

ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍAwww.elsevier.es/oftalmologia

Artículo original

Terapia de luz pulsada en ojo seco refractario asociado a disfunción de glándulas de Meibomio: efectividad en respuesta sintomáticaS. Turizo Mejía^{a,*}, L.M.J. Mayo^a, J.C. Gil Muñoz^b, J.C. Buitrago Salazar^a, A.M. Rodríguez Gómez^c, L.F. Mejía Echavarría^d y M. Escobar Giraldo^a^a Residente de Oftalmología, Universidad CES, Medellín, Colombia^b Oftalmólogo, Epidemiólogo, Magister en educación médica, subespecialista en segmento anterior, Clínica CES, Medellín, Colombia^c Oftalmóloga, subespecialista en córnea, Clínica Clofán, Medellín, Colombia^d Oftalmólogo, subespecialista en córnea y enfermedades externas, jefe servicios de Córnea de la Universidad CES, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de marzo de 2023

Aceptado el 3 de octubre de 2024

On-line el xxx

Palabras clave:

Ojo seco

Disfunción de glándulas de Meibomio

Meibomio

Luz pulsada intensa (IPL)

RESUMEN

Propósito: Determinar la efectividad de la terapia de luz pulsada intensa (IPL) en la mejoría de síntomas en pacientes con diagnóstico de ojo seco evaporativo secundario a disfunción de glándulas de Meibomio (DGM) refractarios al tratamiento convencional.

Métodos: Estudio longitudinal prospectivo pseudo-experimental de intervención, analítico.

Se tomaron pacientes de 18 a 74 años con diagnóstico de ojo seco refractario al tratamiento convencional y con presencia de DGM. Se realizaron un total de 4 sesiones de IPL los días 0, 15, 45 y 75. En cada visita se tomaron los datos del índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) y escala análoga de síntomas del 1 al 10 como pruebas objetivas.

Resultados: Sesenta y tres pacientes se incluyeron; la mediana de edad fue de 43 años y el 61,5% eran mujeres; 63 pacientes completaron al menos una sesión de IPL, 45 realizaron 2 sesiones, 32 recibieron 3 sesiones y 18 completaron 4 sesiones; paradójicamente, la gran mayoría de quienes no completaron el estudio afirmaban sensación de mejoría de manera subjetiva. Luego de la cuarta sesión la mejoría sintomática fue del 50,8% con base en la escala OSDI, y del 71,4% en la escala análoga.

Conclusión: La terapia IPL es efectiva en cuanto a la mejoría sintomática en pacientes con diagnóstico DGM refractario al tratamiento convencional, evidenciado luego de 4 sesiones en al menos el 50% de los pacientes tanto con la medición con OSDI como con la escala análoga.

© 2024 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saraturizo@gmail.com (S. Turizo Mejía).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2024.10.003>

0365-6691/© 2024 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Pulsed light therapy in refractory dry eye disease associated with Meibomian gland dysfunction: Effectiveness in symptomatic response

A B S T R A C T

Keywords:

Dry eye
Meibomian gland dysfunction
Intense pulsed light (IPL)

Purpose: To determine the effectiveness of intense pulsed light (IPL) therapy in improving symptoms in patients with a diagnosis of evaporative dry eye disease secondary to Meibomian gland dysfunction (MGD) refractory to conventional treatment.

Methods: Pseudo-experimental, analytical, prospective, longitudinal, interventional study. Patients aged 18-74 years with a diagnosis of dry eye disease refractory to conventional dry eye treatment with the presence of DGM were included. A total of 4 IPL sessions were performed at days 0, 15, 45 and 75. At each visit, ocular surface disease index (OSDI) data and 1-10 analog scale were taken as objective evidence of symptomatic status.

Results: Sixty three patients were included, median age was 43 years, 61.5% were female, 42.9% of patients used one conventional treatment for dry eye prior to IPL therapy and 57.1% of patients used two or more treatments. Sixty three patients completed at least one IPL session, 45 had two sessions, 32 had three sessions and 18 had four sessions. After the fourth session symptomatic improvement was 50.8% based on the OSDI scale, and 71.4% based on the analogous symptom scale.

Conclusion: This study demonstrates that IPL therapy is effective in symptomatic improvement in patients with MGD diagnosis refractory to conventional treatment, showing that after four sessions in at least 50% of patients both with the OSDI measurement and with the ocular surface symptomatology analog scale.

