129. Cheng S nan, Jiang F gang, Chen H, Gao H, Huang Y kan. Intense Pulsed Light Therapy for Patients with Meibomian Gland Dysfunction and Ocular Demodex Infestation. *Curr Med Sci*. 2019;39(5):800-809. doi:10.1007/S11596-019-2108-1
130. Giannaccare G, Taroni L, Senni C, Scorgia V. Intense pulsed light therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction: Current perspectives. *Clin Optom (Auckl)*. 2019;11:113-126. doi:10.2147/OPTO.S217639
131. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):366-403. doi:10.1016/J.JTOS.2017.03.006
132. Rohit A, Willcox MDP, Brown SHJ, Mitchell TW, Stapleton F. Clinical and biochemical tear lipid parameters in contact lens wearers. *Optom Vis Sci*. 2014;91(12):1384-1390. doi:10.1097/OPX.0000000000000420
133. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):284-333. doi:10.1016/J.JTOS.2017.04.001
134. Kojima T, Ibrahim OMA, Wakamatsu T, et al. The impact of contact lens wear and visual display terminal work on ocular surface and tear functions in office workers. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(6). doi:10.1016/J.AJO.2011.05.025
135. Abusharha AA, Pearce EI. The effect of low humidity on the human tear film. *Cornea*. 2013;32(4):429-434. doi:10.1097/ICO.0B013E31826671AB

136. Torricelli AAM, Novaes P, Matsuda M, Alves MR, Monteiro MLR. Ocular surface adverse effects of ambient levels of air pollution. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;74(5):377-381. doi:10.1590/S0004-27492011000500016
137. Torricelli AAM, Matsuda M, Novaes P, 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. doi:10.1016/J.ENVRES.2014.02.014
138. Abusharha AA, Pearce EI, Fagehi R. Effect of Ambient Temperature on the Human Tear Film. *Eye Contact Lens.* 2016;42(5):308-312. doi:10.1097/ICL.0000000000000210

IX. ANEXOS

ÍNDICE DE ENFERMEDAD DE LA SUPERFICIE OCULAR[©] (OSDI[©])

Nombre: _____ Fecha: _____ Tiempo que lleva con sensación de ojo seco: _____

Por favor, responda a estas 12 preguntas marcando con un círculo el número que mejor represente sus síntomas. A continuación, rellene las casillas A, B, C, D y E con las instrucciones que aparecen al lado de cada una.

¿Ha experimentado alguno de los siguientes síntomas <u>durante la semana pasada?</u>	Todo el tiempo	Mayor parte del tiempo	Mitad del tiempo	Algunavez	Nunca
1. Ojos sensibles a la luz	4	3	2	1	0
2. Sensación de arenilla enojos	4	3	2	1	0
3. Dolor o irritación ocular	4	3	2	1	0
4. Visión borrosa	4	3	2	1	0
5. Visión reducida	4	3	2	1	0

Puntuación subtotal de las respuestas 1 a 5

(A)

¿Ha tenido problemas de limitación visual en las siguientes actividades <u>durante la semana pasada?</u>	Todo el tiempo	Mayor parte del tiempo	Mitad del tiempo	Alguna vez	Nunca	N/C
6. Leyendo	4	3	2	1	0	N/C
7. Conduciendo de noche	4	3	2	1	0	N/C
8. Trabajando con el ordenador o móvil	4	3	2	1	0	N/C
9. Viendo la televisión.	4	3	2	1	0	N/C

Puntuación subtotal de las respuestas 6 a 9

(B)

¿Ha padecido incomodidad en alguna de las siguientes situaciones <u>durante la semana pasada?</u>	Todo el tiempo	Mayor parte del tiempo	Mitad del tiempo	Algunavez	Nunca	N/C
10. Condiciones de viento	4	3	2	1	0	N/C
11. Lugares de baja humedad	4	3	2	1	0	N/C
12. Lugares con aire acondicionado	4	3	2	1	0	N/C

Puntuación subtotal de la respuesta 10 a 12

(C)

Sume los subtotales A, B y C para obtener D (D = suma de las puntuaciones de todas las preguntas contestadas)

(D)

Número total de preguntas contestadas (no incluya las preguntas contestadas N/C)

(E)

CUESTIONARIO SANDE

Por favor, complete las siguientes preguntas sobre la frecuencia y la gravedad de sus síntomas de ojo seco.

