

Célula caliciforme y ojo seco: análisis de redes de citación

Goblet cell and dry eye: a citation network analysis

Elena Fraga-Graells^{1*}, Clara Martínez-Pérez², Cristina Álvarez-Peregrina³, César Villa-Collar¹ y Miguel Ángel Sánchez-Tena^{2,3}

¹Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España; ²Instituto Superior de Educação e Ciências, Lisboa, Portugal; ³Departamento de Optometría y Visión, Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Resumen

Introducción: Las células caliciformes secretan mucinas, citocinas y antígenos específicos para la respuesta inmunitaria de la superficie ocular. Las alteraciones en la densidad de células caliciformes y de su secreción provocan inestabilidad de la película lagrimal y, por ello, ojo seco. **Objetivo:** Se estudiaron las conexiones entre las publicaciones, las citaciones y las revistas sobre célula caliciforme y ojo seco, con el objetivo de analizar el tamaño de sus grupos y núcleo, y cuantificar el volumen de literatura existente para dirigir futuras investigaciones sobre el tema. **Método:** La búsqueda de “goblet cell and dry eye” se realizó en Web of Science y luego se analizó con CitNetExplorer® para obtener las publicaciones más citadas e identificar los grupos y núcleo de publicaciones. **Resultados:** 555 publicaciones y 3066 citaciones fueron generadas por WoS. Los años 2016 y 2017 son los que tienen mayor número de publicaciones. La más citada fue *The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop*, de Lemp et al., publicada en 2007. Empleando la función Cluster resultaron tres grupos con diferentes áreas de investigación en este campo: ojo seco, mucinas y tratamientos. **Conclusiones:** El estudio de la célula caliciforme y del ojo seco es relevante para los investigadores, mostrándose además conexiones entre ellos. Aumentar el conocimiento de la célula caliciforme producirá mejoras en los tratamientos del ojo seco.

Palabras clave: Célula caliciforme. Enfermedad del ojo seco. Mucinas. Ojo seco. Superficie ocular.

Abstract

Background: Goblet cells secrete mucins, cytokines and specific antigens for the immune response of the ocular surface. Alteration in goblet cell density and its secretion lead to an unstable tear film and therefore dry eye. **Objective:** This study analyzed the connections between the most cited publications and their citations and journals about goblet cells and dry eye, with the aim of analyzing data such as the size of their clusters and core, and to quantify literature volume to guide future research. **Method:** A search of “goblet cell and dry eye” was made through Web of Science and analyzed with CitNetExplorer® to obtain top-cited publications and to identify clusters and core publications. **Results:** 555 publications with 3066 citations generated on the web have been found. It must be highlighted that 2016 and 2017 were the years with the largest number of publications. The most quoted ones were *The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop*, by Lemp et al., which was published in 2007. Three groups about different research areas on this same field have been found using the clustering function: dry eye, mucines and treatment. **Conclusions:** Goblet cell and dry eye is a relevant topic for researchers showing connections among those. Enlarge goblet cell knowledge will provide improvement for dry eye treatments.

Keywords: Dry eye. Dry-eye disease. Goblet cell. Mucins. Ocular surface.

*Correspondencia:

Elena Fraga-Graells

E-mail: efraga@serviciosoptometria.com

0187-4519 / © 2022 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-06-2022

Fecha de aceptación: 10-10-2022

DOI: 10.24875/RMO.M22000243

Disponible en internet: 07-02-2023

Rev Mex Oftalmol. 2022;96(6):247-258

www.rmo.com.mx

Introducción

La célula goblet (*goblet cell*) o célula caliciforme (CC) ha sido estudiada con interés al investigar la homeostasis de la superficie ocular. La CC secreta mucinas y otras sustancias, como citocinas y antígenos específicos de la respuesta inmunitaria que son capaces de modificar el fenotipo de las células dendríticas^{1,2}. Se localiza en la conjuntiva, en estrecho contacto con el ambiente externo de la superficie ocular y con las células dendríticas del estroma. La evidencia encontrada en la literatura apoya la idea de que la secreción de mucina de la CC ocurre bajo control neural³. La alteración de la densidad de CC, y por ello de su secreción mucínica, provoca inestabilidad de la película lagrimal. La pérdida de CC es una característica de los procesos inflamatorios en la superficie ocular, tales como el ojo seco.