© 2024 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La disfunción de glándulas de Meibomio (DGM) es la principal causa del ojo seco evaporativo y un factor determinante en la enfermedad de superficie ocular, debido al importante rol de la capa lipídica en el adecuado funcionamiento del sistema lagrimal y en la protección de la superficie ocular¹. Es la condición más frecuentemente encontrada en pacientes que consultan por síntomas de ojo seco, en quienes hay afectación considerable en la calidad de vida^{2,3}.

En la actualidad no hay *gold standard* para el diagnóstico de la DGM diferente a la sintomatología clínica del ojo seco evaporativo, que no difiere mucho a los síntomas de otros espectros de la enfermedad¹.

El tratamiento actual para esta patología prioriza el abordaje de los síntomas de superficie ocular, convencionalmente con lubricantes oculares. Sin embargo, ante la presencia de disfuncionalidad de la capa lipídica, se debe buscar también mejorar la cantidad y la calidad del meibum, aumentar la estabilidad de la película lagrimal y disminuir la inflamación¹. Las terapias usadas para este fin han sido esteroides tópicos, suplementos de ácidos grasos omega-3, inmunomoduladores tópicos, suero autólogo, azitromicina tópica, doxiciclina oral, compresas calientes y cámaras húmedas, expresión manual de las glándulas de Meibomio (GM), entre otras⁴. A pesar de las múltiples opciones disponibles, con frecuencia hay pacientes insatisfechos, con sensación de fracaso terapéutico y frustración.

La terapia con luz pulsada intensa (*intense pulsed light* [IPL]) se ha propuesto como una opción terapéutica complementaria eficaz y segura para pacientes con ojo seco evaporativo secundario a DGM⁵. Mediante pruebas objetivas se ha demostrado su efecto en la estructura y la función de las GM, pero poco se ha evidenciado en cuanto a cambios sintomáticos⁶. A pesar de no haber claridad absoluta frente a su mecanismo de acción, la terapia IPL se ha establecido como tratamiento efectivo para esta patología cuya principal característica es la sintomatología.

El objetivo de este estudio es determinar la efectividad de la terapia IPL en pacientes con DGM mediante hipótesis de mejoría en síntomas de superficie ocular, planteándola como un tratamiento crucial de ojo seco asociado a DGM en escenarios refractarios e incluso como opción de primera línea, proponiendo así un cambio en los esquemas terapéuticos.

Metodología

Diseño y población

Estudio prospectivo pseudo-experimental de intervención, analítico.

Se tomó la población bajo un muestreo consecutivo de pacientes de 18 a 74 años con diagnóstico de ojo seco refractario al tratamiento convencional con presencia de DGM. Se definió refractario al ojo seco con persistencia de síntomas que afectaran la calidad de vida y con tratamiento en los

6 meses previos con dos o más tratamientos como colirios o geles lubricantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores tópicos, oclusión temporal o definitiva de puntos lagrimales, tetraciclina oral o azitromicina tópica, y/o uso de ácidos grasos omega vía oral.

Con el fin de evitar sesgos se mantuvo el tratamiento ya instaurado sin modificaciones ni adición de tratamientos nuevos durante todo el tiempo del estudio, de manera que los resultados pudieran atribuirse al uso de IPL directamente y no a cambios en el tratamiento previo.

Se excluyeron los pacientes con ojo seco mixto, patología reumatológica, conjuntivitis cicatricial, patologías oculares infecciosas en los últimos 3 meses y condiciones con riesgo de fenómeno de Koebner en el área periocular (vitiligo, psoriasis, lupus cutáneo y liquen plano).

Consideraciones éticas

Se obtuvo autorización y firma del consentimiento informado por parte de los pacientes y por parte del Comité de Ética de la institución. La investigación se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki.

Previo al inicio del tratamiento se mostró un vídeo del tratamiento a realizar para demostrar los efectos esperados del mismo y sus riesgos potenciales.

Protocolo de tratamiento

Para la terapia IPL se utilizó el equipo E-EYE (E-SWIN, París, Francia) siguiendo el protocolo del Dr Toyos⁷, quien sugiere la aplicación de 4 disparos por lado a tratar, ubicados en el área periocular inferior y sin superposición mayor al 10%. Se modificó la energía (J/cm²) según el fototipo de piel descrito por Fitzpatrick (fototipo I-VI), desde 13,0J/cm² en el fototipo I hasta 9,0J/cm² en el fototipo V, estando contraindicado este tratamiento en pacientes con fototipo VI.