1. Frecuencia de los síntomas.

Por favor, ponga una x en la línea para indicar la frecuencia con la que normalmente siente sus ojos secos y/o irritados.

Raramente _____ Siempre

2. Gravedad de los síntomas.

Por favor, ponga una x en la línea para indicar la gravedad con la que normalmente siente sus ojos secos y/o irritados.

Muy leve _____ Muy grave

1. Frecuencia de los síntomas.

Por favor, ponga una x en la línea para indicar la frecuencia con la que normalmente siente sus ojos secos y/o irritados, en comparación con su visita de hace _____ meses

Raramente _____ Siempre


Última visita

2. Gravedad de los síntomas.

Por favor, ponga una x en la línea para indicar la gravedad con la que normalmente siente sus ojos secos y/o irritados, en comparación con su visita de hace ___ meses.

Muy leve _____ Muy grave


Última visita

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Tratamiento de Ojo seco: Micro-exfoliación palpebral (BlephEx®), Luz pulsada ultraregulada de alta intensidad (IPL) y Expresión y sondaje de las glándulas de Meibomio.

(Leyes 26.529 y 26742 /Decreto reglamentario 1089/2012)

Nombre:

Fecha de entrega del consentimiento informado:

Este documento intenta explicarle el procedimiento al que va a ser sometido y las complicaciones más frecuentes que ocurren; léalo atentamente y consulte con su médico todas las dudas que se le planteen.

¿Qué es el ojo seco?

El término Ojo seco hace referencia a diferentes problemas que generan malestar en los ojos y terminan deteriorando la calidad de visión y la calidad de vida

La causa mas frecuente del Ojo seco es el deterioro de las denominadas glándulas de Meibomio. Estas glándulas, se encuentran situadas en los párpados y son las encargadas de secretar lípidos, el lubricante fundamental, que evita que la lágrima se evapore.

¿POR QUÉ SE PRODUCE?

Este trastorno se produce por el **uso de lentillas**, por la **edad**, se relaciona con **cambios hormonales**, con **déficits nutricionales**, con **inflamación en los tejidos vecinos**, **infecciones microbianas** (bacterias o por ácaros como el Demodex) y siempre es **más frecuente en mujeres que en hombres**.

Cuando estas glándulas se deterioran, al principio no se nota nada, pero al llegar a un nivel de destrucción, aparecen **los síntomas del Ojo seco**: la sensación de que algo les roza, sensación de tener un cuerpo extraño dentro, de tener los ojos cansados, dificultades para leer de forma continuada, y en la medida que avanza el problema, surgen los episodios de visión borrosa que mejoran con el parpadeo o cuando se aplica una lágrima artificial, pero enseguida vuelve la borrosidad.

Se considera que la mitad de la población padece ojo seco y de las personas que lo padecen el 86% es por alteraciones en las glándulas de Meibomio. Son cifras aproximadas, ya que existe una gran cantidad de personas con este problema y no están diagnosticadas aún.

El ojo seco es una enfermedad que **empeora con el tiempo**, es muy importante realizar un diagnóstico y tratamiento precoz para limitar ese empeoramiento.

¿En qué consiste el tratamiento?

En **revitalizar las glándulas** para vuelvan a secretar lípidos . Para lograrlo es preciso:

- 1º Realizar unas pruebas con aparatos especiales para ver como está cada glándula y la cantidad de grasa y de lágrima.
- 2º Limpiar los orificios de salida de las glándulas, que suelen estar obstruidos. Se realiza con el Blephex u otra técnica de microexfoliación.
- 3º Sondar algunas glándulas que siguen cerradas a pesar del paso anterior.
- 4º Tratar las glándulas con la IPL, que las revitaliza.

Este tratamiento se realiza en tres sesiones separadas en 15 días, y en raras ocasiones se aplica una cuarta sesión al mes. Anualmente se debe aplicar una sesión de recuerdo.

Estos tratamiento tienen la finalidad de reducir la sintomatología de ojo seco, o evitar que aparezca .