La enfermedad del ojo seco es el motivo de visita oftalmológica más recurrente en la actualidad. Sus signos y síntomas no son siempre claros y bien relacionados, aunque se sabe que progresa en un círculo vicioso de inestabilidad lagrimal. La disminución de la calidad de vida, las alteraciones visuales y aparición de dolor y hasta de síntomas de depresión se asocian a diferentes estadios de la enfermedad. Se conoce una prevalencia del 5-50% según diferentes poblaciones, entornos y criterios de diagnóstico o la categoría de ojo seco⁴. Según la Tear Film and Ocular Surface Society, la enfermedad del ojo seco se define como «una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de homeostasis de la película lagrimal, y acompañada de síntomas oculares en los que la inestabilidad y la hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y el daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales, desempeñan funciones etiológicas»⁵. La enfermedad del ojo seco supone unos altos costes sociales y económicos, y su tratamiento es un asunto importante para la salud pública.

Varios investigadores han estudiado la CC y el ojo seco, pero no se conoce totalmente la relación que hay entre sus trabajos ni entre sus publicaciones. Toda investigación científica se completa con una publicación que permite conectar con la comunidad científica y obtener así el consentimiento de esta. Los análisis de redes de citación ofrecen una descripción cuantitativa del volumen de literatura, los grupos de investigación y la evolución de sus trabajos, proporcionando una mayor comprensión de la investigación realizada en determinado tema.

El análisis de redes de citación se emplea para la búsqueda de literatura científica. Es decir, a través de una publicación se pueden encontrar otras publicaciones adicionales relevantes, mostrándose así las conexiones entre publicaciones y autores mediante la creación de grupos⁶. Permite cuantificar las publicaciones más citadas por grupo y estudiar el desarrollo de una investigación, o centrar la búsqueda específica en un tema específico^{7,8}. Este estudio muestra la información clara y simplificada, y cuantifica los datos más relevantes sobre CC y ojo seco.

Los objetivos del presente estudio son reconocer la relación entre publicaciones e investigadores sobre CC y ojo seco, y describir cuantitativamente el volumen de literatura referido a este tema, sus grupos de investigación y la evolución de sus trabajos. El objetivo principal es obtener una mayor comprensión de la investigación existente para dirigir futuras investigaciones sobre el tema estudiado.

Método

Fuente de datos

Esta investigación bibliométrica se estructuró para organizar las citaciones de publicaciones individuales según sus relaciones, así como los grupos derivados de ellas.

Se realizó a través de Web of Science (WoS), plataforma basada en tecnología web que contiene referencias de las principales publicaciones científicas desde hace ocho décadas en cualquier campo de conocimiento. WoS indexa las más prestigiosas revistas de investigación, siendo un hecho que a cualquier publicación indexada en esta base de datos se le otorgan criterios de calidad muy significativos. Además, WoS permite agregar referencias a su biblioteca al realizar búsquedas bibliográficas en bases de datos y catálogos de bibliotecas.

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron los descriptores principales “*goblet cell*” y “*dry eye*”. El periodo de tiempo se limitó al intervalo de 1975 a junio de 2021. La selección de artículos se acotó a aquellos que disponían de artículo, palabras clave y resumen, vinculados con la pestaña OR. Una vez creado el archivo, se descargó de WoS y se descartaron manualmente los elementos duplicados.

Para estandarizar las diferentes formas de citar autores e instituciones se empleó el *software* CiteSpace, programa informático que ofrece una visualización de patrones y tendencias en la literatura científica.

La fecha de búsqueda y colección de la muestra fue el 8 de junio de 2021.

Análisis de los datos

Las publicaciones se analizaron mediante el *software* CitNetExplorer®, programa informático que visualiza y categoriza las publicaciones más importantes en determinado campo, y muestra las relaciones que existen entre ellas⁹. Asimismo, permite administrar redes de citas que incluyen millones de publicaciones y citas relacionadas, para realizar un análisis más profundo y obtener subredes más pequeñas.

Se realizó un análisis cuantitativo para determinar las citas en la red en el periodo específico. Para el cálculo de las relaciones internas entre autores, revistas y temas, a través de las publicaciones incluidas en la red, se empleó la función *citation score* del programa informático. Para obtener la lista de grupos según las relaciones entre ellos se empleó la función de agrupamiento *cluster*. Posteriormente se hizo un escrutinio de las subredes o grupos, conteniendo cada uno aquellas publicaciones que estaban directamente conectadas entre sí¹⁰. La función de agrupamiento se logra mediante la fórmula desarrollada por Van Eck y Waltman⁸ en 2012.

