Ojo seco y depresión en un consultorio de superficie ocular

Alejandro Aguilar[a], Fernanda Girado[a], Julia Tau[b], Alejandro Berra[b], Rafael Iribarren[c]

[a] *Consultorio de Superficie Ocular Dr. Aguilar, San Isidro, Buenos Aires, Argentina.*
[b] *Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.*
[c] *Consultorio Dres. Iribarren, Buenos Aires, Argentina.*

Recibido: 9 de marzo de 2022.
Aprobado: 14 de mayo de 2022.

Autor corresponsal
Dr. Alejandro Aguilar
Monseñor Magliano 3041,
Lomas de San Isidro, prov. de Buenos Aires, Argentina
+54 11 7072-1400
dr.aguilar.superficieocular@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)
2022; 15(2): e168-e177.

Estudio aprobado por el Comité de Ética del Consejo Argentino de Oftalmología.

Conflictos de interés
Ninguno para todos los autores.
Soporte financiero
Ninguno para todos los autores.
Contribuciones
Alejandro Aguilar: conceptualización, metodología, análisis, investigación, escritura del original. *Fernanda Girado*: conceptualización, metodología, análisis, investigación, escritura del original. *Julia Tau*: conceptualización, metodología, análisis, investigación, escritura del original. *Alejandro Berra*: conceptualización, metodología, análisis, investigación, escritura del original. *Rafael Iribarren*: conceptualización, metodología, análisis estadístico, investigación, escritura del original y revisión final.

Resumen

Objetivo: Evaluar los síntomas de depresión y los síntomas del ojo seco en un entorno clínico de pacientes ambulatorios que consultan por ojo seco.
Métodos: Este estudio involucró a pacientes consecutivos que visitaron a uno de nuestros autores (AA), oftalmólogo clínico especializado en patologías de la superficie ocular. Los sujetos eran pacientes de segunda vez con diagnóstico definido en consultas previas. El oftalmólogo efectuó el examen habitual de ojo seco y los sujetos realizaron voluntariamente una encuesta de autoevaluación de síntomas oculares, factores ambientales y una escala de depresión. El investigador estuvo enmascarado respecto de las respuestas del cuestionario.
Resultados: La edad media de la muestra de 105 sujetos fue de 60,1 ± 13,4 años y 86 fueron mujeres (81,9%). El 6,7% de la muestra presentó diagnóstico de depresión y un 18,1% tuvo sospecha de depresión. El 62,9% de la muestra evaluada refería síntomas de ojo seco. No hubo asociación entre los síntomas y el menisco disminuido. La regresión logística mostró asociación estadística entre el menisco disminuido y la tinción con verde de lisamina ($p<0.001$). Se encontró que las personas con menisco normal tenían un mayor puntaje de depresión ($p=0.033$) y su porcentaje de sospecha de depresión llegó al 29,2%.
Conclusión: La sintomatología no se relaciona con la gravedad de los signos objetivos de ojo seco. Entre los pacientes que consultan por ojo seco el

hallazgo de un menisco normal se asoció con depresión.
Palabras clave: ojo seco, depresión, penfigoide ocular.

Dry eye and depression in an ocular surface practice

Abstract

Purpose: To assess symptoms of depression and dry eye symptoms in a clinical setting of dry eye outpatients.

Methods: This study involved consecutive patients who visited one of our authors (AA), a clinical ophthalmologist specializing in ocular surface pathology. All were second time patients with defined diagnosis which had been obtained in previous visits. They had an ocular surface exam and voluntarily completed a self-assessment survey of ocular symptoms, environmental factors and a depression scale. The ophthalmologist was masked for the results of the questionnaire.

Results: The mean age of the sample of 105 patients was 60.1±13.4 years. And 86 were females (81.9%). In all, 6.7% of the sample had a diagnosis of depression, and 18.1% had suspicion of depression. Dry eye symptoms were reported by 62.9% of the tested sample. There was no association between symptoms and decreased meniscus. Logistic regression showed statistical association between decreased meniscus and lisamine green staining (p<0.001). Individuals with normal meniscus were found to have a higher depression score (p=0.033) with their percentage of suspected depression reaching 29.2%.

