



**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

**Alteraciones funcionales de la inervación sensorial de la  
superficie ocular en portadores de lentes de contacto y su  
repercusión en el desempeño ocupacional.**

**TESIS DOCTORAL**

**José Ángel Pastor Zaplana**

**Directora:**

**María del Carmen Acosta Boj**

**Programa de doctorado en Neurociencias**

**2023**

D. José Ángel Pastor Zaplana, autor de la presente Tesis Doctoral declara que:

La presente Tesis Doctoral, titulada “Alteraciones funcionales de la inervación sensorial de la superficie ocular en portadores de lentes de contacto y su repercusión en el desempeño ocupacional.”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

- Pastor-Zaplana JÁ, Borrás F, Gallar J, Acosta MC. OSDI Questions on Daily life Activities Allow to Detect Subclinical Dry Eye in Young Contact Lens Users. J Clin Med 2022, 11, 2626. <https://doi.org/10.3390/jcm11092626>.
- Pastor-Zaplana JÁ, Gallar J, Acosta MC. Functional changes of the ocular surface sensory nerves due to contact lens use in young symptomatic and symptomatic users. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2023;64(14):12. <https://doi.org/10.1167/iovs.64.14.12>.



La Dra. Dña. *María del Carmen Acosta Boj*, directora de la tesis doctoral titulada **Alteraciones funcionales de la inervación sensorial de la superficie ocular en portadores de lentes de contacto y su repercusión en el desempeño ocupacional.**

**INFORMA:**

Que D. *José Ángel Pastor Zaplana* ha realizado bajo su supervisión el trabajo titulado **Alteraciones funcionales de la inervación sensorial de la superficie ocular en portadores de lentes de contacto y su repercusión en el desempeño ocupacional**, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a 31 de enero de 2024

Directora de la tesis  
Dra. *María del Carmen Acosta Boj*

La Dra. Dña. María Cruz Morenilla Palao, Coordinadora del Programa de Doctorado en Neurociencias,

**INFORMA:**

Que D. *José Ángel Pastor Zaplana* ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **Alteraciones funcionales de la inervación sensorial de la superficie ocular en portadores de lentes de contacto y su repercusión en el desempeño ocupacional** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a 31 de enero de 2024

Profa. Dra. Dña. María Cruz Morenilla Palao  
Coordinadora del Programa de Doctorado en Neurociencias

## **Financiación y Subvención.**

El presente trabajo ha sido financiado por las ayudas PID2020-115934RB-I00, SAF-2017-83674-C2-1-R y SAF-2017-83674-C2-2-R de la Agencia Española Estatal de Investigación (MCIN/AEI/ 10.13039/501100011033).





*A mis padres M<sup>a</sup> Nieves y Cayetano  
mis hermanos Lorena y Alejandro  
mi compañero de vida Fernando*

# ÍNDICE

Listado de abreviaturas.....	9
Listado de figuras.....	11
Listado de tablas.....	13
Resumen.....	15
Abstract.....	19
<b>1.INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>23</b>
<b>1.1. INERVACIÓN SENSORIAL DE LA SUPERFICIE OCULAR</b> .....	<b>24</b>
1.1.1. Origen, distribución y arquitectura.....	26
1.1.2. Vías centrales.....	28
1.1.3. Funciones.....	30
1.1.3.1. Tipos funcionales de receptores sensoriales.....	30
1.1.3.1.1. Mecano-nociceptores.....	30
1.1.3.1.2. Nociceptores polimodales.....	31
1.1.3.1.3. Termorreceptores de frío.....	32
1.1.3.2. Sensaciones evocadas.....	33
1.1.3.3. Lagrimación.....	36
1.1.3.4. Parpadeo.....	37
1.1.3.5. Trofismo.....	38
<b>1.2. USO DE LENTES DE CONTACTO</b> .....	<b>39</b>
1.2.1. Complicaciones.....	40
1.2.2. Cambios en la funcionalidad de la inervación sensorial de la superficie ocular.....	42
1.2.2.1. Cambios en la sensibilidad corneal.....	42
1.2.2.2. Cambios en la lagrimación y en el parpadeo.....	43
1.2.3. Repercusión en el desempeño ocupacional.....	44
<b>2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>47</b>
2.1. HIPOTESIS.....	48
2.2. OBJETIVOS.....	48
<b>3.MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>50</b>
3.1. PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.....	51
3.2. PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	52
3.2.1. Cuestionario “Ocular Surface Disease Index” (OSDI).....	52
3.2.2. Frecuencia de parpadeo.....	54
3.2.3. Temperatura de la superficie ocular.....	54
3.2.4. Sensibilidad de la superficie ocular (Estesiometría).....	55

3.2.5. Lagrimación.....	57
3.2.6. Tiempo de rotura de la película lágrima (TBUT) .....	57
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	58
<b>4.RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
4.1. REPERCUSIÓN DEL USO PROLONGADO DE LENTES DE CONTACTO EN EL CONFORT OCULAR Y EN EL DESEMPEÑO OCUPACIONAL.....	60
4.1.1. Valores de OSDI en usuarios jóvenes de gafas y lentes de contacto.....	60
4.1.2. Contribución de cada pregunta del OSDI a la clasificación de los usuarios jóvenes de gafas y lentes de contacto como sintomáticos.....	61
4.1.3. Clasificación como sintomáticos de los usuarios jóvenes de gafas y lentes de contacto según signos clínicos de sequedad ocular. Comparación con la clasificación por OSDI.....	64
4.2. CAMBIOS FUNCIONALES DE LA INERVACIÓN SENSORIAL DE LA CORNEA DEBIDO AL USO DE LENTES DE CONTACTO.....	67
4.2.1. Cambios en la sensibilidad corneal al estímulo mecánico.....	68
4.2.2. Cambios en la sensibilidad corneal a la estimulación química.....	69
4.2.3. Cambios en la sensibilidad corneal a la estimulación con frío.....	71
4.2.4. Cambios en la frecuencia de parpadeo espontáneo y atencional.....	72
4.2.5. Cambios en la lagrimación y el TBUT.....	73
4.2.6. Cambios en la temperatura de la superficie ocular.....	73
<b>5.DISCUSIÓN.....</b>	<b>76</b>
5.1. LAS PREGUNTAS DEL CUESTIONARIO OSDI SOBRE LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA PERMITEN DETECTAR EL OJO SECO SUBCLÍNICO EN USUARIOS JÓVENES DE LENTES DE CONTACTO.....	77
5.2. EL USO DE LENTES DE CONTACTO PRODUCE CAMBIOS FUNCIONALES DE LA INERVACIÓN SENSORIAL DE LA SUPERFICIE OCULAR EN USUARIOS JÓVENES CON O SIN SÍNTOMAS DE MOLESTIAS OCULARES.....	81
<b>6.CONCLUSIONES.....</b>	<b>87</b>
<b>7.REFERENCIAS.....</b>	<b>90</b>
<b>8.ANEXOS.....</b>	<b>123</b>
ANEXO 1: PASTOR-ZAPLANA JÁ, BORRÁS F, GALLAR J, ACOSTA MC. OSDI QUESTIONS ON DAILY LIFE ACTIVITIES ALLOW TO DETECT SUBCLINICAL DRY EYE IN YOUNG CONTACT LENS USERS .....	124
ANEXO 2: PASTOR-ZAPLANA JÁ, GALLAR J, ACOSTA MC. FUNCTIONAL CHANGES OF THE OCULAR SURFACE SENSORY NERVES DUE TO CONTACT LENS USE IN YOUNG SYMPTOMATIC AND SYMPTOMATIC USERS.....	136
<b>9.AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>146</b>



# Listado de abreviaturas

**A:** asintomático

**Área SI:** área somatosensorial primaria.

**Área SII:** área somatosensorial secundaria.

**AVDs:** Actividades de la vida diaria

**CGRP:** Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

**CLDEQ:** Contact Lens Dry Eye Questionnaire.

**CLDEQ-8:** Eight-item Contact Lens Dry Eye Questionnaire.

**CLDI:** Contact Lens Dry Eye Index.

**DEQ-5:** Five-item Dry Eye Questionnaire.

**DEQS:** Dry Eye-related Quality of Life Score.

**EOS:** Enfermedad de ojo seco.

**EVA:** Escala Visual Analógica.

**G:** Gafas

**H:** Hombres

**HB-LT:** High background-Low threshold (alta actividad basal y bajo umbral).

**IDEEL:** Impact of Dry Eye on Everyday Life.

**LB-HT:** Low background-High threshold (Baja actividad basal y alto umbral)

**LC:** Lentes de contacto.

**LC-A:** Usuarios de lentes de contacto asintomáticos

**LC-S:** Usuarios de lentes de contacto sintomáticos

**LPS:** Lipopolisacáridos.

**M:** Mujeres.

**MQ:** Cuestionario de McMonnies.

**OCI:** Ocular Comfort Index.

**OSDI:** Ocular Surface Disease Index.

**S:** Sintomático.

**SANDE:** Symptom Assesment in Dry Eye.

**SESoD:** cuestionario la evaluación subjetiva de los síntomas de sequedad.

**SPEED:** Standard Patient Evaluation of Eye Dryness.

**TBNC:** Tronco encefálico del trigémino.

**TBUT:** Tiempo de rotura de la película lagrimal.

**TRPs:** Transient Receptor Potencial.

**TSO:** Temperatura de la superficie ocular.

**V1:** Rama oftálmica del trigémino



# Listado de figuras

**Figura 1:** Representación esquemática de la estructura de la córnea.

**Figura 2:** Inervación del ojo.

**Figura 3:** Distribución esquemática de la inervación de la córnea.

**Figura 4:** Representación esquemática del complejo nuclear del tronco encefálico del trigémino.

**Figura 5:** Tipos funcionales de neuronas sensoriales que inervan el ojo.

**Figura 6:** Efecto del uso de lentes de contacto y sus soluciones en la superficie ocular.

**Figura 7:** Cuestionario OSDI.

**Figura 8:** Imagen termográfica de la superficie ocular de las 3 áreas analizadas de temperatura.

**Figura 9:** Estesiómetro CRCERT-Belmonte.

**Figura 10:** Aplicación del hilo de rojo fenol.

**Figura 11:** Captura propia durante el proceso de evaluación de TBUT

**Figura 12:** Coeficientes de regresión logística calculados para las doce preguntas OSDI en usuarios jóvenes de gafas y lentes de contacto.

**Figura 13:** Matriz de confusión para la clasificación de usuarios jóvenes de gafas y LC como asintomáticos o sintomáticos utilizando la puntuación en OSDI D (etiqueta verdadera) y la predicción de la regresión logística (etiqueta de predicción).

**Figura 14:** Matriz de confusión para la clasificación de usuarios jóvenes de gafas y LC como asintomáticos o sintomáticos utilizando las puntuaciones OSDI D y la presencia de signos clínicos (tasa de lágrimas y/o TBUT reducidos).

**Figura 15:** Valores de intensidad e irritación en la Escala Visual Analógica evocados por la estimulación mecánica de la córnea central con aire.

**Figura 16:** Valores de intensidad e irritación en la Escala Visual Analógica evocados por la estimulación química de la córnea central con diferentes % de CO<sub>2</sub>.

**Figura 17:** Valores de intensidad, irritación y frío en la Escala Visual Analógica evocados por la aplicación en el ojo de una gota de solución salina fría (4°C) en usuarios de gafas y de LC asintomáticos y sintomáticos.

**Figura 18:** Frecuencia de parpadeo basal en reposo y durante la realización de una tarea atencional (parpadeo atencional) medido en usuarios gafas y de LC asintomáticos y sintomáticos.

**Figura 19:** Volumen de lágrima y TBUT en usuarios de gafas y LC.

**Figura 20:** Temperatura de la superficie ocular medida a partir de imágenes termográficas infrarrojas en usuarios de gafas y en lentes de contacto asintomáticos y sintomáticos, 2 minutos tras quitarse la LC, en la córnea central, y la conjuntiva nasal y temporal.

**Figura 21:** Gráfico que resume los efectos del uso de CL sobre la sensibilidad corneal, la frecuencia de parpadeo, el TBUT y el desarrollo de síntomas de la superficie ocular.



## Listado de tablas

**Tabla 1:** Características de los usuarios de gafas y de lentes de contacto blandas que participaron en el estudio.

**Tabla 2:** Puntuaciones de las subescalas OSDI y puntuación OSDI total en usuarios gafas y usuarios de lentes de contacto blandas.

**Tabla 3:** Puntuaciones de las preguntas OSDI obtenidas en usuarios de gafas y lentes de contacto asintomáticos y sintomáticos.

**Tabla 4:** Clasificación de los usuarios de gafas y LC como sujetos sintomáticos según los valores de puntuación total de OSDI o la presencia de signos clínicos de ojo seco.

**Tabla 5:** Características de los participantes en el estudio.

**Tabla 6:** Valores medios en la EVA de intensidad e irritación evocados por la estimulación mecánica de la córnea central.

**Tabla 7:** Valores medios en la EVA de intensidad e irritación evocados por la estimulación química de la córnea central.

**Tabla 8:** Valores medios en la EVA de intensidad, irritación y frío evocados por la estimulación con frío de la córnea central.

**Tabla 9:** Datos de parpadeo, lagrimación y TBUT obtenidos en sujetos con gafas y lentes de contacto asintomáticos o sintomáticos.

**Tabla 10:** Temperatura de la superficie ocular a partir de imágenes IR obtenidas de sujetos con gafas y lentes de contacto asintomáticos o sintomáticos.



# Resumen

De la superficie ocular, la inervación sensorial de la córnea ha sido la más estudiada, describiéndose varios tipos funcionales de receptores sensoriales según a los tipos de estímulos a los que responden: mecano-nociceptores, nociceptores polimodales y termorreceptores de frío. En el limbo esclerocorneal y en la conjuntiva se han descrito también mecanorreceptores de bajo umbral. Además de contribuir a las sensaciones evocadas, la inervación sensorial de la superficie ocular participa en el trofismo del tejido y en el control del parpadeo y de la lagrimación. Así, la estimulación de los nociceptores corneales, sobre todo los polimodales, desencadena la lagrimación y parpadeo reflejo, mientras que la actividad de los termorreceptores de frío corneales regula la lagrimación y el parpadeo basal. Por tanto, cualquier alteración en la actividad de esta inervación sensorial no sólo va a provocar cambios en la sensibilidad (pudiendo evocar irritación o dolor) sino que también provocará cambios en la lagrimación y el parpadeo.

Los usuarios de lentes de contacto (LC) en un alto porcentaje sufren malestar ocular y sequedad, siendo la prevalencia de Enfermedad de ojo seco (EOS) muy alta. La EOS se caracteriza por la falta de lubricación y humedad adecuada de la superficie ocular, provocando síntomas de sequedad, ardor, escozor y dolor. Las alteraciones ocasionadas por su uso pueden tener un impacto negativo significativo en el desempeño de las actividades de la vida diaria (AVDs) relacionadas con la visión, afectando a la realización de tareas cotidianas como leer, conducir, ver la televisión, trabajar con pantallas, etc. Para la detección y medición del grado de malestar y sequedad ocular, se han desarrollado muchos cuestionarios diferentes. El Ocular Surface Disease Index (OSDI) sigue siendo el más recomendado, porque además de las molestias oculares (OSDI A) y las condiciones ambientales (OSDI C), también evalúa la afectación de las AVDs relacionadas con la visión (funcionalidad, OSDI B).

La hipótesis de trabajo de esta tesis es que el uso crónico de LC altera la superficie ocular, dando lugar a la lesión de la inervación sensorial y la inflamación del tejido, modificándose por tanto la sensibilidad y los reflejos controlados por esta inervación

sensorial (parpadeo y lagrimación) y viéndose afectadas las AVDs. Dependiendo del grado de lesión e inflamación, los usuarios de LC presentarán síntomas o no. Por lo tanto, el objetivo general de esta tesis ha sido estudiar las alteraciones funcionales de la inervación sensorial de la superficie ocular en usuarios de LC y su repercusión en el desempeño ocupacional.

Participaron sujetos jóvenes y sanos (de ambos sexos), usuarios de LC y también de gafas (grupo control). Todos ellos completaron el cuestionario OSDI y fueron clasificados en sintomáticos/asintomáticos según la puntuación total (OSDI D). En algunos de ellos se midió además el volumen de lágrima, el tiempo de rotura de la lágrima (TBUT), la frecuencia de parpadeo basal y atencional, la temperatura de la superficie ocular, la sensibilidad corneal a estímulos mecánicos y químicos (utilizando el estesiómetro de gas) y al estímulo térmico de frío (instilando una gota de salino frío).

En los usuarios de gafas sintomáticos, las puntuaciones para todas las preguntas OSDI fueron significativamente más altas que en los asintomáticos. Sin embargo, en los usuarios de LC sólo fue así para las preguntas OSDI B y C. El análisis de regresión logística desveló que, en el grupo de gafas, todas las preguntas contribuían significativamente para clasificar a un sujeto como sintomático, pero en el grupo de LC, los coeficientes de regresión más altos fueron para las preguntas relacionadas con la funcionalidad (OSDI B): "leer", "conducir de noche", "trabajar con ordenador" y "ver la televisión". Calculando las matrices de confusión, se comprobó que OSDI detectó mejor a los sintomáticos en el grupo de usuarios de gafas que en el de LC y que, además, OSDI detectó mejor sujetos sintomáticos que los signos clínicos volumen de lágrima y TBUT.

De esta parte del trabajo se concluye que el cuestionario OSDI es útil para identificar usuarios jóvenes de LC aún sin signos clínicos de EOS pero con riesgo de desarrollar síntomas. Los usuarios de LC con una puntuación de 2 o más en las preguntas OSDI sobre AVDs relacionadas con la visión (OSDI B) deben considerarse pacientes sintomáticos y ser sometidos a una evaluación clínica adicional, ayudando a iniciar tratamientos preventivos antes de que la EOS esté plenamente establecida.

La sensibilidad corneal en usuarios de LC para la intensidad de la estimulación mecánica y química no fue significativamente diferente a la de los usuarios de gafas, si



bien los valores otorgados al componente de irritación de los estímulos fue siempre mayor en los usuarios de LC sobre todo en los asintomáticos (LC-A). Sin embargo, ante el estímulo frío, los usuarios de LC reportaron menor intensidad y menor sensación de frío que los usuarios de gafas, sobre todo en los LC sintomáticos (LC-S).

La frecuencia de parpadeo basal y atencional fue significativamente mayor en ambos grupos de usuarios de LC (LC-A y LC-S). No se encontraron diferencias significativas en los valores de volumen de lágrima, pero el TBUT fue significativamente más corto en los usuarios de LC. La temperatura de la superficie ocular fue más baja en los usuarios de LC, aunque comparando entre usuarios de LC, los LC-S tuvieron valores más altos que los LC-A.

Así, de esta parte del trabajo se concluye que el uso de LC puede inducir diferentes grados de daño e inflamación de la superficie ocular que afectarán la actividad de los nervios sensoriales. Estas condiciones inducen cambios en la sensibilidad corneal, alterando también el control del parpadeo y la lagrimación. La sensibilidad corneal de los LC-A, sugiere que el uso de LC sensibiliza levemente los nociceptores, aumentando la sensación de irritación y la frecuencia de parpadeo sin inducir síntomas aparentes de molestia ocular. Por el contrario, en los LC-S, aunque sigan siendo subclínicos, el uso de las LC ha producido un daño tisular más severo e inflamación, por lo que los nociceptores están sensibilizados, los termorreceptores de frío inhibidos, y la temperatura de la superficie ocular es más alta. En consecuencia, tanto el componente de irritación de las sensaciones experimentadas como la frecuencia de parpadeo aumentan en los LC-S, disminuyendo su sensibilidad a la estimulación por frío.



# Abstract

From the ocular surface, the corneal sensory innervation has been the most studied. Several functional types of sensory receptors have been described according to the types of stimuli they respond to: mechano-nociceptors, polymodal nociceptors and cold thermoreceptors. Low-threshold mechanoreceptors have also been described in the sclerocorneal limbus and conjunctiva. In addition to contributing to the evoked sensations, this sensory innervation is involved in the tissue trophism and in the control of blinking and tearing. Thus, stimulation of corneal nociceptors, especially polymodal nociceptors, triggers reflex tearing and reflex blinking, while the activity of corneal cold thermoreceptors regulates basal tearing and basal blinking. Therefore, any alteration in the activity of this sensory innervation will modify the sensitivity of the tissue (probably inducing irritation and/or pain), but also tearing and blinking.

A high percentage of contact lens (CL) wearers suffer from eye discomfort and dryness, having a high prevalence of Dry Eye Disease (DES). DED is characterized by a lack of lubrication and adequate moisture of the ocular surface, and causes symptoms of dryness, burning, stinging and pain. The ocular surface alterations caused by CL use can have a significant negative impact on the performance of activities of daily living (ADLs) related to vision, affecting the performance of daily tasks such as reading, driving, watching TV, working with screens, etc. For the detection and measurement of the degree of eye discomfort and dryness, many different questionnaires have been developed. The Ocular Surface Disease Index (OSDI) is still the most recommended, because in addition to eye discomfort (OSDI A) and environmental conditions (OSDI C), it also assesses the impact of vision-related ADLs (functionality, OSDI B).

The working hypothesis of this thesis is that the chronic use of CL alters the ocular surface, leading to damage the sensory innervation and inducing tissue inflammation. This situation would also modify the corneal sensitivity and the reflexes (blinking and tearing) controlled by this sensory innervation, affecting the ADLs. Depending on the degree of injury and inflammation, CL users may or may not exhibit symptoms. Therefore, the general objective of this thesis has been to study the

functional alterations of the sensory innervation of the ocular surface in CL users and their impact on their occupational performance.

Young healthy subjects (both sexes), CL and eyeglasses users (control group) participated. All of them completed the OSDI questionnaire and were classified as symptomatic/asymptomatic according to the total score (OSDI D). In some of them, tear volume, tear breaking time (TBUT), basal and attentional blink frequency, ocular surface temperature, corneal sensitivity to mechanical and chemical stimuli (using the gas esthesiometer) and to thermal-cold stimulus (instilling a drop of cold saline) were also measured.

In symptomatic eyeglasses wearers, scores for all OSDI questions were significantly higher than in asymptomatic ones. However, for CL users this was only for OSDI B and C questions. Logistic regression analysis revealed that, in the eyeglasses group, all questions contributed significantly to classifying a subject as a symptomatic, but in the CL group, the highest regression coefficients were for the functionality-related questions (OSDI B): "reading", "driving at night", "working on a computer" and "watching TV". Calculating the confusion matrices, it was found that OSDI detected symptomatic patients better in the eyeglasses group than in the CL group and that OSDI also detected symptomatic subjects better than the clinical signs of tear volume and TBUT.

From this part of the study, it is concluded that the OSDI questionnaire is useful to identify young CL users who are still without clinical signs of DED, but who are at risk of developing symptoms. CL users with a score of 2 or higher in the OSDI questions on vision-related ADLs (OSDI B) should be considered symptomatic patients and undergo further clinical evaluation, helping to initiate preventive treatments before the DED is fully established.

In CL users, the corneal sensitivity for the intensity of mechanical and chemical stimulation was not significantly different from that of eyeglasses wearers. Nevertheless, the values given to the irritation component of the mechanical and chemical stimuli were always higher in CL users, especially in the asymptomatic ones

(CL-A). However, for the cold stimuli, CL users reported lower intensity and less cold sensation than eyeglasses wearers, especially in CL symptomatic users (CL-S).

The frequency of basal and attentional blinking was significantly higher in both CL-A and CL-S than in eyeglasses wearers. No significant differences were found in tear volume values, but TBUT was significantly shorter in CL wearers. The ocular surface temperature was lower in CL users, although CL-S had higher values than CL-A.

Thus, from this part of the work it is concluded that the use of CL can induce different degrees of damage and inflammation of the ocular surface that will affect the activity of sensory nerves. These conditions induce changes in corneal sensitivity, also altering the control of blinking and tearing. The corneal sensitivity of CL-A suggests that the use of CL slightly sensitizes the nociceptors, increasing the sensation of irritation and the frequency of blinking without inducing apparent eye discomfort symptoms. Conversely, in CL-S, although still subclinical, the use of CL has produced more severe tissue damage and inflammation, so that the nociceptors are sensitized, the cold thermoreceptors inhibited, and the ocular surface temperature higher. Consequently, both the irritation component of the sensations experienced and the frequency of blinking is increased in CL-S, and the sensitivity to cold stimulation decreased.



# Introducción



## 1.1. INERVACIÓN SENSORIAL DE LA SUPERFICIE OCULAR

La superficie ocular es la parte expuesta del globo ocular, formada por la córnea y la conjuntiva. La **córnea** es una estructura avascular, oval, transparente y ricamente inervada. Mide entre 12 y 11 mm de diámetro horizontal y vertical respectivamente (Rüfer et al., 2005). Su grosor no es uniforme, siendo aproximadamente de 540µm en la zona central y 700µm en la periferia (Dawson et al., 2011). Estructuralmente se distinguen 5 capas que, organizadas de más superficial a más profunda son: 1) Epitelio, 2) Capa de Bowman, 3) Estroma, 4) Membrana de Descemet y 5) Endotelio (**Figura 1**).

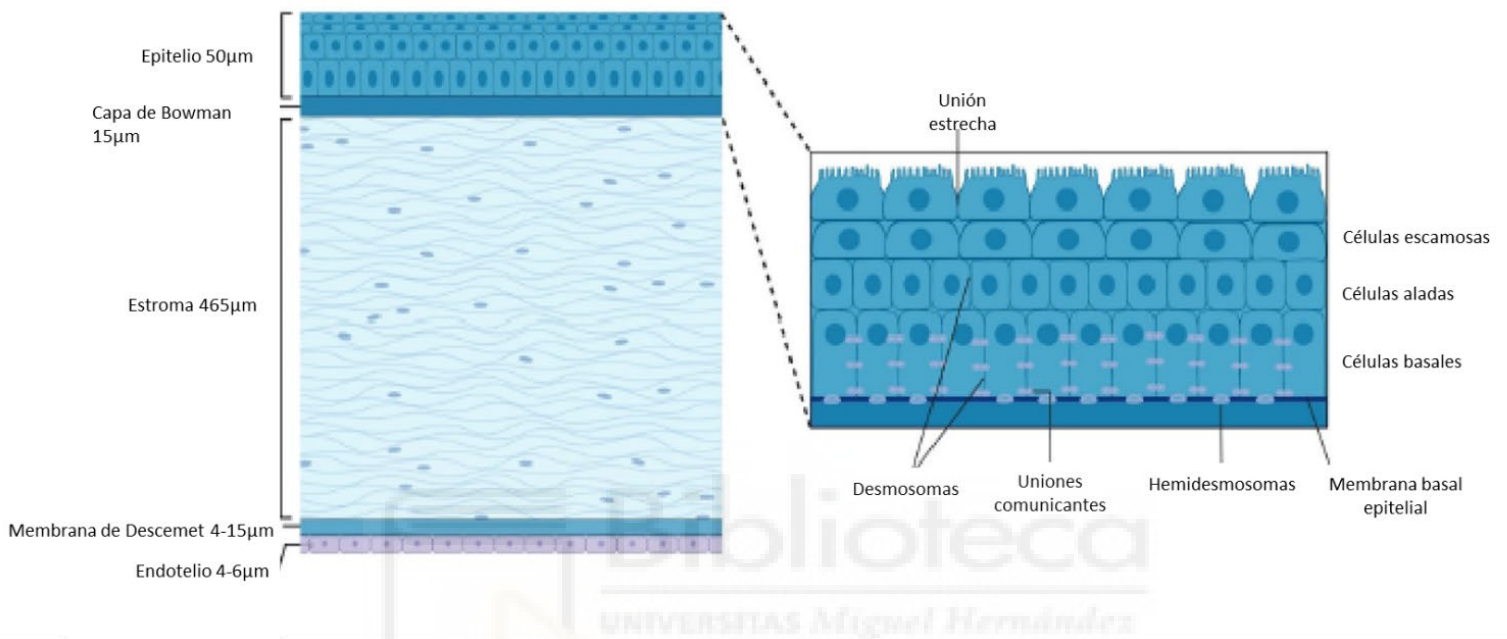
El epitelio corneal, es estratificado, escamoso y no queratinizado. Está integrado en los mamíferos por 5 o 6 capas celulares, dependiendo de la especie, de unas 50µm de espesor por donde discurren las terminaciones nerviosas sensoriales. Desde la superficie hacia la base, encontramos: células escamosas, células aladas y células columnares, que son las únicas del epitelio con capacidad de división. Estas últimas células descansan sobre una lámina basal que se adhiere a la capa de Bowman subyacente mediante fibras de colágeno tipo VII (Dawson et al., 2011).

Entre un 80 y un 85% de la córnea está formado por el estroma. Este se encuentra por debajo del epitelio. En su zona más superficial se encuentra la capa de Bowman, compuesta por colágeno y proteoglicanos, que ayuda a la córnea a mantener su forma. Su principal característica es su transparencia gracias a la organización de las fibras que lo componen (Dawson et al., 2011).

Por debajo del estroma se encuentra la membrana de Descemet, formada por fibras de colágeno tipo IV y VIII y glicoproteínas. Su grosor va aumentando con la edad, desde las 4µm en el nacimiento hasta las 10-15µm al final de la vida (Dawson et al., 2011; DelMonte et al., 2011).



Por último, la capa más interna es el endotelio corneal, una estructura de capa única con un espesor de  $5\mu\text{m}$  cuya densidad de células varía a lo largo de la vida, descendiendo una media del 0.6% al año (DelMonte et al., 2011) ya que estas células no se regeneran. Su función más importante es mantener la transparencia de la córnea regulando su hidratación.

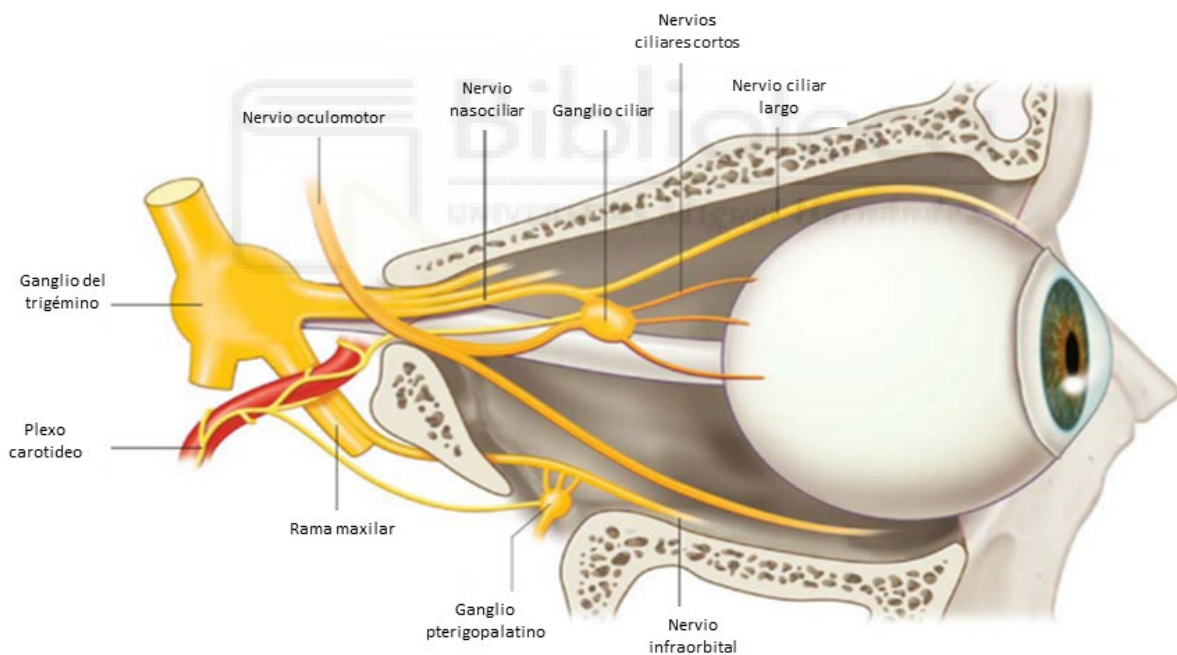


**Figura 1** | Representación esquemática de la estructura de la córnea, mostrando su grosor y sus 5 capas principales. Inset: diagrama del epitelio de la córnea, mostrando sus diferentes capas celulares y los detalles de los diferentes tipos de uniones celulares que contribuyen a la impermeabilidad del epitelio corneal (tomada de Frutos-Rincón et al., 2022 (Frutos-rincón et al., 2022)).

La **conjuntiva** es una membrana mucosa que recubre la superficie interna de los párpados (conjuntiva palpebral) y la parte anterior de la esclera (conjuntiva bulbar). Está compuesta por epitelio cúbico estratificado que descansa sobre una fina membrana basal. A diferencia de la córnea, está muy vascularizada y también contiene mastocitos, células plasmáticas y neutrófilos que facilitan la respuesta inmunitaria celular (Kikkawa et al., 2004).

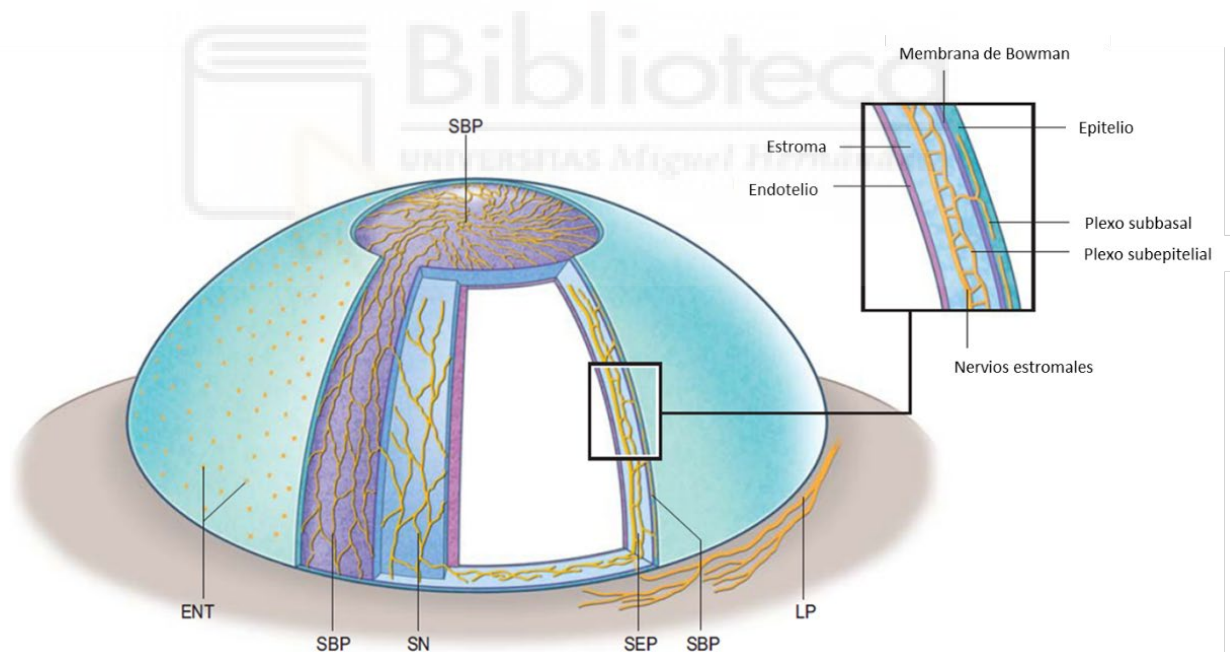
### 1.1.1. Origen, distribución y arquitectura.

La inervación sensorial de la córnea proviene del nervio nasociliar de la rama oftálmica (V1) del trigémino, que se subdivide en los nervios ciliares (**Figura 2**). Los nervios ciliares entran en el globo ocular a través de la lámina cribosa e inervan la mayoría de los tejidos oculares, exceptuando el cristalino y la retina (C. Belmonte et al., 2011). La inervación sensorial penetra en el ojo a través de la coroides y la esclera, avanzando hacia la parte anterior del ojo y una vez que las fibras nerviosas alcanzan la córnea, penetran en el estroma corneal donde se ramifican. Al penetrar en el estroma, un 20-30% de los axones que están mielinizados pierden su vaina de mielina (Bron R. et al., 2014; De Felipe et al., 1994), lo que contribuye al mantenimiento de la transparencia de la córnea.



**Figura 2** | Inervación del ojo. Vista medial de la órbita que muestra los nervios sensoriales y autónomos dirigidos al ojo. La rama oftálmica del ganglio trigémino da lugar al nervio nasociliar que envía los nervios ciliares largos y cortos al globo ocular, éstos últimos a través del ganglio ciliar. Los nervios frontales y lagrimales no se muestran en esta imagen. La rama maxilar del trigémino da lugar al nervio infraorbitario que inerva parte del ojo y el párpado inferior. (Tomado del Adler's Physiology of the Eye, 11th edition, Elsevier, Belmonte, Tervo and Gallar 2011).

En la parte anterior del estroma corneal, las ramas nerviosas se anastomosan formando el **plexo nervioso estromal anterior**, una red densa y compleja de fibras. En el humano, la mitad posterior del estroma y el endotelio no poseen fibras sensoriales. La capa más superficial de este plexo se conoce como **plexo nervioso subepitelial**, encontrándose justo debajo de la capa de Bowman. Sólo algunas fibras penetran la capa de Bowman, sobre todo en la córnea periférica e intermedia, dando lugar al **plexo nervioso subbasal** (Figura 3). Estas fibras subbasales se ramifican en múltiples fibras paralelas, constituyendo una estructura única de la córnea denominada traillas (“leashes” en inglés). Las fibras nerviosas de estas “leashes” se interconectan hasta que dejan de ser reconocibles como individuales, formando finalmente un plexo nervioso relativamente homogéneo. Los nervios del plexo subbasal se separan individualmente y atraviesan el epitelio basal ascendiendo entre las células epiteliales, hasta las capas más superficiales del epitelio (Marfurt et al., 2010; Müller et al., 2003) y finalizando su recorrido como **terminaciones nerviosas libres intraepiteliales** (Figura 3).



**Figura 3** | Distribución esquemática de la inervación de la córnea. Desde el plexo limbal (LP), los troncos nerviosos estromales (SN) penetran en el estroma radialmente y se dividen dicotómicamente para formar el plexo subepitelial (SEP). Las ramas de este plexo ascienden hacia el epitelio, atravesando la capa de Bowman y formando el plexo subbasal (SBP) entre la capa basal del epitelio y su lámina basal, donde las ramas nerviosas corren horizontalmente como familias de largos nervios paralelos (“leashes”) que a su vez dan lugar a las terminaciones nerviosas intraepiteliales (ENT). (Tomado del Adler’s Physiology of the Eye, 11th edition, Elsevier, Belmonte, Tervo and Gallar 2011).

La densidad de la inervación de la córnea es 300-600 veces mayor que la de la piel (Beuerman & Rózsa, 1984), lo que le otorga una sensibilidad extraordinaria (Belmonte et al., 2004a; Bonini et al., 2003; De Felipe et al., 1999; Millodot et al., 1979; Müller et al., 2003). Sin embargo, los campos receptores suelen ser grandes y solapados, por lo que la córnea tiene una baja discriminación espacial ante los estímulos externos (Belmonte et al., 2004a).

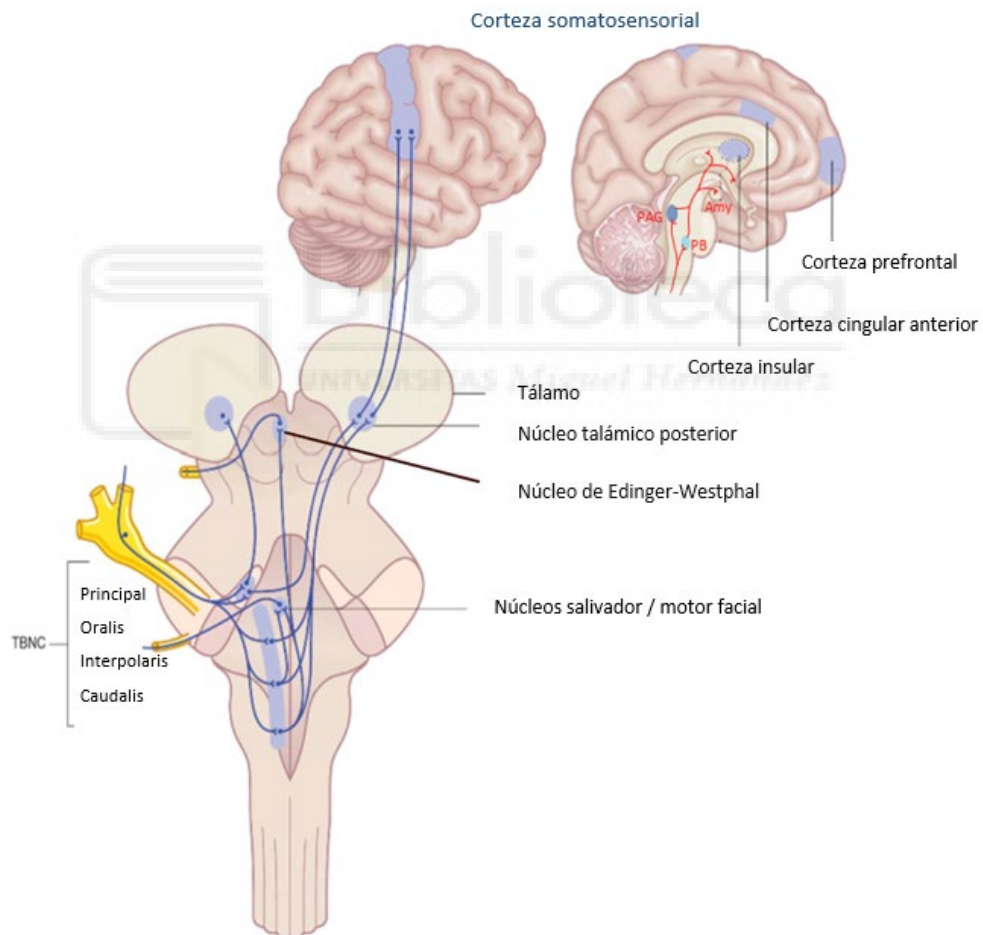
Por su parte, la conjuntiva está inervada sensorialmente por el nervio supraorbitario, el nervio supratrocLEAR, el nervio infratrocLEAR, el nervio infraorbitario, el nervio lagrimal y los nervios ciliares largos. Mientras que la porción superior está inervada por el nervio supraorbitario, el nervio supratrocLEAR y el nervio infratrocLEAR, la porción inferior está inervada por el nervio infraorbitario. Finalmente, la porción lateral está inervada por el nervio lagrimal, y los nervios ciliares largos son los que inervan la porción bulbar alrededor de la córnea (Ruskell, 1985).

### 1.1.2. Vías centrales.

La rama central de las neuronas trigeminales se dirige a diferentes niveles del **complejo nuclear ipsilateral del trigémino** (TBNC, de sus siglas en inglés) que se encuentra en el tronco del encéfalo y que está compuesto por dos núcleos, el principal (Vp) y el espinal (Vs), que se divide a su vez en los subnúcleos oralis (Vo), interpolaris (Vi) y caudalis (Vc) (**Figura 4**) (Marfurt, 1981; Marfurt & Del Toro, 1987). Las neuronas de Vi/Vc responden a todas las modalidades de estímulos y están relacionadas con el control del parpadeo y la lagrimación, mientras que las que se encuentran dentro de las láminas superficiales del área Vc/C1 responden solo al calor y la irritación química (Hirata et al., 2000, 2004; Meng et al., 2000; Pozo & Cervero, 1993).