Se planeó realizar 4 sesiones, en los días 0, 15, 45 y 75. En cada sesión se realizaron los disparos de luz a todos los pacientes sometidos al tratamiento, funcionando así todos los pacientes como grupo de intervención, y cuyo grupo control fue el mismo paciente previo al tratamiento.

En cada sesión de terapia IPL se usaron compresas calientes (conexión eléctrica) por 5 minutos a temperatura de 45°C y masaje palpebral inferior y superior. Se recomendó no utilizar calor ni masaje en casa de manera que pudiera tenerse mayor certeza de la atribución de los resultados al uso exclusivo de IPL y así disminuir sesgos.

Seguimiento y recolección de datos

Toda la población incluida fue sometida a evaluación inicial por un oftalmólogo experto en superficie ocular (JCG), quien emitió el diagnóstico de ojo seco y DGM basado en síntomas y signos clínicos (tiempo de rotura de la película lagrimal (BUT) <10 segundos, disminución del menisco lagrimal, congestión de GM, mala expresividad glandular, telangiectasias en borde palpebral, glóbulos lipídicos, cambios en la consistencia del meibum. La encuesta del índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) se usó como prueba objetiva del estado sintomá-

tico inicial proporcionando información del estado basal del grupo control. Una vez realizado el diagnóstico se incluyeron en el tratamiento y se informó a cada paciente el esquema de terapias y se asignaron citas para cada visita.

Se decidió realizar una escala análoga (EA) para evaluar la mejoría de síntomas debido a la complejidad y a la ambigüedad de la prueba OSDI. La EA ha sido validada en diferentes escenarios, y además es práctica y aplicable en diferentes escenarios. Se realizó la EA de la siguiente manera: cada paciente calificó sus síntomas de 1 a 10 con base en la pregunta: «¿cómo se siente usted hoy con respecto a las molestias correspondientes a su ojo seco?», calificando de 1 a 10 (10 significa ausencia total de síntomas y 1 significa presencia de síntomas que alteran actividades diarias y calidad de vida).

En cada una de las visitas se diligenció el resultado de la prueba OSDI y de la EA previo a la sesión de IPL, representando los resultados de: día 0 (basales), día 15 (atribuibles a la sesión 1), día 45 (atribuibles a la sesión 2), día 75 (atribuibles a la sesión 3), día 30 posterior a la última sesión de IPL (atribuibles a la sesión 4). En los casos que no asistieron a esta última consulta se realizó la encuesta de manera telefónica al mes de la última sesión de IPL.

A pesar de realizar un esquema de visitas y de promover el cumplimiento, se previó la posibilidad de ausencia en alguna de las visitas, por lo cual se determinó un tiempo de gracia de 5 días previos o posteriores a la fecha planteada de la visita. En caso de cumplirse este espacio de gracia, se incluyeron los datos correspondientes; de lo contrario, se decidió la realización normal del procedimiento, pero se excluyó al paciente del estudio debido a la falta de información en la literatura de la influencia del no cumplimiento oportuno de realización de cada terapia. Se consideró una variable llamada percepción de mejoría, para la cual se determinó únicamente respuesta afirmativa o negativa (Sí o No). La respuesta afirmativa se anotó como percepción de mejoría y la respuesta negativa como no mejoría o continuar igual (sin inclusión del cuestionario OSDI o EA).

En cuanto a la definición de mejoría, se consideró mejoría una disminución en al menos 20 puntos en la escala OSDI y al menos un aumento en 3 o más en el puntaje de la EA al final del tratamiento con IPL.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico con el software SPSS IBM 26.0, con un alfa de 0,05, presentando variables cuantitativas con promedios o medianas según su distribución por Kolmogorov-Smirnov, y variables categóricas a través de frecuencias absolutas y/o relativas. Para medir la efectividad del tratamiento se realizó la prueba estadística t de Student o test de Friedman, según la distribución, y ANOVA para medidas repetidas, para establecer las diferencias entre los promedios o medianas del OSDI y de la EA de síntomas en las diferentes sesiones. Así mismo se realizó un análisis de supervivencia para describir la mejoría según el tiempo de seguimiento. Se incluyeron variables como presencia o no de signos de rosácea ocular para el control de variables confusoras y para análisis por subgrupos.