Conclusions: Symptomatology is not related to the severity of objective signs of dry eye. Depression should be taken into account in the dry eye consultation as a normal meniscus may be associated with depression in the dry eye consultation.

Key words: dry eye, depression, ocular pemphigoid.

Olho seco e depressão em um consultório de superfície ocular

Resumo

Objetivo: Avaliar sintomas de depressão e sintomas de olho seco em um ambiente clínico de pacientes ambulatoriais com olho seco.

Métodos: Este estudo envolveu pacientes consecutivos que visitaram um dos autores (AA), um oftalmologista clínico especializado em patologias da superfície ocular. Os sujeitos eram pacientes de segunda vez com diagnóstico definido em consultas anteriores. O oftalmologista realizou o exame de olho seco usual e os sujeitos preencheram voluntariamente uma pesquisa de autoavaliação de sintomas oculares, fatores ambientais e uma escala de depressão. O pesquisador esteve mascarado respeito das respostas do questionário.

Resultados: A média de idade da amostra de 105 sujeitos foi de 60,1 ± 13,4 anos e 86 eram mulheres (81,9%). 6,7% da amostra apresentou diagnóstico de depressão e 18,1% tinha suspeita de depressão. 62,9% da amostra avaliada relataram sintomas de olho seco. Não houve associação entre sintomas e menisco lacrimal diminuído. A regressão logística mostrou associação estatística entre menisco diminuído e coloração verde de lissamina (p<0,001). Verificou-se que pessoas com menisco normal apresentaram maior pontuação de depressão (p=0,033) e seu percentual de suspeita de depressão chegou a 29,2%.

Conclusão: A sintomatologia não está relacionada com a gravidade dos sinais objetivos de olho seco. Entre os pacientes consultados por olho seco, o achado de menisco normal foi associado à depressão.

Palavras-chave: olho seco, depressão, penfigóide ocular.

Introducción

El síndrome del ojo seco es una enfermedad de la superficie ocular de origen multifactorial[1]. Tiene una alta frecuencia a nivel mundial, pudiendo llegar a afectar hasta el 50% de algunas poblaciones, según el último informe epidemiológico publicado por la Tear Film & Ocular Surface Society y el International Dry Eye WorkShop (TFOS-DEWS)[1]. Factores como la edad, diversas enfermedades generales, algunos medicamentos y factores ambientales contribuyen a la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, que puede provocar lesiones en la superficie ocular produciendo signos y síntomas[2].

Los síntomas referidos por los pacientes son muy variados y ninguno es patognomónico de ojo seco, por lo que en la práctica oftalmológica es necesario e indispensable realizar estudios objetivos para llegar a un diagnóstico certero[3]. El examen biomicroscópico con lámpara de hendidura resulta fundamental para obtener una pormenorizada imagen de la superficie ocular y al mismo tiempo evaluar la altura del menisco lagrimal y el estado de los anexos palpebrales como las glándulas de Meibomio. El análisis del tiempo de ruptura de la película lagrimal con o sin instilación de fluoresceína, así como también del epitelio alterado tanto de la córnea como de la conjuntiva y su tinción con fluoresceína más verde de lisamina o rosa de bengala, son estudios complementarios de gran importancia[3]. Otro estudio complementario es el test de Schirmer que permite cuantificar el volumen de la película lagrimal. Además, el oftalmólogo puede solicitar estudios de laboratorio que ayuden en el diagnóstico, especialmente la citología de impresión de la conjuntiva bulbar para evaluar la morfología de las células epiteliales y cuantificar las células caliciformes. La biopsia de conjuntiva permite confirmar la sospecha de penfigoide ocular cicatricial cuando hay ojo seco y signos de cicatrización conjuntival[2-3].