La mayoría de las neuronas oculares de segundo orden se proyectan a diferentes lugares del sistema nervioso central, incluidas regiones del tronco encefálico como el núcleo superior motor salival/ facial y el tálamo contralateral (Hirata et al., 2004; Pellegrini et al., 1995; Tóth et al., 1999). Las neuronas talámicas proyectan a las áreas

corticales somatosensorial primaria (SI) y secundaria (SII) responsables de las sensaciones y reacciones de dolor. Algunas neuronas oculares de segundo orden de Vi/Vc y Vc/C1 se proyectan hacia el área parabraquial, que a su vez está conectada con la corteza insular, cingulada y prefrontal, y la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal (**Figura 4**). Estas proyecciones proporcionan el sustrato neural para los componentes afectivos de las sensaciones evocadas por la estimulación ocular, así como para la participación del sistema nervioso autónomo en el dolor ocular (Aicher et al., 2013; Bernard et al., 1996; Gauriau & Bernard, 2004).



**Figura 4** | Representación esquemática del complejo nuclear del tronco encefálico del trigémino (TBNC), compuesto por el núcleo principal, ubicado en el mesencéfalo, y el núcleo espinal, subdividido en subnúcleo oral, interpolar y caudal. El TBNC proyecta al tálamo contralateral, y de ahí a las áreas somatosensoriales primarias de la corteza (corteza insular, cingulada y prefrontal). Las proyecciones talámicas también alcanzan otras áreas de la corteza involucradas en el procesamiento de los aspectos afectivos y cognitivos del dolor ocular. PB: núcleo parabraquial; PAG: sustancia gris periacueductal; Amy: amígdala. Las proyecciones del trigémino al núcleo motor salival/facial y el núcleo de Edinger-Westphal también están representadas. (Tomado del Adler's Physiology of the Eye, 11th edition, Elsevier, Belmonte, Tervo and Gallar 2011)

### 1.1.3. Funciones.

#### 1.1.3.1. Tipos funcionales de receptores sensoriales.

Los experimentos electrofisiológicos que registran la actividad eléctrica de las neuronas sensoriales permitieron la caracterización funcional de los receptores sensoriales de la superficie ocular que han sido ampliamente estudiados (Belmonte et al., 1991; Belmonte & Giraldez, 1981; Belmonte et al., 2004a; Belmonte et al., 2004b; Gallar et al., 1993; González-González et al., 2017; Tanelian & Beuerman, 1984). Así, los receptores sensoriales de la córnea han sido clasificados en tres tipos funcionales: **mecano-nociceptores**, **nociceptores polimodales** y **termorreceptores de frío**. Además, en el limbo esclerocorneal se pueden encontrar **mecanorreceptores de bajo umbral** (Figura 5).

##### 1.1.3.1.1. Mecano-nociceptores.

Los mecano-nociceptores representan entre el 15 y el 20% de las fibras nerviosas que inervan la córnea. Son axones débilmente mielinizados con velocidades de conducción en el rango A $\delta$  (Belmonte et al., 1991; Belmonte et al., 1997) que tienen campos receptores redondeados cubriendo un 10% de la superficie corneal (Figura 5).

Su respuesta a la estimulación mecánica es fásica, disparando solo unos pocos impulsos nerviosos en respuesta a estímulos mecánicos breves o sostenidos. Por lo tanto, probablemente sirven principalmente para señalar la presencia de estímulos mecánicos de intensidad moderada o alta que puedan implicar una acción lesiva o potencialmente lesiva, siendo responsables de la sensación aguda punzante de dolor producida por estímulos mecánicos repentinos. La capacidad de los mecano-nociceptores para responder a la estimulación mecánica está mediada por el canal iónico Piezo2, expresado en el soma y las terminaciones nerviosas periféricas de las neuronas mecano-nociceptoras corneales (Bron R. et al., 2014; Fernández-Trillo et al., 2020).

### 1.1.3.1.2. Nociceptores polimodales.

Los nociceptores polimodales representan aproximadamente 2/3 de las fibras sensoriales que inervan la córnea (más del 60%) y detectan diferentes tipos de estímulos incluyendo fuerzas mecánicas, calor, irritantes químicos exógenos, frío intenso y una larga variedad de moléculas endógenas, como las liberadas durante la inflamación o la lesión tisular (Belmonte et al., 1991; Belmonte & Giraldez, 1981; Gallar et al., 1993).

La mayoría son neuronas de pequeño tamaño con axones no mielinizados (C), aunque también existen fibras A $\delta$ . Suelen ser peptidérgicas, de manera que expresan el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (en inglés CGRP), y aproximadamente dos tercios de ellas también contienen la sustancia P (Belmonte et al., 2004a; Belmonte et al., 1997; He & Bazan, 2016). Sus campos receptores son redondos u ovalados, generalmente grandes, muchas veces solapados y extendiéndose más allá de la córnea sobre el limbo y la esclera adyacentes.

La estimulación repetida o el daño tisular, inducen la liberación de mediadores de la inflamación, modificando la actividad espontánea y la respuesta de los nociceptores polimodales. Esto es lo que se conoce como *sensibilización*, fenómeno que es la base del dolor mantenido, la hiperalgesia y, ocasionalmente, la alodinia que se produce durante los procesos inflamatorios. A su vez, los nociceptores polimodales también contribuyen a la inflamación local ya que, al ser excitados, liberan localmente los neuropéptidos almacenados en sus terminaciones periféricas, dando lugar a la *inflamación neurogénica* (Galor et al., 2018; González et al., 1992; Rosenthal & Borsook, 2012).

Su capacidad para responder a diferentes modalidades de estímulos depende de la expresión de diferentes moléculas de transducción en sus terminales, incluyendo varios miembros de la superfamilia de canales iónicos "*Transient Receptor Potential*", o TRPs: (a) **TRPV1**, activado por calor, protones, mediadores endógenos de la inflamación e irritantes químicos externos; (b) **TRPA1**, quimiorreceptor para irritantes ambientales y agentes inflamatorios, activándose por productos químicos irritantes exógenos,

toxinas naturales, lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, agentes pruritogénicos y temperaturas frías en el rango nocivo; y c) **TRPV2 y TRPV3**, que se abren a altas temperaturas (Acosta et al., 2013, 2014; Alamri et al., 2015; Belmonte & Viana, 2008; Julius & Basbaum, 2001; Meseguer et al., 2014). Los nociceptores polimodales también expresan varios miembros de la familia de canales **ASIC**, que se abren en respuesta a protones y mediadores endógenos, y canales **P2X** abiertos por ATP, y presumiblemente el canal mecanosensitivo **Piezo 2** (Bron, R. et al., 2014; Callejo et al., 2015; Comes et al., 2021; Fernández-Trillo et al., 2020).

#### 1.1.3.1.3. Termorreceptores de frío.

Los termorreceptores de frío son alrededor del 10-15% de las fibras nerviosas corneales. Disparan espontáneamente potenciales de acción a la temperatura normal de la córnea (34°C), aumentando su velocidad de disparo cuando esta disminuye (por evaporación de la película lagrimal, por aplicación de frío, etc...) y se silencian transitoriamente al calentarse (Brock et al., 2006; Brock et al., 1998; Carr et al., 2003; Gallar et al., 1993; González-González et al., 2017; MacIver & Tanelian, 1993; Tanelian & Beuerman, 1984). Sus campos receptores son pequeños (aprox. 1 mm de diámetro) encontrándose en toda la superficie corneal, pero siendo más abundantes en la periferia. Su sensibilidad al frío y a los cambios de osmolaridad se debe fundamentalmente a la expresión del canal **TRPM8** (McKemy et al., 2002; Parra et al., 2018; Parra et al., 2010; Peier et al., 2002; Quallo et al., 2015).

Se han descrito dos subtipos de termorreceptores corneales de frío en la córnea en base a su actividad espontánea a temperatura basal de la córnea y al umbral de respuesta, que está en relación con la cantidad de expresión de TRPM8. Alrededor del 60% de las neuronas sensibles al frío que inervan la córnea y sus nervios periféricos expresan el canal TRPM8 en abundancia, teniendo una alta frecuencia de actividad espontánea basal y detectando cambios pequeños de temperatura (-0.5°C o menos). De ahí que se les llame termorreceptores de frío de alta actividad basal y bajo umbral (High



background-Low threshold, **HB-LT**) (Gonzalez-Gonzalez et al., 2017). El resto de termorreceptores de frío presentan menor expresión de TRPM8, teniendo una baja frecuencia de actividad espontánea basal y necesitando grandes cambios de temperatura para activarse (-4°C). De ahí que se les llame termorreceptores de frío de baja actividad basal y alto umbral (Low background-High threshold, **LB-HT**) (Gonzalez-Gonzalez et al., 2017). En situaciones de lesión, e incluso con el envejecimiento, también se registran termorreceptores de frío de tipos intermedios LB-LT y HB-HT (Alcalde et al., 2018; Bech et al., 2018).

La caracterización funcional de las neuronas sensoriales de la conjuntiva es escasa en comparación con la córnea. Sin embargo, por lo que se sabe, presentan fibras sensoriales con características funcionales similares a las neuronas corneales (mecanociceptores, nociceptores polimodales y receptores de frío) (Belmonte & Giraldez, 1981; Gallar, 1991; Gallar et al., 2014; Gonzalez-Coto et al., 2014; Santiago et al., 2017). Se han identificado además mecanorreceptores de bajo umbral en el limbo corneoescleral (**Figura 5**) y en el margen del párpado que responden a una estimulación mecánica de baja intensidad (Gallar, 1991; Santiago et al., 2017; Zuazo et al., 1986). Estos mecanorreceptores de bajo umbral se pueden activan por partículas aéreas, el parpadeo o el uso de lentes de contacto sin evocar una percepción dolorosa (Munger & Halata, 1984).

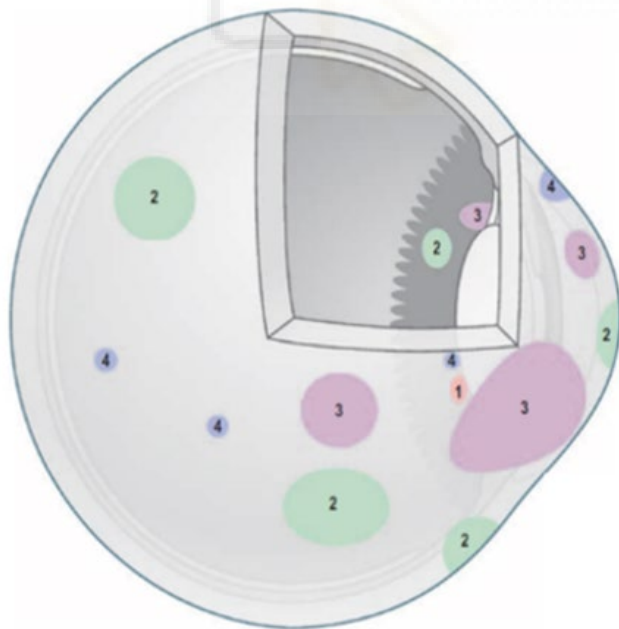
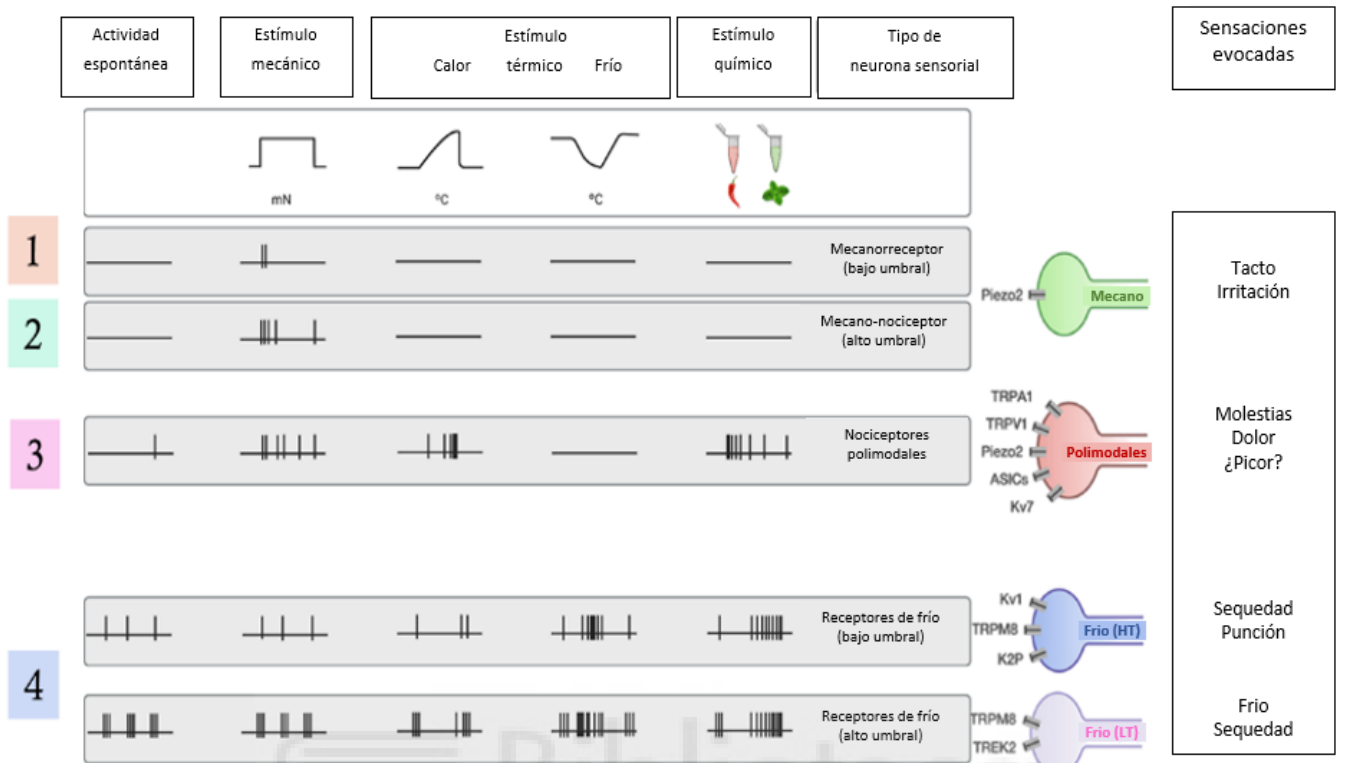
#### 1.1.3.2. Sensaciones evocadas.

Mientras que los primeros estudios que se realizaron sobre la sensibilidad corneal proponían que en la córnea se podían evocar diferentes sensaciones (tacto, calor, frío, dolor) según el estímulo aplicado, otros estudios de psicofísica clásicos concluían que el dolor y la irritación era la única sensación que se podía evocar al estimular la córnea, independiente de tipo de estímulo aplicado (mecánico, químico, térmico) (Beuerman et al., 1977; Beuerman & Tanelian, 1979; Kenshalo, 1960; Von Frey, 1895). Esta controversia continuó hasta la aparición del estesiómetro de gas que

permitió aplicar estímulos selectivos mecánicos, químicos, de calor y de frío (Belmonte et al., 1999). La estimulación de la córnea con el estesiómetro de gas determinó que la estimulación de la córnea siempre tiene un componente de irritación (Acosta et al., 2001a), lo cual no es sorprendente al estar inervada sensorialmente por un alto porcentaje de nociceptores. Sin embargo, cuando se aplica frío poco intenso o moderado se evoca casi exclusivamente una sensación de frío-frescor que adquiere un componente irritante sólo cuando se aplican reducciones de temperatura más pronunciadas (Acosta et al., 2001a). Esto se debería al diferente reclutamiento de los HB-LT (evocando sensaciones de frescor y enfriamiento) o los LB-HT y los nociceptores polimodales (evocando sensaciones de irritación y sequedad) (Acosta et al., 2001a; Gonzalez-Gonzalez et al., 2017).

En la conjuntiva, este tipo de estimulación selectiva produce sensaciones similares a las de la córnea, aunque el estímulo mecánico de baja intensidad no produce sensaciones irritantes (Acosta et al., 2001b, 2006; Feng & Simpson, 2003), lo que concuerda con la presencia de mecanorreceptores de bajo umbral en este tejido (**Figura 5**).

En condiciones de lesión y/o inflamación de la superficie ocular se produce la alteración de la actividad de la inervación sensorial (Acosta et al., 2013, 2014; Juana Gallar et al., 2007; Kovács et al., 2016; Luna et al., 2021a), siendo esta la causa de las sensaciones de malestar, sequedad, irritación y dolor que se evocan. Concretamente, durante la inflamación se produce una sensibilización de los nociceptores y una disminución de la actividad de los termorreceptores de frío, mientras que durante la lesión nerviosa se produce una sensibilización generalizada de todos los receptores sensoriales. Esto explica las sensaciones de dolor e hiperalgesia, y la afectación de la lagrimación y el parpadeo. Incluso cuando la inflamación/lesión es unilateral, la actividad alterada se produce también en el ojo contralateral, aunque en menor medida (Luna et al., 2021b). El uso de lentes de contacto, independientemente de su composición, también produce diferentes grados de inflamación/lesión de la superficie ocular (Efron, 2017), como se describirá en los siguientes apartados, afectando por tanto a la sensibilidad, al parpadeo y a la lagrimación.



**Figura 5** |Tipos funcionales de neuronas sensoriales que inervan el ojo. Representación esquemática de la actividad de los impulsos nerviosos espontáneos y evocados de los diferentes tipos funcionales de neuronas sensoriales. En base a las características de la descarga de impulsos nerviosos en ausencia de estimulación (actividad espontánea) y la respuesta a diferentes tipos de estímulos (parte superior de la figura), las terminales periféricas de las neuronas sensoriales primarias que inervan el ojo se clasifican en cinco tipos funcionales. En la figura también se representan los campos receptores (parte izquierda de la figura) y la expresión de canales en las diferentes terminales sensoriales descritas, así como las sensaciones que se evocan con su estimulación (parte derecha de la figura). Adaptado de Belmonte et al., 2004; Belmonte et al., 2015 y Frutos-Rincón et al., 2022.

### 1.1.3.3. Lagrimación.

Recubriendo el epitelio corneal se encuentra la **película lagrimal** en la que se pueden distinguir cuatro capas. La más interna es un *glicocálix* que se encuentra directamente en contacto con el epitelio de la superficie ocular. A continuación, hay una *capa mucosa* que se entremezcla con la siguiente capa que es la *acuosa*. Por último, la capa más externa está formada por *lípidos*, importantes para evitar la evaporación de la película lagrimal (Dartt, 2011). La capa lipídica está secretada por las glándulas de Meibomio; la capa acuosa contiene electrolitos, agua, proteínas y pequeñas mucinas solubles producidas por las glándulas lagrimales y las accesorias del epitelio conjuntival; la capa mucosa consiste en mucinas, proteínas, electrolitos, y agua secretada por las células caliciformes de la conjuntiva; el glicocálix se compone de mucinas unidas a la membrana producidas por las células escamosas estratificadas de los epitelios corneales y conjuntivales (Dartt, 2011).

La secreción de lágrimas se equilibra con el drenaje y la evaporación. Las lágrimas de la superficie ocular se drenan a través del punto lagrimal hacia el sistema de drenaje lagrimal. La evaporación en la superficie ocular depende de la cantidad de tiempo que la película lagrimal esté expuesta entre parpadeos y de la temperatura y humedad ambientales.

La **lagrimación basal** (espontánea) se produce por la actividad basal de los termorreceptores de frío de la superficie ocular, en cuyo proceso está implicado el canal TRPM8 (Parra et al., 2010). Sin embargo, la **lagrimación refleja** se produce fundamentalmente cuando se estimulan los nociceptores polimodales de la córnea (Acosta et al., 2004).

#### 1.1.3.4. Parpadeo.

El parpadeo (cierre y apertura de los párpados) desempeña un rol fundamental en la protección de la superficie ocular al ser una barrera física y por participar en la correcta humidificación de la superficie ocular, estimulando la producción lacrimal y favoreciendo su distribución por toda la superficie ocular (Tsubota & Nakamori, 1995). El cierre de los párpados se produce fundamentalmente por la contracción del músculo orbicular, aunque ha de relajarse el músculo elevador del párpado superior. Dependiendo de su control nervioso y de las características de la contracción el músculo orbicular se han descrito tres tipos de parpadeo: reflejo, voluntario y espontáneo (Evinger et al., 1991).

El **parpadeo reflejo** ocurre como respuesta a la estimulación de los nociceptores de la superficie ocular, fundamentalmente los nociceptores corneales (Acosta et al., 1999; Kinukawa et al., 2021), aunque también lo pueden desencadenar la estimulación de los tejidos perioculares, o incluso sonidos fuertes (Evinger et al., 1991).

El **parpadeo voluntario** está precedido por la activación de la corteza premotora (Evinger et al., 1991), realizándose a voluntad.

El **parpadeo espontáneo** ocurre sin ningún estímulo externo o interno aparente a una frecuencia que oscila entre 8,5 a 21 parpadeos/min en adultos (Acosta et al., 1999; Doughty, 2001; Kaminer et al., 2011; Ponder & Kennedy, 1927; Tsubota et al., 1999). El conocimiento sobre su control es incompleto (Cruz et al., 2011), ya que se sabe poco sobre su base neural (Kaminer et al., 2011). Se habla de la existencia de un generador central del patrón de parpadeo espontáneo que se localizaría en el núcleo espinal del trigémino (Kaminer et al., 2011). Este generador central estaría influenciado por las tareas cognitivas. Así, las tareas de atención visual disminuyen la tasa de parpadeo espontáneo (Acosta et al., 1999; Bentivoglio et al., 1997; Doughty, 2001; Himebaugh & Wilkinson, 2009; Huber et al., 2023; Karson et al., 1981), mientras que las tareas no visuales, como la realización de problemas de aritmética, incrementan la frecuencia de parpadeo (Bentivoglio et al., 1997; Doughty, 2001; Karson et al., 1981; Ponder &

Kennedy, 1927). Se ha encontrado, además, una relación entre la frecuencia de parpadeo espontáneo y los niveles de dopamina en sistema nervioso central (Taylor et al., 1999), estando disminuida en la enfermedad del párkinson (Karson, 1983; Karson et al., 1981, 1982; Kimura et al., 2017; Korošec et al., 2006) y aumentada en los pacientes con esquizofrenia (Karson et al., 1981; Kleinman et al., 1984).

Pero el parpadeo espontáneo también está influenciado por el estado de la superficie ocular, como su grado de hidratación o su temperatura (Acosta et al., 1999; Nakamori et al., 1997; Wu et al., 2014a; 2014b; 2015) ganando cada vez más peso la hipótesis de que es la actividad de los termorreceptores de frío de la superficie ocular los que regularían el parpadeo espontáneo (Quallo et al., 2015).

#### 1.1.3.5. Trofismo

Cuando la inervación sensorial se activa, se generan potenciales de acción que viajan hacia el sistema nervioso central (transmisión retrógrada) produciendo las sensaciones y/o activando reflejos. Pero, además, también se generan potenciales que invaden todas las terminaciones axónicas de la neurona (transmisión anterógrada). Esta despolarización de todas las terminaciones axónicas hace que se liberen localmente neuropéptidos, en particular sustancia P (SP) y CGRP, que bien solos o en combinación con otros factores de crecimiento presentes en la córnea (factor de crecimiento insulínico, factor de crecimiento epidérmico, colecistoquinina, gastrina, NGF, etc.) son importantes para el mantenimiento de la integridad del tejido y en los procesos de regeneración en la córnea sana (Bonini et al., 2003; Gallar et al., 1990; Garcia-Hirschfeld et al., 1994; Gonzalez-Coto et al., 2014; He & Bazan, 2016; Imanishi et al., 2000; Lambiase et al., 2000; Müller et al., 2003; Tan et al., 2006).

Por tanto, los nervios sensoriales oculares también juegan un papel importante en el mantenimiento trófico de los tejidos que inerva. Así, el deterioro de la inervación sensorial de la córnea provoca el desarrollo de defectos epiteliales y úlceras recurrentes, patología denominada queratitis neurotrófica (Bonini et al., 2003).

## 1.2. USO DE LENTES DE CONTACTO.

Las lentes de contacto se desarrollaron para corregir problemas de refracción como uso alternativo y más estético a las gafas. Su uso se ha hecho cada vez más común y con más indicaciones, como el uso cosmético y también regenerativo (Lim et al., 2019), calculándose que existen cerca de 140 millones de usuarios en el mundo (Dumbleton et al., 2013). Los materiales con los que se han realizado las lentes de contacto han evolucionado mucho gracias a la tecnología y la práctica clínica en las últimas tres décadas, con mejoras continuas en materiales, diseño y sistemas de cuidado. Las primeras lentes de contacto se realizaron con vidrio soplado pesado, pasando por plexiglás y polimetilmetacrilato, hasta llegar a los hidrogeles más actuales.

Se calcula que actualmente más del 90% de los usuarios utilizan lentes blandas de hidrogel (Jones et al., 2013). Están hechas de polímeros que son ópticamente transparentes con un índice de refracción similar al de la córnea, suficientemente permeables al oxígeno y al agua y con suficiente estabilidad dimensional y propiedades mecánicas adecuadas, siendo biocompatibles con el medio ocular (Maldonado-Codina & Efron, 2004). Algunos de estos materiales comercializados son el polymacon, el ocufilcon D, el etafilcon A, el hilafilcon B, el omafilcon A y el nelfilcon A, cuyo contenido en agua varía entre el 38 y el 69% (Jones et al., 2013).

En los años 90 se desarrollaron los hidrogeles de silicona, que tienen aún mayor permeabilidad al oxígeno y humectabilidad, lo que produce mayor confort y permite mayor tiempo de uso. Entre estos hidrogeles de silicona comercializados encontramos el lotrafilcon A y B, el delefilcon A, el balafilcon A, el senofilcon A, el galyfilcon A, el narafilcon A, el comfilcon A, el enfilcon A, el asmofilcon A, el filcon II 3 y el eprofilcon A, cuyo contenido en agua varía entre el 24 y el 75% (Jones et al., 2013).

### 1.2.1. Complicaciones.

Las complicaciones más importantes que pueden aparecer con el uso de las lentes de contacto son las infecciones y las lesiones, como las úlceras corneales periféricas.

Dentro de las infecciones, las más frecuentes son las queratitis microbianas, que se producen en el 33-43% de los casos por falta de higiene o un uso prolongado, incluso durante la noche (Alamillo-Velazquez et al., 2021). Una infección grave y peligrosa es la queratitis por *Acanthamoeba*, relacionada con el baño en agua caliente estancada y contaminada (Joslin et al., 2007).

Otras complicaciones no infecciosas son la conjuntivitis papilar (Tagliaferri et al., 2014), reacciones alérgicas y tóxicas (Lim et al., 2019), trauma mecánico (Alghamdi et al., 2016) e hipoxia corneal, aunque esta última condición está en entredicho y al menos no parece importante con el uso de lentes de hidrogel (Stapleton et al., 1992; Sweeney, 2013). Especial mención hay que hacer de las condiciones inflamatorias, ya que el uso de lentes de contacto va a producir intrínsecamente inflamación, incluso con lentes de hidrogel de silicona y aunque no haya signos clínicos aparentes (Efron, 2017).

La neovascularización corneal también puede desarrollarse entre el 1% y el 20% de los usuarios (Rozenman et al., 1989), siendo más prevalente en los usuarios de lentes blandas y usos prolongados (Abdelfattah et al., 2015; Liesegang, 2002).

Pero los efectos adversos más frecuentes son las **molestias oculares**. Entre el 50 y el 94% de los usuarios presentan algún tipo de molestia ocular relacionado con el uso de lentes de contacto (Dumbleton et al., 2013a) aunque existen discrepancias en cuanto a la clasificación de su gravedad (Dumbleton et al., 2013b; Koh et al., 2022; Wolkoff et al., 2012). Estas molestias se caracterizan por sensaciones oculares de sequedad y malestar episódicas o persistentes relacionadas con su uso que pueden ir acompañadas o no de alteración visual, y que son el motivo principal para abandonar su utilización (Garaszczuk et al., 2020). Las molestias pueden acompañarse de signos físicos, como hiperemia conjuntival o tinción de la superficie ocular (por lesión de los



epitelios), pero pueden diagnosticarse únicamente basándose en el informe subjetivo del malestar del paciente (Efron et al., 2013; Nichols et al., 2013; Sánchez-Tena et al., 2022).

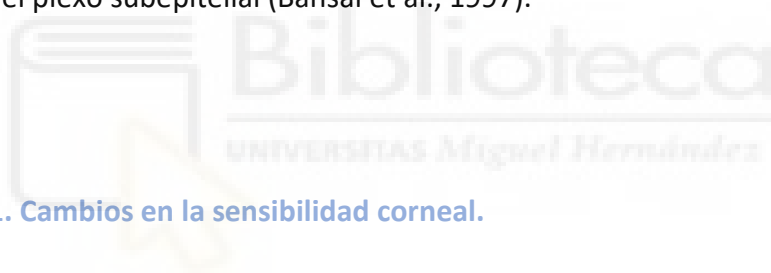
Los factores que causan estas molestias pueden estar relacionados con las lentes de contacto o con los factores ambientales durante su uso. Dentro de los factores relacionados con las propias lentes de contacto se encuentran: el material (lubricidad, contenido de agua), el diseño, el ajuste, las condiciones de uso y el cuidado (composición química de la solución, régimen). En cuanto a los factores ambientales (Dumbleton et al., 2013c; Su et al., 2006) se encuentran: la condición previa de la superficie ocular (ojo seco, composición de las lágrimas), el ambiente externo (humedad, viento, temperatura), los factores ocupacionales (uso de ordenador, luz, altitud, y otros cambios relacionados con el trabajo en el entorno externo), el uso de medicación y otros factores (edad, género, antecedentes de enfermedades oculares o sistémicas, condiciones psiquiátricas y psicológicas). De estos, la edad, el sexo, la calidad y cantidad de lágrimas, las alergias estacionales, los factores psicológicos, el uso de algunos medicamentos, la humedad ambiental y las actividades que alteran el viento y la frecuencia del parpadeo están clínicamente relacionados con las molestias oculares (Downie & Craig, 2017; Dumbleton et al., 2013c).

Un paso más allá en el desarrollo de molestias oculares por el uso de lentes de contacto es el desarrollo de la **Enfermedad de ojo seco (EOS)** que es una afección crónica común que se caracteriza por la falta de lubricación y humedad adecuadas de la superficie ocular, lo que provoca síntomas como sequedad, ardor, picazón y enrojecimiento ocular. El uso de lentes de contacto es un factor de riesgo establecido para la EOS, siendo 12 veces mayor en usuarios de lentes de contacto (Nichols et al., 2013; Stapleton et al., 2013). Así, aproximadamente el 50% de los usuarios de lentes de contacto indican haber experimentado síntomas de ojo seco (Begley et al., 2001; Doughty et al., 1997; Nichols & Sinnott, 2006). Los principales signos que se observan en usuarios de lentes de contacto es un aumento de la evaporación de la lágrima con lo que los usuarios de lentes de contacto suelen desarrollar EOS evaporativa (Bron & Tiffany, 2004; Rohit et al., 2013). Esto es porque el uso de lentes de contacto se asocia

con alteraciones de la glándula de Meibomio (Kim et al., 2022; Rohit et al., 2013), lo que disminuye la secreción lipídica, aumentando la evaporación de la película lagrimal y disminuyendo el tiempo de rotura de la película lagrimal.

### **1.2.2. Cambios en la funcionalidad de la inervación sensorial de la superficie ocular.**

A pesar que sí se ha descrito una disminución de la sensibilidad corneal en usuarios de lentes de contacto (ver apartado 1.2.2.1.), esto no se ha correlacionado con cambios en la morfología o disminución en el número haces nerviosos en el plexo subbasal o el estroma (Golebiowski et al., 2017; Oliveira-Soto & Efron, 2003; Patel et al., 2002), aunque en estudios anteriores se observó una reducción de la longitud total de los axones en el plexo subepitelial (Bansal et al., 1997).



#### **1.2.2.1. Cambios en la sensibilidad corneal.**

Muchos estudios han descrito la disminución de la sensibilidad corneal con el uso de lentes de contacto, tanto rígidas como blandas (Basuthkar Sundar Rao & Simpson, 2014; Bergenske & Polse, 1987; Lum et al., 2013; Millodot, 1975, 1976, 1977, 1978, 2009; Millodot et al., 1979; Murphy et al., 2001; Polse, 1978; Situ et al., 2010). Algunos investigadores han sugerido que esto es debido a que la lente de contacto produce hipoxia del tejido corneal, lo que interferiría con su metabolismo (Millodot & O'Leary, 1980). Sin embargo, otros investigadores proponen que la disminución de la sensibilidad corneal se debe a la adaptación de los mecanorreceptores corneales (Chen & Simpson, 2011; Lum et al., 2013; Polse, 1978). En las lentes de contacto de hidrogel, más permeables al oxígeno, es más plausible que la causa sea la adaptación y/o desensibilización de los receptores sensoriales corneales sea debido a la presencia del estímulo continuo de la lente de contacto, o por su exposición a hiperosmolaridad o a mediadores de la inflamación (Belmonte et al., 2004a; Chen & Simpson, 2011; Polse,

1978). Tampoco puede descartarse que la causa sean cambios morfológicos o ultraestructurales de la inervación corneal como los que se producen en determinadas patologías o tras cirugía (Stapleton et al., 2013), aunque estos cambios no sean aparentes.

Por otro lado, también hay que destacar que existen estudios de sensibilidad corneal en usuarios de lentes de hidrogel de silicona en los que no se encuentran cambios en la sensibilidad ni a corto, ni a largo plazo (Lum et al., 2013; Situ et al., 2010).

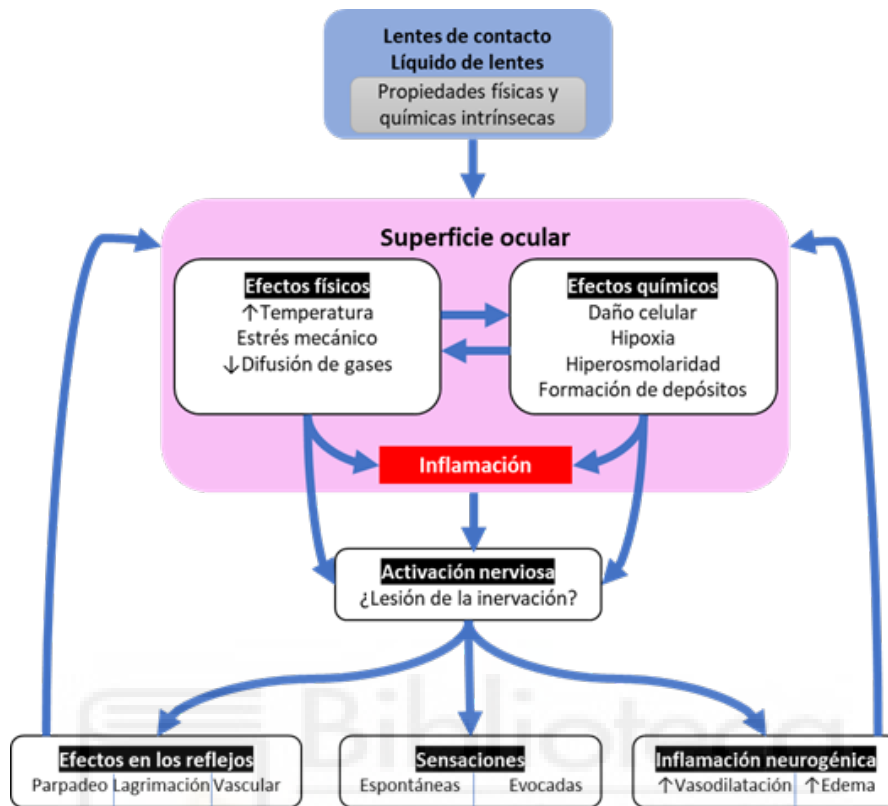
#### 1.2.2.2. Cambios en la lagrimación y en el parpadeo.

La lente de contacto rompe la estabilidad de la película lagrimal, haciendo la capa lipídica más fina, por lo que aumenta la tasa de evaporación y disminuye el tiempo de rotura (Craig et al., 2013; Stapleton et al., 2021). La disminución del grosor de la capa lipídica también se produce por alteraciones en la glándula de Meibomio (Belmonte et al., 2017; Bron A.J. et al., 2014; Wong et al., 2018), provocando la disminución también de la capa acuosa (Chen et al., 2010; Nichols & King-Smith, 2003) no sólo por un aumento de la velocidad de evaporación, sino porque el patrón de secado es más irregular e inestable (Kaido et al., 2020).

En cuanto al parpadeo, este se ve modificado tanto por la fricción de la lente de contacto (sobre todo en las lentes rígidas), las molestias oculares y los cambios en la película lagrimal. Así, la frecuencia de parpadeo es mayor en los portadores de lentes de contacto (Hill & Carney, 1984; Ishak et al., 2012; Carney & Hill, 1984; York et al., 1971), siendo en algunos casos el cierre de los párpados incompleto, lo que facilitaría la evaporación y la acumulación de depósitos en la superficie ocular (McMonnies, 2007).

En resumen, el uso de lentes de contacto (y también los líquidos de mantenimiento) pueden producir alteraciones tanto físicas como químicas de la superficie ocular que pueden dar lugar a la inflamación del tejido y la lesión de la inervación sensorial, lo que sería la causa de las sensaciones de molestia/dolor evocadas

y las alteraciones en el parpadeo y la lagrimación, pudiendo incluso llegar a producir inflamación neurogénica (**Figura 6**; (Belmonte et al., 2015)).



**Figura 6** | Efecto del uso de lentes de contacto y sus soluciones en la superficie ocular, incluyendo la inervación sensorial, lo que provoca cambios en las sensaciones oculares y en los reflejos (modificado de Belmonte et al., 2015).

### 1.2.3. Repercusión en el desempeño ocupacional.

El buen uso de las lentes de contacto puede mejorar la calidad de vida de los usuarios, ya que corrige los problemas de refracción sin modificar la apariencia física y además permite realizar actividades físicas, como la práctica deportiva, más cómodamente (Kandel, 2022; Pesudovs et al., 2006; Plowright et al., 2015; Walline et al., 2007) Sin embargo, como se ha comentado con anterioridad, el uso de lentes de contacto aumenta el riesgo de padecer alteraciones de la superficie ocular, fundamentalmente molestias y ojo seco (Kuzman et al., 2014a, 2014b). Estas alteraciones pueden tener un impacto negativo significativo en el desempeño de las actividades de la vida diaria (AVDs), afectando a la realización de tareas cotidianas como

leer, conducir, ver la televisión, trabajar con pantallas, etc. (Barabino et al., 2016; Goto et al., 2002; Greco et al., 2021; Martinescu et al., 2022; Nichols et al., 2016; Ribelles et al., 2015; Shimmura et al., 1999; Tong et al., 2010), llegando incluso a disminuir la calidad de vida (Miljanović et al., 2007).

Para la detección y medición del grado de malestar y sequedad ocular, se han desarrollado muchos cuestionarios diferentes, aunque no todos ellos determinan su repercusión en las AVDs. Así encontramos el Ocular Surface Disease Index (OSDI) (Schiffman et al., 2000), el Five-item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5) (Chalmers et al., 2010), el Dry Eye-related Quality of Life Score (DEQS) (Sakane et al., 2013), el Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL) (Abetz et al., 2011), el cuestionario de McMonnies (MQ) (McMonnies & Ho, 1987), el Ocular Comfort Index (OCI y OCI-I) (Johnson & Murphy, 2007), el Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE) (Schaumberg et al., 2007) o el Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED) (Blackie et al., 2009). Aunque estos test en teoría permiten distinguir entre sujetos sintomáticos y asintomáticos, en muchas ocasiones no existe una correlación clara entre los signos clínicos (mediciones de volumen y estabilidad lagrimal, tinción de córnea, etc.) y los resultados de los cuestionarios (Begley et al., 2002a; Fuentes-Páez et al., 2011; McMonnies, 2021; Pult et al., 2011; Ünlü et al., 2012) ya que los test suelen encontrar más sujetos sintomáticos de lo que los signos clínicos indicarían. Se han propuesto teorías diferentes para explicar esto, y una de las más sencillas es que los cuestionarios estarían detectando de manera precoz sujetos sintomáticos sin signos clínicos claros (McMonnies, 2021), especialmente entre los sujetos jóvenes.

Como el uso de lentes de contacto es uno de los factores de riesgo para desarrollar la EOS (Craig et al., 2017; Wolffsohn et al., 2017), se han desarrollado cuestionarios específicos para usuarios de lentes de contacto, como el Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ), (Begley et al., 2001), el Eight-item Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ-8) (Chalmers et al., 2012), el Contact Lens Impact on Quality of Life (Pesudovs et al., 2006) y el Contact Lens Dry Eye Index (CLDI) recientemente diseñado (Arroyo-Del Arroyo et al., 2022).

Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de cuestionarios existentes, el OSDI sigue siendo el cuestionario más sólido, utilizado ampliamente para determinar la incomodidad y la sequedad ocular tanto en la clínica como en la investigación (Wolffsohn et al., 2017). Uno de sus puntos fuertes es que no solo mide los síntomas y la frecuencia de los síntomas oculares (malestar ocular), sino también como afecta en la realización de algunas AVDs que implican la visión (funcionalidad), y los factores ambientales (Grubbs Jr et al., 2014; Nichols et al., 2016; Patel et al., 2011; Sayegh et al., 2021; Wolffsohn et al., 2017; Yamada et al., 2012). Sin embargo, cuestionarios más simples, que no miden las AVDs y la calidad de vida, también se usan ampliamente en personas con diferentes afecciones, como en pacientes con EOS o usuarios de lentes de contacto, siendo un ejemplo de dicho cuestionario la evaluación subjetiva de los síntomas de sequedad (SESoD), que solo mide la intensidad de la sequedad a lo largo del día (Simpson et al., 2008; Woods et al., 2016).



# Hipótesis y objetivos



## 2.1. HIPOTESIS

La hipótesis de trabajo de esta tesis doctoral es que el uso crónico de lentes de contacto altera la superficie ocular, dando lugar a la lesión de la inervación sensorial de la córnea y la inflamación del tejido, modificándose por tanto la sensibilidad corneal y los reflejos controlados por esta inervación sensorial (parpadeo y lagrimación) y viéndose afectadas las AVDs relacionadas con la visión. Dependiendo del grado de lesión e inflamación, los usuarios de lentes de contacto presentarán síntomas o no.

## 2.2. OBJETIVOS

Por lo tanto, el objetivo general de esta tesis doctoral ha sido **estudiar las alteraciones funcionales de la inervación sensorial de la superficie ocular en portadores de lentes de contacto y su repercusión en el desempeño ocupacional**. Para ello se ha estudiado la sensibilidad corneal, el parpadeo, la lagrimación y la repercusión en las AVDs en sujetos jóvenes usuarios de lentes de contacto con y sin síntomas de molestias oculares. Así, el objetivo general se puede dividir en varios objetivos específicos:

- Estudiar la **repercusión en el confort ocular y en el desempeño ocupacional** del uso prolongado de lentes de contacto, determinando si la afectación de las actividades cotidianas es relevante en los usuarios de lentes de contacto para su clasificación como sintomáticos de ojo seco.
- Analizar los cambios que se producen en la **sensibilidad corneal** a estímulos mecánicos, químicos y térmicos (frío) tras el uso prolongado de lentes de contacto. El estudio de la sensibilidad selectiva a estos estímulos permite analizar el efecto del uso de las lentes de contacto sobre los diferentes tipos de receptores sensoriales de la superficie ocular (mecano-nociceptores, nociceptores polimodales y termorreceptores de frío).
- Analizar las alteraciones en la **cantidad y la calidad de la lágrima** con el uso de lentes de contacto.