1. Micro-exfoliación palpebral (BlephEx ®)

La microexfoliación palpebral sirve para realizar una limpieza exhaustiva del borde de los párpados y la base de las pestañas. Con esta limpieza se eliminan bacterias, ácaros, caspa y restos de grasa que se acumulan en esas zonas, y obstruyen a las glándulas de Meibomio.

El tratamiento se realiza con un dispositivo electrónico llamado BlephEx al que se le incorpora un cabezal con una microesponja giratoria de calidad médica. Este procedimiento es similar al que realiza un dentista para eliminar el sarro y la placa bacteriana acumulada en los dientes, pero mucho mas sutil.

¿QUÉ RIESGOS PUEDE HABER?

El tratamiento **no presenta reacciones adversas**, solo en **algunos casos** es posible que el paciente note algún **enrojecimiento o escozor leve**, y durante unas horas.

2. Luz pulsada ultraregulada de alta intensidad (IPL)

La IPL junto a los tratamientos complementarios, son actualmente los que han demostrado que mejoran el funcionamiento de las glándulas de Meibomio, porque han demostrado **actividad antibacteriana, antiparasitaria, antiinflamatoria, analgésica y bioestimuladora** y a diferencia de otros tratamientos, ha demostrado que llega bien a las glándulas.

Esta luz se aplica en las mejillas, lejos del ojo. El mecanismo de acción es fundamentalmente por la estimulación de la inervación de las glándulas que pasa por esa zona.

Actualmente la IPL, junto al Blephex y la expresion u sondaje glandular son el tratamiento de eleccion cuando las glándulas están mal, aunque aún no haya síntomas de ojo seco.

¿QUÉ RIESGOS PUEDE HABER?

Los tratamientos con IPL son muy conocidos, se utilizan hace muchos años para otros problemas de la piel y se conocen bien los efectos secundarios. Lo nuevo es la aplicación en la mejilla para el tratamiento de las glándulas. De hecho esta aplicación se descubrió por casualidad, al comprobar que las personas que recibían IPL para tratar otros problemas de su piel, comentaban que les habían mejorado sus ojos.

Es conocido que la IPL puede cambiar la pigmentación de la piel en la zona tratada, cuando se aplica en pieles muy oscuras y que puede producir quemaduras a determinadas intensidades. Estas complicaciones no deben producirse utilizando sistemas de IPL específicos para uso oftálmico, que emiten bajas energías y evitando los tipos de piel mas pigmentados como los tipos V y VI de Fitzpatrick.

En nuestro caso, con niveles de energía no superiores a los 10 J/cm², no se producirán estos efectos secundarios y pueden aplicarse en pieles pigmentadas, hasta el nivel VI de Fitzpatrick. Durante el procedimiento es necesario proteger los ojos con lentes opacas para que el flash de luz sea visible párpados.

¿HAY OTRAS ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO?

Existen tratamientos como fármacos antiinflamatorios, sondaje de las glándulas de Meibomio, Exfoliación del borde libre de los párpados o aplicación de pomadas oculares, derivados de la hoja del árbol del té, entre otros, que deben utilizarse junto a la IPL, de forma complementaria, pero no la sustituyen. El oftalmólogo especializado en párpados y ojo seco debe determinar la mejor opción para su caso.

¿QUÉ OCURRE SI NO SE TRATA EL OJO SECO?

Si el ojo seco no es tratado, en principio **continuarán y se agravarán los síntomas habituales.**

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS PARA LA APLICACIÓN DE LA IPL EN OJO SECO.

- Padecer alergia a la luz solar.
- Haber sido tratado con luz UV de alta intensidad, en la región facial, durante los últimos diez días.
- Haber sufrido un proceso de insolación en la cara en el último mes.
- Haber tenido recientemente una infección grave en la piel de la región periocular, diferente de la que va a ser tratada por el procedimiento.
- Estar tomando medicación fotosensibilizante.
- Tener un tatuaje o maquillaje permanente en la zona a tratar, que no pueda ser protegido.
- Estar utilizando autobronceador.
- Epilepsia.

SITUACIONES EN LAS QUE SE REQUIERE PRECAUCIÓN PARA LA APLICACIÓN DE IPL EN OJO SECO.