En la práctica corriente, por falta de tiempo, muchos pacientes se evalúan solamente con una breve anamnesis y un breve examen con tinción de fluoresceína, y en función de los síntomas se prescriben empíricamente diversos tratamientos como prueba terapéutica. Estos pacientes así tratados suelen persistir en la sintomatología y volver nuevamente con el rótulo de un diagnóstico de ojo seco que puede no ser exacto. El presente trabajo tuvo el objetivo de evaluar los síntomas de depresión y los síntomas del ojo seco en un entorno clínico de pacientes ambulatorios que consultan por ojo seco. Por otra parte, el trabajo permite ver el perfil de pacientes que son atendidos en determinado lugar y así determinar cuántos de ellos presentan también patología asociada como depresión psicológica, penfigoide ocular cicatricial, hipotiroidismo, enfermedades reumáticas o simplemente tienen un ojo seco aislado.

Material y métodos

Este fue un estudio observacional transversal. Fue autorizado por el Comité de Ética del Consejo Argentino de Oftalmología. Se tuvo en cuenta la Declaración de Helsinki para estudios en humanos y participaron todos los pacientes consecutivos voluntarios que visitaron al primer autor (AA) para su control periódico por ojo seco. Dicho profesional es oftalmólogo clínico especializado en patología de la superficie ocular. Estos sujetos realizaron voluntariamente una encuesta de autoevaluación de los síntomas oculares, la exposición al aire libre y el estado de ánimo (escala de depresión)[4]. Todos los pacientes que estuvieron dispuestos a realizar la encuesta fueron incluidos en el estudio y se tomaron solamente pacientes de segunda vez ya en tratamiento con diagnóstico confirmado. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes tras haber explicado que el estudio consistía en la consulta habitual sumada a un cuestionario breve auto-administrado.

El estudio inscribió pacientes durante el mes de octubre de 2018. Ellos completaron a solas la encuesta antes del examen clínico y el oftalmólogo estaba enmascarado no conociendo sus respuestas. El cuestionario incluyó análisis de los síntomas de la superficie ocular, la prescripción de medicamentos, la exposición al aire libre y un cuestionario de 15 ítems de estado de ánimo depresivo. Los síntomas se evaluaron preguntando en forma binaria si "la sensación de ojo seco o irritación" era frecuente o pocas veces y si la intensidad de las molestias era mucha o poca. Luego se preguntó si el sujeto era fumador, si tomaba sedantes o tranquilizantes, cuántas horas al día pasaba viajando, cuántas con computadoras, con teléfonos celulares y cuántas al aire libre. Después de esto, los sujetos respondieron un cuestionario validado de 15 ítems sobre el estado de ánimo depresivo[4]. Este último cuestionario se clasifica del 1 al 15, donde 5 respuestas positivas indican sospecha de estado de ánimo depresivo y 10 respuestas positivas indican depresión confirmada[4].

Posteriormente el oftalmólogo realizó las pruebas clínicas. Estas consistieron en el examen bio-

microscópico de la superficie ocular, la observación del menisco lagrimal, del tiempo de ruptura del film lagrimal (en segundos) mediante el uso del Tearscope® (Keeler, Windsor, UK), la clasificación de la tinción con verde lisamina, la presencia de blefaritis (disfunción de glándula de Meibomio), de folículos conjuntivales (alergia), de rosácea y de la patología inmunológica asociada. Como dijimos, el oftalmólogo no conocía los resultados del cuestionario autoadministrado.

El análisis estadístico se realizó con tablas de Excel y el programa estadístico SPSS versión 17 (Sun Microsystems Inc., Santa Clara, California, Estados Unidos). Se utilizaron pruebas de chi-cuadrado para comparar proporciones y la prueba de Student para comparar medias entre grupos de pacientes. Además, se realizó un análisis de regresión logística binaria para evaluar la relación entre las variables discretas y los síntomas. En todas las pruebas se utilizó un $\alpha = 0,05$.

Resultados

Durante el tiempo que duró el estudio se evaluaron con examen clínico y encuestas 105 pacientes voluntarios y consecutivos que concurrieron a un consultorio de superficie ocular para su control periódico por ojo seco. Todos los pacientes habían sido estudiados previamente en ese consultorio con todo el examen de superficie ocular incluyendo la biopsia de conjuntiva cuando era necesario.