- Evaluar la **frecuencia de parpadeo en reposo y durante una tarea atencional** en usuarios de lentes de contacto.
- Estudiar los **cambios en la temperatura de la superficie ocular** debido al uso prolongado de lentes de contacto.
- Comparar las diferencias entre usuarios de lentes de contacto **sintomáticos y asintomáticos** de todos los parámetros analizados.



# Material y métodos



### 3.1. PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.

Todos los participantes del estudio pertenecían a la comunidad universitaria de la Universidad Miguel Hernández de Elche, siendo estudiantes, personal docente e investigador o personal de administración y servicios, usuarios de gafas o lentes de contacto. Para poder participar, los sujetos debían ser adultos jóvenes (entre 18 y 40 años máximo), no padecer una patología ocular diagnosticada relacionada con la EOS o haber estado expuesto a condiciones que pudieran provocarla, como cirugía ocular (con la excepción del uso de lentes de contacto, para el grupo estudiado por su uso), o una enfermedad sistémica importante y no estar embarazada. En el grupo de lentes de contacto, debían ser usuarios de las mismas de forma cotidiana. En el grupo de gafas (grupo control), los participantes no debían haber usado lentes de contacto, ni siquiera de forma ocasional, durante al menos los 6 meses previos a la evaluación. Se escogió un grupo de usuarios de gafas como grupo control con índices de refracción similares al grupo de lentes de contacto para poder discernir las posibles diferencias encontradas entre grupos debido al uso de las lentes de contacto y no por problemas derivados del déficit de visión.

Los estudios se realizaron en el laboratorio de Estesiometría en humanos del Instituto de Neurociencias de la Universidad Miguel Hernández. Se siguieron las normas definidas por la Declaración del Helsinki de prácticas responsables y los procedimientos utilizados contaban con la aprobación del comité de ética de la Universidad Miguel Hernández (código ADH.NEU.MAB.JPZ.23). Los sujetos participaron una vez habían firmado el correspondiente Consentimiento Informado.

Finalmente, en el conjunto de estudios realizados participaron un total de 134 sujetos adultos jóvenes sanos de entre 18 y 39 años, 67 usuarios de lentes de contacto y 67 usuarios de gafas. Todos ellos completaron el cuestionario "Ocular Surface Disease Index (OSDI) en castellano para poder ser clasificados como sintomáticos o asintomáticos (ver apartado 3.2.1.). De todos ellos, a 24 usuarios de gafas y a 23 usuarios de lentes de contacto, además de completar el cuestionario OSDI, se les realizaron todo el resto de pruebas especificadas en el protocolo experimental (apartado 3.2).

### 3.2. PROTOCOLO EXPERIMENTAL.

Como se ha comentado en el apartado anterior, en algunos sujetos sólo se pasó el cuestionario OSDI y en otros, además del cuestionario se exploró la frecuencia de parpadeo atencional y en reposo, la temperatura de la superficie ocular, la sensibilidad corneal, la tasa de lagrimación y el tiempo de rotura de la película lagrimal (TBUT), en ese orden. Todo el protocolo tenía una duración aproximada por sujeto de 1 hora y 30 minutos. Las medidas se realizaron en una sala con temperatura y humedad controladas ( $22.4 \pm 1.0^\circ\text{C}$ ;  $39.4 \pm 5.9\%$  de humedad).

A todos los participantes se les realizó también un cuestionario Ad-Hoc para recoger datos sociodemográficos, los problemas de refracción por los que hacían uso de gafas/lentes de contacto, hábitos de uso de éstas y todos aquellos datos que pudiesen afectar al estudio. En concreto, estos eran los datos que se recogían: edad, sexo, problemas de refracción, frecuencia de revisión de la vista, uso de lentes de contacto/gafas, tiempo de uso, tipo de lentes de contacto utilizadas, hábitos de uso, problemas asociados al uso, condición de fumador, toma habitual de medicación y problemas oculares o de salud, y momento del ciclo menstrual en el caso de las mujeres.

#### 3.2.1. Cuestionario “Ocular Surface Disease Index” (OSDI)

A todos los participantes se les administró la versión en español del test OSDI (Rodríguez-Torres et al., 2010). Dicho test consta de 12 preguntas clasificadas en 3 categorías: A) *Malestar ocular*; B) *Alteraciones de la Funcionalidad*; C) *Alteraciones en las condiciones ambientales* (**Figura 7**). Cada pregunta se puntúa de 0 a 4 en función de la presencia de alteraciones en el tiempo durante la semana previa a la administración del test: 0= ninguna vez; 1= algunas veces; 2= la mitad del tiempo; 3= la mayoría de las veces; 4 = todo el tiempo. En las secciones B y C se incluye además “no sabe/ no contesta” (NS/NC), por si alguna de las condiciones no se ha dado en la última semana y no es posible contestar. La puntuación de la sección A puede oscilar entre 0 y 20; la de

la sección B entre 0 y 16; y la de la sección C entre 0 y 12. La puntuación total D puede variar entre 0 y 48 puntos.

El resultado de la puntuación total D permite determinar el grado de sequedad ocular del sujeto, siendo una puntuación <13 *ojo normal*, entre 13 y 22 puntos *ojo seco leve/moderado* y una puntuación de 23 o superior *ojo seco moderado/grave* (Schiffman et al., 2000b; Wolffsohn et al., 2017).

¿Has experimentado alguna de las siguientes alteraciones durante la última semana?

		FRECUENCIA					
		En todo momento	Casi en todo momento	El 50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	No sé
1	Sensibilidad a la luz	4	3	2	1	0	N/C
2	Sensación de arenilla en los ojos	4	3	2	1	0	N/C
3	Dolor de ojos	4	3	2	1	0	N/C
4	Visión borrosa	4	3	2	1	0	N/C
5	Mala visión	4	3	2	1	0	N/C
Subtotal A							

¿Has tenido problemas en los ojos que te han limitado o impedido realizar alguna de las siguientes acciones durante la última semana?

		FRECUENCIA					
		En todo momento	Casi en todo momento	El 60% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	No sé
6	Leer	4	3	2	1	0	N/C
7	Conducir de noche	4	3	2	1	0	N/C
8	Trabajar con un ordenador o utilizar el cajero automático	4	3	2	1	0	N/C
9	Ver la televisión	4	3	2	1	0	N/C
Subtotal B							

¿Has sentido incomodidad en los ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana?

		FRECUENCIA					
		En todo momento	Casi en todo momento	El 60% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	No sé
10	Viento	4	3	2	1	0	N/C
11	Lugares con baja humedad (muy secos)	4	3	2	1	0	N/C
12	Zonas con aire acondicionado	4	3	2	1	0	N/C
Subtotal C							

OSDI normal: Hasta 13	Total D (A + B + C)
OSDI leve/moderado: Entre 13 y 22	Nº respuestas (excluir No sé)
OSDI moderado/grave: Entre 23 y 48	Calcula tu puntuación con la fórmula

Figura 7. Ejemplo de un Cuestionario OSDI.

### 3.2.2. Frecuencia de parpadeo

Para la recogida de este parámetro se contabilizó la frecuencia con la que el sujeto parpadeaba durante un minuto en dos situaciones diferentes:

Atencional. A los participantes se les administró el test de cancelación de letras D2 (Brickenkamp & Zillmer, 1998) . El test D2 consiste en 14 líneas en las que la letra “d” aparece repetidamente, intercalada con la letra “p”. Algunas de estas letras están acompañadas por una o dos pequeñas líneas localizadas en diferentes lugares alrededor de la letra. El sujeto debe marcar sólo cada letra “d” que tenga dos líneas en cualquier posición, teniendo 20 segundos para realizar cada línea. Durante la realización del test fueron grabados en vídeo y se contabilizó el parpadeo en directo, mientras realizaban el test, así como en diferido por si hubiese algún parpadeo que no se contabilizó adecuadamente en el momento.

En reposo. Esta medición se realizó mientras los participantes estaban siendo grabados con la cámara termográfica (ver apartado 3.2.3.).

### 3.2.3. Temperatura de la superficie ocular

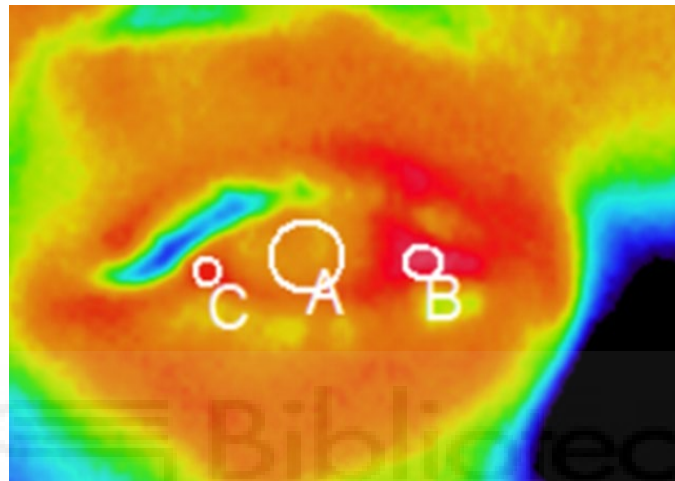
La temperatura de la superficie ocular se midió con una cámara de infrarrojos (InfRec R300SR, Nippon Avionics Co. Ltd., Tokyo, Japan) durante un minuto. La persona permanecía sentada con la cabeza apoyada en la mentonera de una mesa de exploración oftalmológica con la cámara situada a 50 cm de los ojos.

Al participante se le pedía que permaneciese con los ojos cerrados durante 10 segundos, y posteriormente debía abrirlos y mirar de forma relajada hacia la cámara.

Se analizó la temperatura 4 segundos después del primer parpadeo. Se optó por 4 segundos, ya que había sujetos con una tasa de parpadeo muy alta y no llegaban a más segundos entre parpadeos.

En los usuarios de lentes de contacto se tomó la temperatura 2 veces, llevando las lentes de contacto y 2 minutos tras retirarlas.

Se analizaron tres zonas de la superficie ocular: córnea central (A), conjuntiva nasal (B) y conjuntiva temporal (C) (**Figura 8**). Se tomó la temperatura media del área de cada zona (A= 30 píxeles; B= 16 píxeles; C= 8 píxeles) medida con el software de análisis InfReC Analyzer NS95000 Standar vs 2.7.



**Figura 8:** Imagen termográfica de la superficie ocular de las 3 áreas analizadas de temperatura: A- Córnea central; B- Conjuntiva nasal; C- Conjuntiva temporal.

#### 3.2.4. Sensibilidad de la superficie ocular (Estesiometría)

Para medir la sensibilidad mecánica y química de la superficie ocular se usó el estesiómetro de gas CRCERT-Belmonte (**Figura 9**) (Acosta et al., 2006; F. Stapleton et al., 2004). Dicho estesiómetro permite explorar la sensibilidad de la superficie ocular con pulsos de gas, controlando su duración (segundos), temperatura, intensidad (ml/min de gas) y composición (%CO<sub>2</sub> en aire), permitiendo explorar la sensibilidad mecánica y química sin alterar la temperatura basal de la superficie ocular.

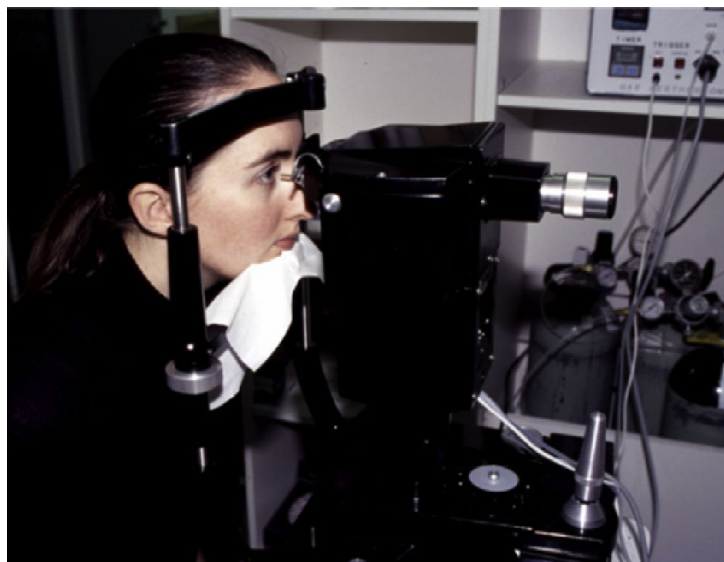


Figura 9: Estesiómetro CRCERT-Belmonte.

Se administraron pulsos de gas de una duración de 3 segundos, dejando un intervalo de 2 minutos entre pulsos para evitar la sensibilización de los receptores sensoriales de la superficie ocular.

Para explorar la sensibilidad mecánica se administraron pulsos de aire a una temperatura de 35°C (que al llegar a la córnea no modifican la temperatura basal de ésta, Belmonte et al., 1999) con intensidades de 0, 40, 80, 120, 160 y 200 ml/mim.

Para explorar la sensibilidad química se aplicaron pulsos de gas a un flujo subumbral mecánico de 40 ml/min (M. C. Acosta, Tan, et al., 2001). con 40, 60 y 80% de CO<sub>2</sub> en aire. El CO<sub>2</sub> al mezclarse con el agua de la película lagrimal de la superficie ocular da lugar a ácido carbónico que produce la estimulación química de la córnea al disminuir el pH de la película lagrimal (M. C. Acosta, Tan, et al., 2001; X. Chen et al., 1995).

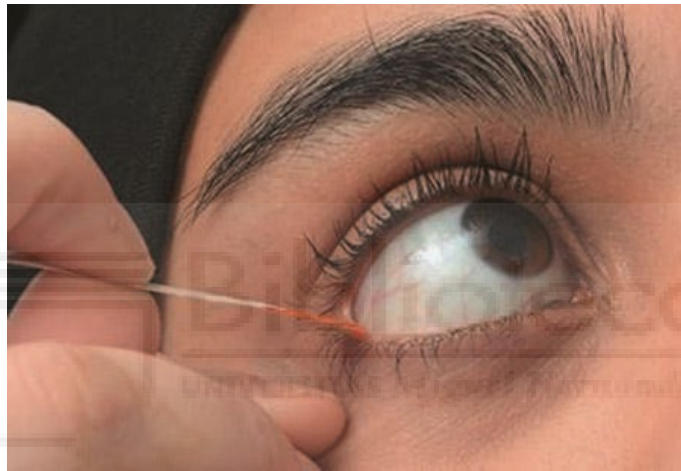
Para el estudio de la sensibilidad térmica al frío se instiló en el ojo una gota (60 µl) de suero salino a 4°C.

Tras cada estímulo, los sujetos marcaban la intensidad e irritación de la sensación experimentada en sendas Escalas Visuales Analógicas (EVAs) de 10 cm, sin marcas (M. C. Acosta, Tan, et al., 2001), donde 0 representaba “ninguna sensación” y 10 la “máxima sensación” que considerasen que se puede sentir.



### 3.2.5. Lagrimación.

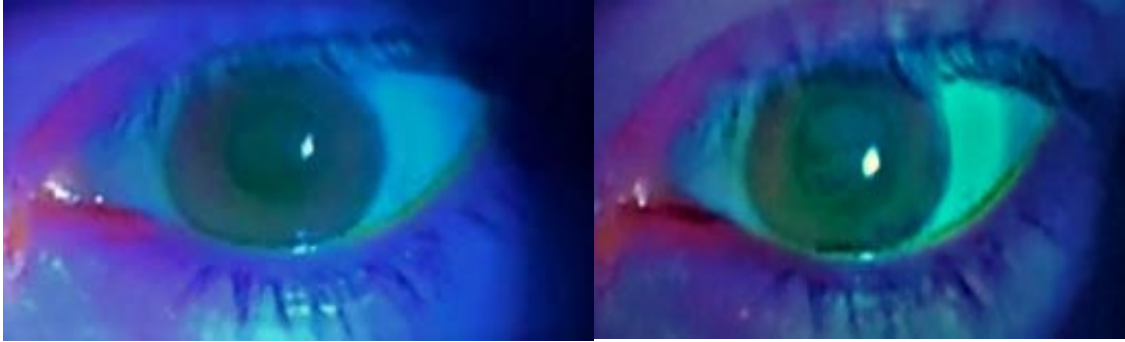
Cinco minutos tras la exploración de la sensibilidad corneal, se midió la lagrimación utilizando hilos de rojo fenol (Zone-Quick, Menicon, Tokio, Japón). Estos hilos vienen impregnados en rojo fenol que es sensible al pH, cambiando de amarillo a rojo cuando se moja de lágrima, debido a la naturaleza alcalina de la lágrima (pH 7.45) (**Figura 10**). La medición se realizó colocando la parte final de hilo en el lado temporal del saco conjuntival inferior durante 15 segundos. La longitud en mm del cambio de color indica el volumen de lágrima recogido.



**Figura 10:** Aplicación del hilo de rojo fenol (Tomada de Wolffsohn et al., 2017).

### 3.2.6. Tiempo de rotura de la película lágrima (TBUT)

Esta prueba se realizó empleando tiras de fluoresceína (Optitech Eyecare, Prayagraj, India) con la que se impregna la conjuntiva bulbar inferior; tras varios parpadeos, observando la superficie ocular iluminada con luz azul de cobalto se medía el tiempo, en segundos, que tardaba la película lagrimal, inicialmente homogénea, en romperse, lo que indica el índice de la estabilidad de la película lagrimal (**Figura 11**).



**Figura 11:** Captura propia durante el proceso de evaluación de TBUT. A la izquierda tras abrir el ojo, a la derecha tras unos segundos donde se empieza a ver la rotura de la lágrima.

### 3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos recogidos fueron volcados en una base de datos Excel (Excel 2019) para su posterior análisis estadístico.

De manera general, el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software SPSS (SPSS 25) o SigmaPlot 11.0 (Systat Software, Inc). Los datos se han expresado como media  $\pm$  SEM o como mediana y rango intercuartílico, comparándose mediante los test paramétricos y no paramétricos según la normalidad de los datos. También se estudiaron las posibles correlaciones entre los diferentes parámetros utilizando el test de correlación de Pearson y las diferencias entre porcentajes fueron estudiadas con el test Z. Los test utilizados en cada momento se indican en el texto, tabla o figura. El nivel de significancia se fijó como  $p < 0,05$  en todos los análisis estadísticos.

Para el artículo Pastor-Zaplana et al., 2022, se realizaron regresiones logísticas y matrices de confusión entre los datos obtenidos de sujetos sintomáticos y asintomáticos utilizando Microsoft Excel y Colaboración de Google con Cuadernos Jupyter, bibliotecas scikit-learn 0.22.2.post1, Pandas v0.25.3 y Matplotlib Python v3.2.0.

# Resultados



Los resultados de esta tesis han dado como resultado los artículos Pastor-Zaplana et al., 2022 y Pastor-Zaplana et al., 2023.

#### 4.1. REPERCUSIÓN DEL USO PROLONGADO DE LENTES DE CONTACTO EN EL CONFORT OCULAR Y EN EL DESEMPEÑO OCUPACIONAL.

En esta parte de la tesis se analizó cual era la contribución de cada una de las preguntas del cuestionario OSDI a la clasificación de un sujeto como sintomático, en usuarios de lentes de contacto (LC) y en un grupo de usuarios de gafas. La finalidad era determinar en los usuarios de LC si la afectación de la realización de las actividades cotidianas (funcionalidad, realización de AVDs) era relevante para clasificarlos como sujetos sintomáticos de ojo seco.

Participaron un total de 134 usuarios de LC blandas (36-67% de agua; uso de al menos 8 horas diarias) o gafas, durante una media de  $7.8 \pm 4.8$  años, con un rango de edad de entre 18 y 39 años, de ambos sexos (103 mujeres, 31 hombres) y errores de refracción similares (-0.5 a -15.5, -0.25 a -1.8 y +0.5 a +1.75 dioptrías para miopía, astigmatismo e hipermetropía, respectivamente). El 25% de las mujeres tomaban anticonceptivos orales (33.3% de las usuarias de gafas y 17.3% de las usuarias de LC). La **Tabla 1** resume las características de los participantes.

	Gafas	Lentes de contacto
Edad (años)	23.19 $\pm$ 0.42	23.18 $\pm$ 0.53
Hombres:Mujeres	16:51	15:52
Historial de uso (años)	7.49 $\pm$ 0.66	8.06 $\pm$ 0.5
<i>N</i>	67	67

**Tabla 1:** Características de los usuarios de gafas y de lentes de contacto blandas que participaron en el estudio. Los datos son media  $\pm$  e.e.m.; n: número de sujetos. No se encontraron diferencias entre los grupos, t-test y z-test.

##### 4.1.1. Valores de OSDI en usuarios jóvenes de gafas y lentes de contacto.

Las puntuaciones medias para las subescalas A, B, C y D (OSDI total) fueron significativamente más altas en los usuarios de LC que en los usuarios de gafas (**Tabla 2**), sugiriendo que los usuarios de LC están más cerca de desarrollar EOS que los usuarios de gafas. Se encontró una proporción significativamente mayor de sujetos sintomáticos

en el grupo de LC según el OSDI D (**Tabla 2**). De las mujeres que tomaban anticonceptivos orales solo una (usuaria de LC) se clasificó como sintomática con un OSDI D = 13.

OSDI	Gafas (n = 67)	LC (n = 67)
OSDI A (Síntomas oculares)	4.09 ± 0.38	4.91 ± 0.3 *
OSDI B (Funcionalidad)	2.51 ± 0.43	3.12 ± 0.40 *
OSDI C (Factores ambientales)	2.55 ± 0.33	4.66 ± 0.39 *
OSDI D (Total)	9.15 ± 0.93	12.60 ± 0.90 **
<b>Sujetos sintomáticos(OSDI D ≥ 13)</b>	23.9%	46.3% †

**Tabla 2.** Puntuaciones de las subescalas OSDI y puntuación OSDI total en usuarios gafas y usuarios de lentes de contacto blandas (LC). Los datos son la media ± e.e.m., n: número de sujetos. Diferencias entre usuarios de gafas y LC: \*\* p < 0.001, \* p < 0.01, t-test; † p < 0.05, z-test.

En los usuarios sintomáticos de gafas, los valores de todas las preguntas OSDI resultaron significativamente más altos que en los asintomáticos (**Tabla 3**). En los usuarios sintomáticos de LC (LC-S), los valores de las preguntas relacionadas con la realización de actividades (OSDI B) y los factores ambientales (OSDI C) fueron significativamente más altos pero, sorprendentemente, de las preguntas relacionadas con los síntomas oculares (OSDI A) sólo la pregunta relacionada con molestias oculares fue significativamente más alta (**Tabla 3**). Los usuarios asintomáticos de LC (LC-A) siempre puntuaron "nunca" o "algunas veces" en las preguntas de funcionalidad, por lo que ninguno de ellos obtuvo una puntuación igual o superior a "la mitad de las veces". (**Tabla 3**).

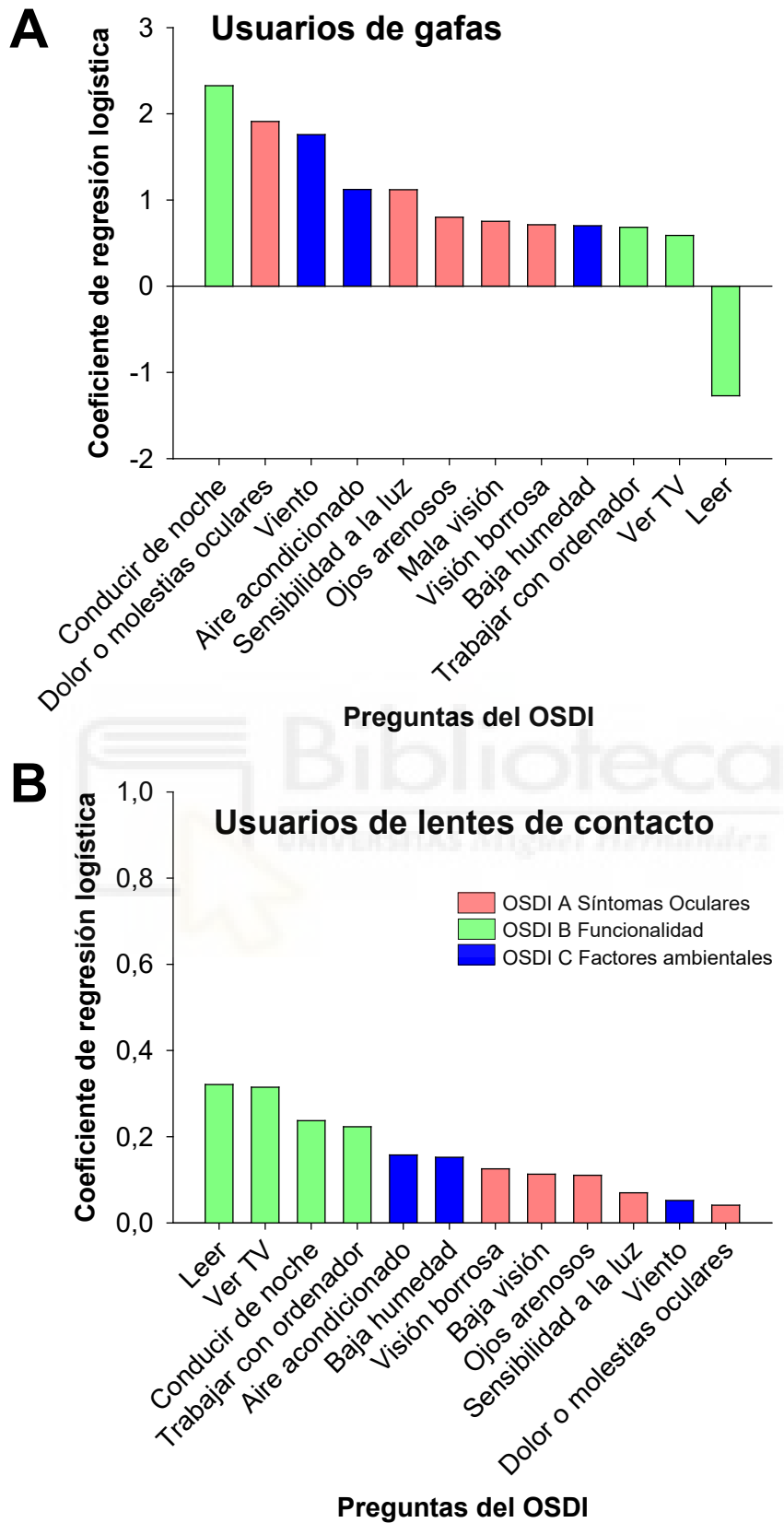
#### 4.1.2. Contribución de cada pregunta del OSDI a la clasificación de los usuarios jóvenes de gafas y lentes de contacto como sintomáticos.

Para averiguar qué preguntas del OSDI fueron determinantes para clasificar a un sujeto como sintomático, se realizó un análisis de regresión logística para ambos grupos, usuarios de gafas y LC. En el grupo de gafas, los valores dados a todas las preguntas contribuyeron significativamente ( $p < 0.001$ , prueba t de conformidad), con los coeficientes de regresión logística más altos obtenidos para las preguntas "conducir de noche", "dolor o molestias en los ojos", "viento", "zonas con aire acondicionado" y "sensibilidad a la luz" (**Figura 12A**), pertenecientes a las tres subescalas (OSDI A, OSDI B y OSDI C).

En cambio, para los usuarios de LC, se obtuvieron coeficientes de regresión logística inferiores a los de los usuarios de gafas. Cabe destacar que los coeficientes de regresión logística más altos obtenidos en el grupo de LC fueron para las preguntas sobre "leer", "conducir de noche", "trabajar con ordenador" y "ver la televisión" (**Figura 12B**), es decir, las cuatro preguntas relacionadas con la funcionalidad (OSDI B) y siendo casi significativo para la clasificación como sintomático, únicamente la puntuación otorgada a "leer" ( $p=0.05$ , prueba t de conformidad).

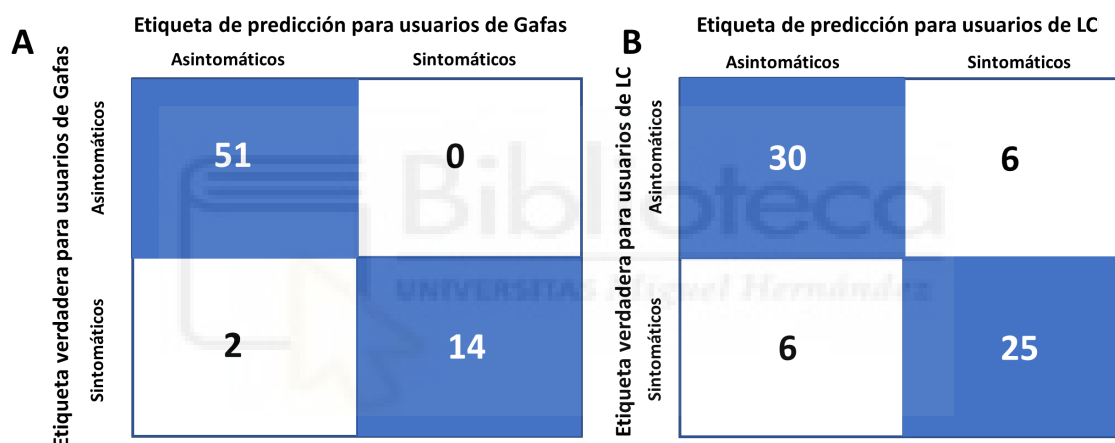
	Gafas		LC	
	A (n = 51)	S (n = 16)	A (n = 36)	S (n = 31)
<b>¿Ha experimentado alguna de las siguientes alteraciones durante la última semana?</b>				
1. ¿Sensibilidad a la luz?	1.2 ± 0,14 (31.4)	2.69 ± 0.31 * (75)	1.33 ± 0.18 (33.3)	2.03 ± 0.22 (58.1)
2. ¿Ojos arenosos?	0.16 ± 0,05 (0)	0.81 ± 0.28 ** (25)	0.31 ± 0.09 (2.8)	0.68 ± 0.12 (12.9)
3. ¿Dolor o molestias de ojos?	0.49 ± 0,09 (5.9)	1.44 ± 0.24 * (37.5)	0.69 ± 0.09 (2.8)	1.16 ± 0.15 ** (29)
4. ¿Visión borrosa?	0.59 ± 0,11 (9.8)	1.38 ± 0.24 † (37.5)	0.75 ± 0.13 (5.6)	1.26 ± 0.15 (22.6)
5. ¿Mala visión?	0.49 ± 0,09 (3.9)	1.63 ± 0.3 * (43.8)	0.58 ± 0.14 (8.3)	1.10 ± 0.18 (22.6)
<b>¿Los problemas de la vista le han limitado a realizar alguna de las siguientes actividades durante la última semana?</b>				
6. ¿Leer?	0.27 ± 0,08 (2)	1,06 ± 0,39 * (25)	0.14 ± 0.06 (0)	1.39 ± 0.2 ** (38.7)
7. ¿Conducir de noche?	0.55 ± 0,2 (3.9)	3,06 ± 0,39 ** (56.25)	0.83 ± 0.29 (0)	2.58 ± 0.38 ** (19.35)
8. ¿Trabajar con un computador?	0.47 ± 0,09 (15.6)	2,19 ± 0,38 ** (56.3)	0.36 ± 0.08 (0)	1.77 ± 0.2 ** (58.1)
9. ¿Ver la televisión?	0.39 ± 0.12 (2)	1.88 ± 0.36 ** (50)	0.19 ± 0.07 (0)	1.48 ± 0.18 ** (45.2)
<b>¿Se han sentido incómodos sus ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana?</b>				
10. ¿Condiciones de viento?	0.69 ± 0.11 (11.8)	2.31 ± 0.31 ** (20.8)	1.22 ± 0.15 (27.8)	2.58 ± 0.19 ** (83.9)
11. ¿Lugares o áreas con poca humedad (muy secos)?	0.31 ± 0.86 (7.8)	1.5 ± 0.33 ** (50)	0.67 ± 0.16 (5.6)	1.77 ± 0.24 ** (51.6)
12. ¿Áreas que tienen aire acondicionado?	0.59 ± 0.12 (13.7)	1.75 ± 0.31 ** (56.3)	1 ± 0.2 (22.2)	2.16 ± 0.23 ** (67.7)

**Tabla 3.** Puntuaciones de las preguntas OSDI obtenidas en usuarios de gafas y lentes de contacto (LC) asintomáticos (A) y sintomáticos (S). Los voluntarios se clasificaron como sintomáticos cuando su puntuación OSDI total fue  $\geq 13$ . Los datos son la media  $\pm$  e.e.m.; n: número de sujetos. También se muestran entre paréntesis los porcentajes de sujetos con una respuesta positiva (igual o superior a "la mitad de las veces") a cada pregunta. Las comparaciones entre gafas-S y LC-S no encontraron diferencias estadísticamente significativas; \*\*  $p < 0.001$ , \*  $p < 0.01$ ; †  $p < 0.05$ , t-test o U de Mann-Whitney, diferencias entre sujetos A y S.



**Figura 12.** Coeficientes de regresión logística calculados para las doce preguntas OSDI en usuarios jóvenes de gafas (A) y lentes de contacto (B). En el grupo G, los valores dados a todas las preguntas contribuyeron significativamente ( $p < 0.001$ , prueba t de conformidad). En el grupo de lentes de contacto, solo la puntuación otorgada a "lectura" fue casi significativa ( $p = 0.05$ , prueba t de conformidad).

Se calcularon las matrices de confusión C para la clasificación asintomático/sintomático según los valores OSDI (etiqueta verdadera) y el modelo de regresión logística (etiqueta predicha). Para los usuarios de gafas, el 97% de los sujetos fueron clasificados "correctamente" (76.1% asintomáticos; 20.9% sintomáticos) (**Figura 13A**, cuadros azules), mientras que el 3% restante de los sujetos sintomáticos fueron clasificados "incorrectamente" como asintomáticos (**Figura 13A**, cuadros blancos). Para el grupo de LC, el 82.1 % se clasificó "correctamente" (44.8 % asintomático; 37.5 % sintomático) (**Figura 13B**, cuadros azules) y el 17.9 % de los sujetos se clasificó "incorrectamente" (la mitad de ellos como sintomáticos y la otra mitad como asintomático) (**Figura 13B**, cuadros blancos). En general, OSDI clasificó erróneamente más usuarios de LC que de gafas como sujetos sintomáticos/asintomáticos.



**Figura 13.** Matriz de confusión para la clasificación de usuarios jóvenes de gafas (A) y LC (B) como asintomáticos o sintomáticos utilizando la puntuación en OSDI D (etiqueta verdadera) y la predicción de la regresión logística (etiqueta de predicción). El número de sujetos clasificados se muestra dentro de cada cuadro.

#### 4.1.3. Clasificación como sintomáticos de los usuarios jóvenes de gafas y lentes de contacto según signos clínicos de sequedad ocular. Comparación con la clasificación por OSDI.

Se midió el volumen de lágrima y el TBUT en 47 de los 134 sujetos para determinar signos clínicos de EOS. Los sujetos se clasificaron como sintomáticos según su puntuación OSDI-D ( $\geq 13$ ) y la presencia de signos de EOS (lagrimación  $< 10$  mm y/o un TBUT  $< 7$ s) (**Tabla 4**). Aunque se encontraron porcentajes similares de sujetos



sintomáticos y asintomáticos utilizando el OSDI y los signos clínicos de EOS (**Tabla 4**), algunos sujetos eran clasificados de manera diferente según el método utilizado. Solo 2 de 24 usuarios de gafas fueron clasificados como sintomáticos según sus signos clínicos. Además, no se encontró correlación entre los valores de lagrimación y TBUT y las puntuaciones OSDI (análisis de correlación de Pearson,  $p > 0.05$ ).

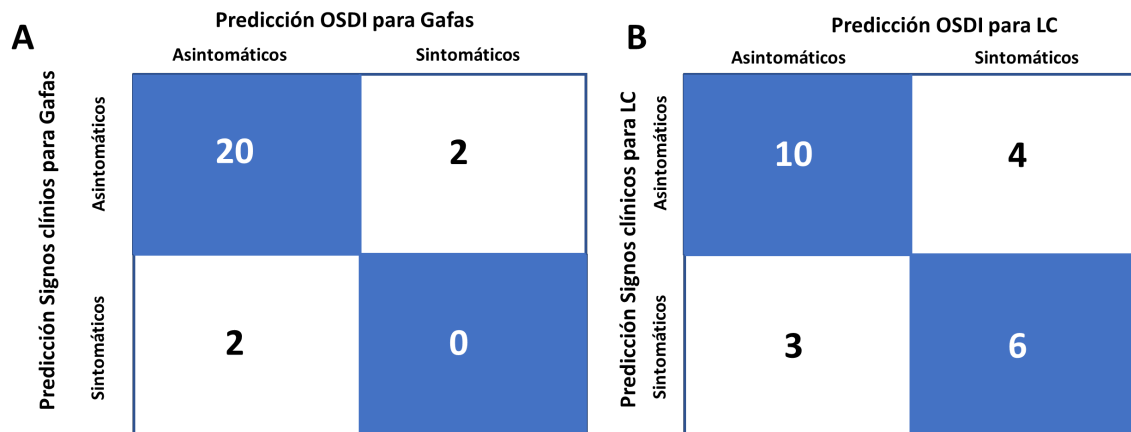
	Gafas (n = 24; 15 M/9 H)		LC (n = 23; 17 M/6 H)
	<b>OSDI</b>	OSDI D	6.0 ± 1.0
	Sujetos sintomáticos <sup>1</sup>	2 (8.3%)	10 (43.5% †)
<b>SIGNOS CLÍNICOS</b>	Volumen de lágrima (mm)	26.8 ± 1.6	25.2 ± 2.0
	TBUT (s)	11.3 ± 0.5	8.2 ± 0.5 **
	Sujetos sintomáticos <sup>2</sup>	2 (8.3%)	9 (39.1% †)

**Tabla 4.** Clasificación de los usuarios de gafas y LC como sujetos sintomáticos según los valores de puntuación total de OSDI o la presencia de signos clínicos de ojo seco (volumen de lágrima y/o TBUT disminuíos). Los datos son media ± e.e.m.; n: número de sujetos. También se indica el número de mujeres (M) y hombres (H). Diferencias entre usuarios de gafas y LC: \*\*  $p < 0.001$ , t-test o Mann-Whitney; †  $p < 0.05$ , z-test. <sup>1</sup>Criterio para ser clasificado como sintomático: puntaje total OSDI ≥ 13; <sup>2</sup>Criterio para ser clasificado como sintomático: volumen lagrimal <10 mm y/o TBUT <7 s.

El 43.5% de los usuarios de lentes de contacto se clasificaron como sintomáticos según OSDI y sólo el 39.1% según signos clínicos (**Tabla 4**), la mayoría por presentar un TBUT corto, aunque el volumen de lágrima era normal. A pesar de que la mayoría de los valores de lagrimación superaron los 10 mm, los valores de volumen de lágrima de los usuarios de LC se correlacionaron negativamente con las puntuaciones OSDI B, C y D (coeficientes de correlación de Pearson: -0.415, -0.447 y -0.434, respectivamente;  $p < 0.05$ ), lo que apoya la idea de que incluso pequeñas disminuciones en el volumen de lágrima (por debajo de la significación clínica) son importantes en términos de inducir los síntomas subjetivos medidos por OSDI.

A continuación, se calculó la matriz de confusión para comparar la clasificación como sintomático/asintomático según el OSDI y los signos clínicos de EOS. El 83.3% de los usuarios de gafas fueron clasificados “correctamente” como asintomáticos por el OSDI (**Figura 14A**, cuadros azules), mientras que el 16.6% de los usuarios de gafas fueron clasificados “incorrectamente” (8.3% como sintomáticos y 8.3% como asintomáticos) (**Figura 14A**, cuadros blancos). En los usuarios de lentes de contacto, el porcentaje de sujetos clasificados “correctamente” fue del 69.6% (43.5% clasificados como asintomáticos y 26.1% como sintomáticos) (**Figura 14B**, cuadros azules), mientras que el 30.1% restante se clasificó “incorrectamente” (13% como asintomáticos y 17.4% como

sintomáticos) (**Figura 14B**, cuadros blancos). Nuevamente, el OSDI clasificó erróneamente a más sujetos del grupo de LC que del grupo de gafas, aunque fue más preciso que la evaluación de signos clínicos para detectar o clasificar sujetos sintomáticos.



**Figura 14.** Matriz de confusión para la clasificación de usuarios jóvenes de gafas (A) y LC (B) como asintomáticos o sintomáticos utilizando las puntuaciones OSDI D y la presencia de signos clínicos (volumen de lágrima y/o TBUT reducidos).



## 4.2. CAMBIOS FUNCIONALES DE LA INERVACIÓN SENSORIAL DE LA CORNEA DEBIDO AL USO DE LENTES DE CONTACTO.

En esta parte de la tesis se estudiaron los cambios producidos en la sensibilidad corneal a estímulos mecánicos, químicos y térmicos (frío) tras el uso prolongado de LC, en comparación con el uso de gafas. También se estudiaron las alteraciones en la cantidad (volumen de lágrima) y la calidad (TBUT) de la lágrima, y los cambios en la frecuencia de parpadeo en reposo y durante una tarea atencional. Los cambios en la temperatura de la superficie ocular fueron analizados también, como medida indirecta de inflamación.

En este apartado participaron un total de 31 jóvenes de ambos sexos (7 hombres, 24 mujeres; de 18 a 40 años, promedio  $23.81 \pm 0.95$  años) que usaban LC blandas mensuales (hidrogel o hidrogel de silicona, 36-67% de agua) al menos 8 horas diarias. También participaron como grupo control 29 usuarios asintomáticos de gafas con edad similar y sin síntomas (OSDI  $D < 13$ ).

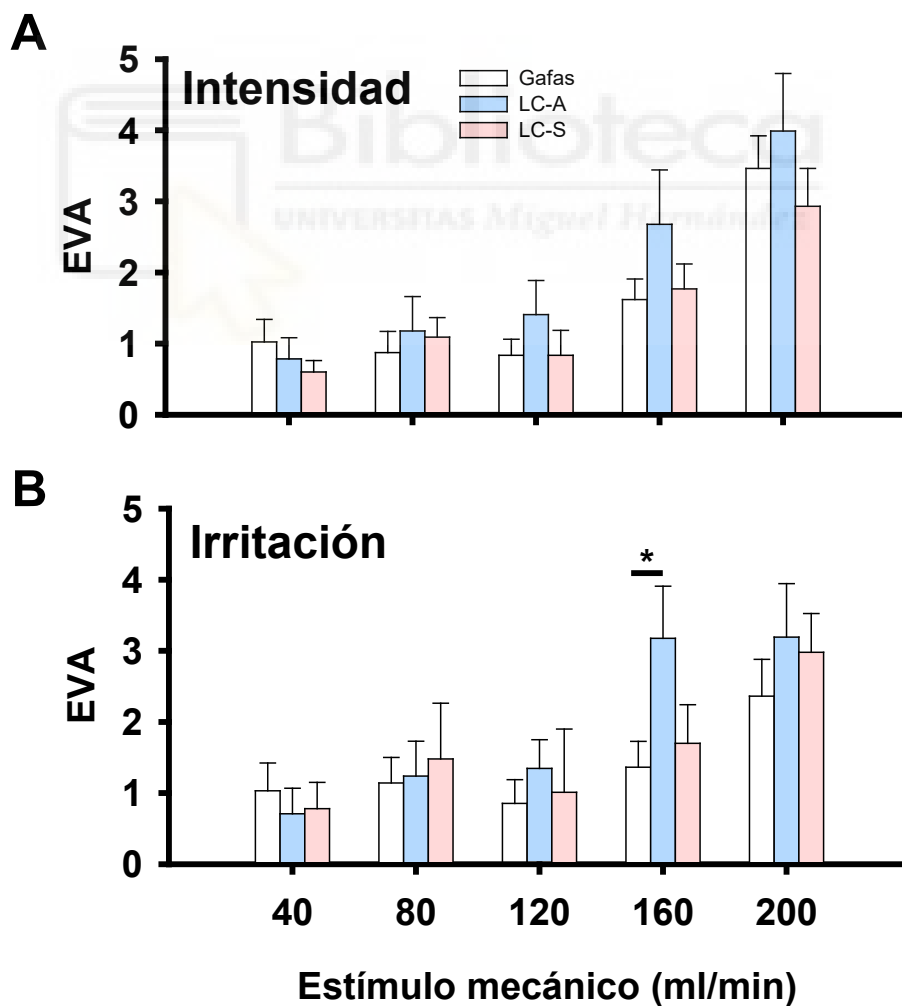
Catorce de los 31 usuarios de lentes de contacto (45.16%) fueron clasificados como sintomáticos y 17 (54.84%) como asintomáticos según su puntuación total en el OSDI. Tanto los usuarios de lentes de contacto asintomáticos (LC-A) como sintomáticos (LC-S) eran usuarios de las lentes durante un tiempo equivalente ( $9.2 \pm 1.4$  frente a  $7.8 \pm 1.1$  años, LC-A frente a LC-S;  $p = 0.481$ , t-test). La **Tabla 5** refleja los datos específicos de los participantes.