- Estar tomando suplementos alimenticios para promover el bronceado. Se recomienda no tomar este tipo de productos antes de 10 días de aplicar el tratamiento con Thermaeye Plus.

- El embarazo no supone una contraindicación para aplicar la IPL en los casos de ojo seco. Es cierto que el embarazo puede ser una contraindicación para la depilación con IPL, por el hirsutismo hormonal y los cambios de pigmentación pero no por posibles efectos adversos sobre el feto. En los casos del ojo seco se aplica con otra finalidad diferente a la depilación y sobre zonas que no hay pelo. El tratamiento con intensidades por debajo 10mj parecen muy seguras porque no generan hiperpigmentación, incluso en las más pigmentadas.
- Padecer Diabetes no supone una contraindicación directa, tan sólo en los casos de úlceras neurotróficas o infecciones secundarias a la diabetes en la zona periocular o en los párpados.
- No está contraindicada la aplicación de la IPL para ojo seco en personas con marcapasos. Únicamente hay que tener precaución de no dirigir la luz a la zona donde está el marcapasos, algo que no ocurre en el tratamiento del ojo seco. Actualmente hay estudios que demuestran que no hay riesgo de utilizar los sistemas de IPL siempre que no se realicen tratamientos intensos, en los que se recomienda espaciar su frecuencia y siempre evitar que el flash se dirija directamente sobre la zona del marcapasos, como en los casos de depilación del torso.

Después de la aplicación de IPL:

- Es indispensable utilizar protecciones contra el sol para las áreas tratadas en caso de exposición a los rayos UV (Natural o artificial).
- Puede producirse algo de enrojecimiento durante unas pocas horas y en ocasiones prolongarse hasta 24 o 48 horas.

3. Expresión y sondaje de las glándulas meibomianas

¿PARA QUÉ SIRVE?

La expresión glandular consiste en vaciar el contenido anómalo y sólido que tienen las glándulas de meibomio. En aquellos casos en los que exista una obstrucción de los poros de las glándulas de meibomio también se realizará el sondaje de las glándulas meibomianas mediante la introducción de un hilo de nylon en el orificio y conducto de las glándulas obstruidas, con el fin de desbloquearlas.

¿QUÉ RIESGOS PUEDE HABER?

Durante la realización de este tratamiento puede sentir una leve molestia. El tratamiento **no presenta reacciones adversas**, solo **en algunos casos** es posible que el paciente experimente **enrojecimiento o escozor** que desaparecerán en las 24 horas posteriores.

DECLARACIONES Y FIRMAS PARA REALIZAR EL TRATAMIENTO

PACIENTE

D./ D^a.....con DNI.....declaro que el/la médico, Dr/Dra., me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve esta exploración/intervención.

También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones, que éste es el procedimiento más adecuado para mi situación clínica actual, y las consecuencias previsibles de su no realización.

He comprendido perfectamente todo lo anterior, he podido aclarar las dudas planteadas, y **doy mi consentimiento** para que me realicen dicha exploración/intervención. He recibido copia del presente documento. Sé que puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

En..... a..... de de 20.....

Firma del/la paciente

MÉDICO

Dr/Dra.....

He informado a este/a paciente, y/o a su representante legal, del propósito y naturaleza del procedimiento descrito, de sus posibles riesgos, de las alternativas disponibles, y de las consecuencias previsibles en caso de no realización, dejando constancia de ello en la historia clínica. Asimismo, se le preguntó sobre posibles alergias, la existencia de otras enfermedades o cualquier otra circunstancia patológica personal que pudiera afectar o condicionar la realización de este procedimiento/acto asistencial. Se incorpora este documento a la historia clínica del paciente.

En..... a..... de de 20.....

Firma del/la médico

AUTORIZACIÓN AL EQUIPO MÉDICO PARA DIFUNDIR RESULTADOS O ICONÓGRAFÍA EN PUBLICACIONES MÉDICAS OBTENIDAS MEDIANTE IMÁGENES O VIDEOS :

SI NO

RENUNCIA DEL PACIENTE A SER INFORMADO Y AUTORIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS

SI NO

Esta renuncia está limitada por el interés de la salud del propio paciente, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso.

En.....a.....de..... de 20.....

Firma del Paciente/representante

Firma del médico