La edad media de la muestra fue de 60,1 ± 13,4 años y 86 fueron mujeres (81,9%). Casi la mitad de los pacientes (50 sujetos, 47,6%) tuvieron diagnóstico confirmado de penfigoide ocular, y del resto 4 presentaron diagnóstico de síndrome de Sjögren y 1 de tiroiditis autoinmune. El 6,7% de la muestra presentó diagnóstico de depresión según el puntaje de la escala de depresión usada y un 18,1% de los pacientes evaluados con sospecha de depresión. El 62,9% de la muestra refirió síntomas de ojo seco y, ante la pregunta acerca de la frecuencia de presentación de los síntomas, el 61,0% refirió que eran muy frecuentes. El 52% de los pacientes del grupo sin diagnóstico de POC tenía síntomas de ojo seco, mientras que un 74% del grupo con diagnóstico confirmado de POC tenía síntomas (chi cuadrado, p=0.19).

Los fumadores representaron el 13,3% de la muestra, un 27,6% refería hipotiroidismo, el 21% tenía enfermedades reumáticas. Acerca de la ingesta de medicamentos, un 25,7% tomaba sedantes; 14,3% antidepresivos y 5,7% tomaba anticonceptivos. Los sujetos pasaban en promedio 1,56 ± 1,14 horas por día desplazándose en autos, trenes o subtes; 1,89 ± 1,47 horas por día caminando o en bicicleta; 2,90 ± 2,67 horas por día con la computadora; 2,64 ± 2,22 horas por día usando el celular y 2,32 ± 1,09 horas por día al aire libre.

El menisco lagrimal estuvo disminuido en el 54,3% de los casos, el verde de lisamina dio positivo en 35,2% de los casos y se detectó blefaritis (disfunción de glándula de Meibomio) en 10,5% de los casos. El mismo porcentaje (10,5%) se evidenció en los casos que tuvieron reacción folicular alérgica. La rosácea se presentó en el 7,6% de los casos. El test de ruptura lagrimal (BUT) promedio fue de 4,83 ± 1,87 segundos.

Dado que el menisco lagrimal disminuido es el primer signo diagnóstico de ojo seco se realizó una regresión logística binaria para el menisco lagrimal normal o disminuido, presentada en la tabla 1 para las variables independientes medioambientales. Allí se encontró que el menisco disminuido estaba significativamente asociado a ser fumador, tomar sedantes y tomar anticonceptivos, pero no estaba asociado a la frecuencia o la intensidad de los síntomas. Cuando el modelo incluyó los signos clínicos y el puntaje de depresión se halló asociación estadística entre el menisco disminuido y la tinción con verde de lisamina (tabla 2). Además se encontró que las personas con menisco normal tenían un mayor puntaje de depresión (Student t test, p=0,033) (fig. 1) llegando el porcentaje de sospecha de depresión al 29,2% en el grupo de menisco normal.

El 72,9% de los pacientes con un menisco normal tenía síntomas, mientras que solo el 54,4% de los pacientes con un menisco disminuido tenía síntomas (chi cuadrado 3,83, p=0,039). Mediante comparación de medias con la prueba de Student se encontró que había un poco más

Tabla 1. Regresión logística binaria para menisco lagrimal disminuido.

VARIABLE	BETA	SIGNIFICACIÓN
Edad	-0,011	0,637
Género	-0,735	0,280
Frecuencia de síntomas	-0,011	0,590
Severidad de síntomas	-0,744	0,388
Fumador	2,099	**0,028**
Hipotiroidismo	-0,005	0,992
Reumatismo	-0,665	0,333
Sedantes	-1,374	**0,030**
Antidepresivos	0,208	0,777
Anticonceptivos	-4,124	**0,011**
Andar en autos, trenes o subtes	0,013	0,957
Andar a pie o en bicicleta	0,274	0,166
Uso de computadora	-0,152	0,143
Uso de celular	0,147	0,257
Tiempo al aire libre	0,075	0,633

Tabla 2. Regresión logística para menisco lagrimal disminuido.