	Gafas	LC asintomático	LC sintomático
<b>Edad</b>	$24.5 \pm 0.8$	$24.3 \pm 1.4$	$23.2 \pm 1.3$
<b>Género</b>	9 hombres; 20 mujeres	2 hombres; 15 mujeres	5 hombres; 9 mujeres
<b>Error de refracción</b>	$-2.33 \pm 0.17$ [-0.25 a -5.50]	$-5.40 \pm 0.72^{**}$ [-1.75 a -15.5]	$-3.61 \pm 0.31^{**}$ [-1 a -5.5]
<b>Tiempo de uso (años)</b>	$10.1 \pm 1.4$	$9.2 \pm 1.4$	$7.8 \pm 1.1$
<b>Medicación</b>	anticonceptivos (n= 6)	anticonceptivos (n=2)	anticonceptivos (n=2)
<b>n</b>	29	17	14

**Tabla 5.** Características de los participantes en el estudio.  $^{**}p < 0.001$ , prueba de Mann-Whitney, diferencias con usuarios de gafas. No se encontraron diferencias entre el error refractivo de LC-A y LC-S ( $p = 0.169$ ) ni el resto de parámetros.

#### 4.2.1. Cambios en la sensibilidad corneal al estímulo mecánico.

No se encontraron diferencias significativas entre los valores que los usuarios de LC o de gafas dieron a la intensidad del estímulo mecánico, aunque los valores que los LC-A dieron a los estímulos superiores a 80 ml/min estaban siempre por encima de los valores otorgados por los otros grupos (**Figura 15A**). En cuanto a la irritación evocada, los LC-A reflejaron los resultados más altos para el pulso de 160 ml/min y no con la máxima intensidad del estímulo (200 ml/min) como ocurrió en los grupos de gafas o LC-S (**Figura 15B**). Los valores de irritación evocados en sujetos LC-S fueron generalmente ligeramente más altos que los evocados en sujetos de gafas, pero no tanto como los valores evocados por los sujetos de LC-A (**Figura 15B**). En la **Tabla 6** se muestran los datos y comparaciones estadísticas más detalladamente.



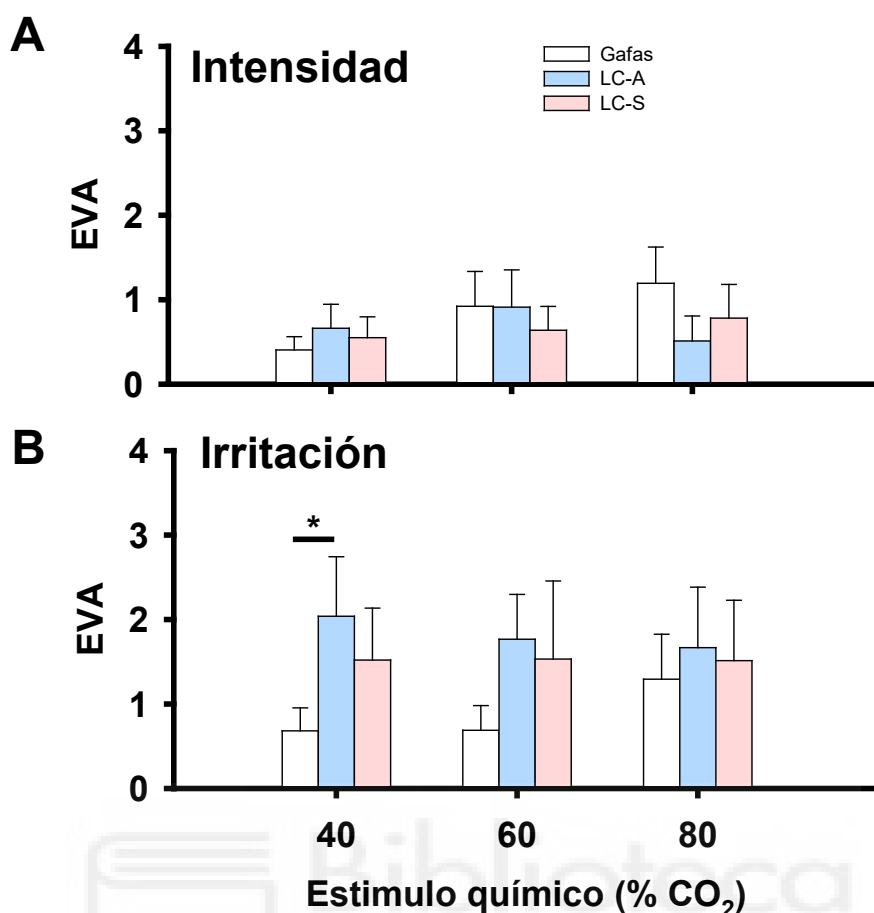
**Figura 15.** Valores de intensidad (A) e irritación (B) en la Escala Visual Analógica (EVA) evocados por la estimulación mecánica de la córnea central con aire. Se aplicaron pulsos de aire a temperatura de la córnea con diferente intensidad (ml/min). Los datos son medias $\pm$ e.e.m. \* $p < 0.05$ , Mann-Whitney test.

ESTIMULACIÓN MECÁNICA								
ml/min	Intensidad (EVA)			<i>valor p</i> <i>G vs LC-A</i> <i>G vs CL-S</i> <i>LC-A vs LC-S</i>	Irritación (EVA)			<i>valor p</i> <i>G vs LC-A</i> <i>G vs CL-S</i> <i>LC-A vs LC-S</i>
	Gafas	LC-A	LC-S		Gafas	LC-A	LC-S	
40	1.02±0.32	0.78±0.30	0.60±0.16	0.803 0.804 0.808 0.609	1.03±0.39	0.71±0.36	0.78±0.37	0.384 0.758 0.743 0.971
80	0.87±0.30	1.18±0.48	1.09±0.28	0.186 0.552 0.341	1.14±0.36	1.24±0.49	1.48±0.78	0.865 0.793 0.253
120	0.84±0.22	1.41±0.48	0.84±0.35	0.813 0.631 0.439	0.85±0.33	1.35±0.41	1.01±0.89	0.606 0.2 0.031*
160	1.62±0.29	2.68±0.77	1.77±0.35	0.759 0.685 0.720	1.36±0.36	3.18±0.73	1.70±0.54	0.678 0.140 0.310
200	3.46±0.46	3.99±0.81	2.93±0.53	0.493 0.320	2.36±0.52	3.19±0.75	2.98±0.54	0.297 0.381

**Tabla 6.** Valores medios en la EVA de intensidad e irritación evocados por la estimulación mecánica de la córnea central. Se aplicaron pulsos de aire a la temperatura de la córnea diferentes flujos (ml/min) en sujetos con gafas (G) y lentes de contacto asintomáticos (LC-A) o sintomáticos (LC-S). Los datos son medias ± e.e.m. Las comparaciones se realizaron mediante t-test o Mann-Whitney. G, n=22; LC-A, n=13; LC-S, n=10.

#### 4.2.2. Cambios en la sensibilidad corneal a la estimulación química.

En cuanto a la sensibilidad corneal al estímulo químico, no se observaron diferencias significativas en los valores de intensidad reportados por los usuarios de gafas o LC (**Figura 16A**). Sin embargo, para la irritación, con 40% de CO<sub>2</sub> ya se evocó la respuesta máxima en sujetos LC-A y LC-S, mientras que en los usuarios de gafas, el valor de máximo en la EVA no se alcanzó hasta el estímulo de 80% de CO<sub>2</sub> (**Figura 16B**). En la **Tabla 7** se muestran los datos y comparaciones estadísticas más detalladamente.



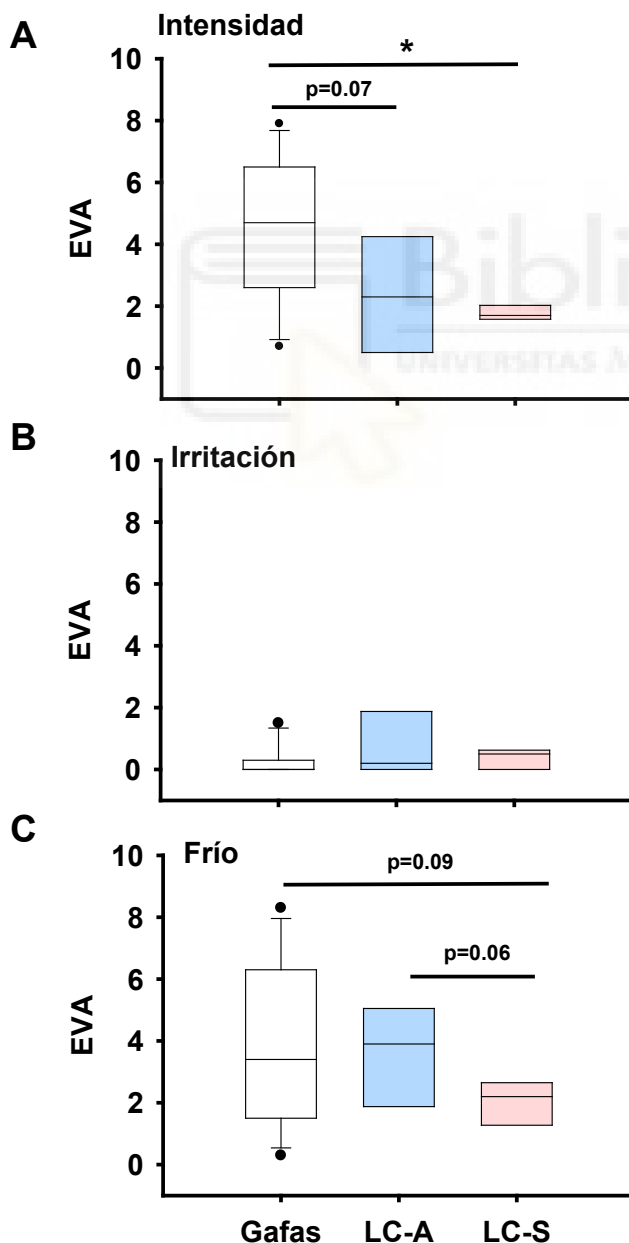
**Figura 16.** Valores de intensidad (A) e irritación (B) en la Escala Visual Analógica (EVA) evocados por la estimulación química de la córnea central con diferentes % de CO<sub>2</sub>. Los datos son medias  $\pm$ e.e.m. \* $p < 0.05$ , Mann-Whitney test.

%CO <sub>2</sub>	ESTIMULACIÓN QUÍMICA				valor p G vs LC-A G vs LC-S LC-A vs LC-S	Irritación (EVA)			valor p G vs LC-A G vs LC-S LC-A vs LC-S
	Intensidad (EVA)			Gafas		LC-A	LC-S		
	Gafas	LC-A	LC-S						
40	0.40 $\pm$ 0.16	0.66 $\pm$ 0.28	0.55 $\pm$ 0.25	0.68 $\pm$ 0.27	2.04 $\pm$ 0.71	1.52 $\pm$ 0.62	0.211 0.598 0.742 0.978	0.043*	0.277 0.544 0.121
60	0.62 $\pm$ 0.41	0.91 $\pm$ 0.44	0.64 $\pm$ 0.28	0.69 $\pm$ 0.26	1.77 $\pm$ 0.53	1.53 $\pm$ 0.92	0.932 0.961 0.205	0.263 0.491 0.553	
80	1.19 $\pm$ 0.43	0.51 $\pm$ 0.30	0.78 $\pm$ 0.40	1.29 $\pm$ 0.53	1.67 $\pm$ 0.72	1.51 $\pm$ 0.72	0.733 0.376	0.599 0.879	

**Tabla 7.** Valores medios en la EVA de intensidad e irritación evocados por la estimulación química de la córnea central. Se aplicaron pulsos de aire caliente (35°C) con diferentes % de concentración de CO<sub>2</sub> a la córnea de sujetos con gafas (G) y lentes de contacto asintomáticos (LC-A) o sintomáticos (LC-S). Los datos son medias  $\pm$  e.e.m. Las comparaciones se realizaron mediante t-test o Mann-Whitney. G, n=22; LC-A, n=13; LC-S, n=10.

### 4.2.3. Cambios en la sensibilidad corneal a la estimulación con frío.

Para inducir un enfriamiento intenso de la superficie ocular, se administró una gota (60µl) de solución salina fría (4°C) en el ojo de los sujetos. En los usuarios de LC los valores de intensidad evocados por la gota de salino frío fueron menores en comparación con los evocados en usuarios de gafas, sobretodo en el grupo LC-S (**Figura 17A**). Del mismo modo, los valores de la sensación de frío evocado también fueron más bajos en LC-S que en LC-A (**Figura 17C**). Los valores de irritación evocada por la estimulación con frío fueron muy bajos en los tres grupos. En la **Tabla 8** se muestran los datos y comparaciones estadísticas más detalladamente.



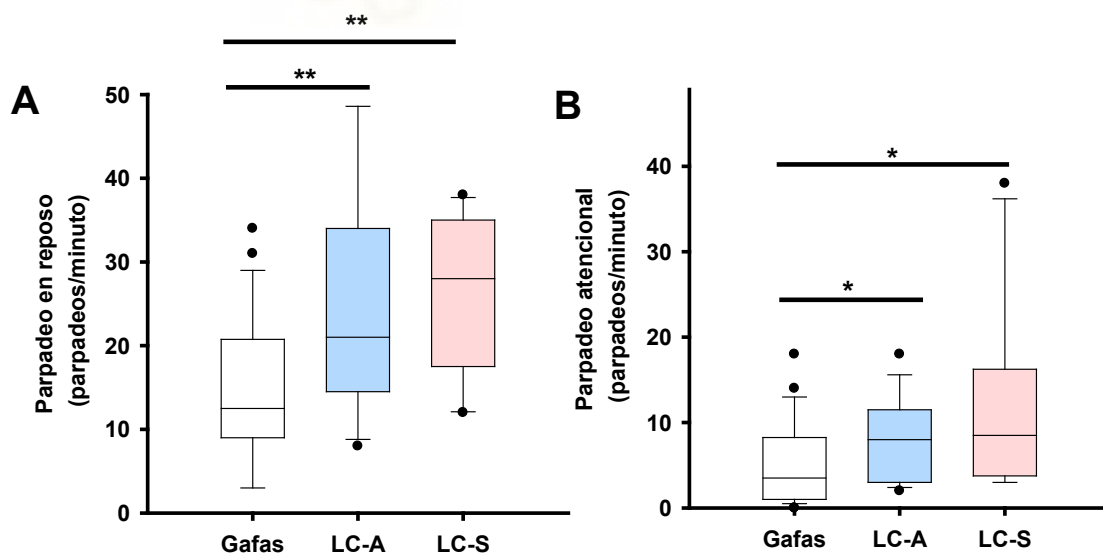
**Figura 17.** Valores de intensidad (A), irritación (B) y frío (C) en la EVA evocados por la aplicación en el ojo de una gota de solución salina fría (4°C) en usuarios de gafas y de LC asintomáticos (LC-A) y sintomáticos (LC-S). Las cajas comprenden desde los percentiles 25 al 75; la línea central es la mediana; las barras y los bigotes son los percentiles 10 y 90. \*p<0.05, t-test.

	Gafas	LC-A	LC-S	valor p G vs LC-A G vs LC-S LC-A vs LC-S
<b>Intensidad</b> (EVA)	4.50±0.7 0	2.53±0.6 9	1.77±0.1	0.067 <b>0.012*</b> 0.228
<b>Irritación</b> (EVA)	0.25±0.1 4	0.75±0.3 4	0.38±0.1 3	0.312 0.276 0.385
<b>Frío</b> (EVA)	3.86±0.7 3	3.98±0.7 7	1.95±0.4 4	0.919 0.09 0.058

**Tabla 8.** Valores medios en la EVA de intensidad, irritación y frío evocados por la estimulación con frío de la córnea central. Se aplicó una gota de solución salina fría (4°C) en el ojo de sujetos con gafas (G) y lentes de contacto asintomáticos (LC-A) o sintomáticos (LC-S). Los datos son medias ± e.e.m. Las comparaciones se realizaron mediante t-test o Mann-Whitney. G, n=14; LC-A, n=8; LC-S, n=6.

#### 4.2.4. Cambios en la frecuencia de parpadeo espontáneo y atencional.

La frecuencia de parpadeo en reposo (espontáneo) fue significativamente mayor en ambos grupos de usuarios de LC (LC-A y LC-S) que en los usuarios de gafas (**Figura 18A**). Durante la realización de la tarea atencional (ver métodos), la frecuencia de parpadeo fue significativamente menor que en reposo en todos los grupos, pero siempre mayor en los usuarios LC-A y LC-S (**Figura 18B**). En la **Tabla 9** se muestran los datos y comparaciones estadísticas más detalladamente.

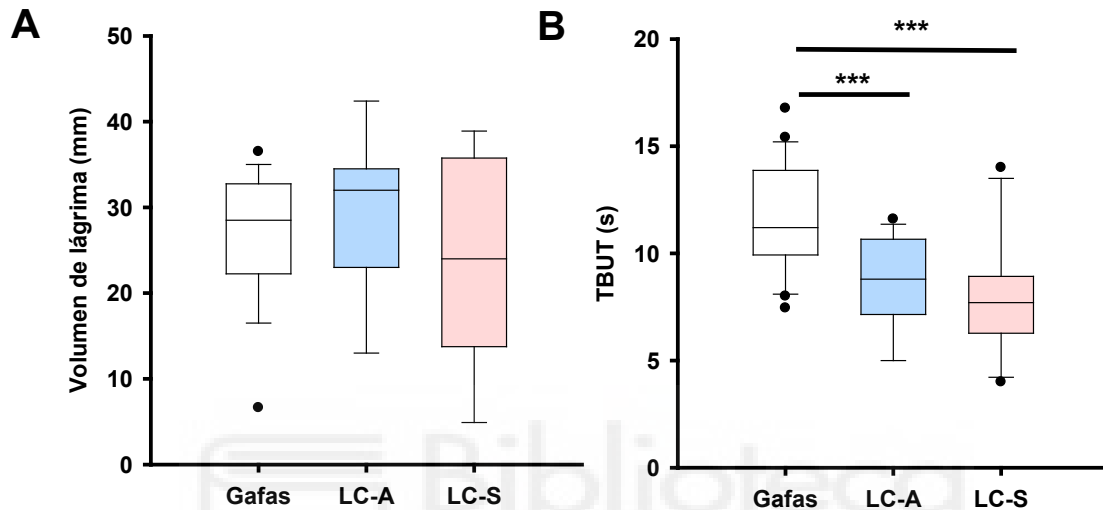


**Figura 18.** Frecuencia de parpadeo basal en reposo (A) y durante la realización de una tarea atencional (parpadeo atencional) (B) medido en usuarios gafas (G) y de LC asintomáticos (LC-A) y sintomáticos (LC-S). Las cajas muestran los percentiles 25 al 75; la línea central es la mediana; las barras y los bigotes son los percentiles 10 y 90. \*\*p<0.01, \*p<0.05, t-test o Mann-Whitney.



#### 4.2.5. Cambios en la lagrimación y el TBUT.

No se encontraron diferencias significativas en los valores de volumen de lágrima entre los usuarios de gafas y LC (**Figura 19A**). En cambio el TBUT fue significativamente más corto en los usuarios de LC que en los usuarios de gafas (**Figura 19B**). La **Tabla 9** muestra los datos y comparaciones estadísticas más detalladamente.



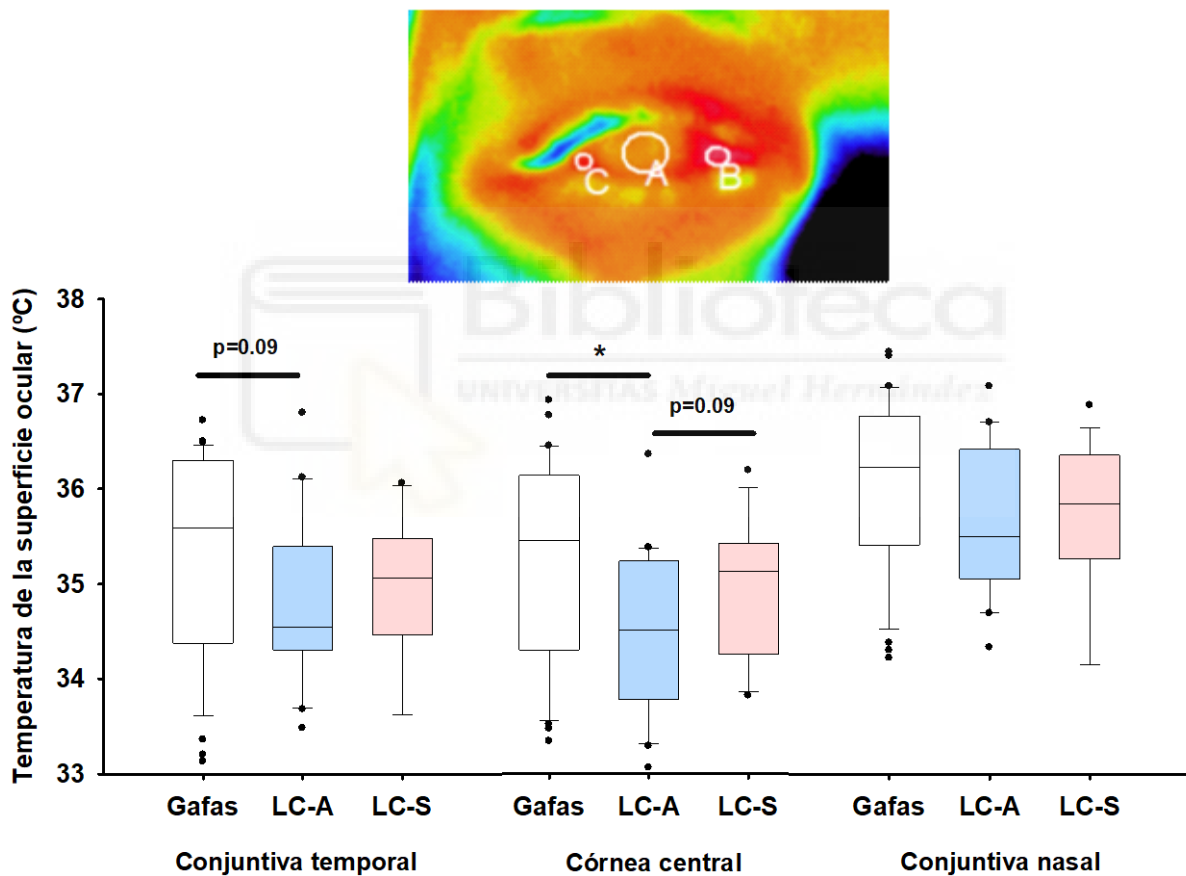
**Figura 19.** Volumen de lágrima (A) y TBUT (B) en usuarios de gafas y LC. Las cajas muestran los percentiles 25 al 75; la línea central es la mediana; las barras y los bigotes son los percentiles 10 y 90. \*\*\* $p < 0.001$ , t-test.

	Gafas	LC-A	LC-S	valor p G vs LC-A G vs LC-S LC-A vs LC-S
<b>Parpadeo en reposo (parpadeos/min)</b>	14.3±1. 9	24.5±3. 7	25.9±2. 9	<b>0.009**</b> <b>0.002**</b> 0.772
<b>Parpadeo atencional (parpadeos/min)</b>	4.8±1.0	7.7±1.3	11.9±3. 4	<b>0.042*</b> <b>0.016*</b> 0.347
<b>Volumen de lágrima (mm)</b>	27.2±1. 6	29.2±2. 6	24.2±3. 8	0.479 0.663 0.269
<b>TBUT (s)</b>	11.7±0. 5	8.7±0.6	7.9±0.8	<b>&lt;0.001***</b> <b>&lt;0.001***</b> 0.416

**Tabla 9.** Datos de parpadeo, lagrimación y TBUT obtenidos en sujetos con gafas (G) y lentes de contacto asintomáticos (LC-A) o sintomáticos (LC-S). Los datos son medias ± e.e.m. Las comparaciones se realizaron mediante t-test o Mann-Whitney. G, n=24; LC-A, n=13; LC-S, n=10.

#### 4.2.6. Cambios en la temperatura de la superficie ocular.

La temperatura de la superficie ocular se midió en la córnea central y la conjuntiva temporal y nasal (**Figura 20**). En comparación con los usuarios de gafas, los valores de la temperatura fueron significativamente más bajos en usuarios de LC-A en la córnea central ( $p<0.05$ ), y ligeramente inferior en la conjuntiva temporal y nasal ( $p=0.09$  y  $p=0.162$ , respectivamente) (**Figura 20**). Los usuarios de LC-S en general también obtuvieron valores de TSO más bajos que los usuarios de gafas, pero más altos que los usuarios LC-A (**Figura 20**). En la **Tabla 10** se muestran los datos y comparaciones estadísticas más detalladamente.



**Figura 20.** Temperatura de la superficie ocular medida a partir de imágenes termográficas infrarrojas en usuarios de gafas y en lentes de contacto asintomáticos (LC-A) y sintomáticos (LC-S), 2 minutos tras quitarse la LC, en la córnea central (A), y la conjuntiva nasal (B) y temporal (C). Los datos son medias $\pm$ e.e.m.; Las cajas comprenden desde los percentiles 25 al 75; la línea central es la mediana; las barras y los bigotes son los percentiles 10 y 90.\* $p<0.05$ , t-test.

TEMPERATURA SUPERFICIE OCULAR (°C)				
	Gafas	LC-A	LC-S	<i>valor p</i>
				<i>G vs LC-A</i>
				<i>G vs CL-S</i>
				<i>LC-A vs LC-S</i>
<b>Conjuntiva temporal</b>	35.30±0.1	34.81±0.19	34.98±0.1	0.086
	8		9	0.159
				0.541
<b>Córnea central</b>	35.21±0.1	35.53±0.18	34.99±0.1	<b>0.015</b>
	8		8	0.346
				0.086
<b>Conjuntiva nasal</b>	36.00±0.1	35.64±0.17	35.70±0.2	0.150
	6		1	0.162
				0.829

**Tabla 10.** Temperatura de la superficie ocular a partir de imágenes IR obtenidas de sujetos con gafas (G) y lentes de contacto asintomáticos (LC-A) o sintomáticos (LC-S). La temperatura se midió en la córnea central y la conjuntiva temporal y nasal. Los datos son medias ± e.e.m. Las comparaciones se realizaron mediante t-test o Mann-Whitney. G, n=36; CL-A, n=20; CL-S, n=16.



# Discusión



En esta tesis se ha analizado, por un lado, la repercusión en el confort ocular y en el desempeño ocupacional del uso prolongado de LC, determinando si la afectación de las AVDs relacionadas con la visión es relevante en estos usuarios para su clasificación como sintomáticos de ojo seco.

Además, en esta tesis se han analizado con detalle los cambios funcionales de la inervación sensorial de la superficie ocular (estudiando la sensibilidad mecánica, química y térmica, la lagrimación y el parpadeo) producidos por el uso de LC en sujetos jóvenes asintomáticos y sintomáticos de molestias oculares.

### **5.1. LAS PREGUNTAS DEL CUESTIONARIO OSDI SOBRE LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA PERMITEN DETECTAR EL OJO SECO SUBCLÍNICO EN USUARIOS JÓVENES DE LENTES DE CONTACTO.**

En una primera parte del trabajo, utilizamos el cuestionario OSDI para clasificar como sintomáticos o asintomáticos a usuarios jóvenes de gafas y LC, identificando si las doce preguntas del cuestionario contribuyen por igual o no a dicha clasificación. Solo se incluyeron en el estudio individuos jóvenes sin antecedentes de EOS, por lo que incluso aquellos clasificados como sujetos sintomáticos en este estudio se encontraban en etapas preclínicas de EOS.

Los resultados mostraron que no todas las preguntas del cuestionario OSDI tienen la misma relevancia a la hora de clasificar un sujeto como sintomático (puntuación total igual o superior a 13) en usuarios de gafas o LC. Todas las preguntas de OSDI A, B y C (relacionadas con molestias oculares, funcionalidad y factores ambientales, respectivamente) contribuyeron de manera similar a identificar a los usuarios sintomáticos usuarios de gafas. Sin embargo, en los usuarios de LC, aunque tanto los ítems del apartado OSDI B y OSDI C fueron significativamente más altos para los sujetos clasificados como sintomáticos, la regresión logística mostró que eran las preguntas del apartado OSDI B, relacionadas con la dificultad para realizar las AVDs relacionadas con la visión (funcionalidad) las que más relevancia tuvieron para la clasificación. Sorprendentemente, los usuarios de LC sintomáticos no otorgaron

puntuaciones altas a las preguntas sobre "molestias oculares" (OSDI A), lo que demuestra que las molestias oculares no eran un síntoma principal en estos jóvenes. Esto respalda la idea de que los LC-S deben estar en una etapa preclínica o temprana de EOS.

Es muy importante que los cuestionarios sobre molestias oculares y ojo seco incluyan preguntas que evalúen el impacto de la sequedad ocular en las AVDs (que están directamente relacionadas con la calidad de vida) (Sayegh et al., 2021), porque estos ítems pueden revelar síntomas indirectos en las primeras etapas de la EOS, como han sugerido algunos autores (Nichols et al., 2016; Patel et al., 2011; Stapleton et al., 2017; Yamada et al., 2012). Aunque cuestionarios más recientes, como el "Standard Patient Evaluation of Eye Dryness Questionnaire" (SPEED) (Asiedu et al., 2016; Blackie et al., 2009), el "Symptom Assessment Questionnaire in Dry Eyed" (SANDE) (Amparo et al., 2015; Schaumberg et al., 2007), o el "Subjective Evaluation of Symptoms of Dryness" (SESoD) (Simpson et al., 2008), también identifican sujetos sintomáticos, el informe TFOS DEWS II recomienda el cuestionario OSDI para evaluar los síntomas de EOS (Wolffsohn et al., 2017). El análisis de matrices de confusión que presentamos en esta tesis también apoya esta idea, ya que el valor de OSDI D tuvo un gran poder de discriminación de sujetos sintomáticos (Pult et al., 2009; Schiffman et al., 2000), con una alta especificidad y sensibilidad en usuarios jóvenes de gafas y LC, aunque en un grado ligeramente menor en este último grupo (el cuestionario OSDI dio más falsos positivos y falsos negativos sintomáticos en el grupo LC que en el grupo gafas). Aunque la composición de las LC y la cantidad de horas que se usan por día podrían influir en la sensibilidad corneal y, por lo tanto, en los valores de OSDI (García-Porta et al., 2016), en nuestra población de estudio, todos los usuarios de LC usaron lentes blandas de composición bastante similar (con un alto contenido de agua), usadas diariamente por tiempos similares, por lo que la diferencia en OSDI D que lleva a su clasificación como sintomático o asintomático probablemente no sería atribuible a estas variables.

No sería esperable que los cuestionarios que no consideran el efecto sobre las AVDs tengan la misma precisión para detectar sujetos sintomáticos. Ese sería el caso del sencillo cuestionario SESoD, que consta de una única pregunta para cuantificar la

sequedad ocular a lo largo del día (Simpson et al., 2008). Su uso para distinguir entre sujetos sintomáticos y asintomáticos en pacientes con EOS ha aumentado (probablemente debido a su rapidez de uso), pero también para discriminar entre usuarios sintomáticos y asintomáticos en usuarios de LC (Chen & Simpson, 2011; Hom & Bruce, 2009; Simpson et al., 2008; Srinivasan et al., 2007; Wang et al., 2019; Woods et al., 2016). A pesar de su sencillez, algunos estudios han mostrado la correlación positiva del cuestionario SESoD con otros cuestionarios, como el Dry Eye Questionnaire (DEQ) (Okumura et al., 2020), el cuestionario de ojo seco de McMonnies (MQ) (Simpson et al., 2008), el SANDE (Amparo et al., 2015) o los cuestionarios SPEED (Asiedu et al., 2016). De hecho, el cuestionario SESoD ha sido validado para detectar sujetos sintomáticos de forma comparable a OSDI, mostrando que ambos cuestionarios dan resultados similares a la detección de sujetos sintomáticos, con una correlación positiva entre las puntuaciones SESoD y OSDI (Simpson et al., 2008). Sin embargo, ese estudio no verificó la eficacia de ambas pruebas para clasificar individualmente a cada sujeto.

Para ver la relación entre los resultados del cuestionario OSDI (que es subjetivo) y los posibles signos clínicos, también estudiamos la relación entre el volumen de lágrima y los valores de TBUT y las puntuaciones obtenidas en el cuestionario OSDI en usuarios jóvenes de gafas y LC. Aunque el tamaño de la muestra de estas mediciones fue más pequeño que el de las mediciones OSDI, los resultados fueron lo suficientemente sólidos como para observar que OSDI podía detectar más sujetos sintomáticos que las mediciones clínicas, como ha sido observado anteriormente (McMonnies, 2021). Solo el 8% de los sujetos jóvenes usuarios de gafas presentaron signos clínicos, y no se encontró correlación entre el volumen de lágrima o los valores de TBUT y las puntuaciones OSDI. Este no fue el caso para los usuarios de LC, cuyos valores de volumen de lágrima fueron normales, pero se correlacionaron significativamente con las puntuaciones OSDI. Esto sugiere que incluso reducciones muy pequeñas en el volumen de lágrima pueden ser un signo (y/o la causa) del estado patológico que produce síntomas de ojo seco en usuarios de LC jóvenes, que probablemente podrían desarrollar EOS más adelante. Aunque un volumen de lágrima y un TBUT disminuidos se usan comúnmente como signos clínicos para diagnosticar EOS, no siempre estos valores están disminuidos en sujetos sintomáticos clasificados por

OSDI, y viceversa (Begley et al., 2002b; Fuentes-Páez et al., 2011; McMonnies, 2021; Muselier-Mathieu et al., 2014; Ünlü et al., 2012). La matriz de confusión realizada para analizar la clasificación en sintomático/asintomático con las puntuaciones OSDI y con los valores de signos clínicos mostró que más usuarios de LC fueron clasificados como sintomáticos por OSDI que por la presencia de signos clínicos, lo que sugiere que el cuestionario OSDI es más útil para diagnosticar precozmente sujetos sintomáticos, sujetos con EOS leve o preclínica cuyo déficit de lágrima y/o inestabilidad lagrimal no es suficiente para ser detectado clínicamente. Este podría ser el caso de los usuarios jóvenes de LC que clasificamos como sintomáticos debido a que sus puntuaciones OSDI D son de 13. Por tanto, el cuestionario OSDI es una herramienta muy útil para identificar a aquellas personas que aún no presentaban signos o síntomas, probablemente porque en el momento de realizar el cuestionario se encuentran en un estado temprano subclínico, pero que potencialmente pueden desarrollar EOS. Ya ha sido descrito previamente que algunos cuestionarios pueden detectar síntomas tempranos en sujetos sin signos clínicos claros (McMonnies, 2021), siendo esta la razón principal por la cual las puntuaciones del cuestionario a veces no se correlacionan con los signos clínicos.

Aunque generalmente se asume que OSDI puede detectar EOS, no se puede excluir que, en algunos casos (como podría ser el caso de los usuarios jóvenes de LC con puntajes OSDI de aproximadamente 13), OSDI probablemente podría estar detectando "sequedad/malestar en la superficie ocular" sin EOS en sí. En la misma línea, los síntomas más frecuentes en los usuarios de LC son la sequedad y el malestar (Muntz et al., 2015; Stapleton et al., 2017), y el uso de LC es un claro riesgo de desarrollar EOS (Craig et al., 2017; Wolffsohn et al., 2017). Sin embargo, nuestros resultados muestran que los usuarios jóvenes de LC no obtuvieron valores altos en las preguntas OSDI sobre molestias oculares (OSDI A).

En conjunto, estos resultados mostraron que el cuestionario OSDI es útil para identificar a los usuarios jóvenes de LC sin signos clínicos de EOS, pero con riesgo de desarrollar síntomas. Los usuarios jóvenes de LC con un OSDI D  $\geq$  13 y una puntuación de 2 o más en las preguntas OSDI sobre las AVDs relacionadas con la visión deben considerarse pacientes sintomáticos y someterse a una evaluación clínica adicional, lo



que ayudaría a iniciar tratamientos preventivos antes de que la EOS esté completamente establecida.

## **5.2. EL USO DE LESTES DE CONTACTO PRODUCE CAMBIOS FUNCIONALES DE LA INERVACIÓN SENSORIAL DE LA SUPERFICIE OCULAR EN USUARIOS JÓVENES CON O SIN SÍNTOMAS DE MOLESTIAS OCULARES.**

En este apartado de la tesis demostramos que el uso de LC altera la función de los nervios sensoriales de la superficie ocular, modificando la sensibilidad corneal y alterando así el parpadeo y la lagrimación. Las diferencias observadas entre sujetos con y sin síntomas de molestias oculares pueden atribuirse a la presencia de diferentes grados de inflamación o lesión de la superficie ocular, ya que se sabe que ambas situaciones afectan de manera diferente a la actividad de los nervios sensoriales de la superficie ocular (Acosta et al., 2013; 2014; Luna et al., 2021a; 2021b).

Aunque se ha demostrado que los usuarios de LC no experimentan cambios significativos en la morfología o densidad de los nervios corneales (Dogru et al., 2011; Kocabeyoglu et al., 2019; López-De La Rosa et al., 2018; Oliveira-Soto & Efron, 2003; Patel et al., 2002), la sensibilidad corneal disminuye significativamente, independientemente del tipo o composición de la LC que se utilice (López-De La Rosa et al., 2018; Martín-Montañez et al., 2015; Millodot, 1975; 1976, 1977; 2009; Murphy et al., 2001; Patel et al., 2002; Polse, 1978; Situ et al., 2010; Stapleton et al., 2013; Tanelian & Beuerman, 1980; Velasco et al., 1994). Se ha propuesto que la pérdida de sensibilidad corneal es el resultado de la hipoxia y/o el trauma mecánico provocado por el uso de LC (Bergenske & Polse, 1987; Golebiowski et al., 2012; Lum et al., 2013; Millodot, 1977; Millodot et al., 1979; Murphy et al., 2001; Patel et al., 2002; Polse, 1978; Situ et al., 2010; Tanelian & Beuerman, 1980), aunque también se ha propuesto que lo que ocurre es una adaptación de la inervación sensorial a la estimulación mecánica (Chen & Simpson, 2011). Nuestros datos muestran que los usuarios jóvenes de gafas y LC reportan valores de intensidad similares para las sensaciones evocadas por la estimulación mecánica y química con un estesiómetro de gas, independientemente de si tienen síntomas

oculares o no. Sin embargo, los valores reportados para el componente de irritación evocada fueron más altos en los usuarios de LC que en los de gafas, particularmente en los LC-A. Por el contrario, los valores de intensidad reportados por los usuarios de LC después de la estimulación con frío fueron más bajos, y en este caso particularmente en los LC-S. Estos datos sobre la sensibilidad corneal en humanos encajan perfectamente con los cambios observados en la actividad de los nervios sensoriales corneales registrados en córneas de cobayas lesionadas o inflamadas. La sensibilización de los nociceptores corneales, que conduciría a un aumento del componente de irritación de las sensaciones evocadas, se produce en córneas dañadas, inflamadas y con deficiencia lagrimal (Acosta et al., 2013; 2014; Kovács et al., 2016; Luna et al., 2021a; 2021b). Por el contrario, la inhibición de la actividad de los termorreceptores del frío, que explicaría la disminución de la sensibilidad a la estimulación por frío, también se observa en las córneas inflamadas (Acosta et al., 2013; 2014; Luna et al., 2021b).

El uso de LC puede inducir tanto inflamación de la superficie ocular como lesión de la inervación sensorial de la córnea (Stapleton et al., 2013), aunque los mecanismos detrás de estos efectos siguen sin estar claros (Belmonte, 2019). Nuestros resultados apoyan la idea de que la sensibilidad corneal alterada presente en los usuarios de LC depende de la extensión del daño y/o inflamación inducida por el uso de LC y, por lo tanto, de los cambios inducidos en la actividad nerviosa. Durante la estimulación nerviosa repetitiva y después de la lesión de la superficie ocular, se sensibilizan tanto los nociceptores mecánicos como los polimodales (Luna et al., 2021a; 2021b) y su mayor respuesta a la estimulación natural explica el aumento de la irritación y las sensaciones de malestar que se experimentan en estas condiciones. Cuando se produce la inflamación de la superficie ocular, también se produce la desensibilización de los termorreceptores de frío (Acosta et al., 2013; 2014; Luna et al., 2021b). La respuesta más débil al enfriamiento de los termorreceptores de frío en córneas inflamadas explica la disminución de la sensibilidad al frío en condiciones inflamatorias. En consecuencia, los datos presentados sugieren que se induce un daño leve a los nervios corneales y una inflamación local muy leve en los sujetos LC-A. En estas condiciones, se espera que la sensibilización de los nociceptores corneales sea el principal cambio en la actividad de la inervación corneal.

Además de una leve afectación de la inervación, en los LC-S también se produciría una inflamación más prominente, aunque todavía subclínica en la mayoría de los casos, como sugiere la temperatura media de su superficie ocular, que es más alta que en los sujetos asintomáticos. En estas condiciones, se esperaría tanto la sensibilización de los nociceptores como la inhibición de los termorreceptores de frío, lo que explicaría completamente el componente de irritación más alto evocado por la estimulación mecánica y química, y la menor sensibilidad a la estimulación por frío observada en los sujetos LC-S. Esta hipótesis también se sustenta por la acumulación de mediadores inflamatorios (como citoquinas, NGF, SP, etc.) y el aumento de la densidad de células inmunitarias (como las células dendríticas y de Langerhans) descrita en los usuarios de LC (Alzahrani et al., 2016; Dogan et al., 2018; Dogru et al., 2011; Efron, 2007; Liu et al., 2020; Stapleton et al., 2013; Yang et al., 2022), especialmente en los usuarios LC-S.

La actividad de los nervios sensoriales corneales está implicada en el control del parpadeo y la lagrimación, que sirven como mecanismos de protección. La actividad de los nociceptores polimodales es responsable del parpadeo (Acosta et al., 1999) y lagrimación (Acosta et al., 2004) reflejos mientras que la actividad de los termorreceptores de frío es responsable de la lagrimación (Parra et al., 2010) y parpadeo (Quallo et al., 2015) basales. Encontramos que los usuarios de LC tenían una mayor frecuencia de parpadeo, lo que es consistente con la sensibilización y una mayor actividad de los nociceptores polimodales. Este aumento de la frecuencia de parpadeo se observó tanto en reposo como durante la atención visual, lo que sugiere una regulación del parpadeo para proteger el ojo en un entorno adverso o de la desecación. Por lo tanto, parece que la información sensorial proporcionada al tronco del encéfalo por las neuronas corneales del trigémino prevalece sobre la modulación descendente ejercida por la corteza cerebral para reducir el parpadeo mientras se realiza una tarea que requiere atención visual (Acosta et al., 1999; Nakamori et al., 1997).