Se realizó un desglose de datos por grupo para visualizarlos a nivel de la subred. Posteriormente se identificaron las publicaciones que formaban el núcleo central mediante la función *core function*. Estas publicaciones son aquellas que tienen una mínima cantidad de citas entrantes o salientes, y relacionadas con otras publicaciones del núcleo. Se identificaron dos parámetros: la mayor cantidad de publicaciones para la mínima cuantía de citas y la menor cantidad de publicaciones para la máxima cuantía de citas.

Además, se llevó a cabo un análisis pormenorizado de fechas, revistas y estudios de los principales investigadores, que se representaron como porcentajes de la red.

Para realizar el análisis cuantitativo se empleó el programa CiteSpace (5.6.R2) desarrollado por Chen Chaomei. Está basado en lenguaje Java y compuesto principalmente por cinco teorías básicas: el modelo del desarrollo científico de Kuhn, los límites científicos de Price, la organización de ideas, la comunicación científica con la mayor búsqueda de información, y las unidades de conocimiento discretas y organizadas^{11,12}. Se emplearon también indicadores o índices cuantitativos para una evaluación específica, tales como el índice H y el Grado. El índice H, cuantitativo mixto, fue propuesto por George Hirsch, físico de la Universidad de California (EE. UU.), para evaluar la cantidad de producción académica de investigadores e instituciones. El índice H indica que un número h de n artículos publicados

por una revista han sido citados al menos h veces¹³. El índice Grado indica el número de conexiones entre autores (instituciones, países) en el gráfico de conocimiento de coocurrencia. Un valor de Grado más alto indica una mayor comunicación y cooperación entre dichos autores. Otros indicadores, como la centralidad intermedia y la vida media, miden la importancia de los nodos en la red de cooperación en investigación, y la continuidad de la investigación institucional desde una perspectiva temporal, respectivamente¹¹.

Resultados

El primer artículo sobre CC y ojo seco se publicó en 1975. En la búsqueda en WoS resultó un total de 555 publicaciones según título, resumen y palabras clave, y 3066 citas.

La [tabla 1](#) muestra que el número de publicaciones ha aumentado desde 2007 (1975 a 2006: 19.8%; 2007 a junio de 2021: 80.2%). Los años 2016 y 2017 tuvieron el mayor número de publicaciones (en 2016 hubo 48 publicaciones y 7 citas, y en 2017 hubo 48 publicaciones y 6 citas).

Descripción de las publicaciones

Del total de las publicaciones, el 88.5% fueron artículos, el 8.6% revisiones, el 5.9% documentos de actas y el 1.6% resúmenes.

IDIOMA Y PAÍSES

El 97.1% de las publicaciones fueron escritas en inglés, el 1.0% en alemán y el 0.9% en francés. La [figura 1](#) muestra los países con mayor número de publicaciones: EE. UU. (32.6%), China (16.7%) y Japón (13.4%). La [tabla 2](#) muestra las características de los cuatro grupos más importantes de la [figura 1](#).

ÁREAS DE INVESTIGACIÓN

Aunque la investigación en este tema es multidisciplinaria, la oftalmología (68.3%) y la farmacología y farmacia (7.7%) se muestran significativas ([tabla 3](#)).

AUTORES E INSTITUCIONES

La [tabla 4](#) muestra los autores con mayor número de publicaciones, encabezados por Pflugfelder (8.7%), De Paiva (7.5%) y Tsubota (6.1%).

Tabla 1. Número de publicaciones al año

Año	Periodo	N.º publicaciones	Porcentaje del total de publicaciones
1975	I: < 10 publicaciones al año	1	0.18
1992		7	1.26
1993		1	0.18
1994		3	0.54
1995		4	0.72
1996		2	0.36
1997		8	1.44
1998		4	0.72
1999		4	0.72
2000		3	0.54
2001	II: 10-20 publicaciones al año	11	1.98
2002		10	1.80
2003		16	2.88
2004		11	1.98
2005		14	2.52
2006		11	1.98
2007	III: 20-30 publicaciones al año	26	4.68
2008		20	3.60
2009	IV: 10-20 publicaciones al año	16	2.88
2010		13	2.34
2011		23	4.14
2012	V: 20-30 publicaciones al año	21	3.78
2013		30	5.40
2014		23	4.14
2015	VI: > 30 publicaciones al año	35	6.31
2016	VII: > 40 publicaciones al año	48	8.65
2017		48	8.65
2018		45	8.11
2019	VIII: 30-40 publicaciones al año	37	6.67
2020		45	8.11
2021	IX: > 10 publicaciones al año	15	2.70
Total		555	100

La [tabla 5](#) muestra las instituciones con mayor número de publicaciones, encabezadas por el Baylor College of Medicine (9.1%), la Harvard University (8.8%) y el Schepens Eye Research Institute (7.9%).