VARIABLE	BETA	SIGNIFICACIÓN
BUT	0,063	0,620
Lisamina	3,026	**0,000**
Blefaritis	-0,470	0,565
Folicular alérgica	0,379	0,640
Rosácea	1,522	0,118
Puntaje de depresión	-0,171	**0,033**

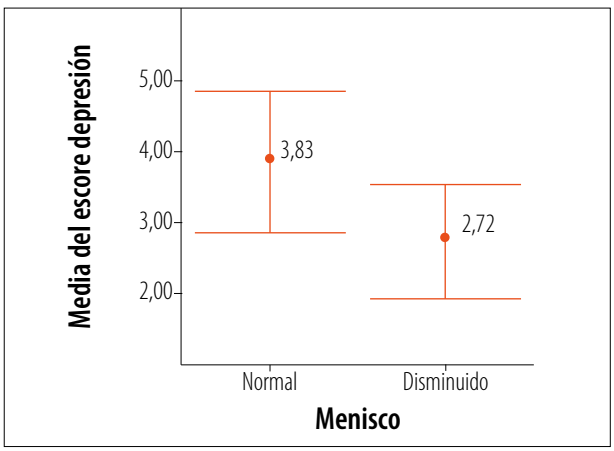

Figura 1. Diferencia significativa entre medias del puntaje de depresión, mostrando mayor puntaje de depresión en los sujetos con menisco normal (p=0,033).

de tiempo por desplazarse a pie o bicicleta en los pacientes con un menisco disminuido (p=0,05).

La exploración de variables en pacientes "con o sin depresión" mostró en la regresión logística binaria que la depresión se asoció positiva y significativamente a la toma de anticonceptivos y sedantes, y a estar poco tiempo al aire libre (tabla 3). En la tabla 4 se puede ver la regresión logística binaria para presencia o ausencia de penfigoide, donde hubo una relación negativa entre la presencia de penfigoide y la blefaritis (p=0,053) (fig. 2), y además los pacientes tenían penfigoide con un levemente mayor TBUT (5,24 vs. 4,44 seg, p=0,023). En la tabla 5 se aprecian los porcentajes de depresión y de penfigoide con la falta de asociación entre ambos.

Discusión

Este estudio en un consultorio clínico de superficie ocular muestra que hasta un 50% de los pacientes ya diagnosticados que concurren a su control periódico son portadores de un penfigoide ocular confirmado por la biopsia de la conjuntiva. Este fue un hallazgo inesperado que pone de relieve al penfigoide ocular como una patología muy frecuente en dicha consulta.

Por otra parte, se notó que el 25% de la muestra tuvo depresión o su sospecha, dato que coincide con las estadísticas generales de esa enfermedad mental en la población general de 60 años de edad[5]. El 50% de los pacientes con síntomas tuvo meniscos normales y esto puede deberse a la sen-

Tabla 3. Regresión logística para presencia de depresión.

VARIABLE	BETA	SIGNIFICACIÓN
Género	-0,325	0,696
Frecuencia de síntomas	-0,459	0,752
Severidad de síntomas	0,185	0,898
Fumador	-0,815	0,471
Reumatismo	0,940	0,198
Sedantes	1,627	**0,034**
Antidepresivos	0,916	0,311
Anticonceptivos	4,111	**0,005**
Aire libre	-0,799	**0,017**
Andar a pie o en bicicleta	-0,450	0,176