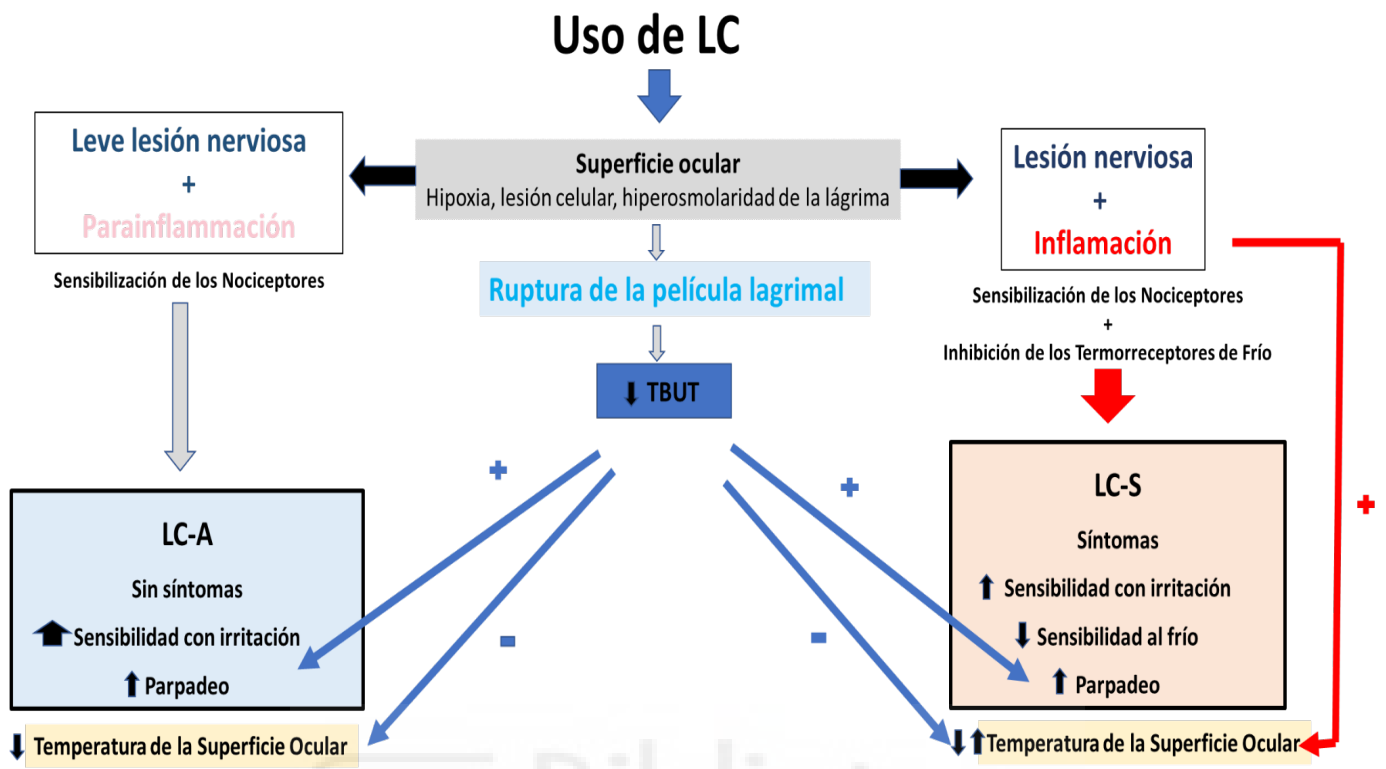
En cuanto a la tasa de lagrimación, no se observaron cambios significativos en el volumen de lágrima en los usuarios de LC en comparación con los usuarios de gafas, como ya había sido descrito (Miller et al., 2004), aunque hubo una gran variabilidad en

el volumen lagrimal dentro de los usuarios de LC, especialmente en los LC-S. Tampoco se han observado cambios significativos en la tasa de lagrimación en animales con inflamación corneal leve (Acosta et al., 2014). Si observamos una reducción significativa del TBUT en los usuarios de LC, en línea con la disrupción de la película lagrimal debido a una capa lipídica más delgada que se ha descrito en los usuarios de LC (Korb et al., 1996; Rohit et al., 2013). Estos cambios en la capa lipídica aumentan la evaporación y la osmolaridad lagrimal (Cedarstaff & Tomlinson, 1983), aumentando la actividad tanto de los termorreceptores de frío como de los nociceptores polimodales en función de los cambios en la osmolaridad: los termorreceptores de frío se activan por pequeños aumentos de osmolaridad, mientras que grandes aumentos de osmolaridad lagrimal activan los nociceptores polimodales y silencian los termorreceptores de frío (Parra et al., 2014). Estas respuestas parecen producirse en el caso de los usuarios de LC, especialmente en aquellos en los LC-S.

La medición de la temperatura de la superficie ocular (TSO) se ha propuesto como una medida objetiva de la estabilidad de la película lagrimal, ya que ambos parámetros están fuertemente correlacionados. También se cree que los valores de la TSO reflejan el grado de inflamación de la superficie ocular (Craig et al., 2000; Itokawa et al., 2018), dado que sus valores también se correlacionan fuertemente con el grado de hiperemia de la conjuntiva bulbar (Efron et al., 1988). Los valores de la TSO fueron significativamente más bajos en los usuarios de LC, lo que confirma los hallazgos previos que demuestran que tales cambios son inducidos por el uso de LC, independientemente de la composición de la lente (Itokawa et al., 2018; Ooi et al., 2007; Purslow et al., 2005). Se cree que el aumento de la tasa de evaporación cuando se usa una LC es la base de la menor TSO (Ooi et al., 2007), siendo la tasa de evaporación independiente de la composición del agua de la LC (Cedarstaff & Tomlinson, 1983). Sin embargo, la TSO fue mayor en los usuarios de LC-S que en los CL-A, lo que probablemente refleja inflamación en estos sujetos sintomáticos (Efron et al., 1988). Aunque no se midió la inflamación directamente, se sabe que el uso de LC es intrínsecamente inflamatorio (Efron, 2017), aunque se trate de LC blandas, ya que se induce la expresión de marcadores preinflamatorios (Chao et al., 2017). De hecho, incluso el uso de LC blandas provoca un estado inflamatorio subclínico crónico, de bajo grado, de la superficie anterior del ojo

llamada "parainflamación". Se considera que esta respuesta inflamatoria de bajo grado como consecuencia del estrés tisular se produce entre el estado homeostático basal y la inflamación sintomática (Efron, 2017).

En conclusión, el uso de LC puede inducir diferentes grados de daño e inflamación de la superficie ocular que afectan a la actividad de los nervios sensoriales de la córnea. Estas condiciones inducen cambios en la sensibilidad corneal y, en consecuencia, alteran los procesos regulados por la información sensorial, como el parpadeo y la lagrimación. La sensibilidad corneal de los sujetos LC-A sugiere que el uso de LC solo sensibiliza levemente a los nociceptores, lo que aumenta la sensación de irritación y la frecuencia del parpadeo, pero no induce síntomas oculares. Por el contrario, el uso de LC puede producir un daño tisular e inflamación más intensos en sujetos sintomáticos que, aunque siguen siendo subclínicos, se asocian con una mayor TSO y la consiguiente sensibilización de los nociceptores e inhibición de los termorreceptores de frío. En consecuencia, tanto el componente de irritación de las sensaciones experimentadas como la frecuencia de parpadeo aumentan en los sujetos LC-S, disminuyendo su sensibilidad a la estimulación por frío y produciendo síntomas oculares (**Figura 21**).



**Figura 21:** Gráfico que resume los efectos del uso de LC sobre la sensibilidad corneal, la frecuencia de parpadeo, el TBUT y el desarrollo de síntomas de la superficie ocular. LC-A: usuarios de LC asintomáticos; LC-S: usuarios de LC sintomáticos.

# Conclusiones



1. El cuestionario OSDI es también útil para identificar usuarios jóvenes de lentes de contacto sintomáticos, aunque aún no tengan signos clínicos de Enfermedad de Ojo Seco.
2. Las preguntas del cuestionario OSDI relacionadas con la realización de las actividades de la vida diarias relacionadas con la visión (OSDI B), son las que mayor peso tienen para identificar sujetos sintomáticos entre los jóvenes usuarios de lentes de contacto, aún en estado preclínico.
3. Usuarios jóvenes de lentes de contacto con un OSDI B  $\geq 2$  deben considerarse pacientes sintomáticos y someterse a una evaluación clínica adicional, lo que ayudaría a iniciar tratamientos preventivos antes de que la Enfermedad de Ojo Seco esté completamente establecida.
4. El uso de lentes de contacto induce diferentes grados de lesión e inflamación de la superficie ocular, aunque sean subclínicas, alterando la actividad de los nervios sensoriales de la córnea.
5. Los usuarios de lentes de contacto reportan mayor sensación de irritación evocada por estímulos mecánicos y químicos de la córnea, sobre todo los usuarios asintomáticos. Esto puede ser explicado por la sensibilización de los nociceptores de la superficie ocular, que se produce en procesos de inflamación y/o lesión.
6. Los usuarios de lentes de contacto reportan menor sensibilidad corneal al frío, sobre todo los usuarios sintomáticos. Esto puede ser explicado por la inhibición de la actividad de los termorreceptores de frío de la superficie ocular, que se produce en procesos inflamatorios.
7. Las alteraciones en la actividad de la inervación sensorial de la superficie ocular también explicarían los cambios en el parpadeo y la lagrimación de los usuarios de lentes de contacto. Así, los usuarios de lentes de contacto tienen una mayor



frecuencia de parpadeo tanto basal como atencional y el TBUT está reducido, aunque volumen de lágrima medio no se vea afectado.

8. La temperatura de la superficie ocular está disminuida en los usuarios de lentes de contacto debido a los cambios en la película lagrimal. Sin embargo, es más alta en los usuarios sintomáticos, probablemente debido a una inflamación subclínica de la superficie ocular.
9. En los usuarios de lentes de contacto asintomáticos una leve lesión de la inervación corneal y la parainflamación de la superficie ocular, explicarían la sensibilización de los nociceptores y los cambios observados en la funcionalidad de la inervación sensorial (aumento de la sensibilidad a la irritación y de la frecuencia de parpadeo).
10. En los usuarios de lentes de contacto sintomáticos, la mayor lesión de la inervación corneal y la inflamación de la superficie ocular, explicarían la sensibilización de los nociceptores y la inhibición de los receptores de frío, dando lugar a los cambios observados en la funcionalidad de la inervación sensorial (menor aumento de la sensibilidad a la irritación, mayor disminución de la sensibilidad al frío y mayor temperatura de la superficie ocular que en los asintomáticos).



# Referencias

- Abdelfattah, N. S., Amgad, M., Zayed, A. A., Salem, H., Elkhanany, A. E., Hussein, H., & Abd El-Baky, N. (2015). Clinical correlates of common corneal neovascular diseases: a literature review. *International Journal of Ophthalmology*, *8*(1), 182–193. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.32>
- Abetz, L., Rajagopalan, K., Mertzanis, P., Begley, C., Barnes, R., & Chalmers, R. (2011). Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) questionnaire, a patient-reported outcomes (PRO) measure for the assessment of the burden of dry eye on patients. *Health and Quality of Life Outcomes*, *9*(1), 111. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-111>
- Acosta, M. C., Gallar, J., & Belmonte, C. (1999). The influence of eye solutions on blinking and ocular comfort at rest and during work at video display terminals. *Experimental Eye Research*, *68*(6), 663–669.
- Acosta, M. C., Belmonte, C., & Gallar, J. (2001a). Sensory experiences in humans and single-unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea. *Journal of Physiology*, *534*(2), 511–525. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00511.x>
- Acosta, M. C., Tan, M. E., Belmonte, C., & Gallar, J. (2001b). Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *42*(9), 2063–2067.
- Acosta, M. C., Peral, A., Luna, C., Pintor, J., Belmonte, C., & Gallar, J. (2004). Tear secretion induced by selective stimulation of corneal and conjunctival sensory nerve fibers. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *45*(7), 2333–2336.
- Acosta, M. C., Alfaro, M. L., Borrás, F., Belmonte, C., & Gallar, J. (2006). Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva. *Experimental Eye Research*, *83*(4), 932–938.
- Acosta, M. C., Luna, C., Quirce, S., Belmonte, C., & Gallar, J. (2013). Changes in sensory activity of ocular surface sensory nerves during allergic keratoconjunctivitis. *Pain*, *154*(11), 2353–2362. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.012>

- Acosta, M. C., Luna, C., Quirce, S., Belmonte, C., & Gallar, J. (2014). Corneal sensory nerve activity in an experimental model of UV keratitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 55(6), 3403–3412. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13774>
- Aicher, S. A., Hermes, S. M., & Hegarty, D. M. (2013). Corneal afferents differentially target thalamic- and parabrachial-projecting neurons in spinal trigeminal nucleus caudalis. *Neuroscience*, 232, 182–193. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.11.033>
- Alamillo-Velazquez, J., E. Ruiz-Lozano, R., C. Hernandez-Camarena, J., & Rodriguez-Garcia, A. (2021). Contact Lens-Associated Infectious Keratitis: Update on Diagnosis and Therapy. In *Infectious Eye Diseases - Recent Advances in Diagnosis and Treatment*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.100261>
- Alamri, A., Bron, R., Brock, J. A., & Ivanusic, J. J. (2015). Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 expressing corneal sensory neurons can be subdivided into at least three subpopulations. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9(June). <https://doi.org/10.3389/FNANA.2015.00071>
- Alcalde, I., Íñigo-Portugués, A., González-González, O., Almaraz, L., Artime, E., Morenilla-Palao, C., Gallar, J., Viana, F., Merayo-Llodes, J., & Belmonte, C. (2018). Morphological and functional changes in TRPM8-expressing corneal cold thermoreceptor neurons during aging and their impact on tearing in mice. *Journal of Comparative Neurology*, 526(11), 1859–1874. <https://doi.org/10.1002/cne.24454>
- Alghamdi, W. M., Markoulli, M., Holden, B. A., & Papas, E. B. (2016). *Impact of duration of contact lens wear on the structure and function of the meibomian glands*. 36(2), 120–131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26890701/>
- Alzahrani, Y., Pritchard, N., & Efron, N. (2016). Changes in corneal Langerhans cell density during the first few hours of contact lens wear. *Contact Lens and Anterior Eye*, 39(4), 307–310. <https://doi.org/10.1016/J.CLAE.2016.02.008>

- Amparo, F., Schaumberg, D. A., & Dana, R. (2015). Comparison of Two Questionnaires for Dry Eye Symptom Assessment: The Ocular Surface Disease Index and the Symptom Assessment in Dry Eye. *Ophthalmology*, *122*(7), 1498–1503. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2015.02.037>
- Arroyo-Del Arroyo, C., Fernández, I., López-de la Rosa, A., Pinto-Fraga, J., González-García, M. J., & López-Miguel, A. (2022). Design of a questionnaire for detecting contact lens discomfort: the Contact Lens Discomfort Index. *Clinical and Experimental Optometry*, *105*(3), 268–274. <https://doi.org/10.1080/08164622.2021.1896945>
- Asiedu, K., Kyei, S., Mensah, S. N., Ocansey, S., Abu, L. S., & Kyere, E. A. (2016). Ocular surface disease index (OSDI) versus the standard patient evaluation of eye dryness (SPEED): A study of a nonclinical sample. *Cornea*, *35*(2), 175–180. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000712>
- Bansal, A. K., Mustonen, R., & McDonald, M. B. (1997). High resolution in vivo scanning confocal microscopy of the cornea in long term contact lens wear. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *4*(38).
- Barabino, S., Labetoulle, M., Rolando, M., & Messmer, E. M. (2016). Understanding Symptoms and Quality of Life in Patients With Dry Eye Syndrome. *The Ocular Surface*, *14*(3), 365–376. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2016.04.005>
- Basuthkar Sundar Rao, S., & Simpson, T. L. (2014). Measurement of difference thresholds on the ocular surface. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *55*(2), 1095–1100. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12874>
- Bech, F., González-González, O., Artime, E., Serrano, J., Alcalde, I., Gallar, J., Merayo-Llomes, J., & Belmonte, C. (2018). Functional and morphologic alterations in mechanical, polymodal, and cold sensory nerve fibers of the cornea following photorefractive keratectomy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *59*(6), 2281–2292. <https://doi.org/10.1167/IOVS.18-24007>

- Begley, C. G., Chalmers, R. L., Mitchell, G. L., Nichols, K. K., Caffery, B., Simpson, T., DuToit, R., Portello, J., & Davis, L. (2001). Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea*, *20*(6), 610–618. <https://doi.org/10.1097/00003226-200108000-00011>
- Begley, C. G., Caffery, B., Chalmers, R. L., Mitchell, G. L., & Dry Eye Investigation (DREI) Study Group. (2002a). Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea*, *21*(7), 664–670. <https://doi.org/10.1097/00003226-200210000-00007>
- Begley, C. G., Caffery, B., Nichols, K., Mitchell, G. L., & Chalmers, R. (2002b). Results of a dry eye questionnaire from optometric practices in North America. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *506 B*, 1009–1016. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0717-8\\_142](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0717-8_142)
- Belmonte, C., & Giraldez, F. (1981). Responses of cat corneal sensory receptors to mechanical and thermal stimulation. *The Journal of Physiology*, *321*(1), 355–368.
- Belmonte, C., Gallar, J., Pozo, M. A., & Rebollo, I. (1991). Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea. *The Journal of Physiology*, *437*(1), 709–725. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018621>
- Belmonte, C., Garcia-Hirschfeld, J., & Gallar, J. (1997). Neurobiology of ocular pain. *Progress in Retinal and Eye Research*, *16*(1), 117–156. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(96\)00027-4](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(96)00027-4)
- Belmonte, C., Acosta, M. C., Schmelz, M., & Gallar, J. (1999). Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO<sub>2</sub> esthesiometer. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *40*(2), 513–519.
- Belmonte, C., Acosta, M. C., & Gallar, J. (2004a). Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Experimental Eye Research*, *78*(3), 513–525. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2003.09.023>

- Belmonte, C., Aracil, A., Acosta, M. C., Luna, C., & Gallar, J. (2004b). Nerves and sensations from the eye surface. *Ocular Surface*, 2(4), 248–253. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70112-X](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70112-X)
- Belmonte, C., & Viana, F. (2008). Molecular and cellular limits to somatosensory specificity. *Molecular Pain*, 4. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-4-14>
- Belmonte, C., Tervo, T., & Gallar, J. (2011). Sensory innervation of the eye. In *Adler's Physiology of the Eye, 11th ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands*, (p. Volume 4, pp. 363-384.).
- Belmonte, C., Acosta, M. C., Merayo-Llodes, J., & Gallar, J. (2015). What Causes Eye Pain? *Current Ophthalmology Reports*, 3(2), 111–121. <https://doi.org/10.1007/S40135-015-0073-9>
- Belmonte, C., Nichols, J. J., Cox, S. M., Brock, J. A., Begley, C. G., Bereiter, D. A., Dartt, D. A., Galor, A., Hamrah, P., Ivanusic, J. J., Jacobs, D. S., McNamara, N. A., Rosenblatt, M. I., Stapleton, F., & Wolffsohn, J. S. (2017). TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocular Surface*, 15(3), 404–437. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.002>
- Belmonte, C. (2019). Pain, Dryness, and Itch Sensations in Eye Surface Disorders Are Defined by a Balance between Inflammation and Sensory Nerve Injury. *Cornea*, 38(Suppl 1), S11–S24. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002116>
- Bentivoglio, A. R., Bressman, S. B., Cassetta, E., Carretta, D., Tonali, P., & Albanese, A. (1997). Analysis of blink rate patterns in normal subjects. *Movement Disorders*, 12(6), 1028–1034. <https://doi.org/10.1002/MDS.870120629>
- Bergenske, P. D., & Polse, K. A. (1987). The effect of rigid gas permeable lenses on corneal sensitivity. *Journal of the American Optometric Association*, 58(3), 212–215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3471806>
- Bernard, J. F., Bester, H., & Besson, J. M. (1996). Chapter 14 Involvement of the spino-parabrachio -amygdaloid and -hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. In *Prog Brain Res* (pp. 243–255).

[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)61868-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)61868-3)

Beuerman, R. W., Maurice, D. M., & Tanelian, D. L. (1977). Thermal stimulation of the cornea. In *Anderson D, Matthews B*, (pp. 422–423.). Elsevier.

Beuerman, R. W., & Tanelian, D. L. (1979). Corneal pain evoked by thermal stimulation. *Pain*, 7(1), 1–14. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90102-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90102-7)

Beuerman, R. W., & Rózsa, A. J. (1984). Collateral sprouts are replaced by regenerating neurites in the wounded corneal epithelium. *Neuroscience Letters*, 44(1), 99–104. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(84\)90228-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(84)90228-3)

Blackie, C. A., Solomon, J. D., Scaffidi, R. C., Greiner, J. V., Lemp, M. A., & Korb, D. R. (2009). The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. *Cornea*, 28(7), 789–794. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e318191b870>

Bonini, S., Rama, P., Olzi, D., & Lambiase, A. (2003). Neurotrophic keratitis. *Eye (London, England)*, 17(8), 989–995. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700616>

Brickenkamp, R., & Zillmer, E. (1998). *The d2 test of attention* (1st Americ). Seattle, WA: Hogrefe and Huber Publishers. <https://doi.org/10.1037/t03299-000>.

Brock, J. A., McLachlan, E. M., & Belmonte, C. (1998). *Tetrodotoxin-resistant impulses in single nociceptor nerve terminals in guinea-pig cornea*. 512. <https://doi.org/10.1111/J.1469-7793.1998.211BF.X>

Brock, J., Acosta, M. C., Al Abed, A., Pianova, S., & Belmonte, C. (2006). Barium ions inhibit the dynamic response of guinea-pig corneal cold receptors to heating but not to cooling. *Journal of Physiology*, 575(2), 573–581. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.110130>

Bron, A. J., & Tiffany, J. M. (2004). The contribution of meibomian disease to dry eye. *The Ocular Surface*, 2 (2), 149–164. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70150-7](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70150-7)



- Bron, A. J., Tomlinson, A., Foulks, G. N., Pepose, J. S., Baudouin, C., Geerling, G., Nichols, K. K., & Lemp, M. A. (2014). Rethinking dry eye disease: A perspective on clinical implications. *Ocular Surface*, *12*(2 SUPPL.), 231.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2014.02.002>
- Bron, R., Wood, R. J., Brock, J. A., & Ivanusic, J. J. (2014). Piezo2 expression in corneal afferent neurons. *Journal of Comparative Neurology*, *522*(13), 2967–2979.  
<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.publicaciones.umh.es/24549492/>
- Callejo, G., Castellanos, A., Castany, M., Gual, A., Luna, C., Acosta, M. C., Gallar, J., Giblin, J. P., & Gasull, X. (2015). Acid-sensing ion channels detect moderate acidifications to induce ocular pain. *Pain*, *156*(3), 483–495.
- Carr, R. W., Pianova, S., Fernandez, J., Fallon, J. B., Belmonte, C., & Brock, J. A. (2003). Effects of Heating and Cooling on Nerve Terminal Impulses Recorded from Cold-sensitive Receptors in the Guinea-pig Cornea. *The Journal of General Physiology*, *121*(5), 427–439. <https://doi.org/10.1085/jgp.200308814>
- Cedarstaff, T. H., & Tomlinson, A. (1983). A comparative study of tear evaporation rates and water content of soft contact lenses. *Optometry and Vision Science*, *60*(3), 167–174. <https://doi.org/10.1097/00006324-198303000-00004>
- Chalmers, R. L., Begley, C. G., & Caffery, B. (2010). Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Contact Lens and Anterior Eye*, *33*(2), 55–60.  
<https://doi.org/10.1016/j.clae.2009.12.010>
- Chalmers, R. L., Begley, C. G., Moody, K., & Hickson-Curran, S. B. (2012). Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 (CLDEQ-8) and opinion of contact lens performance. *Optometry and Vision Science*, *89*(10), 1435–1442.  
<https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318269c90d>
- Chao, C., Stapleton, F., Willcox, M. D. P., Golebiowski, B., & Richdale, K. (2017). Preinflammatory Signs in Established Reusable and Disposable Contact Lens Wearers. *Optometry and Vision Science*, *94*(11), 1003–1008.

<https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001129>

Chen, X., Gallar, J., Pozo, M. A., Baeza, M., & Belmonte, C. (1995). CO<sub>2</sub> Stimulation of the Cornea: A Comparison Between Human Sensation and Nerve Activity in Polymodal Nociceptive Afferents of the Cat. *European Journal of Neuroscience*, 7(6), 1154–1163.

Chen, Q., Wang, J., Tao, A., Shen, M., Jiao, S., & Lu, F. (2010). Ultrahigh-Resolution Measurement by Optical Coherence Tomography of Dynamic Tear Film Changes on Contact Lenses. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(4), 1988. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4389>

Chen, J., & Simpson, T. L. (2011). A role of corneal mechanical adaptation in contact lens-related dry eye symptoms. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(3), 1200–1205. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5349>

Comes, N., Gasull, X., & Callejo, G. (2021). Proton Sensing on the Ocular Surface: Implications in Eye Pain. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 773871. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.773871>

Craig, J. P., Singh, I., Tomlinson, A., Morgan, P. B., & Efron, N. (2000). The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye*, 14(4), 635–641. <https://doi.org/10.1038/EYE.2000.156>

Craig, J. P., Willcox, M. D. P., Argüeso, P., Maissa, C., Stahl, U., Tomlinson, A., Wang, J., Yokoi, N., & Stapleton, F. (2013). The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the contact lens interactions with the tear film subcommittee. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 54(11). <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13235>

Craig, J. P., Nichols, K. K., Akpek, E. K., Caffery, B., Dua, H. S., Joo, C.-K., Liu, Z., Nelson, J. D., Nichols, J. J., Tsubota, K., & Stapleton, F. (2017). TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*, 15(3), 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>

- Cruz, A. A. V. V, Garcia, D. M., Pinto, C. T., & Cechetti, S. P. (2011). Spontaneous eyeblink activity. *The Ocular Surface*, 9(1), 29–41.  
[https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(11\)70007-6](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(11)70007-6)
- Dartt, A. D. (2011). Formation and function of the tear film. In *Adler's Physiology of the Eye* (11th ed., pp. 350–362). Elsevier.
- Dawson, D. G., Ubels, J. L., & Edelhauser, H. F. (2011). Cornea and sclera. In *Adler's Physiology of the Eye, 11th ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, Vol. Volume 4* (p. Volume 4, pp. 71–130).
- De Felipe, C., Gonzalez, G. G., Gallar, J., & Belmonte, C. (1999). Quantification and immunocytochemical characteristics of trigeminal ganglion neurons projecting to the cornea: Effect of corneal wounding. *European Journal of Pain*, 3(1), 31–39.  
[https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(99\)90186-6](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(99)90186-6)
- DelMonte, D. W. ., & Kim, T. (2011). *Anatomy and physiology of the cornea*. 37(3), 588–598.  
[https://journals.lww.com/jcrs/Fulltext/2011/03000/Anatomy\\_and\\_physiology\\_of\\_the\\_cornea.24.aspx](https://journals.lww.com/jcrs/Fulltext/2011/03000/Anatomy_and_physiology_of_the_cornea.24.aspx)
- Dogan, A. S., Gurdal, C., & Arslan, N. (2018). Corneal confocal microscopy and dry eye findings in contact lens discomfort patients. *Contact Lens and Anterior Eye*, 41(1), 101–104. <https://doi.org/10.1016/J.CLAE.2017.08.001>
- Dogru, M., Ward, S. K., Wakamatsu, T., Ibrahim, O., Schnider, C., Kojima, T., Matsumoto, Y., Ogawa, J., Shimazaki, J., & Tsubota, K. (2011). The effects of 2 week senofilcon-A silicone hydrogel contact lens daily wear on tear functions and ocular surface health status. *Contact Lens and Anterior Eye*, 34(2), 77–82.  
<https://doi.org/10.1016/j.clae.2010.12.001>
- Doughty, M. J. (2001). Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans: during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. *Optometry and Vision Science : Official Publication of the American Academy of Optometry*, 78(10), 712–725.

<https://doi.org/10.1097/00006324-200110000-00011>

Doughty, M. J., Fonn, D., Richter, D., Simpson, T., Caffery, B., & Gordon, K. (1997). A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *74*(8), 624–631.

<https://doi.org/10.1097/00006324-199708000-00023>

Downie, L. E., & Craig, J. P. (2017). Tear film evaluation and management in soft contact lens wear: a systematic approach. *Clinical and Experimental Optometry*, *100*(5), 438–458. <https://doi.org/10.1111/cxo.12597>

Dumbleton, K., Caffery, B., Dogru, M., Hickson-Curran, S., Kern, J., Kojima, T., Morgan, P. B., Purslow, C., Robertson, D. M., & Nelson, J. D. (2013a). The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the Subcommittee on Epidemiology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *54*(11), TFOS20. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13125>

Dumbleton, K., Woods, C. A., Jones, L. W., & Fonn, D. (2013b). The impact of contemporary contact lenses on contact lens discontinuation. *Eye and Contact Lens*, *39*(1), 93–99. <https://doi.org/10.1097/ICL.0b013e318271caf4>

Dumbleton, K., Richter, D., Bergenske, P., & Jones, L. W. (2013c). Compliance with lens replacement and the interval between eye examinations. *Optometry and Vision Science*, *90*(4), 351–358.

Efron, N. (2007). Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Progress in Retinal and Eye Research*, *26*(4), 398–436. <https://doi.org/10.1016/J.PRETEYERES.2007.03.003>

Efron, N. (2017). Contact lens wear is intrinsically inflammatory. *Clinical and Experimental Optometry*, *100*(1), 3–19. <https://doi.org/10.1111/CXO.12487>

Efron, N., Brennan, N. A., More, J., & Rieper, K. (1988). Temperature of the hyperemic bulbar conjunctiva. *Current Eye Research*, *7*(6), 615–618. <https://doi.org/10.3109/02713688809031818>

- Efron, N., Jones, L., Bron, A. J., Knop, E., Arita, R., Barabino, S., McDermott, A. M., Villani, E., Willcox, M. D. P., & Markoulli, M. (2013). The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the contact lens interactions with the ocular surface and adnexa subcommittee. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *54*(11). <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13187>
- Evinger, C., Manning, K. A., & Sibony, P. A. (1991). Eyelid movements. Mechanisms and normal data. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *32*(2), 387–400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1993591>
- Feng, Y., & Simpson, T. L. (2003). Nociceptive sensation and sensitivity evoked from human cornea and conjunctiva stimulated by CO<sub>2</sub>. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *44*(2), 529–532. <https://doi.org/10.1167/IOVS.02-0003>
- Fernández-Trillo, J., Florez-Paz, D., Íñigo-Portugués, A., González-González, O., del Campo, A. G., González, A., Viana, F., Belmonte, C., & Gomis, A. (2020). Piezo2 mediates low-threshold mechanically evoked pain in the cornea. *Journal of Neuroscience*, *40*(47), 8976–8993. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0247-20.2020>
- Frutos-rincón, L., Gómez-sánchez, J. A., Íñigo-portugués, A., Acosta, M. C., & Gallar, J. (2022). An Experimental Model of Neuro–Immune Interactions in the Eye: Corneal Sensory Nerves and Resident Dendritic Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(6), 2997. <https://doi.org/10.3390/ijms23062997>
- Fuentes-Páez, G., Herreras, J. M., Cordero, Y., Almaraz, A., González, M. J., & Calonge, M. (2011). Lack of concordance between dry eye syndrome questionnaires and diagnostic tests. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, *86*(1), 3–7. [https://doi.org/10.1016/s2173-5794\(11\)70002-0](https://doi.org/10.1016/s2173-5794(11)70002-0)
- Gallar, J., Pozo, M. A., Rebollo, I., & Belmonte, C. (1990). Effects of capsaicin on corneal wound healing. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *31*(10), 1968–1974.

- Gallar, J. (1991). *Caracterización electrofisiológica de los receptores sensoriales del ojo del gato*. Universidad de Alicante.
- Gallar, J., Pozo, M. A., Tuckett, R. P., & Belmonte, C. (1993). Response of sensory units with unmyelinated fibres to mechanical, thermal and chemical stimulation of the cat's cornea. *The Journal of Physiology*, 468(1), 609–622. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019791>
- Gallar, J., Acosta, M. C., Gutiérrez, A. R., & Belmonte, C. (2007). Impulse activity in corneal sensory nerve fibers after photorefractive keratectomy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48(9), 4033–4037.
- Gallar, J., Santiago, B., Acosta, M. C., & Belmonte, C. (2014). In vivo Functional Characterization of Trigeminal Neurons Innervating the Eye and Periocular Tissues. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(13), 3645. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2269083>
- Galor, A., Moein, H. R., Lee, C., Rodriguez, A., Felix, E. R., Sarantopoulos, K. D., & Levitt, R. C. (2018). Neuropathic pain and dry eye. *Ocular Surface*, 16(1), 31–44. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.10.001>
- Garaszczuk, I. K., Mousavi, M., Szczesna-Iskander, D. H., Cerviño, A., & Iskander, D. R. (2020). A 12-month Prospective Study of Tear Osmolarity in Contact Lens Wearers Refitted with Daily Disposable Soft Contact Lenses. *Optometry and Vision Science*, 97(3), 178–185. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001488>
- Garcia-Hirschfeld, J., Lopez-Briones, L. G., & Belmonte, C. (1994). No Title. *Experimental Eye Research*, 59(5), 597–605.
- García-Porta, N., Rico-Del-Viejo, L., Martín-Gil, A., Carracedo, G., Pintor, J., & González-Méijome, J. M. (2016). Differences in Dry Eye Questionnaire Symptoms in Two Different Modalities of Contact Lens Wear: Silicone-Hydrogel in Daily Wear Basis and Overnight Orthokeratology. *BioMed Research International*, 2016, 1242845. <https://doi.org/10.1155/2016/1242845>

- Gauriau, C., & Bernard, J. (2004). A comparative reappraisal of projections from the superficial laminae of the dorsal horn in the rat: The forebrain. *Journal of Comparative Neurology*, 468(1), 24–56. <https://doi.org/10.1002/cne.10873>
- Golebiowski, B., Papas, E. B., & Stapleton, F. (2012). Corneal and Conjunctival Sensory Function: The Impact on Ocular Surface Sensitivity of Change from Low to High Oxygen Transmissibility Contact Lenses. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(3), 1177. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8416>
- Golebiowski, B., Chao, C., Stapleton, F., & Jalbert, I. (2017). Corneal nerve morphology, sensitivity, and tear neuropeptides in contact lens wear. *Optometry and Vision Science*, 94(4), 534–542. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001063>
- Gonzalez-Coto, A. F., Alonso-Ron, C., Alcalde, I., Gallar, J., Meana, Á., Merayo-Llodes, J., & Belmonte, C. (2014). Expression of cholecystokinin, gastrin, and their receptors in the mouse cornea. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 55(3), 1965–1975. <https://doi.org/10.1167/IOVS.13-12068>
- González-González, O., Bech, F., Gallar, J., Merayo-Llodes, J., & Belmonte, C. (2017). Functional properties of sensory nerve terminals of the mouse cornea. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 58(1), 404–415. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20033>
- González, G. G., Gallar, J., & Belmonte, C. (1992). Polymodal nociceptors and neurogenic inflammation in the cornea. *Experimental Eye Research*, 55, 53. [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(92\)90397-B](https://doi.org/10.1016/0014-4835(92)90397-B)
- Goto, E., Yagi, Y., Matsumoto, Y., & Tsubota, K. (2002). Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *133*(2), 181–186.
- Greco, G., Pistilli, M., Asbell, P. A., & Maguire, M. G. (2021). Association of Severity of Dry Eye Disease with Work Productivity and Activity Impairment in the Dry Eye Assessment and Management Study. *Ophthalmology*, 128(6), 850–856. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2020.10.015>

- Grubbs Jr, J. R., Tolleson-Rinehart, S., Huynh, K., Davis, R. M., Grubbs, J. R., Tolleson-Rinehart, S., Huynh, K., & Davis, R. M. (2014). A Review of Quality of Life Measures in Dry Eye Questionnaires. *Cornea*, *33*(2), 215–218.  
<https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000038>
- He, J., & Bazan, H. E. P. (2016). Neuroanatomy and Neurochemistry of Mouse Cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *57*(2), 664.  
<https://doi.org/10.1167/iovs.15-18019>
- Hill, R., & Carney, L. (1984). The effect of hard lens wear on blinking behaviour. *International Contact Lens Clinic*.
- Himebaugh, N. L., & Wilkinson, H. N. B. C. B. A. J. (2009). Blinking and Tear Break-Up During Four Visual Tasks. *Optometry and Vision Science*, *86*(2), 106–114.  
<https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318194e962>
- Hirata, H., Takeshita, S., Hu, J. W., & Bereiter, D. A. (2000). Cornea-Responsive Medullary Dorsal Horn Neurons: Modulation by Local Opioids and Projections to Thalamus and Brain Stem. *Journal of Neurophysiology*, *84*(2), 1050–1061.  
<https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.2.1050>
- Hirata, H., Okamoto, K., Tashiro, A., & Bereiter, D. A. (2004). A Novel Class of Neurons at the Trigeminal Subnucleus Interpolaris/Caudalis Transition Region Monitors Ocular Surface Fluid Status and Modulates Tear Production. *The Journal of Neuroscience*, *24*(17), 4224–4232. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0381-04.2004>
- Hom, M. M., & Bruce, A. S. (2009). Prelens tear stability: Relationship to symptoms of dryness. *Optometry*, *80*(4), 181–184. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2008.02.013>
- Huber, S. E., Martini, M., & Sachse, P. (2023). Task-synchronized eye blink modulation neither requires visual stimulation nor active motor response and is modulated by task predictability. *International Journal of Psychophysiology*, *187*, 1–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2023.01.011>



- Imanishi, J., Kamiyama, K., Iguchi, I., Kita, M., Sotozono, C., & Kinoshita, S. (2000). Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Progress in Retinal and Eye Research*, 19(1), 113–129. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(99\)00007-5](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(99)00007-5)
- Ishak, B., Thye, J. J., Ali, B. M., & Mohidin, N. (2012). Blinking Characteristics and Corneal Staining in Different Soft Lens Materials. *World Acad Sci Eng Technol*, 6(12), 698–702. [https://www.researchgate.net/publication/280495652\\_Blinking\\_Characteristics\\_and\\_Corneal\\_Staining\\_in\\_Different\\_Soft\\_Lens\\_Materials](https://www.researchgate.net/publication/280495652_Blinking_Characteristics_and_Corneal_Staining_in_Different_Soft_Lens_Materials)
- Itokawa, T., Okajima, Y., Suzuki, T., Kakisu, K., Iwashita, H., Murakami, Y., & Hori, Y. (2018). Association between ocular surface temperature and tear film stability in soft contact lens wearers. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 59(2), 771–775. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23173>
- Johnson, M. E., & Murphy, P. J. (2007). Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48(10), 4451–4458. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1253>
- Jones, L., Brennan, N. A., González-Méijome, J., Lally, J., Maldonado-Codina, C., Schmidt, T. A., Subbaraman, L., Young, G., & Nichols, J. J. (2013). The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the contact lens materials, design, and care subcommittee. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 54(11). <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13215>
- Joslin, C. E., Tu, E. Y., Shoff, M. E., Booton, G. C., Fuerst, P. A., McMahon, T. T., Anderson, R. J., Dworkin, M. S., Sugar, J., Davis, F. G., & Stayner, L. T. (2007). The Association of Contact Lens Solution Use and Acanthamoeba Keratitis. *American Journal of Ophthalmology*, 144(2), 169-180.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.05.029>
- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203–210. <https://doi.org/10.1038/35093019>

- Kaido, M., Kawashima, M., Ishida, R., & Tsubota, K. (2020). Tear Film Dynamics of Soft Contact Lens-Induced Dry Eye. *Current Eye Research*, 45(7), 782–788. <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1700530>
- Kaminer, J., Powers, A. S., Horn, K. G., Hui, C., & Evinger, C. (2011). Characterizing the spontaneous blink generator: An animal model. *Journal of Neuroscience*, 31(31), 11256–11267. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6218-10.2011>
- Kandel, H. (2022). Quality-of-life outcomes of long-term contact lens wear: A systematic review. *Contact Lens & Anterior Eye : The Journal of the British Contact Lens Association*, 45(1), 101521. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.101521>
- Karson, C. N., Berman, K. F., Donnelly, E. F., Mendelson, W. B., Kleinman, J. E., & Wyatt, R. J. (1981). Speaking, thinking, and blinking. *Psychiatry Research*, 5(3), 243–246. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(81\)90070-6](https://doi.org/10.1016/0165-1781(81)90070-6)
- Karson, C. N., Lewitt, P. A., Calne, D. B., & Wyatt, R. J. (1982). Blink rates in parkinsonism. *Annals of Neurology*, 12(6), 580–583. <https://doi.org/10.1002/ana.410120614>
- Karson, C. N. (1983). Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain : A Journal of Neurology*, 106 (Pt 3), 643–653. <https://doi.org/10.1093/brain/106.3.643>
- Kenshalo, D. R. (1960). Comparison of thermal sensitivity of the forehead, lip, conjunctiva and cornea. *Journal of Applied Physiology*, 15, 987–991. <https://doi.org/10.1152/jappl.1960.15.6.987>
- Kikkawa, D. O., JP, L. M., BE, S. C., & BN, L. (2004). Anatomía y fisiología facial oftálmica. In *Adler Fisiología del ojo. Aplicación clínica. 10ª edición; Elsevier: Madrid, España* (p. capítulo 2, pp16-29.).
- Kim, Y. H., Nguyen, T., Lin, M. C., Peng, C.-C., & Radke, C. J. (2022). Protection against corneal hyperosmolarity with soft-contact-lens wear. *Progress in Retinal and Eye Research*, 87, 101012. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.101012>

- Kimura, N., Watanabe, A., Suzuki, K., Toyoda, H., Hakamata, N., Fukuoka, H., Washimi, Y., Arahata, Y., Takeda, A., Kondo, M., Mizuno, T., & Kinoshita, S. (2017). Measurement of spontaneous blinks in patients with Parkinson's disease using a new high-speed blink analysis system. *Journal of the Neurological Sciences*, *380*, 200–204. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.07.035>
- Kinukawa, T. A., Inui, K., Taniguchi, T., Takeuchi, N., Sugiyama, S., Nishihara, M., Nishiwaki, K., & Kakigi, R. (2021). Conditioned Pain Modulation: Comparison of the Effects on Nociceptive and Non-nociceptive Blink Reflex. *Neuroscience*, *468*, 168–175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34147564/>
- Kleinman, J. E., Karson, C. N., Weinberger, D. R., Freed, W. J., Berman, K. F., & Wyatt, R. J. (1984). Eye-blinking and cerebral ventricular size in chronic schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, *141*(11), 1430–1432. <https://doi.org/10.1176/AJP.141.11.1430>
- Kocabeyoglu, S., Colak, D., Mocan, M. C., & Irkeç, M. (2019). Sensory adaptation to silicone hydrogel contact lens wear is not associated with alterations in the corneal subbasal nerve plexus. *Cornea*, *38*(9), 1142–1146. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002031>
- Koh, S., Chalmers, R., Yamasaki, K., Kawasaki, R., & Nishida, K. (2022). Factors influencing the 8-item contact lens dry eye questionnaire score and comparison of translations in Japanese soft contact lens wearers. *Contact Lens and Anterior Eye*, *45*(5). <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.101519>
- Korb, D. R., Greiner, J. V., & Glonek, T. (1996). Tear film lipid layer formation: Implications for contact lens wear. *International Contact Lens Clinic*, *23*(5), 194. [https://doi.org/10.1016/0892-8967\(96\)88963-2](https://doi.org/10.1016/0892-8967(96)88963-2)
- Korošec, M., Zidar, I., Reits, D., Evinger, C., & VanderWerf, F. (2006). Eyelid movement during blinking in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*(8), 1248–1251. <https://doi.org/10.1002/MDS.20930>