REVISTAS

La [tabla 6](#) muestra las principales revistas y el número de publicaciones según la base de datos WoS.

PALABRAS CLAVE

Las palabras clave más usadas fueron “*dry eye*” (252 apariciones), “*ocular surface*” (186 apariciones) y “*expression*” (111 apariciones). En la [tabla 7](#) se encuentran las palabras clave más utilizadas por las publicaciones más relevantes y la [figura 2](#) muestra las conexiones entre palabras clave.

Publicaciones más citadas

La publicación más citada fue la de Lemp et al.¹⁴, con 116 citaciones. Este artículo informaba sobre el primer subcomité de definición y clasificación del taller internacional de ojo seco (DEWS, *Dry Eye Workshop Subcommittee*). El DEWS proporcionó una definición contemporánea de la enfermedad del ojo seco dentro de un marco de clasificación integral. Reflejaba la comprensión de esta enfermedad y recomendaba un sistema de clasificación de tres partes: etiopatogénica, para ilustrar las múltiples causas del ojo seco; mecanicista, para expresar dichas causas dentro en un círculo vicioso; y un esquema que mostraba una base racional para la terapia según la gravedad de la enfermedad.

Las publicaciones abordan el estudio de las células epiteliales y mucinas de la conjuntiva en humanos, test de lágrima y conjuntiva en animales, procesos para la medición de CC como la citología de impresión, análisis de citocinas, interleucinas e interferón, y exámenes de los efectos de los conservantes en lágrima, como la ciclosporina o la rebamipida. La [tabla 8](#) muestra las 20 publicaciones con más citaciones.

Agrupamiento

Se identificaron tres grupos, cada uno con un número significativo de publicaciones. La [tabla 9](#) muestra el volumen de citaciones de cada grupo, listados de mayor a menor.

Tabla 2. Características de los principales países

Grupo	Color	Principales países	Publicaciones	Centralidad	Grado	Semivida	Conexiones
1	Rojo	Turquía	36	0.01	10	15.5	358
2	Verde	Estados Unidos	178	0.57	23	19.5	2384
3	Azul	Brasil	17	0.00	3	18.5	117
4	Amarillo	Alemania	22	0.19	16	13.5	431

Tabla 3. Las 10 áreas de investigación con el número más alto de publicaciones

Categoría	Frecuencia	Centralidad	Grado	Semivida
Oftalmología	379	0.03	9	20.5
Farmacología y farmacia	43	0.11	18	14.5
Ciencia y tecnología - Otros temas	36	0.04	10	5.5
Ciencias multidisciplinarias	34	0.00	1	5.5
Bioquímica y biología molecular	30	0.35	31	11.5
Medicina experimental y de investigación	21	0.04	15	15.5
Inmunología	17	0.09	16	5.5
Química	15	0.07	12	8.5
Biología celular	15	0.09	16	20.5
Ciencias veterinarias	14	0.00	3	9.5