Tabla 1 – Seguimiento y asistencia a la terapia IPL

	Asistentes, n (%)	Percepción de mejoría, n (%)	
		Sí	No
Sesión 1	63 (100%)	–	–
Sesión 2	45 de 63 (71%)	2 de 18 (10%)	16 de 18 (90%)
Sesión 3	32 de 45 (71%)	12 de 13 (92%)	1 de 13 (8%)
Sesión 4	18 de 32 (56%)	12 de 14 (86%)	2 de 14 (14%)

Tabla 2 – Resultados del cuestionario OSDI en respuesta las diferentes sesiones de IPL

	Promedio (DE)	p ^a
OSDI pre	40,1 ± 10	p < 0,001
OSDI sesión 1 ^b	35,5 ± 8	
OSDI sesión 2 ^b	32 ± 9	
OSDI sesión 3 ^b	26,3 ± 7	
OSDI sesión 4 ^b	19,6 ± 5	

DE: desviación estándar; OSDI: Ocular Surface Disease Index.

^a Evaluación a través de la t de Student comparando el OSDI de base con respecto al OSDI luego de la última sesión.

^b Resultado evaluado a la sesión siguiente pero correspondiente al resultado de la sesión nombrada.

Tabla 3 – Resultados de la escala análoga (EA) en respuesta las diferentes sesiones de IPL

	Promedio (DE)	p ^a
EA pre	3,68 ± 1,3	p < 0,001
EA sesión 1 ^b	5,63 ± 1,4	
EA sesión 2 ^b	6,67 ± 1	
EA sesión 3 ^b	7,39 ± 1	
EA sesión 4 ^b	8 ± 1,1	

DE: desviación estándar; EA: escala análoga.

^a Evaluación a través de la t de Student comparando el OSDI de base con respecto al OSDI luego de la última sesión.

^b Resultado evaluado a la sesión siguiente pero correspondiente al resultado de la sesión nombrada.

Resultados

Sesenta y tres pacientes se incluyeron; la mediana de edad fue de 43 años (máximo 74 años, mínimo 18 años) y el 61,5% eran de sexo femenino; la distribución del fototipo de Fitzpatrick fue el 7,9% de fototipo I, el 31,8% de fototipo II, el 50,8% de fototipo III y el 9,5% de fototipo IV; el 55,6% tenían diagnóstico de rosácea ocular.

En la [tabla 1](#) se describe el número de pacientes que asistieron a cada sesión, y, en caso de no cumplimiento, la percepción de mejoría subjetiva.

Luego de la cuarta sesión la mejoría sintomática fue del 50,8% con base en la escala OSDI, y del 71,4% con base en la EA de síntomas, basado en lo que se consideró en la metodología como mejoría, con una diferencia en al menos una de las sesiones con respecto al promedio de OSDI y EA basal, con una p < 0,001. Estos hallazgos se resumen en las [tablas 2 y 3](#)

La evolución sintomática representada a través de la EA de síntomas y del OSDI se grafican en las [figuras 1 y 2](#), respectivamente, para una mejor comprensión de la evolución.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los síntomas durante todo el tratamiento en los subgrupos con diagnóstico de rosácea o sin este diagnóstico.

Discusión

No se dispone en la actualidad de discusión suficiente en cuanto a la efectividad sintomática de la IPL en el contexto de ojo seco asociado a DGM. Sí hay publicaciones que demuestran claramente el funcionamiento la luz pulsada^{8,9}, y a pesar de la existencia de diferentes equipos y protocolos, en general todos muestran efectividad en el tratamiento. Esta efectividad ha sido evaluada principalmente con pruebas objetivas, como la producción y calidad de meibum, o pruebas diagnósticas, como BUT y test de Schirmer, entre otros, pero poco se conoce de la mejoría directamente atribuible a la IPL, en el contexto sintomático en pacientes sometidos a esta terapia⁸⁻¹⁰.

Existen estudios que han evidenciado cambios en la estructura glandular, o en las características de consistencia y composición del meibum, pero paradójicamente no muestran cambios en la sintomatología^{8,9}, la cual usualmente es evaluada con cuestionarios para ojo seco como el OSDI, OXFORD o SPEED^{10,11}.

En el presente estudio se expone con fines académicos la evaluación de los síntomas tanto en la escala validada OSDI como en una EA subjetiva, la cual es fácil de realizar en consulta, y aunque su naturaleza subjetiva la hace poco confiable para atribuir directamente los cambios a una intervención específica, es una herramienta útil, rápida y práctica.