- Kovács, I., Luna, C., Quirce, S., Mizerska, K., Callejo, G., Riestra, A., Fernández-Sánchez, L., Meseguer, V. M., Cuenca, N., Merayo-Llodes, J., Acosta, M. C., Gasull, X., Belmonte, C., & Gallar, J. (2016). Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease. *Pain*, *157*(2), 399–417. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000455>
- Kuzman, T., Kutija, M.B., Masnec, S., Jandroković, S., Mrazovac, D., Jurisić, D., Skegro, I., Kalauz, M., & Kordić, R. (2014a). Compliance among soft contact lens wearers. *Collegium Antropologicum*, *38*(4), 1217–1221.
- Kuzman, T., Kutija, M. B., Juri, J., Jandroković, S., Škegro, I., Olujić, S. M., Kordić, R., & Cerovski, B. (2014b). Lens wearers non-compliance-Is there an association with lens case contamination? *Contact Lens and Anterior Eye*, *37*(2), 99–105. <https://doi.org/10.1016/J.CLAE.2013.08.004>
- Lambiase, A., Manni, L., Bonini, S., Rama, P., Micera, A., & Aloe, L. (2000). Nerve growth factor promotes corneal healing: structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *41*(5), 1063–1069. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10752942>
- Carney, L.G. and Hill, R.M. (1984). Variations in blinking behaviour during soft lens wear. *International Contact Lens Clinic*.
- Liesegang, T. J. (2002). Physiologic changes of the cornea with contact lens wear. *The CLAO Journal: Official Publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc*, *28*(1), 12–27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11838985/>
- Lim, C. H. L., Stapleton, F., & Mehta, J. S. (2019). A review of cosmetic contact lens infections. *Eye (Basingstoke)*, *33*(1), 78–86.
- Liu, Q., Xu, Z., Xu, Y., Zhang, J., Li, Y., Xia, J., Wang, Y., He, X., Qu, J., & Hu, L. (2020). Changes in Corneal Dendritic Cell and Sub-basal Nerve in Long-Term Contact Lens Wearers with Dry Eye. *Eye and Contact Lens*, *46*(4), 238–244. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000691>

- López-De La Rosa, A., Arroyo-Del Arroyo, C., Cañadas, P., López-Miguel, A., Calonge, M., Enríquez-De-Salamanca, A., & González-García, M. J. (2018). Are Contact Lens Discomfort or Soft Contact Lens Material Properties Associated with Alterations in the Corneal Sub-Basal Nerve Plexus? *Current Eye Research*, *43*(4), 487–492. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1420804>
- Lum, E., Golebiowski, B., Gunn, R., Babhoota, M., & Swarbrick, H. (2013). Corneal sensitivity with contact lenses of different mechanical properties. *Optometry and Vision Science*, *90*(9), 954–960. <https://doi.org/10.1097/OPX.000000000000016>
- Luna, C., Mizerska, K., Quirce, S., Belmonte, C., Gallar, J., Acosta, M. del C., & Meseguer, V. (2021a). Sodium channel blockers modulate abnormal activity of regenerating nociceptive corneal nerves after surgical lesion. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *62*(1). <https://doi.org/10.1167/IOVS.62.1.2>
- Luna, C., Quirce, S., Aracil-Marco, A., Belmonte, C., Gallar, J., & Acosta, M. C. (2021b). Unilateral Corneal Insult Also Alters Sensory Nerve Activity in the Contralateral Eye. *Frontiers in Medicine*, *8*. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.767967>
- MacIver, M., & Tanelian, D. (1993). Structural and functional specialization of A delta and C fiber free nerve endings innervating rabbit corneal epithelium. *The Journal of Neuroscience*, *13*(10), 4511–4524. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-10-04511.1993>
- Maldonado-Codina, C., & Efron, N. (2004). Impact of manufacturing technology and material composition on the mechanical properties of hydrogel contact lenses. *Ophthalmic and Physiological Optics*, *24*(6), 551–561. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2004.00236.x>
- Marfurt, C. F. (1981). The central projections of trigeminal primary afferent neurons in the cat as determined by the transganglionic transport of horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology*, *203*(4), 785–798. <https://doi.org/10.1002/cne.902030414>

- Marfurt, C. F., & Del Toro, D. R. (1987). Corneal sensory pathway in the rat: A horseradish peroxidase tracing study. *Journal of Comparative Neurology*, 261(3), 450–459. <https://doi.org/10.1002/cne.902610309>
- Marfurt, C. F., Cox, J., Deek, S., & Dvorscak, L. (2010). Anatomy of the human corneal innervation. *Experimental Eye Research*, 90(4), 478–492. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.12.010>
- Martín-Montañez, V., López-de la Rosa, A., López-Miguel, A., Pinto-Fraga, J., González-Méijome, J. M., & González-García, M. J. (2015). End-of-day dryness, corneal sensitivity and blink rate in contact lens wearers. *Contact Lens and Anterior Eye*, 38(3), 148–151. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2015.01.003>
- Martinescu, G., Bogdanici, C. M., Pavel, I. A., & Ciocoiu, M. (2022). Difficulties in Performing Daily Activities in Patients with Dry Eye before and after Treatment. *Medicina*, 59(1), 25. <https://doi.org/10.3390/medicina59010025>
- McKemy, D. D., Neuhausser, W. M., & Julius, D. (2002). Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, 416(6876), 52–58. <https://doi.org/10.1038/NATURE719>
- McMonnies, C. W., & Ho, A. (1987). Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *Journal of the American Optometric Association*, 58(7), 588–591. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3668156>
- McMonnies, C. W. (2007). Incomplete blinking: Exposure keratopathy, lid wiper epitheliopathy, dry eye, refractive surgery, and dry contact lenses. *Contact Lens and Anterior Eye*, 30(1), 37–51. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2006.12.002>
- McMonnies, C. W. (2021). Why the symptoms and objective signs of dry eye disease may not correlate. *Journal of Optometry*, 14(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2020.10.002>

- Meng, I. D., Hu, J. W., & Bereiter, D. A. (2000). Parabrachial area and nucleus raphe magnus inhibition of corneal units in rostral and caudal portions of trigeminal subnucleus caudalis in the rat. *Pain*, 87(3), 241–251. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00289-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00289-X)
- Meseguer, V., Alpizar, Y. A., Luis, E., Tajada, S., Denlinger, B., Fajardo, O., Manenschijn, J. A., Fernández-Peña, C., Talavera, A., Kichko, T., Navia, B., Sánchez, A., Señarís, R., Reeh, P., Pérez-García, M. T., López-López, J. R., Voets, T., Belmonte, C., Talavera, K., & Viana, F. (2014). TRPA1 channels mediate acute neurogenic inflammation and pain produced by bacterial endotoxins. *Nature Communications*, 5. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS4125>
- Miljanović, B., Dana, R., Sullivan, D. A., & Schaumberg, D. A. (2007). Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *American Journal of Ophthalmology*, 143(3), 409–415. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.11.060>
- Miller, W. L., Doughty, M. J., Narayanan, S., Leach, N. E., Tran, A., Gaume, A. L., & Bergmanson, J. P. G. (2004). A comparison of tear volume (by tear meniscus height and phenol red thread test) and tear fluid osmolality measures in non-lens wearers and in contact lens wearers. *Eye and Contact Lens*, 30(3), 132–137.
- Millodot, M. (1975). Effect of hard contact lenses on corneal sensitivity and thickness. *Acta Ophthalmologica*, 53(4), 576–584. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1975.tb01776.x>
- Millodot, M. (1976). Effect of the length of wear of contact lenses on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmologica*, 54(6), 721–730. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1976.tb01791.x>
- Millodot, M. (1977). Does the long term wear of contact lenses produce a loss of corneal sensitivity? *Experientia*, 33(11), 1475–1476. <https://doi.org/10.1007/BF01918817>
- Millodot, M. (1978). Effect of long-term wear of hard contact lenses on corneal sensitivity. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 96(7), 1225–1227. <https://doi.org/10.1001/archopht.1978.03910060059011>

- Millodot M. (2009). Effect of soft lenses on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmologica*, 52(5), 603–608.
- Millodot, M; Henson, D. B.; & O'Leary, D. J. (1979). Measurement of corneal sensitivity and thickness with pmma and gas-permeable contact lenses. *Optometry and Vision Science*, 56(10), 628–632. <https://doi.org/10.1097/00006324-197910000-00004>
- Millodot, M, & O'Leary, D. J. (1980). Effect of oxygen deprivation on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmologica*, 58(3), 434–439. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1980.tb05744.x>
- Müller, L. J., Marfurt, C. F., Kruse, F., & Tervo, T. M. T. (2003). Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research*, 76(5), 521–542. [https://doi.org/10.1016/s0014-4835\(03\)00050-2](https://doi.org/10.1016/s0014-4835(03)00050-2)
- Munger, B. L., & Halata, Z. (1984). The sensorineural apparatus of the human eyelid. *American Journal of Anatomy*, 170(2), 181–204. <https://doi.org/10.1002/aja.1001700205>
- Muntz, A., Subbaraman, L. N., Sorbara, L., & Jones, L. (2015). Tear exchange and contact lenses: A review. *Journal of Optometry*, 8(1), 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2014.12.001>
- Murphy, P. J., Patel, S., & Marshall, J. (2001). The effect of long-term, daily contact lens wear on corneal sensitivity. *Cornea*, 20(3), 264–269. <https://doi.org/10.1097/00003226-200104000-00006>
- Muselier-Mathieu, A., Bron, A. M., Mathieu, B., Souchier, M., Brignole-Baudouin, F., Acar, N., Brétilon, L., & Creuzot-Garcher, C. (2014). Ocular surface assessment in soft contact lens wearers; The contribution of tear osmolarity among other tests. *Acta Ophthalmologica*, 92(4), 364–369. <https://doi.org/10.1111/aos.12103>
- Nakamori, K., Odawara, M., Nakajima, T., Mizutani, T., & Tsubota, K. (1997). Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *American Journal of Ophthalmology*, 124(1), 24–30. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)71639-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)71639-3)



- Nichols, J. J., & King-Smith, P. E. (2003). Thickness of the pre- and post-contact lens tear film measured in vivo by interferometry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *44*(1), 68–77. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0377>
- Nichols, J. J., & Sinnott, L. T. (2006). *Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye*. *47*(4), 1319–1328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16565363/>
- Nichols, J. J., Jones, L., Nelson, J. D., Stapleton, F., Sullivan, D. A., Willcox, M. D. P., & members of the TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort. (2013). The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: introduction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *54*(11), TFOS1-6. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13195>
- Nichols, K. K., Redfern, R. L., Jacob, J. T., Nelson, J. D., Fonn, D., Forstot, S. L., Huang, J.-F., Holden, B. A., Nichols, J. J., & members of the TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort. (2013). The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the definition and classification subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *54*(11), TFOS14-9. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13074>
- Nichols, K. K., Bacharach, J., Holland, E., Kislán, T., Shettle, L., Lunacsek, O., Lennert, B., Burk, C., & Patel, V. (2016). Impact of dry eye disease on work productivity, and patients' Satisfaction with Over-The-Counter dry eye treatments. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *57*(7), 2975–2982. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19419>
- Okumura, Y., Inomata, T., Iwata, N., Sung, J., Fujimoto, K., Fujio, K., Midorikawa-Inomata, A., Miura, M., Akasaki, Y., & Murakami, A. (2020). A review of dry eye questionnaires: Measuring patient-reported outcomes and health-related quality of life. *Diagnostics*, *10*(8), 1–21. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080559>

- Oliveira-Soto, L., & Efron, N. (2003). Morphology of corneal nerves in soft contact lens wear. A comparative study using confocal microscopy. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 23(2), 163–174.
- Ooi, E. H., Ng, E. Y. K., Purslow, C., & Acharya, R. (2007). Variations in the corneal surface temperature with contact lens wear. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 221(4), 337–349. <https://doi.org/10.1243/09544119JEIM185>
- Parra, A., Madrid, R., Echevarria, D., Del Olmo, S., Morenilla-Palao, C., Acosta, M. C., Gallar, J., Dhaka, A., Viana, F., & Belmonte, C. (2010). Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. *Nature Medicine*, 16(12), 1396–1399.
- Parra, A., Gonzalez-Gonzalez, O., Gallar, J., & Belmonte, C. (2014). Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. *Pain*, 155(8), 1481–1491.
- Parra, A. S., Roth, B. M., Nguyen, T. M., Wang, L., Pflugfelder, S. C., & Al-Mohtaseb, Z. (2018). Assessment of the Prosthetic Replacement of Ocular Surface Ecosystem (PROSE) scleral lens on visual acuity for corneal irregularity and ocular surface disease. *Ocular Surface*, 16(2), 254–258. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.01.003>
- Patel, V. D., Watanabe, J. H., Strauss, J. A., & Dubey, A. T. (2011). Work productivity loss in patients with dry eye disease: An online survey. *Current Medical Research and Opinion*. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.566264>
- Patel, S. V., McLaren, J. W., Hodge, D. O., & Bourne, W. M. (2002). Confocal microscopy in vivo in corneas of long-term contact lens wearers. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 43(4), 995–1003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923239>

- Peier, A. M., Moqrich, A., Hergarden, A. C., Reeve, A. J., Andersson, D. A., Story, G. M., Earley, T. J., Dragoni, I., McIntyre, P., Bevan, S., & Patapoutian, A. (2002). A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*, *108*(5), 705–715. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00652-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00652-9)
- Pellegrini, J. J., Horn, A. K. E., & Evinger, C. (1995). The trigeminally evoked blink reflex. *Experimental Brain Research*, *107*(2), 166–180. <https://doi.org/10.1007/BF00230039>
- Pesudovs, K., Garamendi, E., & Elliott, D. B. (2006). A quality of life comparison of people wearing spectacles or contact lenses or having undergone refractive surgery. *Journal of Refractive Surgery*, *22*(1), 19–27. <https://doi.org/10.3928/1081-597x-20060101-07>
- Plowright, A. J., Maldonado-Codina, C., Howarth, G. F., Kern, J., & Morgan, P. B. (2015). Daily disposable contact lenses versus spectacles in teenagers. *Optometry and Vision Science*, *92*(1), 44–52. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000454>
- Polse, K. A. (1978). Etiology of corneal sensitivity changes accompanying contact lens wear. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *17*(12), 1202–1206.
- Ponder, E., & Kennedy, W. P. (1927). ON THE ACT OF BLINKING. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, *18*(2), 89–110. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1927.sp000433>
- Pozo, M. A., & Cervero, F. (1993). Neurons in the rat spinal trigeminal complex driven by corneal nociceptors: Receptive-field properties and effects of noxious stimulation of the cornea. *Journal of Neurophysiology*, *70*(6), 2370–2378. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.6.2370>
- Pult, H., Murphy, P. J., & Purslow, C. (2009). A novel method to predict the dry eye symptoms in new contact lens wearers. *Optometry and Vision Science*, *86*(9), E1042–E1050. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3181b598cd>

- Pult, H., Purslow, C., & Murphy, P. J. (2011). The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye*, 25(4), 502–510. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.228>
- Purslow, C., Wolffsohn, J. S., & Santodomingo-Rubido, J. (2005). The effect of contact lens wear on dynamic ocular surface temperature. *Contact Lens and Anterior Eye*, 28(1), 29–36.
- Quallo, T., Vastani, N., Horridge, E., Gentry, C., Parra, A., Moss, S., Viana, F., Belmonte, C., Andersson, D. A., & Bevan, S. (2015). TRPM8 is a neuronal osmosensor that regulates eye blinking in mice. *Nature Communications*, 6, 7150. <https://doi.org/10.1038/ncomms8150>
- Ribelles, A., Galbis-Estrada, C., Parras, M. A., Vivar-Llopis, B., Marco-Ramírez, C., & Diaz-Llopis, M. (2015). Ocular Surface and Tear Film Changes in Older Women Working with Computers. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/467039>
- Rodríguez-Torres, L. A., Porrás-Machado, D. J., Villegas-Guzmán, A. E., & Molina-Zambrano, J. A. (2010). Relación de índice de enfermedad de la superficie ocular con pruebas objetivas y tratamiento del ojo seco. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología*, 85(2), 70–75. <https://doi.org/10.4321/s0365-66912010000200004>
- Rohit, A., Willcox, M., & Stapleton, F. (2013). Tear lipid layer and contact lens comfort: a review. *Eye & Contact Lens*, 39(3), 247–253. <https://doi.org/10.1097/ICL.0b013e31828af164>
- Rosenthal, P., & Borsook, D. (2012). The corneal pain system. Part I: The missing piece of the dry eye puzzle. *Ocular Surface*, 10(1), 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2012.01.002>
- Rozenman, Y., Donnenfeld, E. D., Cohen, E. J., Arentsen, J. J., Bernardino, V., & Laibson, P. R. (1989). *Contact lens-related deep stromal neovascularization*. 107(1), 27–32. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(89\)90810-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(89)90810-6)

- Rüfer, F., Schröder, A., & Erb, C. (2005). White-to-White Corneal Diameter. *Cornea*, 24(3), 259–261. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000148312.01805.53>
- Ruskell, G. L. (1985). Innervation of the conjunctiva. *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom*, 104 ( Pt 4, 390–395. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3862271>
- Sakane, Y., Yamaguchi, M., Yokoi, N., Uchino, M., Dogru, M., Oishi, T., Ohashi, Y. Y., & Ohashi, Y. Y. (2013). Development and validation of the dry eye-related quality-of-life score questionnaire. *JAMA Ophthalmology*, 131(10), 1331–1338. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4503>
- Sánchez-Tena, M. Á., Martínez-Perez, C., Álvarez-Peregrina, C., & Núcleo de Investigação Aplicada Em Ótica E Optometria. (2022). Prevalence of Dry Eyes Symptoms in Association with Contact Lenses and Refractive Status in Portugal. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(10), 1656. <https://doi.org/10.3390/life12101656>
- Santiago, B., Diaz-Tahoces, A., Gallar, J., Belmonte, C., & Acosta, M. C. (2017). Somatotopic organization of the different functional types of trigeminal ganglion neurons innervating the ocular surface and periocular tissues. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(8), 1020.
- Sayegh, R. R., Yu, Y., Farrar, J. T., Kuklinski, E. J., Shtein, R. M., Asbell, P. A., & Maguire, M. G. (2021). Ocular Discomfort and Quality of Life Among Patients in the Dry Eye Assessment and Management Study. *Cornea*, 40(7), 869–876. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002580>
- Schaumberg, D. A., Gulati, A., Mathers, W. D., Clinch, T., Lemp, M. A., Nelson, J. D., Foulks, G. N., & Dana, R. (2007). Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocular Surface*, 5(1), 50–57. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70053-8](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70053-8)
- Schiffman, R. M., Christianson, M. D., Jacobsen, G., Hirsch, J. D., & Reis, B. L. (2000). Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Archives of Ophthalmology*, 118(5), 615–621. <https://doi.org/10.1001/archopht.118.5.615>

- Shimmura, S., Shimazaki, J., & Tsubota, K. (1999). Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea*, *18*(4), 408–411. <https://doi.org/10.1097/00003226-199907000-00003>
- Simpson, T. L., Situ, P., Jones, L. W., & Fonn, D. (2008). Dry eye symptoms assessed by four questionnaires. *Optometry and Vision Science*, *85*(8), 11–17. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318181ae36>
- Situ, P., Simpson, T. L., Jones, L. W., & Fonn, D. (2010). Effects of silicone hydrogel contact lens wear on ocular surface sensitivity to tactile, pneumatic mechanical, and chemical stimulation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *51*(12), 6111–6117. <https://doi.org/10.1167/IOVS.09-4807>
- Srinivasan, S., Chan, C., & Jones, L. (2007). Apparent time-dependent differences in inferior tear meniscus height in human subjects with mild dry eye symptoms. *Clinical and Experimental Optometry*, *90*(5), 345–350. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2007.00174.x>
- Stapleton, F., Dart, J., & Minassian, D. (1992). Nonulcerative Complications of Contact Lens Wear: Relative Risks for Different Lens Types. *Archives of Ophthalmology*, *110*(11), 1601–1606. <https://doi.org/10.1001/archopht.1992.01080230101031>
- Stapleton, F., Tan, M. E., Papas, E. B., Ehrmann, K., Golebiowski, B., Vega, J., & Holden, B. A. (2004). Corneal and conjunctival sensitivity to air stimuli. *British Journal of Ophthalmology*, *88*(12), 1547–1551. <https://doi.org/10.1136/BJO.2004.044024>
- Stapleton, F., Marfurt, C., Golebiowski, B., Rosenblatt, M., Bereiter, D., Begley, C., Dartt, D., Gallar, J., Belmonte, C., Hamrah, P., Willcox, M., Dumbleton, K., Caffery, B., Dogru, M., Hickson-Curran, S., Kern, J., Kojima, T., Morgan, P. B., Purslow, C., ... Nelson, J. D. (2013). The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the subcommittee on neurobiology. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *54*(11). <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13226>

- Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V. Y., Jalbert, I., Lekhanont, K., Malet, F., Na, K. S., Schaumberg, D., Uchino, M., Vehof, J., Viso, E., Vitale, S., & Jones, L. (2017). TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocular Surface*, *15*(3), 334–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>
- Stapleton, F., Bakkar, M., Carnt, N., Chalmers, R., Vijay, A. K., Marasini, S., Ng, A., Tan, J., Wagner, H., Woods, C., & Wolffsohn, J. S. (2021). CLEAR - Contact lens complications. *Contact Lens & Anterior Eye : The Journal of the British Contact Lens Association*, *44*(2), 330–367. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.02.010>
- Su, S. Bin, Lu, C. W., Sheen, J. W., Kuo, S. C., & Guo, H. R. (2006). *Tear secretion dysfunction among women workers engaged in light-on tests in the TFT-LCD industry*. *6*(1). <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-6-303>
- Sweeney, D. F. (2013). Have Silicone Hydrogel Lenses Eliminated Hypoxia? *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, *39*(1), 53–60. <https://doi.org/10.1097/ICL.0b013e31827c7899>
- Tagliaferri, A., Love, T. E., & Szczotka-Flynn, L. B. (2014). Risk factors for contact lens-induced papillary conjunctivitis associated with silicone hydrogel contact lens wear. *Eye and Contact Lens*, *40*(3), 117–122. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000019>
- Tan, M. H., Bryars, J., & Moore, J. (2006). Use of nerve growth factor to treat congenital neurotrophic corneal ulceration. *Cornea*, *25*(3), 352–355. <https://doi.org/10.1097/01.icc.0000176609.42838.df>
- Tanelian, D. L., & Beuerman, R. W. (1980). Recovery of corneal sensation following hard contact lens wear and the implication for adaptation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *19*(11), 1391–1394.
- Tanelian, D. L., & Beuerman, R. W. (1984). *Responses of rabbit corneal nociceptors to mechanical and thermal stimulation*. *84*(1), 165–178. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(84\)90013-X](https://doi.org/10.1016/0014-4886(84)90013-X)

- Taylor, J. R., Elsworth, J. D., Lawrence, M. S., Sladek, J. R., Roth, R. H., & Redmond, D. E. (1999). Spontaneous blink rates correlate with dopamine levels in the caudate nucleus of MPTP-treated monkeys. *Experimental Neurology*, *158*(1), 214–220. <https://doi.org/10.1006/exnr.1999.7093>
- Tong, L., Waduthantri, S., Wong, T. Y., Saw, S. M., Wang, J. J., Rosman, M., & Lamoureux, E. (2010). *No Title*. *24*(9), 1486–1491. <https://www.nature.com/articles/eye201067>
- Tóth, I. E., Boldogkői, Z., Medveczky, I., & Palkovits, M. (1999). Lacrimal preganglionic neurons form a subdivision of the superior salivatory nucleus of rat: transneuronal labelling by pseudorabies virus. *Journal of the Autonomic Nervous System*, *77*(1), 45–54. [https://doi.org/10.1016/S0165-1838\(99\)00032-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1838(99)00032-6)
- Tsubota, K., & Nakamori, K. (1995). Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, *113*(2), 155–158. <https://doi.org/10.1001/archophth.1995.01100020037025>
- Tsubota, Kazuo, Kaido, M., Yagi, Y., Fujihara, T., & Shimmura, S. (1999). Diseases associated with ocular surface abnormalities: The importance of reflex tearing. *British Journal of Ophthalmology*, *83*(1), 89–91. <https://doi.org/10.1136/bjo.83.1.89>
- Ünlü, C., Güney, E., Akçay, B. I. S., Akçali, G., Erdoğan, G., & Bayramlar, H. (2012). Comparison of ocular-surface disease index questionnaire, tearfilm break-up time, and Schirmer tests for the evaluation of the tearfilm in computer users with and without dry-eye symptomatology. *Clinical Ophthalmology*, *6*(1), 1303–1306. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S33588>
- Urban, L., North Atlantic Treaty Organization. Scientific Affairs Division., & NATO Advanced Research Workshop on Cellular Mechanisms of Sensory Processing (1993 : Wye, E. (1994). *Cellular mechanisms of sensory processing : the somatosensory system*. 502.



- Velasco, M. J., Bermúdez, F. J., Romero, J., & Hita, E. (1994). Variations in corneal sensitivity with hydrogel contact lenses. *Acta Ophthalmologica*, 72(1), 53–56. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1994.tb02737.x>
- Von Frey, M. (1895). Beiträge zur Sinnesphysiologie der Haut. *Math-Phys Cl, Sächsischen Akademie Der Wissenschaften Zu Leipzig*, 166–184.
- Walline, J. J., Gaume, A., Jones, L. A., Rah, M. J., Manny, R. E., Berntsen, D. A., Chitkara, M., Kim, A., Quinn, N. B., Long, S., Kim, S. A., Garza, G. M., Watanabe, R. K., Quinn, N. B., Chin, J. R., Chan, K. W., Tattersall, P., Sinnott, L. T., & Barrett, L. (2007). *Benefits of contact lens wear for children and teens*. 33, 317–321. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17993828/>
- Wang, K., Tobillo, R., Mavroidis, P., Pappafotis, R., Pearlstein, K. A., Moon, D. H., Mahbooba, Z. M., Deal, A. M., Holmes, J. A., Sheets, N. C., Kasibhatla, M. S., Pacholke, H. D., Royce, T. J., Weiner, A. A., Shen, C. J., Zagar, T. M., Marks, L. B., & Chera, B. S. (2019). Prospective Assessment of Patient-Reported Dry Eye Syndrome After Whole Brain Radiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 105(4), 765–772. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.07.015>
- Wolffsohn, J. S., Arita, R., Chalmers, R., Djalilian, A., Dogru, M., Dumbleton, K., Gupta, P. K., Karpecki, P., Lazreg, S., Pult, H., Sullivan, B. D., Tomlinson, A., Tong, L., Villani, E., Yoon, K. C., Jones, L., & Craig, J. P. (2017). TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocular Surface*, 15(3), 539–574. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.001>
- Wolkoff, P., Kärcher, T., & Mayer, H. (2012). Problems of the “outer eyes” in the office environment: an ergophthalmologic approach. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 54(5), 621–631. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31824d2e04>
- Wong, S., Murphy, P. J., & Jones, L. (2018). Tear evaporation rates: What does the literature tell us? *Contact Lens and Anterior Eye*, 41(3), 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2017.12.003>

- Woods, C. A., Bentley, S. A., & Fonn, D. (2016). Temporal changes in contact lens comfort over a day of wear. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 36(6), 643–648. <https://doi.org/10.1111/opo.12318>
- Wu, Z., Begley, C. G., Situ, P., & Simpson, T. (2014a). *The effects of increasing ocular surface stimulation on blinking and sensation*. 55(3), 1555–1563. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24557346/>
- Wu, Z., Begley, C. G., Situ, P., Simpson, T., & Liu, H. (2014b). *The effects of mild ocular surface stimulation and concentration on spontaneous blink parameters*. 39(1), 9–20. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.822896>
- Wu, Z., Begley, C. G., Port, N., Bradley, A., Braun, R., & King-Smith, E. (2015). The effects of increasing ocular surface stimulation on blinking and tear secretion. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 56(8), 4211–4220. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24557346/>
- Yamada, M., Mizuno, Y., & Shigeyasu, C. (2012). Impact of dry eye on work productivity. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 4(1), 307–312. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S36352>
- Yang, T., Ma, B., Xie, J., Zhou, Y., Liu, R., Duan, H., Zhao, Y., & Qi, H. (2022). Evaluation Of Ocular Surface Characteristics in Dry Eye Disease With and Without Soft Contact Lens Wear: A Comparative Study. *Eye and Contact Lens*, 48(9), 377–383. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000904>
- York, M., Ong, J., & Robbins, J. C. (1971). Variation in blink rate associated with contact lens wear and task difficulty. *American Journal of Optometry and Archives of American Academy of Optometry*, 48(6), 461–467. <https://doi.org/10.1097/00006324-197106000-00001>
- Zuazo, A., Ibañez, J., & Belmonte, C. (1986). Sensory nerve responses elicited by experimental ocular hypertension. *Experimental Eye Research*, 43(5), 759–769. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(86\)80007-0](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(86)80007-0)

# Anexos



**ANEXO 1: PASTOR-ZAPLANA JÁ, BORRÁS F, GALLAR J,  
ACOSTA MC. OSDI QUESTIONS ON DAILY LIFE ACTIVITIES  
ALLOW TO DETECT SUBCLINICAL DRY EYE IN YOUNG  
CONTACT LENS USERS**



Article

# OSDI Questions on Daily Life Activities Allow to Detect Subclinical Dry Eye in Young Contact Lens Users

José Ángel Pastor-Zaplana <sup>1,2</sup>, Fernando Borrás <sup>3</sup>, Juana Gallar <sup>1,4</sup> and M. Carmen Acosta <sup>1,\*</sup>

- <sup>1</sup> Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, 03550 Sant Joan d'Alacant, Spain; jose.pastorz@umh.es (J.Á.P.-Z.); juana.gallar@umh.es (J.G.)  
<sup>2</sup> Departamento de Patología y Cirugía, Universidad Miguel Hernández de Elche, 03550 Sant Joan d'Alacant, Spain  
<sup>3</sup> Departamento de Estadística, Matemáticas e Informática, Universidad Miguel Hernández de Elche, 03550 Sant Joan d'Alacant, Spain; f.borras@umh.es  
<sup>4</sup> Instituto de Investigación Biomédica y Sanitaria de Alicante, 03010 Alicante, Spain  
\* Correspondence: mcarmen.acosta@umh.es

**Abstract:** Dry eye disease (DED) is difficult to detect in young contact lens (CL) wearers, who usually have no signs, mild symptoms and an ocular surface disease index (OSDI) below the DED diagnosis values (OSDI  $\geq 13$ ). We investigate if some of the 12 OSDI questions (OSDI A—ocular symptoms; OSDI B—vision-related functionality; OSDI C—environmental triggers) contribute the most to classify young CL as symptomatic. TBUT and tear volume are also measured. Age, gender and refraction error-matched eye glasses (EG) wearers participated as the control. CL and EG data were compared with *t*-test and *z*-test. Confusion matrices and logistic correlation analyses were performed to define the contribution of each OSDI question to classify symptomatic subjects. OSDI classified symptomatic CL better than the tear volume or TBUT values. In CL, only OSDI B and C values were significantly higher in symptomatic vs. asymptomatic subjects ( $p < 0.001$ ), while values of all twelve OSDI questions were significantly higher in symptomatic vs. asymptomatic EG ( $p < 0.05$ – $0.001$ ). All OSDI questions contribute equally to identify symptomatic EG, while only OSDI B questions on daily life visual functions are significant to classify symptomatic CL wearers at risk to develop DED or at a subclinical stage. CL wearers scoring  $\geq 2$  on the OSDI B questions should be considered for preventive treatments, even if their clinical signs are scarce or absent.

**Keywords:** dry eye disease symptoms; contact lens; OSDI; ocular symptoms evaluation; daily life activities

**Citation:** Pastor-Zaplana, J.Á.; Borrás, F.; Gallar, J.; Acosta, M.C. OSDI Questions on Daily Life Activities Allow to Detect Subclinical Dry Eye in Young Contact Lens Users. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2626. <https://doi.org/10.3390/jcm11092626>

Academic Editor:  
Gysbert-Botho van Setten

Received: 31 January 2022  
Accepted: 2 May 2022  
Published: 6 May 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

In order to detect ocular discomfort and dryness symptoms, many different questionnaires have been developed, including the ocular surface disease index (OSDI) [1], the five-item dry eye questionnaire (DEQ-5) [2], the dry eye-related quality of life score (DEQS) [3], the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) [4], the McMonnies' questionnaire (MQ) [5], the ocular comfort index (OCI and OCI-I) [6], the symptom assessment in dry eye (SANDE) [7] or the standard patient evaluation of eye dryness (SPEED) [8]. On many occasions, there is no clear correlation between the clinical signs (tear volume and tear stability measurements, cornea %I staining, etc.) and the results of the questionnaires [9–13]. Although many different explanations have been proposed for this issue, one of the simplest is that the questionnaires may detect early symptoms in subjects without clear clinical signs [13], especially in young subjects.

Approximately 140 million people use contact lenses (CL) all over the world [14], and despite the improvement in the composition of materials, design and care systems [14–16], a high percentage of CL users suffers adverse effects, such as corneal infections,

inflammation, lesions and unpleasant sensations [15,17–19]. Among these, dryness and discomfort are the most prevalent [20,21] and the main reason to abandon CL wearing [22]. There is a direct relationship between the time of CL use and the development of ocular discomfort, increasing its severity at the end of the day [23–25] and affecting daily life activities. It is not surprising then that the use of CL is one of the risk factors to developing dry eye disease (DED) [26,27], and that specific questionnaires for CL users have been developed, such as the contact lens dry eye questionnaire (CLDEQ), [28] the eight-item contact lens dry eye questionnaire (CLDEQ-8) [29], the contact lens impact on quality of life [30] and the recently designed contact lens discomfort index (CLDI) [31].

Among the plethora of existing questionnaires, OSDI is still the strongest questionnaire, [27] used widely to determine ocular discomfort and dryness in both the clinic and research. One of its strengths is that OSDI not only measures symptoms and their frequency, but also environmental triggers and the vision-related impact on the quality of life [27,32–36]. These items are important, as they can bring to light hidden symptoms, leading to the detection of ocular surface diseases in early stages. However, more simple questionnaires, which do not measure daily life activities and quality of life are also widely used in individuals with different conditions, such as in DED patients or CL wearers, an example of such a questionnaire being the subjective evaluation of symptoms of dryness (SESoD), which only measures the intensity of dryness throughout the day [25,37]. Some authors have even designed ad hoc questionnaires that fulfil the necessities of a particular research work, adapting the questionnaire to the characteristics of the group or groups of subjects to be studied. In these ad hoc questionnaires, the researchers select specific questions depending on the interest of the investigation [38]. A drawback of these questionnaires is that they can be biased, so they should be compared with validated questionnaires.

OSDI has twelve questions grouped in three categories or subscales (ocular discomfort, vision-related functionality and environmental factors). A subject is classified as symptomatic when the total OSDI score is equal or over thirteen points [1,27], where all twelve items have the same weight. The aim of this study is to study whether any of the OSDI categories of questions are more relevant when defining symptomatic EG and CL subjects since, to the best of our knowledge, it has not been previously studied.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Subjects

A total of 134 students and staff of the Universidad Miguel Hernández (Spain) participated voluntarily in this observational study performed in young healthy subjects. The inclusion criteria were: EG or soft CL wearing for more than 1 year; age between 18 and 40 years; both sexes; absence of any ocular surface disease. The exclusion criteria were: previous history of corneal or ocular disease; major systemic disease; pregnancy; previous CL wearing in the case of EG participants. EG wearers with similar refraction errors were included as the control group. If a group without refractive errors had been included, it would not have been possible to discern whether the OSDI alterations just reflected the difficulties of CL wearers to perform vision-related activities due to their vision deficit. Young CL and EG volunteers (age range: 18–39 years) of both sexes (103 women, 31 men) and similar refractive errors (−0.5 to −15.5, −0.25 to −1.8 and +0.5 to +1.75 diopters for myopia, astigmatism and hyperopia, respectively) using CL or EG for  $7.77 \pm 4.77$  years were included in the study. After a brief anamnesis, a simple examination of the ocular surface was performed without staining. All CL group subjects used soft CLs (36–67% of water) at least 8 h daily. In total, 25% of the women took oral contraceptives (33.3% EG and 17.3% CL). The research followed the tenets of the Declaration of Helsinki and the subjects signed an informed consent form to a protocol approved by the Ethics Committee of the University Miguel Hernandez. Table 1 summarizes the characteristics of the participants.

**Table 1.** Characteristics of the eyeglasses (EG) wearers and soft contact lens (CL) wearers participating in the study.

	EG	CL
Age (years)	23.19 ± 0.42	23.18 ± 0.53
Gender ratio (men:women)	16:51	15:52
Corrective lenses wearing history (years)	7.49 ± 0.66	8.06 ± 0.5
<i>n</i>	67	67

Data are mean ± s.e.m.; *n*—number of subjects. No differences between EG and CL groups, *t*-test and *z*-test.

### 2.2. OSDI Questionnaire

All the volunteers completed a self-administered Spanish version of the OSDI questionnaire [10]. The values given by the volunteers to each question, the sum of the values scored to the questions of each subscale (OSDI A: ocular symptoms; OSDI B: vision-related functionality; OSDI C: environmental factors acting as triggers) and the total OSDI score (OSDI D) were recorded. Volunteers with an OSDI D score ≥ 13 were classified as symptomatic as previously reported in the literature [1,27].

### 2.3. Tear Volume and TBUT

In order to study the relationship between tear volume and TBUT values and the OSDI scores in young EG and CL wearers, tear volume (measured without topical anesthesia using a phenol red thread -Zone-Quick; Menicon, Tokyo, Japan- carefully placed during 15 s in the inferior conjunctival sac, near the temporal canthus, and defined as the millimeters of thread moistened during that time) and TBUT (measured under slit lamp examination; fluorescein was applied with a commercial fluorescein strip -Optitech Eyecare, Prayagraj, India- wetted with saline solution) were measured in 47 of the 134 volunteers (calculated sample size *n* = 20) while not wearing CL or EG. Values obtained in both eyes of each subject were averaged and considered as a single datum.

### 2.4. Data Analysis

The statistical analysis was carried out using SPSS v.25 software (IBM, Armonk, NY, USA). Data were expressed as mean ± SEM and were compared using parametric or their equivalent nonparametric test, as indicated. Correlation between OSDI, tear volume and TBUT was also calculated.

Logistic regression and confusion matrix were performed to evaluate the accuracy of the symptomatic/asymptomatic classification using Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) and Google Colab (Google LLC, Santa Clara, CA, USA) with Jupyter Notebooks, libraries scikit-learn 0.22.2.post1, Pandas v0.25.3 and Matplotlib Python v3.2.0. Logistic regression is a quite simple and effective algorithm of classification used to define the best-fitting model describing the relationship between two variables. For the logistic regression, each OSDI question was considered as 1 when the score for the question was ≥1, and 0 when the score of the questions was 0. Statistical significance of logistic regression coefficients was determined using the test of conformity. Confusion matrix is a very intuitive and easy metric used to find the accuracy of a classification model, and was used to compare the symptomatic/asymptomatic classifications we performed based in the OSDI D scores (>13), the logistic regression model and the clinical signs (reduced tearing and/or TBUT). The confusion matrix *C* (count of true negatives was  $C_{0,0}$ , false negatives was  $C_{1,0}$ , true positives was  $C_{1,1}$  and false positives was  $C_{0,1}$ ) was calculated first for the OSDI classification (true label) compared with the calculated logistic regression model (predicted label). Then, it was calculated for the OSDI classification (true label) and the asymptomatic/symptomatic classification based on clinical signs (predicted label).

The significance level was set as  $p < 0.05$  in all statistical analyses.

### 3. Results

#### 3.1. OSDI Questions on Ocular Discomfort (OSDI A) Were Not Scored Significantly Higher by CL Symptomatic Subjects

Mean scores for the A, B and C subscales and OSDI D (total OSDI punctuation) were significantly higher in CL wearers than in EG wearers (Table 2), suggesting that CL wearers were closer to developing DED than EG wearers. After the classification as asymptomatic or symptomatic subjects using the OSDI D score, a significantly higher proportion of symptomatic subjects was found in the CL group (Table 2). From the women taking oral contraceptives, only one (a CL wearer) was classified as symptomatic with an OSDI D = 13.

**Table 2.** OSDI subscale scores and total OSDI score in eye glasses (EG) wearers and soft contact lens (CL) wearers.

OSDI	EG (n = 67)	CL (n = 67)
OSDI A (Ocular symptoms)	4.09 ± 0.38	4.91 ± 0.3 *
OSDI B (Functionality)	2.51 ± 0.43	3.12 ± 0.40 *
OSDI C (Environmental factors)	2.55 ± 0.33	4.66 ± 0.39 *
OSDI D (Total)	9.15 ± 0.93	12.60 ± 0.90 **
Symptomatic subjects (OSDI D ≥ 13)	23.9%	46.3% †

Data are mean ± s.e.m. n—number of subjects. Differences between EG and CL wearers: \*\*  $p < 0.001$ , \*  $p < 0.01$ , *t*-test; †  $p < 0.05$ , *z*-test.

When comparing asymptomatic versus symptomatic EG wearers, values given to each OSDI question were significantly higher in the symptomatic than in the asymptomatic subjects (Table 3). In CL wearers, only the values given to part of the OSDI questions were higher in symptomatic than in asymptomatic subjects, particularly in those about performing activities (OSDI B) and environmental factors (OSDI C) (Table 3). Asymptomatic CL wearers always rated “none of the time” or “some of the time” in the functionality questions, so none of them scored equal or higher than “half of the time”. Surprisingly, scores of OSDI A questions on ocular discomfort were not significantly different in asymptomatic and symptomatic CL wearers (Table 3).

**Table 3.** Scores of OSDI questions obtained in asymptomatic (A) and symptomatic (S) eyeglasses (EG) and contact lens (CL) wearers.