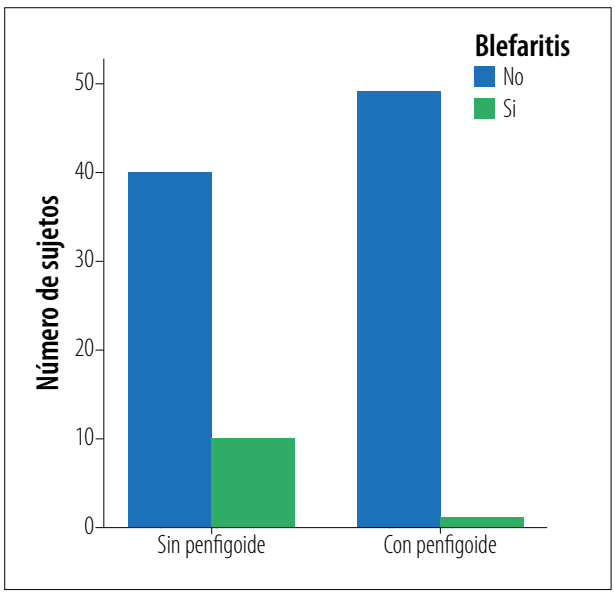

Figura 2. Diferencia cercana a la significación para la ausencia de blefaritis en sujetos con penfigoide contra 20% de presencia de blefaritis en personas sin penfigoide (regresión logística binaria, p=0,053).

Tabla 4. Regresión logística para presencia de penfigoide.

VARIABLE	BETA	SIGNIFICACIÓN
Edad	0,007	0,773
Género	-0,164	0,812
Frecuencia de síntomas	1,443	0,123
Severidad de síntomas	0,238	0,797
Fumador	0,907	0,281
Hipotiroidismo	-0,853	0,164
Reumatismo	-1,053	0,132
Sedantes	0,368	0,566
Antidepresivos	0,416	0,583
Anticonceptivos	-1,294	0,308
Menisco	1,133	0,077
BUT	0,421	**0,023**
Lisamina	0,802	0,195
Blefaritis	-2,719	**0,053**
Rosácea	1,388	0,345
Folicular alérgica	-0,818	0,343

Tabla 5. Porcentajes de penfigoide y de depresión.

	SIN PENFIGOIDE	CON PENFIGOIDE
Sin depresión	82,0%	74,0%
Sospecha de depresión	16,0%	18,0%
Con depresión	2,0%	8,0%

Chi cuadrado p=0.201 no significativo.

sibilidad intrínseca del paciente, dado que en la clínica se aprecia que muchos pacientes quejosos tienen pocos signos clínicos con meniscos normales. Así en esta muestra no hubo relación entre el menisco y los síntomas. Por otro lado, también hubo muchos pacientes sin síntomas con menisco disminuido, y eso puede ser por la alteración de la inervación de superficie que se da tanto en el ojo seco como en el penfigoide ocular[6-7].

Siguiendo con nuestra hipótesis y con la línea de pensamiento que hay una divergencia entre signos clínicos y la sintomatología, este estudio

encontró que las personas con menisco normal tenían un mayor puntaje de depresión. Es posible pues que las personas con mayores síntomas depresivos —no siempre evidentes en la consulta oftalmológica— refieran más acentuada sintomatología de ojo seco. Otros estudios previos han encontrado también una asociación entre la presencia de síntomas y las cifras altas en las escalas de depresión[8-12]. Por otra parte se sabe que los pacientes que manifiestan sintomatología acentuada y no tienen signos clínicos evidentes pueden ser portadores de un síndrome de dolor neuropático, muchas veces asociado a depresión. En vez de darles tanta medicación para ojo seco, que puede ser incluso sobremedicada con el consiguiente efecto tóxico e inflamatorio, estos pacientes mejoran de su sintomatología con pregabalina y duloxetina prescriptos por médicos especializados en dolor crónico[13-14].

El 26,0% de pacientes con penfigoide sin síntomas se puede deber a que el daño de la inervación lleve a una insensibilidad de la córnea y la conjuntiva[7]. Por otro lado, el hallazgo de muy poca blefaritis (disfunción de glándula de Meibomio) en el grupo con penfigoide (2,5%) comparando con 20,0% en el grupo sin penfigoide, se explica por el daño fibrótico que la enfermedad puede provocar en las glándulas de Meibomio[6].