Basados en los resultados obtenidos, es importante mencionar que comparando los pacientes que iniciaron el tratamiento y los que lo culminaron, hay una ausencia de más del 50%; esto no fue documentado en el estudio, ya que no se incentivó la asistencia de manera activa sino que fue por la propia decisión del paciente. A pesar de no completar el tratamiento en los tiempos establecidos, muchos de los pacientes lo finalizaron después, demostrando percepción de mejoría en las sesiones finales (como muestra la [tabla 1](#)). La ausencia de percepción de mejoría en las sesiones iniciales pudo haber sido una causa de inasistencia, y los inconvenientes con el horario o con el agendamiento estricto de 5 días antes o después de la fecha estipulada para la sesión fueron lo que sacrificó la participación de pacientes en el estudio.

Bajo los parámetros de tratamiento descritos por el doctor Toyos et al.⁷, y con el complemento de calor palpebral y masaje de párpados, sin modificación del tratamiento de base convencional para ojo seco, se puede establecer, basándose en los resultados mostrados, que la terapia IPL es un tratamiento efectivo en cuanto a la mejoría sintomática, la cual se mantiene durante todo el tratamiento, lo que complementa los resultados con pruebas objetivas en estudios previos⁸⁻¹¹, sugiriendo que la terapia IPL, siendo un tratamiento directamente dirigido a la disfunción glandular, podría usarse como terapia coadyuvante inicial en todos los pacientes con ojo seco evaporativo con algún grado de DGM.

A pesar de desconocer el número de sesiones de IPL necesarias para la mejoría, los resultados mostrados en el estudio actual soportan la afirmación que las sesiones ideales son al menos tres. El análisis estadístico se realizó también con una

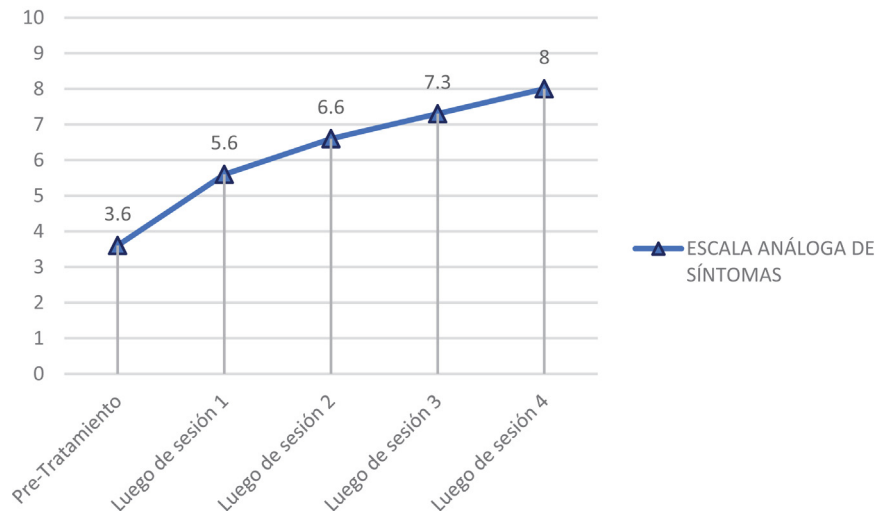


Figura 1 – Escala análoga (EA) de síntomas.

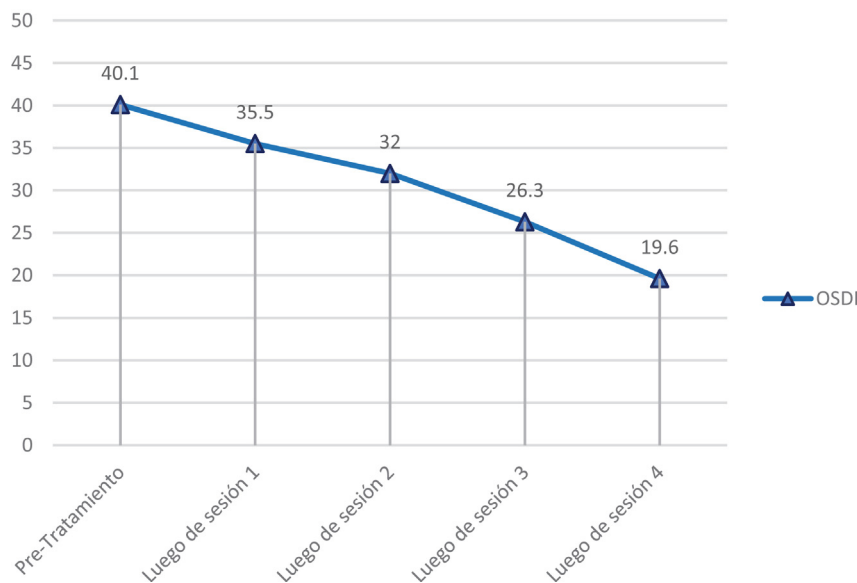


Figura 2 – Ocular Surface Disease Index (OSDI).