	EG		CL	
	A (n = 51)	S (n = 16)	A (n = 36)	S (n = 31)
<b>Have you experienced any of the following during the last week?</b>				
1. Sensitivity to light?	1.2 ± 0.14 (31.4)	2.69 ± 0.31 * (75)	1.33 ± 0.18 (33.3)	2.03 ± 0.22 (58.1)
2. Gritty eyes?	0.16 ± 0.05 (0)	0.81 ± 0.28 ** (25)	0.31 ± 0.09 (2.8)	0.68 ± 0.12 (12.9)
3. Painful or sore eyes?	0.49 ± 0.09 (5.9)	1.44 ± 0.24 * (37.5)	0.69 ± 0.09 (2.8)	1.16 ± 0.15 ** (29)
4. Blurred vision?	0.59 ± 0.11 (9.8)	1.38 ± 0.24 † (37.5)	0.75 ± 0.13 (5.6)	1.26 ± 0.15 (22.6)
5. Poor vision?	0.49 ± 0.09 (3.9)	1.63 ± 0.3 * (43.8)	0.58 ± 0.14 (8.3)	1.10 ± 0.18 (22.6)
<b>Have problems with your eyes limited you in performing any of the following during the last week?</b>				
6. Reading?	0.27 ± 0.08	1.06 ± 0.39 * (27.1)	0.14 ± 0.06 (3.9)	1.39 ± 0.2 ** (45.2)



		(2)	(25)	(0)	(38.7)
7.	Driving at night?	0.55 ± 0.2 (3.9)	3.06 ± 0.39 ** (56.25)	0.83 ± 0.29 (0)	2.58 ± 0.38 ** (19.35)
8.	Working with a computer?	0.47 ± 0.09 (15.6)	2.19 ± 0.38 ** (56.3)	0.36 ± 0.08 (0)	1.77 ± 0.2 ** (58.1)
9.	Watching TV?	0.39 ± 0.12 (2)	1.88 ± 0.36 ** (50)	0.19 ± 0.07 (0)	1.48 ± 0.18 ** (45.2)
<b>Have your eyes felt uncomfortable in any of the following situations during the last week?</b>					
10.	Windy conditions?	0.69 ± 0.11 (11.8)	2.31 ± 0.31 ** (20.8)	1.22 ± 0.15 (27.8)	2.58 ± 0.19 ** (83.9)
11.	Places or areas with low humidity (very dry)?	0.31 ± 0.86 (7.8)	1.5 ± 0.33 ** (50)	0.67 ± 0.16 (5.6)	1.77 ± 0.24 ** (51.6)
12.	Areas that are air conditioned?	0.59 ± 0.12 (13.7)	1.75 ± 0.31 ** (56.3)	1 ± 0.2 (22.2)	2.16 ± 0.23 ** (67.7)

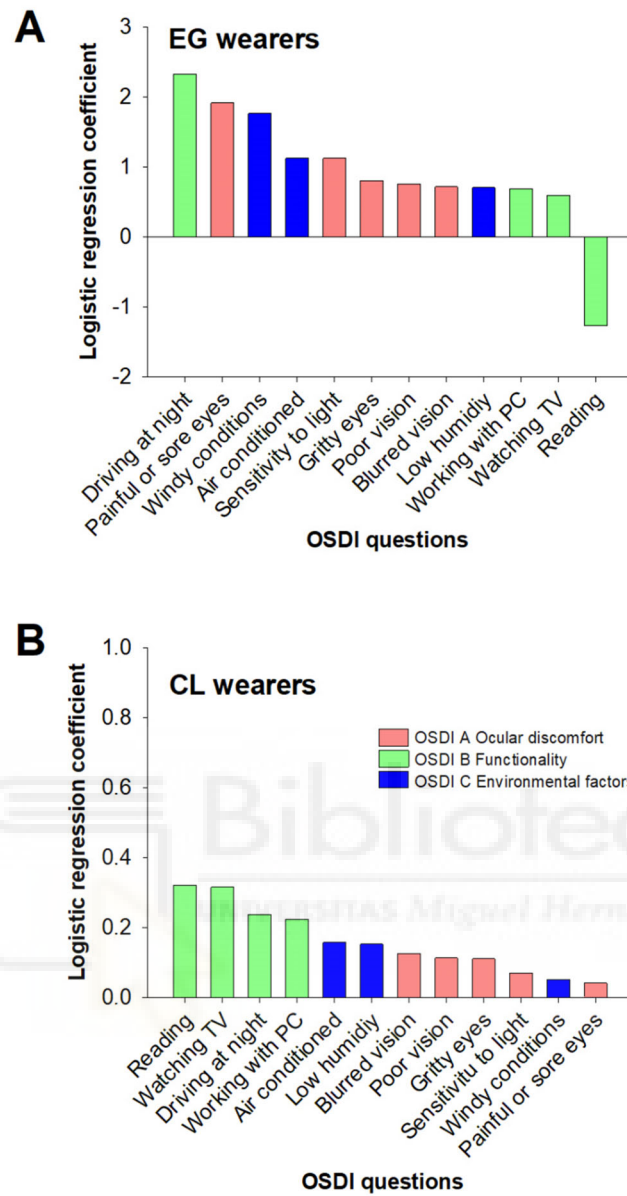
Volunteers were classified as symptomatic when their total OSDI score was ≥ 13. Data are mean ± s.e.m.; *n*—number of subjects. Percentages of subjects with a positive response (equal or higher than “half of the time”) to each question are also shown in brackets. Comparisons between EG-S and CL-S found no statistical differences; \*\* *p* < 0.001, \* *p* < 0.01; † *p* < 0.05, *t*-test or the Mann–Whitney U test, differences between A and S subjects.

### 3.2. CL Wearers Were Classified as Symptomatic Mainly by Their Score of OSDI Questions on Functionality (OSDI B)

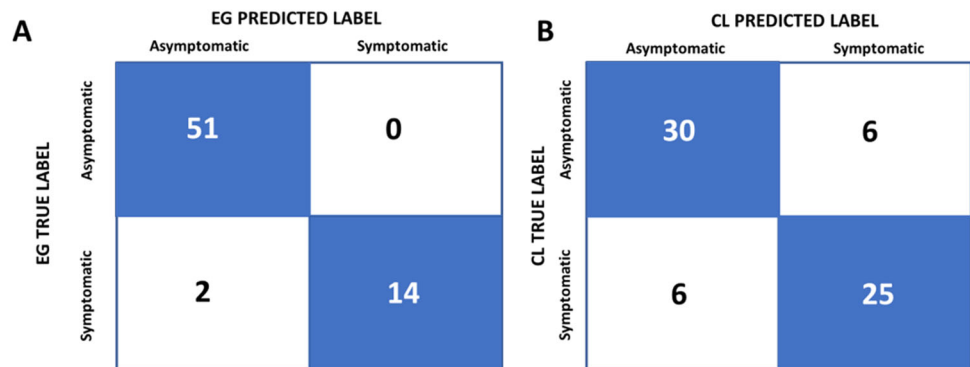
To find out which OSDI questions were determinant to classifying one subject as symptomatic, a logistic regression analysis was performed for both groups, the CL and EG wearers. In the EG group, the values given to all the questions contributed significantly (*p* < 0.001, *t*-test of conformity), with highest logistic regression coefficients obtained for the questions “driving at night”, “painful or sore eyes”, “windy conditions”, “areas that are air conditioned” and “sensitivity to light” (Figure 1A), belonging to all three subscales (OSDI A, OSDI B and OSDI C).

For CL wearers, logistic regression coefficients lower than those of EG wearers were obtained. Noteworthy, the highest logistic regression coefficients obtained in the CL group were for the questions on “reading”, “driving at night”, “working with PC” and “watching tv” (Figure 1B), all four questions being related to functionality (OSDI B) and being nearly significant for the classification as symptomatic, subject only to the score given to “reading” (*p* = 0.05, *t*-test of conformity).

The confusion matrix C was then calculated for the asymptomatic/symptomatic classification according to the OSDI values (true label) and the logistic regression model (predicted label). For the EG group, the confusion matrix showed that 97% of the subjects were “correctly” classified (76.1% asymptomatic; 20.9% symptomatic) (Figure 2A, blue boxes), while the remaining 3% symptomatic subjects were “incorrectly” classified as asymptomatic (Figure 2A, white boxes). For the CL group, 82.1% were “correctly” classified (44.8% asymptomatic; 37.5% symptomatic) (Figure 2B, blue boxes) and 17.9% of the subjects were “incorrectly” classified (half of them as symptomatic and the other half as asymptomatic) (Figure 2B, white boxes). Overall, OSDI misclassified more CL than EG subjects as symptomatic/asymptomatic.



**Figure 1.** Logistic regression coefficients calculated for the twelve OSDI questions in young eyeglasses (EG) (A) and contact lens (CL) (B) wearers. In the EG group, the values given to all the questions contributed significantly ( $p < 0.001$ ,  $t$ -test of conformity). In the CL group, only the score given to “reading” was nearly significant ( $p = 0.05$ ,  $t$ -test of conformity).



**Figure 2.** Confusion matrix for the classification of young eyeglasses (EG) (A) and contact lens (CL) (B) wearers as asymptomatic or symptomatic using OSDI D scores (true label) and logistic regression prediction (predicted label). The number of subjects was shown inside each box.

### 3.3. OSDI D Classified More Symptomatic CL Wearers Than Clinical Eye Dryness Signs

Tear volume and TBUT were measured in 47 of the 134 subjects as clinical signs of DED. Subjects were classified as symptomatic depending on both their OSDI-D score ( $\geq 13$ ) and the presence of DED signs (tearing  $< 10$  mm and/or a TBUT  $< 7$  s) (Table 4). Although similar percentages of symptomatic and asymptomatic subjects were found using OSDI and DED clinical signs (Table 4), some subjects were differently classified with both methods. Only 2 of 24 EG users were classified as symptomatic based on their clinical signs. Additionally, no correlation was found between tear and TBUT values and OSDI scores (Pearson correlation analysis,  $p > 0.05$ ).

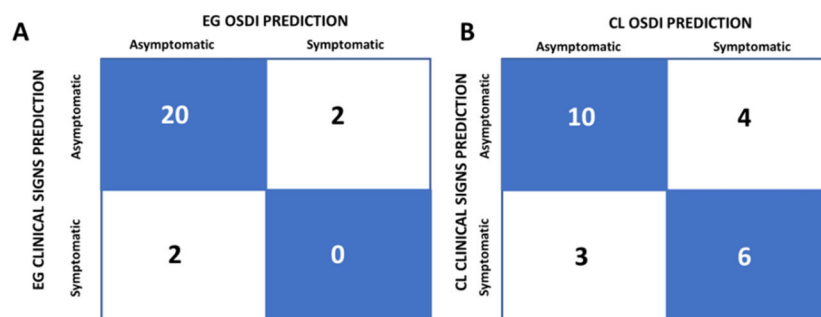
**Table 4.** Classification of EG and CL wearers as symptomatic subjects depending on the OSDI total score values or the presence of clinical dry eye signs (reduced tear volume and/or TBUT).

		EG (n = 24;15 W/9 M)	CL (n = 23;17 W/6 M)
OSDI	OSDI D	6.0 ± 1.0	12.6 ± 1.2 **
	Symptomatic subjects <sup>1</sup>	2 (8.3%)	10 (43.5% †)
Signs	Tear volume (mm)	26.8 ± 1.6	25.2 ± 2.0
	TBUT (s)	11.3 ± 0.5	8.2 ± 0.5 **
	Symptomatic subjects <sup>2</sup>	2 (8.3%)	9 (39.1% †)

Data are mean ± s.e.m.; n—number of subjects. Number of women (W) and men (M) was also indicated. Differences between EG and CL wearers: \*\*  $p < 0.001$ , *t*-test or Mann–Whitney; †  $p < 0.05$ , *z*-test. <sup>1</sup> Criterion to be classified as symptomatic, OSDI total score  $\geq 13$ ; <sup>2</sup> Criterion to be classified as symptomatic, tear volume  $< 10$  mm and/or TBUT  $< 7$  s.

The 43.5% of CL users were classified as symptomatic based on OSDI and only 39.1% based on clinical signs (Table 4), most of them because they had short TBUT, although the tear volume was normal. Despite most values being over 10 mm, the tear volume values of CL wearers were negatively correlated with OSDI B, C and D scores (Pearson correlation coefficients:  $-0.415$ ,  $-0.447$  and  $-0.434$  for OSDI B, C and D, respectively;  $p < 0.05$ ), supporting the idea that even small decreases in tear volume (below clinical significance) were important in terms of inducing the subjective symptoms measured by OSDI.

Next, the confusion matrix was calculated to compare the classification as symptomatic/asymptomatic according to OSDI and DED clinical signs. The 83.3% of EG wearers were “correctly” classified as asymptomatic by OSDI (Figure 3A, blue boxes), while 16.6% of EG wearers were “incorrectly” classified (8.3% as symptomatic and 8.3% as asymptomatic) (Figure 3A, white boxes). In CL wearers, the percentage of subjects “correctly” classified was 69.6% (43.5% classified as asymptomatic and 26.1% as symptomatic) (Figure 3B, blue boxes), while the remaining 30.1% were “incorrectly” classified (13% as asymptomatic and 17.4% as symptomatic) (Figure 3B, white boxes). Again, OSDI misclassified more subjects from the CL group than from the EG group, although it was more precise than the development of clinical signs to detecting or classifying symptomatic subjects.



**Figure 3.** Confusion matrix for the classification of young eyeglasses (EG) (A) and contact lens (CL) (B) wearers as asymptomatic or symptomatic using OSDI D scores and the presence of clinical signs (reduced tear rate and/or TBUT). The number of subjects was shown inside each box.

#### 4. Discussion

In the present work, we used the OSDI questionnaire to classify symptomatic and asymptomatic young EG and CL wearers, identifying if all twelve questionnaire items contributed equally or not to the classification. Only young individuals with no DED history were included in the study, so that even those classified as symptomatic subjects in this study were in preclinical stages of DED.

The present results showed that the relevance of questions belonging to the different OSDI subscales was not exactly the same for EG and CL wearers to achieve the symptomatic level of 13 points. All the questions of OSDI A, B and C (related to ocular discomfort, functionality and environmental factors, respectively) appeared to contribute similarly to identify symptomatic EG wearers. Although both the OSDI B and OSDI C question were scored significantly higher values by symptomatic CL wearers, the logistic regression showed that the OSDI B questions related to “functionality”, that is the difficulty to perform vision-related daily life activities (denoting quality of life), were more relevant to classify symptomatic CL wearers. Surprisingly, symptomatic CL subjects did not give high scores to the questions on “ocular discomfort” (OSDI A), showing that ocular discomfort was not a main symptom in these young CL wearers and supporting the idea that the symptomatic CL wearers should be at the preclinical or early DED stage.

It is very important that dry eye and discomfort questionnaires include items evaluating the impact of ocular dryness on daily life activities (which are directly related to the quality of life [36], because those items can bring to light indirect symptoms in early DED stages, as some authors have suggested [21,32,33,35]. Although the use of more recent questionnaires, such as the standard patient evaluation of eye dryness (SPEED) [8,39], the symptom assessment in dry eye (SANDE) [7,40] or the subjective evaluation of symptom of dryness (SESoD) [37], also identifies symptomatic subjects, the TFOS DEWS II report recommends the OSDI questionnaire for evaluating DED symptoms [27]. The present confusion matrices analysis also supported this idea, as OSDI D had a strong discrimination power between symptomatic subjects [1,41], with a high specificity and sensibility in young EG and CL wearers, although in a slightly lesser degree in the latter group. The OSDI questionnaire gave more symptomatic false positives and false negatives in the CL group than in the EG group. The CL composition and the number of hours they were worn per day could influence corneal sensitivity and, hence, OSDI values [42]. In our study population, all of the CL wearers used quite similar soft CLs (with a high water content) and wore them daily for similar times, so that the difference in OSDI D leading to their classification as symptomatic or asymptomatic probably could not be attributable to these variables.

Questionnaires that do not consider the effect on daily life activities are not expected to have the same accuracy to detect symptomatic subjects. That would be the case of the simple SESoD questionnaire, which has just one question to quantify ocular dryness along the day [37]. Its use has increased (probably due to its speed of use) to distinguish between symptomatic and asymptomatic subjects in DED patients, but also to discriminate between symptomatic and asymptomatic CL wearers [25,37,43–46]. Despite its simplicity, some studies have reported its positive correlation with other questionnaires, such as the dry eye questionnaire (DEQ) [47], the McMonnies dry eye questionnaire (MQ) [37], the SANDE [40] or SPEED questionnaires [39]. Indeed, the SESoD questionnaire has been validated to detect symptomatic subjects in a comparable way to OSDI, showing that both questionnaires give similar results to detecting symptomatic subjects, with a positive correlation between SESoD and OSDI scores [37]. However, that study did not check the efficacy of both tests to classify each subject.

We also studied the relationship between the tear volume and TBUT values and the OSDI scores in young EG and CL wearers. Even though the sample size of these measurements was smaller than for the OSDI measurements, the results were strong enough to observe that OSDI could detect more symptomatic subjects than the clinical measurements, as previously observed [13]. Only 8% of the EG young subjects presented clinical

signs, and no correlation was found between their tear rate or TBUT values and OSDI scores. This was not the case for CL wearers, whose tear volume values were normal but correlated significantly with the OSDI scores. This suggested that even very small reductions in tearing may be a sign (and/or the cause) of the pathological state producing dry eye symptoms in young CL wearers, who would probably develop DED later. Although a reduced tearing rate and TBUT are commonly used as clinical signs to diagnose DED, they are not always reduced in OSDI-detected symptomatic subjects, and vice versa [9,10,12,13,48]. The confusion matrix performed to analyze the symptomatic/asymptomatic classification with the OSDI scores and the clinical sign values showed that more CL wearers were classified as symptomatic by OSDI than by the presence of clinical signs, suggesting that the OSDI questionnaire is more useful to diagnose symptomatic subjects with mild or preclinical DED whose tear deficit and/or instability is not enough to be clinically detected. This could be the case for the young CL wearers that we classified as symptomatic due to their OSDI D scores being approximately 13. The OSDI questionnaire was a very useful tool to identify those individuals who still did not present signs or symptoms, probably because they were currently at a subclinical early state, but would potentially develop DED. It has been previously reported that some questionnaires may detect early symptoms in subjects without clear clinical signs [13], this being the main reason as to why the questionnaire scores sometimes did not correlate with the clinical signs.

Although it is generally assumed that OSDI can detect DED, it cannot be excluded that, in some cases (as could be the case for young CL wearers with OSDI scores of approximately 13), OSDI could probably just be detecting “ocular surface dryness/discomfort” without DED itself. Along the same lines, the most frequent symptoms in CL users are dryness and discomfort [20,21], and the use of CL is a clear risk of developing DED [26,27]. However, the present results showed that young CL wearers did not score high values on the OSDI questions on ocular discomfort (OSDI A).

Taken together, results showed that the OSDI questionnaire was useful in identifying young CL users with no clinical signs of DED, but at risk of developing symptoms. Young contact lens wearers with an OSDI D  $\geq$  13 and scoring 2 or higher on the OSDI questions on vision-related daily life activities should be considered symptomatic patients and subjected to a further clinical evaluation, helping to start preventive treatments before DED is fully established.

**Author Contributions:** J.Á.P.-Z. performed the experiments. J.Á.P.-Z., F.B. and M.C.A. analyzed the data. M.C.A. conceived, designed, supervised the work and wrote the manuscript. All authors (J.Á.P.-Z., F.B., J.G. and M.C.A.) interpreted the data and reviewed and edited the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by grants PID2020-115934RB-I00 (JG and MCA) from MCIN/AEI/10.13039/501100011033, SAF-2017-83674-C2-1-R (JG) and SAF-2017-83674-C2-2-R (MCA) from MCIN/AEI/10.13039/501100011033/FEDER “Una manera de hacer Europa”. Support from PROMETEO/2018/114 from the Generalitat Valenciana, Spain, is also acknowledged.

**Institutional Review Board Statement:** The research followed the tenets of the Declaration of Helsinki and the subjects signed an informed consent form to a protocol approved by the Ethics Committee of the University Miguel Hernandez.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The original contributions presented in the study are included in the article. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

**Acknowledgements:** The authors want to thank the volunteers for their participation in the study and M. Morales-Villellas and M. Monteserín-Rodríguez for their help in the initial experiments.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Schiffman, R.M.; Christianson, M.D.; Jacobsen, G.; Hirsch, J.D.; Reis, B.L. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch. Ophthalmol.* **2000**, *118*, 615–621. <https://doi.org/10.1001/archophth.118.5.615>.
2. Chalmers, R.L.; Begley, C.G.; Caffery, B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Contact Lens Anterior Eye* **2010**, *33*, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2009.12.010>.
3. Sakane, Y.; Yamaguchi, M.; Yokoi, N.; Uchino, M.; Dogru, M.; Oishi, T.; Ohashi, Y.; Ohashi, Y. Development and validation of the dry eye-related quality-of-life score questionnaire. *JAMA Ophthalmol.* **2013**, *131*, 1331–1338. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4503>.
4. Abetz, L.; Rajagopalan, K.; Mertzanis, P.; Begley, C.; Barnes, R.; Chalmers, R. Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) questionnaire, a patient-reported outcomes (PRO) measure for the assessment of the burden of dry eye on patients. *Health Qual. Life Outcomes* **2011**, *9*, 111. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-111>.
5. McMonnies, C.W.; Ho, A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J. Am. Optom. Assoc.* **1987**, *58*, 588–591.
6. Johnson, M.E.; Murphy, P.J. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2007**, *48*, 4451–4458. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1253>.
7. Schaumberg, D.A.; Gulati, A.; Mathers, W.D.; Clinch, T.; Lemp, M.A.; Nelson, J.D.; Foulks, G.N.; Dana, R. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul. Surf.* **2007**, *5*, 50–57. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70053-8](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70053-8).
8. Blackie, C.A.; Solomon, J.D.; Scaffidi, R.C.; Greiner, J.V.; Lemp, M.A.; Korb, D.R. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness. *Cornea* **2009**, *28*, 789–794. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e318191b870>.
9. Begley, C.G.; Caffery, B.; Chalmers, R.L.; Mitchell, G.L. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* **2002**, *21*, 664–670. <https://doi.org/10.1097/00003226-200210000-00007>.
10. Fuentes-Páez, G.; Herreras, J.M.; Cordero, Y.; Almaraz, A.; González, M.J.; Calonge, M. Lack of concordance between dry eye syndrome questionnaires and diagnostic tests. *Arch. Soc. Española Oftalmol.* **2011**, *86*, 3–7. [https://doi.org/10.1016/s2173-5794\(11\)70002-0](https://doi.org/10.1016/s2173-5794(11)70002-0).
11. Pult, H.; Purslow, C.; Murphy, P.J. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye* **2011**, *25*, 502–510. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.228>.
12. Ünlü, C.; Güneş, E.; Akçay, B.I.S.; Akçali, G.; Erdoğan, G.; Bayramlar, H. Comparison of ocular-surface disease index questionnaire, tearfilm break-up time, and Schirmer tests for the evaluation of the tearfilm in computer users with and without dry-eye symptomatology. *Clin. Ophthalmol.* **2012**, *6*, 1303–1306. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S33588>.
13. McMonnies, C.W. Why the symptoms and objective signs of dry eye disease may not correlate. *J. Optom.* **2021**, *14*, 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2020.10.002>.
14. Nichols, J.J.; Willcox, M.D.P.; Bron, A.J.; Belmonte, C.; Ciolino, J.B.; Craig, J.P.; Dogru, M.; Foulks, G.N.; Jones, L.; Nelson, J.D.; et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Executive summary. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2013**, *54*, TFOS7–TFOS13. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13212>.
15. Chalmers, R.L.; Keay, L.; McNally, J.; Kern, J. Multicenter case-control study of the role of lens materials and care products on the development of corneal infiltrates. *Optom. Vis. Sci.* **2012**, *89*, 316–325. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318240c7ff>.
16. Paquette, L.; Jones, D.A.; Sears, M.; Nandakumar, K.; Woods, C.A. Contact lens fitting and training in a child and youth population. *Contact Lens Anterior Eye* **2015**, *38*, 419–423. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2015.05.002>.
17. Stapleton, F.; Keay, L.; Edwards, K.; Naduvilath, T.; Dart, J.K.G.; Brian, G.; Holden, B.A. The Incidence of Contact Lens-Related Microbial Keratitis in Australia. *Ophthalmology* **2008**, *115*, 1655–1662. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.04.002>.
18. Chalmers, R.L.; Keay, L.; Long, B.; Bergenske, P.; Giles, T.; Bullimore, M.A. Risk factors for contact lens complications in US clinical practices. *Optom. Vis. Sci.* **2010**, *87*, 725–735. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3181f31f68>.
19. Chalmers, R.L.; Wagner, H.; Lynn Mitchell, G.; Lam, D.Y.; Kinoshita, B.T.; Jansen, M.E.; Richdale, K.; Sorbara, L.; McMahon, T.T. Age and other risk factors for corneal infiltrative and inflammatory events in young soft contact lens wearers from the Contact Lens Assessment in Youth (CLAY) study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2011**, *52*, 6690–6696. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-7018>.
20. Muntz, A.; Subbaraman, L.N.; Sorbara, L.; Jones, L. Tear exchange and contact lenses: A review. *J. Optom.* **2015**, *8*, 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2014.12.001>.
21. Stapleton, F.; Alves, M.; Bunya, V.Y.; Jalbert, I.; Lekhanont, K.; Malet, F.; Na, K.S.; Schaumberg, D.; Uchino, M.; Vehof, J.; et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul. Surf.* **2017**, *15*, 334–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>.
22. Dumbleton, K.; Woods, C.A.; Jones, L.W.; Fonn, D. The impact of contemporary contact lenses on contact lens discontinuation. *Eye Contact Lens.* **2013**, *39*, 93–99.
23. Riley, C.; Young, G.; Chalmers, R. Prevalence of ocular surface symptoms, signs, and uncomfortable hours of wear in contact lens wearers: The effect of refitting with daily-wear silicone hydrogel lenses (senofilcon A). *Eye Contact Lens.* **2006**, *32*, 281–286. <https://doi.org/10.1097/01.icl.0000224522.04723.7a>.
24. Martín-Montañez, V.; López-de la Rosa, A.; López-Miguel, A.; Pinto-Fraga, J.; González-Méjome, J.M.; González-García, M.J. End-of-day dryness, corneal sensitivity and blink rate in contact lens wearers. *Contact Lens Anterior Eye* **2015**, *38*, 148–151. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2015.01.003>.
25. Woods, C.A.; Bentley, S.A.; Fonn, D. Temporal changes in contact lens comfort over a day of wear. *Ophthalmic Physiol. Opt.* **2016**, *36*, 643–648. <https://doi.org/10.1111/opo.12318>.

26. Craig, J.P.; Nichols, K.K.; Akpek, E.K.; Caffery, B.; Dua, H.S.; Joo, C.K.; Liu, Z.; Nelson, J.D.; Nichols, J.J.; Tsubota, K.; et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul. Surf.* **2017**, *15*, 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>.
27. Wolffsohn, J.S.; Arita, R.; Chalmers, R.; Djalilian, A.; Dogru, M.; Dumbleton, K.; Gupta, P.K.; Karpecki, P.; Lazreg, S.; Pult, H.; et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul. Surf.* **2017**, *15*, 539–574.
28. Begley, C.G.; Chalmers, R.L.; Mitchell, G.L.; Nichols, K.K.; Caffery, B.; Simpson, T.; DuToit, R.; Portello, J.; Davis, L. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* **2001**, *20*, 610–618. <https://doi.org/10.1097/00003226-200108000-00011>.
29. Chalmers, R.L.; Begley, C.G.; Moody, K.; Hickson-Curran, S.B. Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 (CLDEQ-8) and opinion of contact lens performance. *Optom. Vis. Sci.* **2012**, *89*, 1435–1442. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318269c90d>.
30. Pesudovs, K.; Garamendi, E.; Elliott, D.B. A quality of life comparison of people wearing spectacles or contact lenses or having undergone refractive surgery. *J. Refract. Surg.* **2006**, *22*, 19–27. <https://doi.org/10.3928/1081-597x-20060101-07>.
31. Arroyo-Del Arroyo, C.; Fernández, I.; López-de la Rosa, A.; Pinto-Fraga, J.; González-García, M.J.; López-Miguel, A. Design of a questionnaire for detecting contact lens discomfort: The Contact Lens Discomfort Index. *Clin. Exp. Optom.* **2022**, *105*, 268–274. <https://doi.org/10.1080/08164622.2021.1896945>.
32. Patel, V.D.; Watanabe, J.H.; Strauss, J.A.; Dubey, A.T. Work productivity loss in patients with dry eye disease: An online survey. *Curr. Med. Res. Opin.* **2011**, *27*, 1041–1048. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.566264>.
33. Yamada, M.; Mizuno, Y.; Shigeyasu, C. Impact of dry eye on work productivity. *Clin. Outcomes Res.* **2012**, *4*, 307–312. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S36352>.
34. Grubbs, J.R., Jr.; Tolleson-Rinehart, S.; Huynh, K.; Davis, R.M. A Review of Quality of Life Measures in Dry Eye Questionnaires. *Cornea* **2014**, *33*, 215–218. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000038>.
35. Nichols, K.K.; Bacharach, J.; Holland, E.; Kislak, T.; Shettle, L.; Lunasek, O.; Lennert, B.; Burk, C.; Patel, V. Impact of dry eye disease on work productivity, and patients' Satisfaction with Over-The-Counter dry eye treatments. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2016**, *57*, 2975–2982. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19419>.
36. Sayegh, R.R.; Yu, Y.; Farrar, J.T.; Kuklinski, E.J.; Shtein, R.M.; Asbell, P.A.; Maguire, M.G. Ocular Discomfort and Quality of Life Among Patients in the Dry Eye Assessment and Management Study. *Cornea* **2021**, *40*, 869–876. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002580>.
37. Simpson, T.L.; Situ, P.; Jones, L.W.; Fonn, D. Dry eye symptoms assessed by four questionnaires. *Optom. Vis. Sci.* **2008**, *85*, 692–699. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318181ae36>.
38. Saldanha, I.J.; Petris, R.; Han, G.; Dickersin, K.; Akpek, E.K. Research Questions and Outcomes Prioritized by Patients with Dry Eye. *JAMA Ophthalmol.* **2018**, *136*, 1170–1179. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.3352>.
39. Asiedu, K.; Kyei, S.; Mensah, S.N.; Ocansey, S.; Abu, L.S.; Kyere, E.A. Ocular surface disease index (OSDI) versus the standard patient evaluation of eye dryness (SPEED): A study of a nonclinical sample. *Cornea* **2016**, *35*, 175–180. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000712>.
40. Amparo, F.; Schaumberg, D.A.; Dana, R. Comparison of Two Questionnaires for Dry Eye Symptom Assessment: The Ocular Surface Disease Index and the Symptom Assessment in Dry Eye. *Ophthalmology* **2015**, *122*, 1498–1503. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.037>.
41. Pult, H.; Murphy, P.J.; Purslow, C. A novel method to predict the dry eye symptoms in new contact lens wearers. *Optom. Vis. Sci.* **2009**, *86*, E1042–E1050. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3181b598cd>.
42. García-Porta, N.; Rico-del-Viejo, L.; Martín-Gil, A.; Carracedo, G.; Pintor, J.; González-Méjome, J.M. Differences in Dry Eye Questionnaire Symptoms in Two Different Modalities of Contact Lens Wear: Silicone-Hydrogel in Daily Wear Basis and Overnight Orthokeratology. *BioMed Res. Int.* **2016**, *2016*, 1242845. <https://doi.org/10.1155/2016/1242845>.
43. Srinivasan, S.; Chan, C.; Jones, L. Apparent time-dependent differences in inferior tear meniscus height in human subjects with mild dry eye symptoms. *Clin. Exp. Optom.* **2007**, *90*, 345–350. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2007.00174.x>.
44. Hom, M.M.; Bruce, A.S. Prelens tear stability: Relationship to symptoms of dryness. *Optometry* **2009**, *80*, 181–184. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2008.02.013>.
45. Chen, J.; Simpson, T.L. A role of corneal mechanical adaptation in contact lens-related dry eye symptoms. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2011**, *52*, 1200–1205. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5349>.
46. Wang, K.; Tobillo, R.; Mavroidis, P.; Pappafotis, R.; Pearlstein, K.A.; Moon, D.H.; Mahbooba, Z.M.; Deal, A.M.; Holmes, J.A.; Sheets, N.C.; et al. Prospective Assessment of Patient-Reported Dry Eye Syndrome After Whole Brain Radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2019**, *105*, 765–772. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.07.015>.
47. Okumura, Y.; Inomata, T.; Iwata, N.; Sung, J.; Fujimoto, K.; Fujio, K.; Midorikawa-Inomata, A.; Miura, M.; Akasaki, Y.; Murakami, A. A review of dry eye questionnaires: Measuring patient-reported outcomes and health-related quality of life. *Diagnostics* **2020**, *10*, 559. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080559>.
48. Muselier-Mathieu, A.; Bron, A.M.; Mathieu, B.; Souchier, M.; Brignole-Baudouin, F.; Acar, N.; Brétilon, L.; Creuzot-Garcher, C. Ocular surface assessment in soft contact lens wearers; The contribution of tear osmolarity among other tests. *Acta Ophthalmol.* **2014**, *92*, 364–369. <https://doi.org/10.1111/aos.12103>.

**ANEXO 2: PASTOR-ZAPLANA JÁ, GALLAR J, ACOSTA MC.  
FUNCTIONAL CHANGES OF THE OCULAR SURFACE  
SENSORY NERVES DUE TO CONTACT LENS USE IN YOUNG  
SYMPTOMATIC AND SYMPTOMATIC USERS**





# Functional Changes of the Ocular Surface Sensory Nerves Due to Contact Lens Use in Young Symptomatic and Asymptomatic Users

José Ángel Pastor-Zaplana,<sup>1,2</sup> Juana Gallar,<sup>1,3</sup> and M. Carmen Acosta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, Sant Joan d'Alacant, Spain

<sup>2</sup>Departamento de Patología y Cirugía, Universidad Miguel Hernández de Elche, Sant Joan d'Alacant, Spain

<sup>3</sup>Instituto de Investigación Biomédica y Sanitaria de Alicante, Alicante, Spain

Correspondence: M. Carmen Acosta, Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, Avda. Santiago Ramón y Cajal 2, Sant Joan d'Alacant, Alicante 03550, Spain; [mcarmen.acosta@umh.es](mailto:mcarmen.acosta@umh.es).

Received: April 20, 2023

Accepted: October 18, 2023

Published: November 8, 2023

Citation: Pastor-Zaplana JA, Gallar J, Acosta MC. Functional changes of the ocular surface sensory nerves due to contact lens use in young symptomatic and asymptomatic users. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(14):12.

<https://doi.org/10.1167/iovs.64.14.12>

**PURPOSE.** The purpose of this study was to analyze the differences in corneal sensory nerve functionality in young asymptomatic (CL-A) and symptomatic (CL-S) contact lens (CL) users.

**METHODS.** CL wearers ( $23.8 \pm 1.0$  years,  $n = 31$ ) were classified as CL-S with an Ocular Surface Disease Index (OSDI)  $\geq 13$  ( $n = 14$ ) or CL-A. Users of eye glasses (EG;  $24.5 \pm 0.8$  years,  $n = 29$ ) with OSDI  $< 13$  participated as controls. The sensations evoked by mechanical, chemical (gas esthesiometer), and cold ( $4^{\circ}\text{C}$  saline drops) stimuli were measured using the Visual Analogue Scales (VASs). Moreover, tear volume, tear break up time (TBUT), blinking frequency (BF), and ocular surface temperature (OST; IR thermography) were also measured.

**RESULTS.** Mechanical and chemical stimuli produced similar scores in the CL-A and EG participants, although the CL-A subjects referred to stronger irritation ( $p < 0.05$ ). Likewise, the VAS intensity in response to cold stimuli did not differ between CL-A and EG subjects, while the ability to detect cold was significantly worse in CL-S users ( $p < 0.05$ ). CL-A users had a similar tear volume, a higher BF ( $p < 0.01$ ) and shorter TBUT ( $p < 0.001$ ) to EG wearers, and blinking and TBUT were also altered significantly in CL-S users ( $p < 0.01$ ). Interestingly, the OST was significantly lower in CL-A users ( $p < 0.05$ ) than in EG wearers, but not in CL-S users.

**CONCLUSIONS.** Using CLs modifies corneal sensitivity, blinking and tearing in young volunteers. Even if they have yet to develop clinical signs of inflammation, they display changes in corneal sensitivity consistent with the sensitization of corneal nociceptors and the inhibition cold thermoreceptors, phenomena that occur under inflammatory conditions. The differences in corneal sensitivity and OST between CL-A and CL-S users could reflect the extent of nerve damage and inflammation at the ocular surface.

Keywords: contact lenses (CL), corneal sensitivity, corneal sensory nerves, blinking, tearing

The ocular surface (OS) is innervated by sensory nerves that define its sensitivity, evoking sensations like irritation and pain,<sup>1,2</sup> as well as initiating protective reflexes like blinking and tearing.<sup>3-6</sup> Sensory nerves are classified based on the type of stimuli they respond to: mechanonociceptors that respond to mechanical forces; polymodal nociceptors recruited by mechanical, heat and chemical stimuli; and cold thermoreceptors that respond to a decrease in the OS temperature (OST) and increases in tear film osmolarity.<sup>1,7-9</sup> As such, the activation of nociceptors evokes irritation and pain, whereas the stimulation of cold thermoreceptors mainly evokes sensations of cooling and dryness.<sup>1</sup> Cold thermoreceptors can also be subclassified into high background-low threshold (HB-LT) and low background-high threshold (LB-HT) cold thermoreceptors,<sup>8,10</sup> both depending on their background activity at normal OSTs and the temperature decrease necessary to increase their background activity.

Moreover, there is evidence that HB-LT thermoreceptors are responsible for cooling sensations,<sup>1</sup> whereas the LB-HT thermoreceptors are responsible for the sensation of dryness and irritation, or of pain, evoked by cold stimulation of the OS.

Cold thermoreceptors are involved in regulating tearing and blinking, and indeed, basal tearing rates and blinking frequencies depend on the sustained background activity of cold thermoreceptors.<sup>5,6</sup> However, the endogenous spontaneous blink generator located in the brainstem can be modulated by both afferent sensory input from the OS, and the cognitive state and brain cortex activity.<sup>11</sup> Moreover, reflex tearing and blinking can both be induced by the activation of corneal nociceptors.<sup>3,4,12</sup>

Under conditions of inflammation and after damage to ocular tissues, the activity of sensory nerves is altered,<sup>13-17</sup> evoking sensations of irritation and pain, and inducing changes in blinking and tearing.<sup>18,19</sup> The remarkable

increases in tear film osmolarity that have been proposed to occur with tear film break-up would be sufficient to stimulate cold thermoreceptors and activate polymodal nociceptors, thereby contributing to the ocular discomfort provoked by acute and excessive drying of the OS.<sup>9,20</sup> The spontaneous and stimulus-evoked activity of corneal sensory nerves is altered under inflammatory conditions, although each type of sensory nerve is altered in a different way. For example, corneal nociceptors become sensitized and enhance their activity whereas cold thermoreceptors are inhibited by inflammation.<sup>13,14</sup>

Contact lens (CL) wearing and cleaning solutions produce mechanical forces, temperature changes, and chemical stimulation of the OS, either directly due to exogenous irritation or indirectly through the release of endogenous agents due to cell damage, hypoxia, or changes in pH or osmolarity.<sup>21</sup> These stimuli will lead not only to sensory nerve stimulation but also to the damage of nerve terminals and local inflammation.<sup>18</sup> In turn, these events further activate and sensitize sensory nerves, evoking the discomfort and pain reported by some CL users.<sup>21</sup>

The effects of using CLs of different types and composition have been studied on different facets of the OS, focusing on the corneal epithelium, corneal nerve morphology and density, corneal sensitivity, corneal surface temperature, tear film, blinking, etc.<sup>21-50</sup> Yet how these effects of CL use influence the activity of the different functional types of corneal sensory nerves, or their sensitive and protective roles, has not yet been addressed. Accordingly, the relationship between nerve activity and the sensations and/or symptom's evoked by CL use remains unclear. Hence, the aim of this study was to analyze the changes in the function of corneal sensory nerves in young asymptomatic CL users (CL-A), and to compare these to those in age-matched asymptomatic eyeglass (EG) wearers and symptomatic CL users (CL-S). Exploring the sensitivity to selective mechanical, chemical, and cold stimulation of the cornea revealed some changes in corneal sensitivity that could be attributed to alterations induced by inflammation. Measuring the OST provided evidence of inflammation, even in the absence of clinical signs. The differences in sensitivity to selective stimulation of CL-A and CL-S users suggested different corneal conditions that might explain the appearance of symptoms.

## METHODS

### Subjects

Young volunteers of both sexes participated in this study ( $n = 31$ ), 7 men and 24 women between 18 and 40 years

of age (mean  $23.81 \pm 0.95$  years) who use soft, monthly CLs (hydrogel or silicon hydrogel, 36–67% water) for at least 8 hours daily (CL group). In addition, 29 asymptomatic EG wearers of a similar age and with no OS symptoms (Ocular Surface Disease Index [OSDI] D < 13) participated as a control group. All the participants were students and staff of the Universidad Miguel Hernández (Spain) and the study was carried out in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration. All the volunteers provided their signed informed consent prior to participating and the study protocol was approved by the Ethics Committee at our university (Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche). None of the participants had a history of corneal or ocular disease.

The OSDI was recorded for all the participants and based on their total OSDI value (OSDI D), CL users were classified as asymptomatic (OSDI < 13) or symptomatic ( $\geq 13$ ).<sup>51,52</sup> All the EG subjects selected for the control group had an OSDI < 13. The OSDI measurements were all made by the same researcher in a room at a controlled temperature ( $22.36 \pm 0.98^\circ\text{C}$ ) and humidity ( $39.38 \pm 5.91\%$ ).

Of the 31 CL users, 14 (45.2%) were classified as CL-S and 17 (54.8%) as CL-A based on their OSDI D scores (see the Table for the characteristics of these participants). Both CL-A and CL-S users had been using contact lenses for a similar time (see the Table) and, whereas the CL users required a stronger refractive correction, the refractive index was not considered an exclusion factor for the study (see the Table).

After completing the OSDI questionnaire, different measurements were acquired in the following order: blinking frequency at rest, attentional blinking frequency, OST (2 minutes after CL removal), corneal sensitivity, tear volume, and tear break-up time (TBUT). In most cases, both eyes were explored, except when assessing corneal sensitivity, which was only assessed after stimulating the right eye.

### Blinking Frequency

Blinking frequency was assessed over 1 minute from video recordings of the volunteers' face. Both the spontaneous blinking frequency under basal conditions (blinking frequency at rest) and the attentional blinking frequency while performing a D2 attentional test for Spanish-speaking people<sup>53</sup> were measured. In the D2 test, the subject is presented with 14 printed lines in which the letter "d" appears repeatedly, interspersed with the letter "p." Some of these letters are accompanied by one or two short lines, located in different positions around the letter. The subject must mark each letter "d" that has two dashes distributed in a defined position, selecting the "relevant" stimuli and

TABLE. Characteristics of the Study Participants

	Eye Glasses	CL Asymptomatic	CL Symptomatic
Age, y	$24.5 \pm 0.8$	$24.3 \pm 1.4$	$23.2 \pm 1.3$
Gender	9 men; 20 women	2 men; 15 women	5 men; 9 women
Refractive error (diopters)	$-2.33 \pm 0.17$ [-0.25 to -5.50]	$-5.40 \pm 0.72^{**}$ [-1.75 to -15.5]	$-3.61 \pm 0.31^{**}$ [-1 to -5.5]
Time of CL use, y	$10.1 \pm 1.4$	$9.2 \pm 1.4$	$7.8 \pm 1.1$
Medications	Oral contraceptives ( $n = 6$ )	Oral contraceptives ( $n = 2$ )	Oral contraceptives ( $n = 2$ )
<i>n</i>	29	17	14

The data are the means  $\pm$  SEM. For the refractive error, both the mean  $\pm$  SEM and the range (in brackets) are shown:  $^{**}P < 0.001$ , Mann-Whitney *U* test, relative to eye glass wearers. No differences were found between the CL-A and CL-S subjects either for refractive error ( $P = 0.169$ ) or other parameters.

inhibiting the “irrelevant” ones. The time allotted to complete each line is 20 seconds and the blinking frequency was measured during the first minute of this attentional task.