En otro orden de cosas, los pacientes con el menisco disminuido pasaron mayor cantidad de horas andando en bicicleta y caminando que los pacientes con el menisco normal. Este hallazgo puede relacionarse con el hecho de que la exposición al aire libre y al viento produce mayor evaporación de lágrimas. Por otro lado, era de esperar que los pacientes con menisco normal no mostraran tinción para verde de lisamina (p= 0,05). La lisamina marca solo la falta de células secretoras de mucus que no está presente en todos los casos de ojo seco, y seguramente por ello se encontró un 40% de sujetos con menisco disminuido con lisamina normal[6]. Además, el pequeño grupo de menisco normal con verde de lisamina alterada podría tener recuperación del menisco.

Anecdóticamente también se notó que el menisco disminuido estaba vinculado a la toma de medicación sedante y anticonceptiva que impacta en la producción de las lágrimas (tabla 1)[15-16]. Además, los sujetos depresivos no salen tanto de la casa y por eso se asoció el puntaje de depresión con menos horas al aire libre (tabla 3).

La presencia de depresión en un sujeto con mucha sintomatología y pocos signos objetivos debe tenerse en cuenta, y en esos casos la conducta terapéutica podría ser más expectante pues es posible que dichos pacientes no encuentren adecuado alivio con la medicación tópica para ojo seco. Es de notar en ese sentido que los antidepresivos podrían evitar la preocupación por los síntomas. Un número importante de pacientes portadores de ojo seco tienen temor que las molestias los tomen por sorpresa al estar manejando o trabajando, y además pueden sentir que padecen una enfermedad grave que puede llevar a la pérdida de la visión. En el imaginario popular la ceguera a futuro produce mucha preocupación. Por ello el oftalmólogo puede explorar con respeto la posibilidad de ver a un especialista en "salud emocional" en caso de que la persona refiera síntomas de este tipo, y además producir alivio explicando que al menos el ojo seco aislado, por más que afecte la calidad de visión en la vida diaria, no puede producir ceguera.

Finalmente, a modo de conclusión, se señala que este es un estudio descriptivo del perfil de patologías asociadas al ojo seco en un consultorio de superficie ocular que muestra la asociación entre la falta de signos objetivos de enfermedad de superficie y los síntomas de depresión. Estos hallazgos y el análisis realizado pueden llevar a considerar nuevas posturas frente al paciente con síntomas acentuados y pocos signos objetivos.

Referencias

1. Stapleton F, Alves M, Bunya VY *et al*. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 334-365.

2. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK *et al*. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017; 15: 276-283.

3. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R *et al*. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 539-574.

4. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric depression scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. En: Brink TL (ed.). *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention*. New York: Haworth Press, 1986, p. 165-173.
5. Abdala, EN. *Las depresiones: una perspectiva psicobiológica*. Buenos Aires: Edit. Salerno, 2000.
6. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK *et al*. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 438-510.
7. Bourcier T, Acosta MC, Borderie V *et al*. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2341-2345.
8. Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 1719-1730.
9. Han SB, Yang HK, Hyon JY, Wee WR. Association of dry eye disease with psychiatric or neurological disorders in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 785-792.
10. Kim KW, Han SB, Han ER *et al*. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7954-7958.
11. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004; 23: 762-770.
12. Ichinohe S, Igarashi T, Nakajima D *et al*. Symptoms of dry eye disease and personality traits. *PLoS One* 2016; 11: e0166838.
13. Chang VS, Rose TP, Karp CL *et al*. Neuropathic-like ocular pain and nonocular comorbidities correlate with dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2018; 44 (Supl 2): S307-S313.
14. Galor A, Moein HR, Lee C *et al*. Neuropathic pain and dry eye. *Ocul Surf* 2018; 16: 31-44.
15. Coksuer H, Ozcura F, Oghan F *et al*. Effects of estradiol-drospirenone on ocular and nasal functions in postmenopausal women. *Climacteric* 2011; 14: 482-487.
16. Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA, Blades K. Effect of oral contraceptives on tear physiology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001; 21: 9-16.