cuarta sesión y evidenció mejoría aún mayor que la tercera. El porcentaje de inasistencia de los pacientes a las últimas sesiones fue menor que al de las primeras (tabla 1), lo que podría corresponder a la mayor percepción de mejoría en las últimas sesiones, aunque el análisis demuestra mejoría desde la primera sesión (figs. 1 y 2).

Aún se desconoce cuánto perdura la mejoría sintomática en el tiempo, y se requieren más estudios con seguimiento mayor para aclararlo. Sería interesante acompañar estos resultados sintomáticos de pruebas estructurales y funcionales disponibles para complementar resultados tan determinantes como los obtenidos en esta cohorte de pacientes. Estudios como este se convierten en herramientas valiosas y con una evidencia aún superior a lo que su diseño plantea.

Conclusión

La terapia IPL demuestra efectividad en términos de sintomatología en pacientes con diagnóstico de DGM refractaria al tratamiento convencional, evidenciando que luego de 4 sesiones en al menos el 50% de los pacientes que finalizan 4 sesiones de terapias, tanto con la medición con OSDI como con la EA, hay mejoría de sintomatología de superficie ocular. Este cambio en la percepción de síntomas por el paciente se observa desde la primera sesión, pero presenta mejoría exponencial a medida que aumenta el número de sesiones de IPL realizadas, sugiriendo al menos 4 sesiones de tratamiento para alcanzar una mejoría más significativa.

Financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo.

Consideraciones éticas

Se obtuvo la autorización y firma del consentimiento informado por parte de los pacientes y por parte del Comité de Ética de la institución. La investigación se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses potencial con respecto a la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the Definition and Classification Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1930–7.
2. Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, Wiederkehr DP, Doyle JJ, Katz LM, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf.* 2006;4:155–61.
3. Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, Doyle JJ, Lebovics G, Sumner W. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology.* 2003;110:1412–9.
4. Sakasegawa-Naves FE, Ricci HMM, Moscovici BK, Miyamoto DA, Chiacchio BB, Holzchuh R, et al. Tacrolimus ointment for refractory posterior blepharitis. *Curr Eye Res.* 2017;42:1440–4, <http://dx.doi.org/10.1080/02713683.2017.1339805>. PMID: 28922018.
5. Yan X, Hong J, Jin X, Chen W, Rong B, Feng Y, et al. The efficacy of intense pulsed light combined with Meibomian gland expression for the treatment of dry eye disease due to Meibomian gland dysfunction: A multicenter, randomized controlled trial. *Eye Contact Lens.* 2021;47:45–53.
6. Singh Sambhi G, Singh Sambhi R, Mather R, Malvankar-Mehta MS. Intense pulsed light therapy with Meibomian gland expression for dry eye disease. *Can J Ophthalmol.* 2020;55:189–98.
7. Toyos R, Toyos M, Willcox J, Mulliniks H, Hoover J. Evaluation of the safety and efficacy of intense pulsed light treatment with meibomian gland expression of the upper eyelids for dry eye disease. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37:527–31, <http://dx.doi.org/10.1089/photob.2018.4599>.
8. Wu Y, Li J, Hu M, Zhao Y, Lin X, Chen Y, et al. Comparison of two intense pulsed light patterns for treating patients with meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol.* 2020;40:1695–705, <http://dx.doi.org/10.1007/s10792-020-01337-0>.
9. Yurttaser Ocak S, Karakus S, Ocak OB, Cakir A, Bolukbasi S, Erden B, et al. Intense pulse light therapy treatment for refractory dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol.* 2020;40:1135–41, <http://dx.doi.org/10.1007/s10792-019-01278-3>.
10. Toyos R, Desai NR, Toyos M, Dell SJ. Intense pulsed light improves signs and symptoms of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: A randomized controlled study. *PLoS One.* 2022;17:e0270268, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0270268>.
11. Cote S, Zhang AC, Ahmadzai V, Maleken A, Li C, Oppedisano J, et al. Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013559>.