### Ocular Surface Thermography

The OST was measured in both of the volunteer's eyes in videos taken with an infrared video camera (InfRec R300SR; Nippon Avionics). Subjects were asked to close their eyes for 10 seconds and they were then filmed for 1 minute (at 60 frames/s) after opening their eyes. They could blink freely during the recording and the images were analyzed offline using dedicated software (InfReC Analyzer NS9500 Standard, version 2.7) in order to define the evolution of temperature over time. OST was analyzed in 3 OS regions 4 seconds after eye opening: the central cornea, a circular area of 30 pixels in the center of the cornea; the nasal conjunctiva, a 16 pixel oval area; and the temporal conjunctiva, an 8 pixel oval area. Conjunctival temperature was also measured in order to detect possible increases in temperature due to conjunctival hyperemia. In CL users, the OST was recorded 2 minutes after the CL removal. The average data from both eyes of each subject were pooled for each group (CL-S, CL-A, and EG).

### Corneal Sensitivity

A CRCERT-Belmonte esthesiometer<sup>54,55</sup> was used to measure mechanical and chemical corneal sensitivity. Over a controlled period, this instrument delivers a jet of gas to the eye that contains a mixture of air and CO<sub>2</sub> in specific proportions, and at a flow rate between 0 and 200 mL/min. A modified optical range finder in the probe was used to maintain the distance of 4 mm between the probe and the eye, and the gas was warmed inside the probe to reach the surface of the cornea at a temperature of 34°C.<sup>1,54–56</sup>

For each subject, corneal sensitivity was measured in only one eye, delivering 3-second pulses of gas with a 2-minute interval between each of them. For mechanical stimulation, fixed temperature pulses were delivered to the central cornea at different flow rates (40, 80, 120, 160, and 200 mL/min). For chemical stimulation, the proportion of CO<sub>2</sub> in air was varied (40, 60, and 80%) and the pulses were delivered at a flow rate of 40 mL/min. The sensitivity to intense cold was also explored by instilling the eye with a 60 µL drop of saline at 4°C.

After each stimulus (gas pulse or cold saline drop), the intensity of the sensation evoked in the subjects was scored, as was the irritation component, using 2 separate 10 cm Visual Analog Scales (VASs), whereby 0 was no sensation and 10 the maximum expected sensation. The cold sensation after stimulation was also evaluated with a separate VAS.

A minimum sample size was calculated to achieve a power of 0.90 and  $P = 0.05$ , based on the differences of the means and SDs obtained in our previous studies,<sup>56</sup> and this was 10 subjects.

### Tearing and TBUT

Tearing and TBUT were measured in both eyes of each subject and the data were pooled. The tear volume was measured using phenol red threads (Zone-Quick; Menicon, Tokyo, Japan) that were placed in the temporal cantus of the

lower lid for 15 seconds. The length of the red thread wetted (in mm) was measured.

To determine the TBUT, a commercial fluorescein strip (Optitech Eyecare, Prayagraj, India) moistened with sterile saline solution was applied to the eye surface. The subject was then asked not to blink while the tear film was observed under the broad beam of a slit-lamp using cobalt-blue light. The TBUT was recorded as the time in seconds that elapsed between the blink and the appearance of the first dry spot in the tear film.

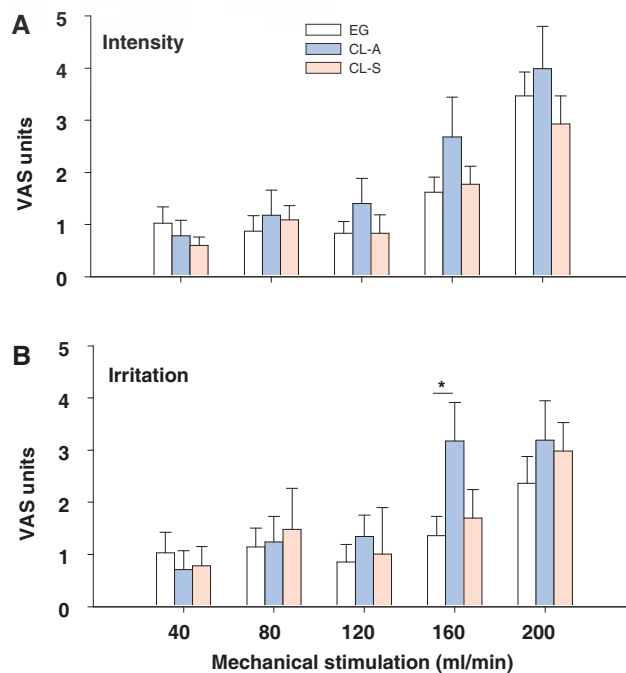
### Statistical Analysis

Statistical analysis was carried out using SigmaPlot version 11.0 (Systat Software, Inc.). This software initially analyzes the normality of the data and then applies the necessary parametric or nonparametric test. The data are expressed as the mean  $\pm$  SEM or as the median and interquartile range (IQR), and they were compared using a parametric or equivalent nonparametric test as necessary, and as indicated in the text, tables, and figures. The significance level was set as  $P < 0.05$  in all the statistical analyses.

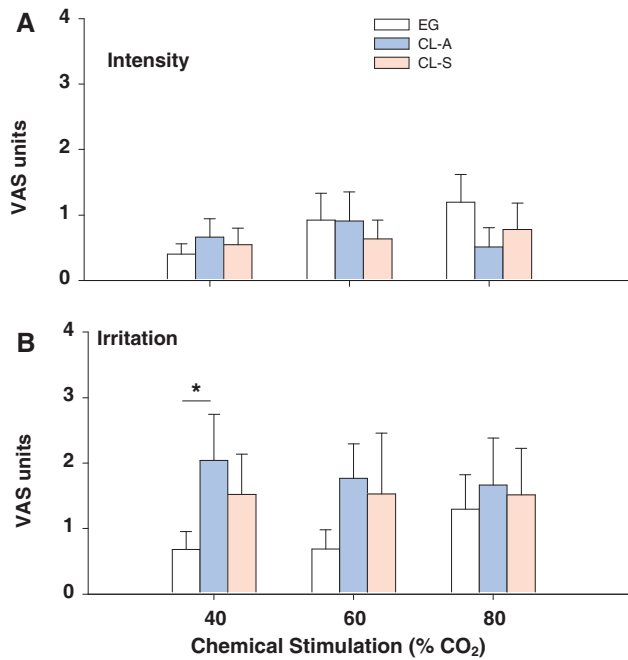
## RESULTS

### Corneal Sensitivity

**Sensitivity to Mechanical Stimulation.** There were no significant differences between the EG and CL-A or CL-S subjects in terms of the VAS intensity values obtained in response to mechanical stimulation, although above a flow rate of 80 mL/min, the intensity of the CL-A VAS values were always higher than those of the other 2 groups (Fig. 1A).



**FIGURE 1.** Intensity (A) and irritation (B) VAS values reported following mechanical stimulation of the central cornea. Jets of warm air at different flow rates (mL/min) were applied to the cornea of EG wearers and CL users, the latter classified as asymptomatic (CL-A) or symptomatic (CL-S) depending on their OSDI scores (see Methods). The data are the mean  $\pm$  SEM; \* $P < 0.05$ , Mann-Whitney  $U$  test.



**FIGURE 2.** Intensity (A) and irritation (B) VAS values reported following chemical stimulation of the central cornea of EG wearers and symptomatic (CL-S) or asymptomatic (CL-A) CL users. The data are the mean ± SEM: \**P* < 0.05, Mann-Whitney *U* test.

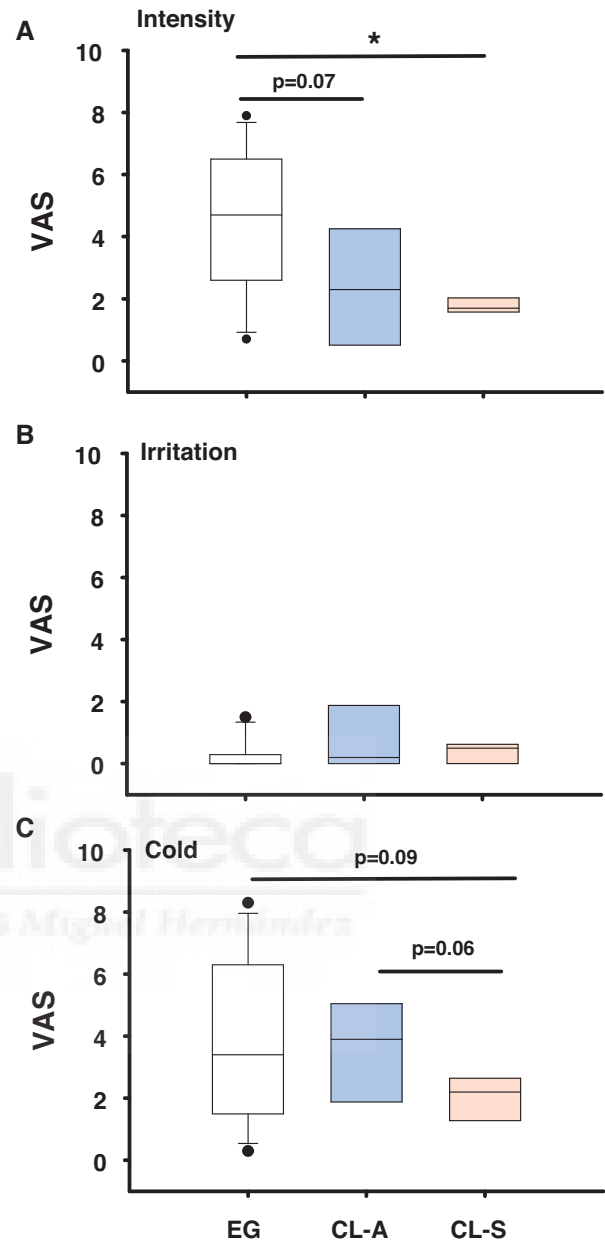
In terms of irritation, the VAS values evoked in the CL-A subjects achieved a maximum at a rate of 160 mL/min and this did not increase with the maximal stimulus intensity of 200 mL/min, in contrast to the progression in the EG or CL-S subjects (see Fig. 1A). The VAS values for irritation in the CL-S subjects were generally slightly higher than those recorded by the EG subjects, but not as high as those evoked in the CL-A subjects (Fig. 1B; see Supplementary Table S1 for the detailed statistical analysis).

**Sensitivity to Chemical Stimulation.** As for mechanical sensitivity, no significant changes were observed in the VAS intensity values reported following chemical stimulation in either type of CL user relative to the EG wearers (Fig. 2A). However, 40% CO<sub>2</sub> did evoke the maximal VAS irritation response in CL-A and CL-S users but not in EG wearers (Fig. 2B; see Supplementary Table S2 for the detailed statistical analysis).

**Sensitivity to Cold Stimulation.** A drop of cold saline (4°C) was delivered to the subjects' eye to induce intense cooling of the OS and this cold stimulation evoked sensations rated with lower VAS intensity values by CL users relative to EG wearers, especially in the CL-S group (Fig. 3A). Similarly, the VAS cooling values reported after cold stimulation were also lower in CL-S than in CL-A subjects (Fig. 3C). Notably, the VAS values of irritation evoked by cold stimulation were very small in all the subjects explored (Fig. 3B; see Supplementary Table S3 for the detailed statistical analysis).

**Spontaneous and Attentional Blinking Frequency**

The blinking frequency at rest (spontaneous blinking frequency) was significantly higher in both CL-A and CL-S users than in EG wearers (Fig. 4A). During the performance of an attentional task, blinking frequency was signif-



**FIGURE 3.** Box plots showing the VAS values reported for the intensity (A), irritation (B), and cold component (C) of the sensation evoked by instilling a cold saline (4°C) drop onto the eye in eye glass (EG) wearers and CL symptomatic (CL-S) or asymptomatic (CL-A) CL users. The boxes cover the 25th to 75th percentiles, the central line is the median, and the bars reflect the 10th and 90th percentiles: \**P* < 0.05, Mann-Whitney *U* test.

icantly lower than at rest in all groups, yet it was higher in CL-A and CL-S users than in EG wearers (Fig. 4B; see Supplementary Table S4 for the detailed statistical analysis).

**Tearing and TBUT**

No significant differences were found in the tear volume of EG wearers and CL users (Fig. 5A and see Supplementary Table S4 for the detailed statistical analysis). By contrast, the TBUT was significantly shorter in CL users than in EG

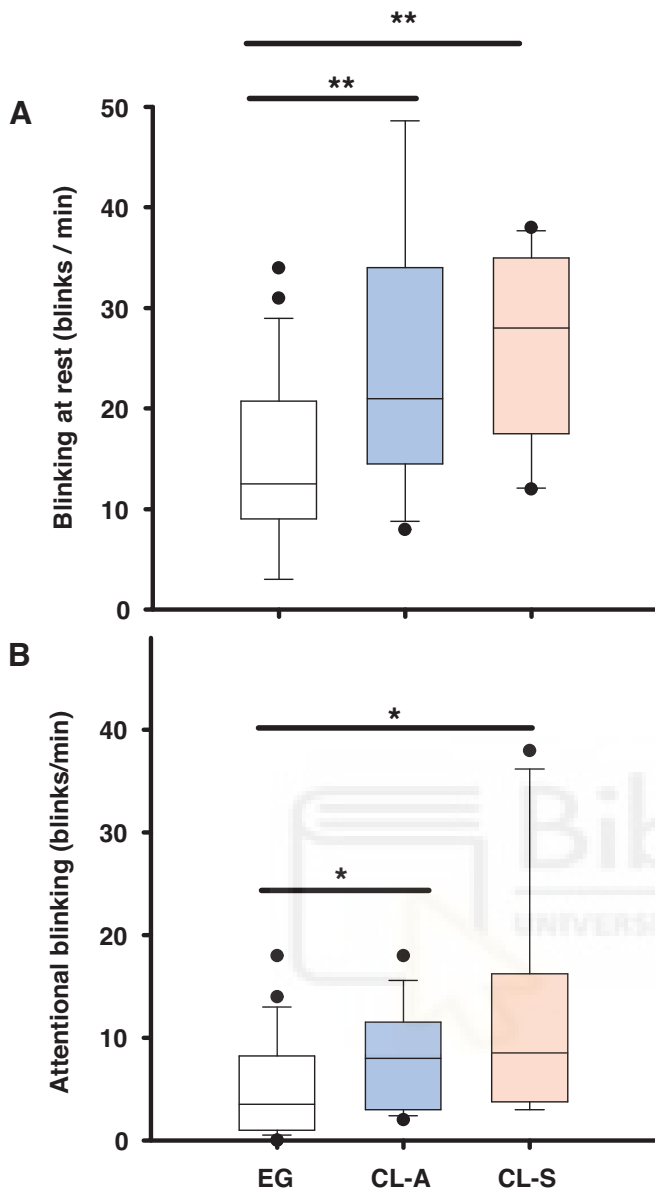


FIGURE 4. Box plots showing the blinking frequency at rest (A), and during the performance of an attentional task (attentional blinking) (B), in the EG wearers and CL users: symptomatic (CL-S) and asymptomatic (CL-A). The boxes cover the 25th to 75th percentiles, the central line is the median, and the bars reflect the 10th and 90th percentiles: \*\* $P < 0.01$ , \* $P < 0.05$ , *t*-test or Mann-Whitney *U* test.

wearers (Fig. 5B and see Supplementary Table S4 for the detailed statistical analysis).

**Ocular Surface Temperature**

The OST was measured in the central cornea, and in the temporal and nasal conjunctiva (Fig. 6), and the OST values from the central cornea were significantly lower in CL-A users than EG wearers, and they were slightly lower in the temporal and nasal conjunctiva of CL-A users ( $P = 0.09$  and  $P = 0.162$ , respectively; see Fig. 6). In general, CL-S users also had lower OST values than EG wearers, but higher than CL-A users (Fig. 6 and see Supplementary Table S5 for the detailed statistical analysis).

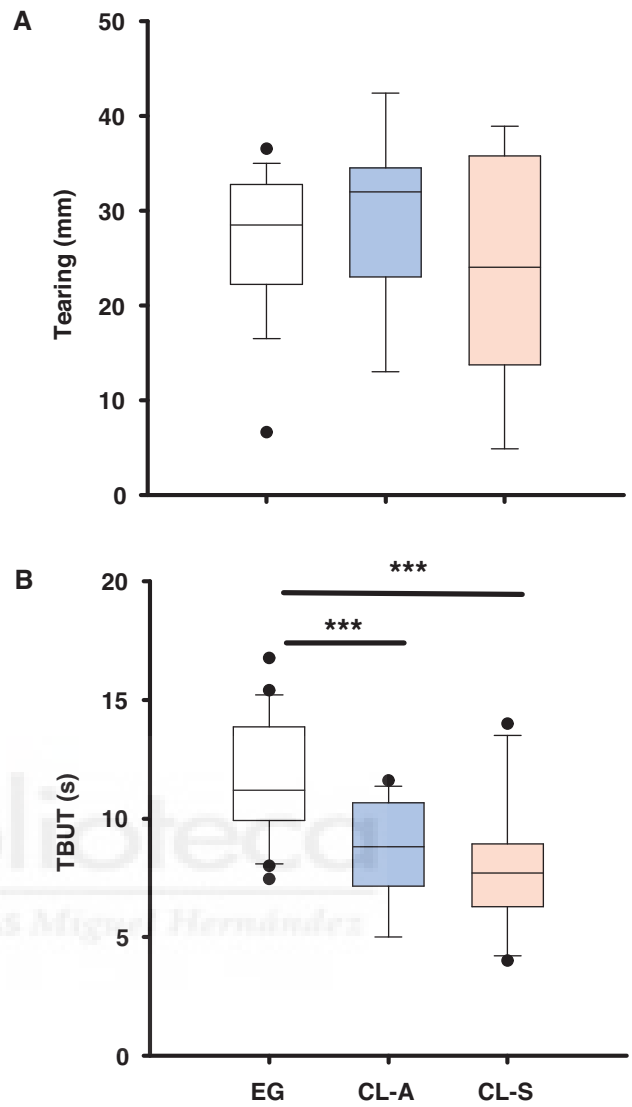
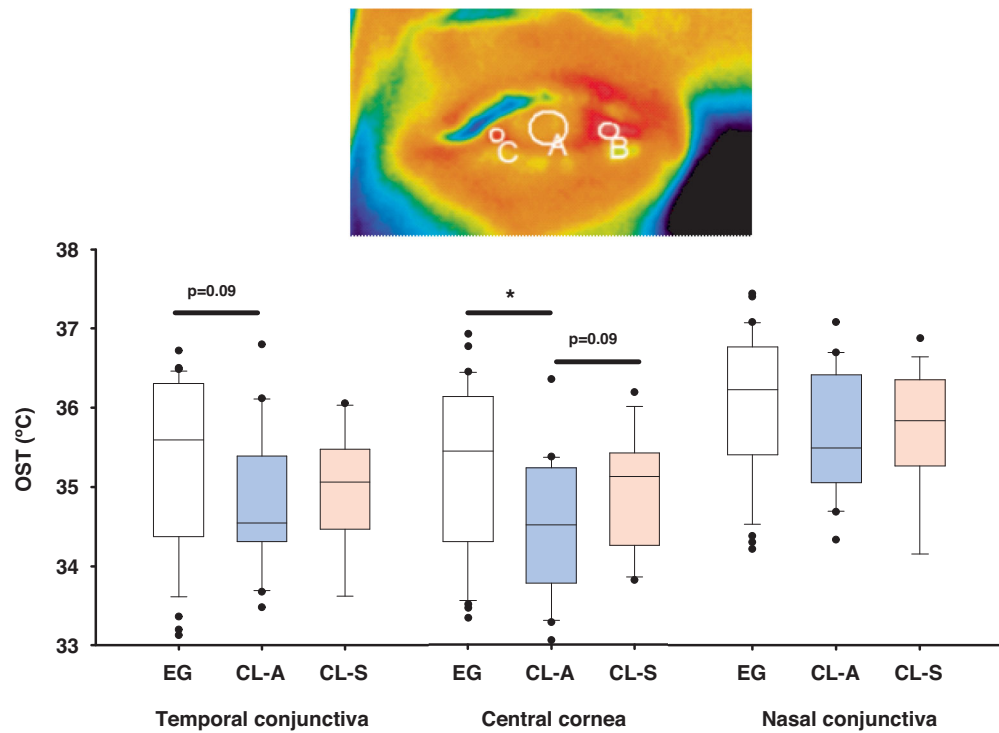


FIGURE 5. Box plots showing the tear volume (A) and TBUT (B) in EG wearers and CL users. The boxes cover the 25th to 75th percentiles, the central line is the median, and the bars reflect the 10th and 90th percentiles: \*\*\* $P < 0.001$ , *t*-test.

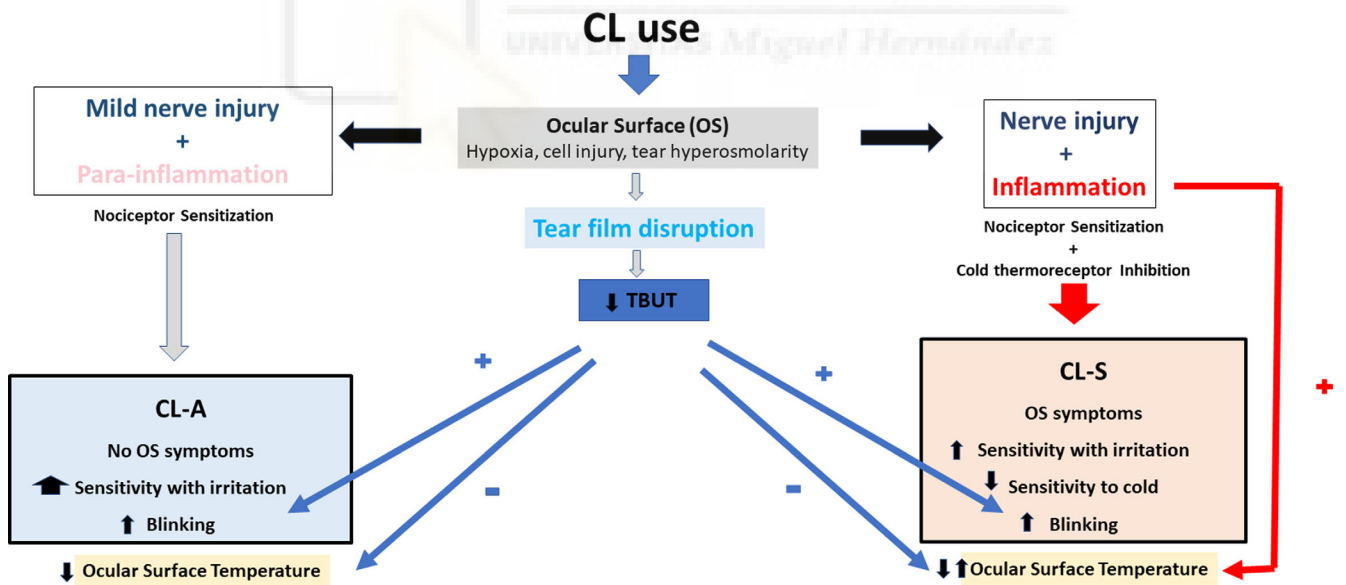
**DISCUSSION**

We show here how the use of CL alters the function of OS sensory nerves and modifies corneal sensitivity, thereby altering blinking and tearing. Moreover, the differences evident between subjects with and without symptoms of ocular discomfort could be attributed to a different degree of OS inflammation or damage in each situation, both of which are known to affect the activity of OS sensory nerves.<sup>13,14,16,17</sup>

Although it has often been reported that CL users do not experience significant changes in corneal nerve morphology or density,<sup>33,34,39,47,57</sup> corneal sensitivity is significantly diminished in these individuals irrespective of the type or composition of the CLs they use.<sup>21–27,30,32,33,38,41,47</sup> This loss of corneal sensitivity has been proposed to be the result of hypoxia and/or mechanical trauma induced by CL use,<sup>25–27,32,33,38,58–60</sup> although adaptation to mechanical stimulation due to CL use has been also proposed.<sup>61</sup> The



**FIGURE 6.** Box plots showing the ocular surface temperature (OST) in the central cornea (A), and the nasal (B), and temporal (C) conjunctiva, measured from infrared thermographic images of EG wearers, and asymptomatic (CL-A) and symptomatic (CL-S) CL users (2 minutes after CL removal). The data are the mean  $\pm$  SEM and the boxes cover the 25th to 75th percentiles, the central line is the median, and the bars reflect the 10th and 90th percentiles: \* $P < 0.05$ ,  $t$ -test.



**FIGURE 7.** Graphical abstract summarizing the effects of CL use on corneal sensitivity, blinking frequency, TBUT, and the development of ocular surface symptoms.

data here indicate that young CL and EG users report similarly intensity values for the sensations evoked by both mechanical and chemical stimulation with a gas esthesiometer, irrespective of whether they have ocular symptoms or not. However, the reported VAS values for irritation were higher in CL users than in EG, particularly in CL-A users. By contrast, the intensity values reported by CL wearers

after cold stimulation were lower, and in this case particularly in CL-S subjects. These data on corneal sensitivity in humans fit perfectly with the changes observed in the activity of corneal sensory nerves recorded in injured or inflamed guinea pig corneas. Sensitization of corneal nociceptors, which would lead to an increase in the irritation component of the evoked sensations, occurs in damaged, inflamed, and

tear-deficient corneas.<sup>13–17</sup> Conversely, the inhibition of cold thermoreceptor activity, which would explain the decrease in sensitivity to cold stimulation, is also observed in inflamed corneas.<sup>13,14,17</sup>

CL use may induce both ocular surface inflammation and corneal nerve lesion,<sup>21</sup> although the mechanisms behind these effects remain unclear.<sup>18</sup> The results presented here support the idea that the altered corneal sensitivity evident in CL users depends on the extent of damage and/or inflammation induced by CL use, and, hence, on the changes induced in nerve activity. During repetitive nerve stimulation and after lesion of the OS, both mechano- and polymodal nociceptors are sensitized,<sup>16,17</sup> and their enhanced response to natural stimulation explains the increased irritation and sensations of discomfort experienced under these conditions. When inflammation of the OS is induced, desensitization of cold thermoreceptors is also produced.<sup>13,14,17</sup> The weaker response to cooling of cold thermoreceptor nerves in inflamed corneas explains the dampened sensitivity to cold under inflammatory conditions. Accordingly, the data presented suggest that mild damage to corneal nerves and very mild local inflammation is induced in CL-A subjects. Under these conditions, sensitization of corneal nociceptors is expected to be the main change in corneal nerve activity.

Apart from a mild nerve affectation, more prominent inflammation would also be induced by CL use in CL-S subjects, albeit still subclinical in most cases, as suggested by their higher mean OST than in CL-A subjects. Under these conditions, both the sensitization of nociceptors and inhibition of cold thermoreceptors would be expected, which fully explains the stronger irritation component evoked by mechanical and chemical stimulation, and the lower sensitivity to cold stimulation observed in CL-S subjects. This hypothesis is also sustained by the accumulation of inflammatory mediators (such as cytokines, NGF, SP, etc.) and the density of immune cells (such as dendritic and Langerhans's cells) described in CL users,<sup>21,39,62–66</sup> especially CL-S users.

The activity of corneal sensory nerves is implicated in the control of blinking and tearing, both of which serve as protective mechanisms. Polymodal nociceptor activity is responsible for reflex blinking<sup>3</sup> and tearing,<sup>4</sup> whereas the activity of cold thermoreceptors is responsible for basal tearing<sup>5</sup> and blinking.<sup>6</sup> We found CL users had a higher blinking frequency, consistent with the sensitization and enhanced activity of polymodal nociceptors. This increased blinking frequency was observed both at rest and during visual attention, which suggests a regulation of blinking to protect the eye from an adverse environment or desiccation. Hence, it appears that the sensory input provided to the brainstem by trigeminal neurons innervating the cornea prevails over the descending modulation exerted by the brain cortex to reduce blinking while performing a task requiring visual attention.<sup>3,12</sup>

In terms of the tearing rate, there was no significant change in tear volume in CL users, as reported previously,<sup>35</sup> although there was a large variability in tear volume within these subjects, especially those who were symptomatic. No significant changes in tearing rate have been observed in animals with mild corneal inflammation.<sup>14</sup> We did observe a significant reduction in TBUT in CL users, in line with the previously reported disruption of the tear film due to a thinner lipid layer in CL users.<sup>31,67</sup> These changes to the lipid layer augment evaporation and increase tear osmolarity,<sup>28</sup> with the latter increasing the activity of both cold thermoreceptors and polymodal nociceptors depending on the

osmolarity maintained: cold thermoreceptors are activated by small increases in osmolarity, while large increases of tear osmolarity activate polymodal nociceptors and silence cold thermoreceptors.<sup>9</sup> These responses seem to be produced in the case of the CL users, especially in those who are symptomatic.

OST was proposed as an objective measure of tear film stability, as both these parameters are strongly correlated.<sup>46,68</sup> OST values are also thought to reflect OS inflammation given that OST values correlate strongly with the degree of hyperemia of the bulbar conjunctiva.<sup>69</sup> We found significantly lower OST values in CL users, confirming previous findings demonstrating that such OST changes are induced by CL use and not dependent on CL composition.<sup>36,37,46</sup> The increased evaporation rate when using a CL is thought to underlie the lower OST in CL users,<sup>37</sup> which is independent of the CL water composition.<sup>28</sup> The OST was higher in CL-S than in CL-A users, most probably reflecting the inflammation in these symptomatic subjects.<sup>69</sup> Moreover, although we did not measure the inflammation directly, it is already known that CL wear is intrinsically inflammatory,<sup>70</sup> even with soft lenses, inducing the expression of pre-inflammation markers.<sup>71</sup> Indeed, even soft CL use provokes a chronic, low grade, subclinical inflammatory status of the anterior eye called “para-inflammation.” This low-grade inflammatory response to tissue stress can be considered to exist between the basal homeostatic state and symptomatic inflammation.<sup>70</sup>

In conclusion, CL use may induce different degrees of OS damage and inflammation that will affect the activity of corneal sensory nerves. These conditions induce changes in corneal sensitivity and, consequently, they alter the processes driven by sensory input like blinking and tearing. The corneal sensitivity of CL-A subjects suggest that CL use only mildly sensitizes nociceptors, which enhances the sensation of irritation and blinking frequency but does not induce OS symptoms. By contrast, CL use can produce more intense tissue damage and inflammation in symptomatic subjects that, while remaining subclinical, is associated with a higher OST, and the ensuing sensitization of nociceptors and inhibition of cold thermoreceptors. Accordingly, both the irritation component of the sensations experienced and the blinking frequency increase in CL-S subjects, dampening their sensitivity to cold stimulation and producing OS symptoms (Fig. 7).

### Acknowledgments

The authors thank Fernando Borrás for his expert advice on the statistical analysis.

Supported by grants PID2020-115934RB-I00 (J.G. and M.C.A.), SAF-2017-83674-C2-1-R (J.G.), and SAF-2017-83674-C2-2-R (M.C.A), financed by the Spanish Agencia Estatal de Investigación (MCIN/AEI/ 10.13039/501100011033). The support of CIPROM/2021/48 from the Generalitat Valenciana (Spain) is also acknowledged.

Disclosure: **J.A. Pastor**, None; **J. Gallar**, None; **M.C. Acosta**, None

### References

- Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. Sensory experiences in humans and single-unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea. *J Physiol*. 2001;534(2): 511–525.

2. Belmonte C, Aracil A, Acosta MC, Luna C, Gallar J. Nerves and sensations from the eye surface. *Ocul Surf.* 2004;2(4):248–253.
3. Acosta MC, Gallar J, Belmonte C. The influence of eye solutions on blinking and ocular comfort at rest and during work at video display terminals. *Exp Eye Res.* 1999;68(6):663–669.
4. Acosta MC, Peral A, Luna C, Pintor J, Belmonte C, Gallar J. Tear secretion induced by selective stimulation of corneal and conjunctival sensory nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(7):2333–2336.
5. Parra A, Madrid R, Echevarria D, et al. Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. *Nat Med.* 2010;16(12):1396–1399.
6. Quallo T, Vastani N, Horridge E, et al. TRPM8 is a neuronal osmosensor that regulates eye blinking in mice. *Nat Commun.* 2015;6:7150.
7. Belmonte C, Gallar J, Pozo MA, Rebollo I. Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea. *J Physiol.* 1991;437(1):709–725.
8. Gallar J, Pozo MA, Tuckett RP, Belmonte C. Response of sensory units with unmyelinated fibres to mechanical, thermal and chemical stimulation of the cat's cornea. *J Physiol.* 1993;468:609–622.
9. Parra A, Gonzalez-Gonzalez O, Gallar J, Belmonte C. Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. *Pain.* 2014;155(8):1481–1491.
10. González-González O, Bech F, Gallar J, Merayo-Lloves J, Belmonte C. Functional properties of sensory nerve terminals of the mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(1):404–415.
11. Kaminer J, Powers AS, Horn KG, Hui C, Evinger C. Characterizing the spontaneous blink generator: an animal model. *J Neurosci.* 2011;31(31):11256–11267.
12. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, Mizutani T, Tsubota K. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(1):24–30.
13. Acosta MC, Luna C, Quirce S, Belmonte C, Gallar J. Changes in sensory activity of ocular surface sensory nerves during allergic keratoconjunctivitis. *Pain.* 2013;154(11):2353–2362.
14. Acosta MC, Luna C, Quirce S, Belmonte C, Gallar J. Corneal sensory nerve activity in an experimental model of UV keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(6):3403–3412.
15. Kovács I, Luna C, Quirce S, et al. Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease. *Pain.* 2016;157(2):399–417.
16. Luna C, Mizerska K, Quirce S, et al. Sodium channel blockers modulate abnormal activity of regenerating nociceptive corneal nerves after surgical lesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(1).
17. Luna C, Quirce S, Aracil-Marco A, Belmonte C, Gallar J, Acosta MC. Unilateral corneal insult also alters sensory nerve activity in the contralateral eye. *Front Med.* 2021;8:767967.
18. Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Lloves J, Gallar J. What causes eye pain? *Curr Ophthalmol Rep.* 2015;3(2):111–121.
19. Belmonte C. Pain, dryness, and itch sensations in eye surface disorders are defined by a balance between inflammation and sensory nerve injury. *Cornea.* 2019;38(Suppl 1):S11–S24.
20. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):404–437.
21. Stapleton F, Marfurt C, Golebiowski B, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the subcommittee on neurobiology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(11).
22. Millodot M. Effect of soft lenses on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol.* 2009;52(5):603–608.
23. Millodot M. Effect of hard contact lenses on corneal sensitivity and thickness. *Acta Ophthalmol.* 1975;53(4):576–584.
24. Millodot M. Effect of the length of wear of contact lenses on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol.* 1976;54(6):721–730.
25. Millodot M. Does the long term wear of contact lenses produce a loss of corneal sensitivity? *Experientia.* 1977;33(11):1475–1476.
26. Polse KA. Etiology of corneal sensitivity changes accompanying contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978;17(12):1202–1206.
27. Tanelian DL, Beuerman RW. Recovery of corneal sensation following hard contact lens wear and the implication for adaptation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1980;19(11):1391–1394.
28. Cedarstaff TH, Tomlinson A. A comparative study of tear evaporation rates and water content of soft contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt.* 1983;60(3):167–174.
29. Bergmanson JP, Ruben M, Chu LW. Corneal epithelial response of the primate eye to gas permeable corneal contact lenses: a preliminary report. *Cornea.* 1984;3(2):109–113.
30. Velasco MJ, Bermúdez FJ, Romero J, Hita E. Variations in corneal sensitivity with hydrogel contact lenses. *Acta Ophthalmol.* 1994;72(1):53–56.
31. Korb DR, Greiner J V, Glonek T. Tear film lipid layer formation: implications for contact lens wear. *Optom Vis Sci.* 1996;73(3):189–192.
32. Murphy PJ, Patel S, Marshall J. The effect of long-term, daily contact lens wear on corneal sensitivity. *Cornea.* 2001;20(3):264–269.
33. Patel S V, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Confocal microscopy in vivo in corneas of long-term contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(4):995–1003.
34. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves in soft contact lens wear. A comparative study using confocal microscopy. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2003;23(2):163–174.
35. Miller WL, Doughty MJ, Narayanan S, et al. A comparison of tear volume (by tear meniscus height and phenol red thread test) and tear fluid osmolality measures in non-lens wearers and in contact lens wearers. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract.* 2004;30(3):132–137.
36. Purslow C, Wolffsohn JS, Santodomingo-Rubido J. The effect of contact lens wear on dynamic ocular surface temperature. *Contact Lens Anterior Eye.* 2005;28(1):29–36.
37. Ooi EH, Ng EYK, Purslow C, Acharya R. Variations in the corneal surface temperature with contact lens wear. *Proc Inst Mech Eng H.* 2007;221(4):337–349.
38. Situ P, Simpson TL, Jones LW, Fonn D. Effects of silicone hydrogel contact lens wear on ocular surface sensitivity to tactile, pneumatic mechanical, and chemical stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6111–6117.
39. Dogru M, Ward SK, Wakamatsu T, et al. The effects of 2 week senofilcon-A silicone hydrogel contact lens daily wear on tear functions and ocular surface health status. *Cont Lens Anterior Eye.* 2011;34(2):77–82.
40. Wolffsohn JS, Mroczkowska S, Hunt OA, Bilkhu P, Drew T, Sheppard A. Crossover evaluation of silicone hydrogel daily disposable contact lenses. *Optom Vis Sci.* 2015;92(11):1063–1068.
41. Martín-Montañez V, López-de la Rosa A, López-Miguel A, Pinto-Fraga J, González-Méijome JM, González-García MJ. End-of-day dryness, corneal sensitivity and blink rate in contact lens wearers. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015;38(3):148–151.
42. López-De La Rosa A, Martín-Montañez V, López-Miguel A, Calonge M, Enriquez-De-Salamanca A, González-García MJ. Corneal sensitivity and inflammatory biomarkers in contact lens discomfort. *Optom Vis Sci.* 2016;93(8):892–900.



43. Situ P, Simpson T, Begley C. Hypersensitivity to cold stimuli in symptomatic contact lens wearers. *Optom Vis Sci.* 2016;93(8):909–916.
44. Hu L, Chen J, Zhang L, et al. Effects of long-term soft contact lenses on tear menisci and corneal nerve density. *Eye Contact Lens.* 2016;42(3):196–201.
45. Golebiowski B, Chao C, Stapleton F, Jalbert I. Corneal nerve morphology, sensitivity, and tear neuropeptides in contact lens wear. *Optom Vis Sci.* 2017;94(4):534–542.
46. Itokawa T, Okajima Y, Suzuki T, et al. Association between ocular surface temperature and tear film stability in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(2):771–775.
47. López-De La Rosa A, Arroyo-Del Arroyo C, Cañadas P, et al. Are contact lens discomfort or soft contact lens material properties associated with alterations in the corneal subbasal nerve plexus? *Curr Eye Res.* 2018;43(4):487–492.
48. Stapleton F, Chao C, Golebiowski B. Topical review: effects of contact lens wear on corneal, conjunctival, and lid margin sensitivity. *Optom Vis Sci.* 2019;96(10):790–801.
49. Kocabeyoglu S, Colak D, Mocan MC, Irkec M. Sensory adaptation to silicone hydrogel contact lens wear is not associated with alterations in the corneal subbasal nerve plexus. *Cornea.* 2019;38(9):1142–1146.
50. Kim YH, Nguyen T, Lin MC, Peng C-C, Radke CJ. Protection against corneal hyperosmolarity with soft-contact-lens wear. *Prog Retin Eye Res.* 2022;87:101012.
51. 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.
52. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539–574.
53. Brickenkamp R. *D2, Test de Atención.* TEA ediciones, S.A.U., Madrid (Spain); 2012.
54. Stapleton F, Tan ME, Papas EB, et al. Corneal and conjunctival sensitivity to air stimuli. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(12):1547–1551.
55. Acosta MC, Alfaro ML, Borrás F, Belmonte C, Gallar J. Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva. *Exp Eye Res.* 2006;83(4):932–938.
56. Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(9):2063–2067.
57. Kocabeyoglu S, Colak D, Mocan MC, Irkec M. Sensory adaptation to silicone hydrogel contact lens wear is not associated with alterations in the corneal subbasal nerve plexus. *Cornea.* 2019;38(9):1142–1146.
58. Millodot M, Henson DB, O'Leary DJ. Measurement of corneal sensitivity and thickness with pmma and gas-permeable contact lenses. *Optom Vis Sci.* 1979;56(10):628–632.
59. Lum E, Golebiowski B, Gunn R, Babhoota M, Swarbrick H. Corneal sensitivity with contact lenses of different mechanical properties. *Optom Vis Sci.* 2013;90(9):954–960.
60. Bergenske PD, Polse KA. The effect of rigid gas permeable lenses on corneal sensitivity. *J Am Optom Assoc.* 1987;58(3):212–215.
61. Chen J, Simpson TL. A role of corneal mechanical adaptation in contact lens-related dry eye symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(3):1200–1205.
62. Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26(4):398–436.
63. Alzahrani Y, Pritchard N, Efron N. Changes in corneal Langerhans cell density during the first few hours of contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye.* 2016;39(4):307–310.
64. Dogan AS, Gurdal C, Arslan N. Corneal confocal microscopy and dry eye findings in contact lens discomfort patients. *Cont Lens Anterior Eye.* 2018;41(1):101–104.
65. Liu Q, Xu Z, Xu Y, et al. Changes in corneal dendritic cell and sub-basal nerve in long-term contact lens wearers with dry eye. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract.* 2020;46(4):238–244.
66. Yang T, Ma B, Xie J, et al. Evaluation of ocular surface characteristics in dry eye disease with and without soft contact lens wear: a comparative study. *Eye Contact Lens.* 2022;48(9):377–383.
67. Rohit A, Willcox M, Stapleton F. Tear lipid layer and contact lens comfort: a review. *Eye Contact Lens.* 2013;39(3):247–253.
68. Craig JP, Singh I, Tomlinson A, Morgan PB, Efron N. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye.* 2000;14(4):635–641.
69. Efron N, Brennan NA, More J, Rieper K. Temperature of the hyperemic bulbar conjunctiva. *Curr Eye Res.* 1988;7(6):615–618.
70. Efron N. Contact lens wear is intrinsically inflammatory. *Clin Exp Optom.* 2017;100(1):3–19.
71. Chao C, Stapleton F, Willcox MDP, Golebiowski B, Richdale K. Preinflammatory signs in established reusable and disposable contact lens wearers. *Optom Vis Sci.* 2017;94(11):1003–1008.

# Agradecimientos



El proceso de elaborar esta Tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de muchas personas entre ellas la Dra. M<sup>a</sup> Carmen Acosta Boj que como directa de Tesis no solo me ha confirmado que es una persona de la que aprender profesionalmente sino, también a nivel personal y que desde un principio consiguió que algo tan complicado como lo todo lo que iba a venir fue fácil poder afrontarlo. Junto a ella, la Dra. Juana Gallar Martínez y todo el equipo de los laboratorios que entre las dos dirigen que han estado siempre dispuestos a ayudar, compartir y mejorar, no puedo dar más que mi más sincero agradecimiento.

También a mis compañeras/os del grado de terapia ocupacional, en especial a la Dra. Alicia Sánchez que siempre ha creído y confiado para dar lo mejor de mí, las doctoras Paula Peral, Cristina Espinosa, Paula Fernández, Miriam Hurtado, Eva Navarrete, Iris Juárez, Verónica Compañy y Daniel Prieto por todo el apoyo durante estos años junto con el resto de compañeras del grado.

Y agradecer también a mi familia, mis padres y hermanos por estar cuando se les necesita y en especial a Fernando por acompañarme durante todos estos años y no permitir dar un paso atrás

Gracias todos los que habéis formado parte de este aprendizaje.