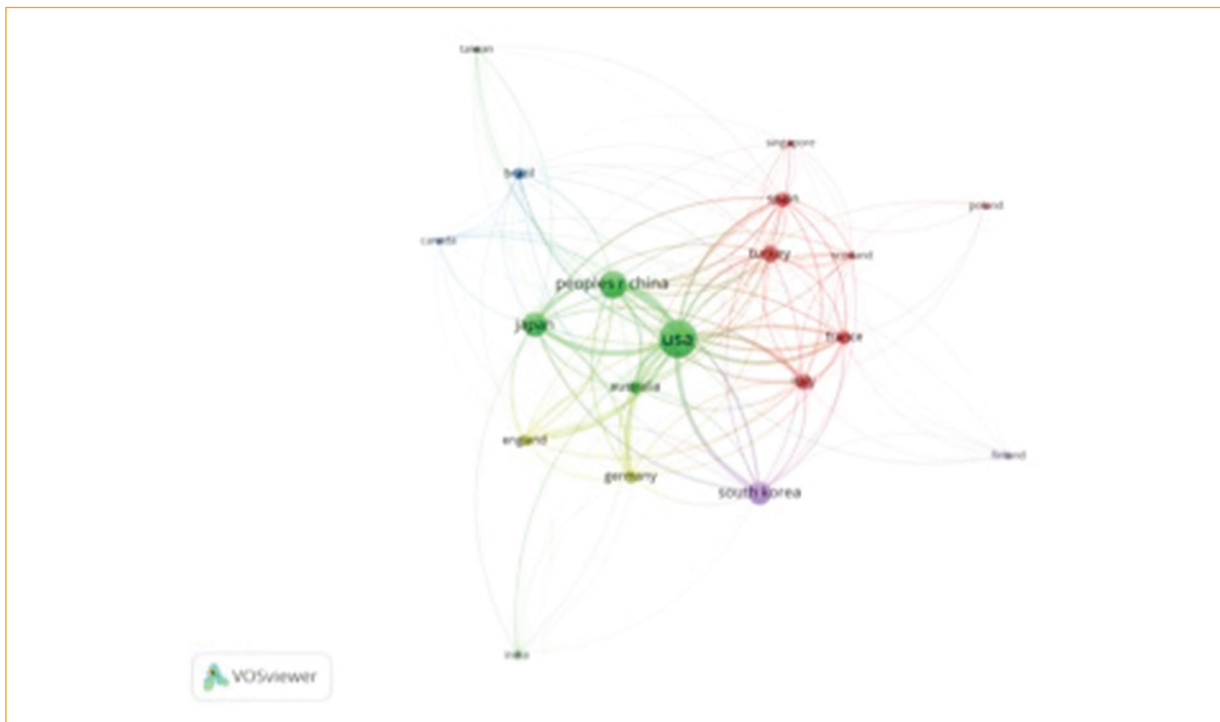


Figura 1. Colaboraciones entre países.

Tabla 4. Los 10 autores con mayor número de publicaciones

Autores	N.º publicaciones	Índice H	Citaciones totales	Media de citas	Centralidad	Grado	Conexiones
Pflugfelder	49	27	4408	89.96	0.00	33	1859
De Paiva	42	21	1863	44.36	0.00	36	1818
Tsubota	34	20	1169	34.38	0.09	9	227
Dogru	27	19	2718	100.67	0.00	23	271
Dartt	23	13	902	39.22	0.00	17	225
Shimazaki	20	16	798	39.90	0.00	16	155
Yoon	17	12	666	39.18	0.00	4	217
Gipson	16	13	1.445	90.31	0.00	20	202
Stern	16	11	923	57.69	0.00	15	590
Liu	15	8	270	18.00	0.00	16	312

Tabla 5. Los 10 centros con mayor número de publicaciones

Categoría	Frecuencia	Centralidad	Grado	Semivida	Conexiones
Facultad de Medicina de la Universidad de Baylor	51	0.07	33	12.5	747
Universidad de Harvard	49	0.06	23	11.5	493
Instituto Schepens de Investigación Ocular	44	0.02	9	7.5	132
Universidad de Keio	33	0.07	30	8.5	378
Facultad de Odontología de la Universidad de Tokio	24	0.01	12	7.5	139
Universidad de Xiamen	24	0.00	3	4.5	281
Massachusetts Eye Ear Infirmary	22	0.00	2	-0.5	173
Universidad Nacional de Chonnam	17	0.02	12	8.5	17
Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard	15	0.01	8	5.5	194
Universidad de Sun Yat Sen	14	0.00	6	4.5	368

El grupo 1 (C1, *cluster 1*) contiene 242 publicaciones y 1341 citas en la red. Lemp et al.¹⁴ lidera este grupo con su publicación en *Ocular Surface*, siendo la misma que encabeza a las 20 publicaciones más citadas. De manera general, el C1 aborda la etiología del ojo seco y la influencia en la conjuntiva (Figura 3).

El grupo 2 (C2) contiene 120 publicaciones y 504 citas. Argüeso et al.¹⁵ lo lideran con su publicación en *Investigative Ophthalmology*. En este estudio se determinó qué cantidad de ARNm de las mucinas del epitelio conjuntival y las proteínas de mucinas en lágrima estaban alteradas en pacientes con síndrome

de Sjögren comparados con individuos sanos. Los autores concluyeron que los pacientes con síndrome de Sjögren tienen un nivel reducido de mucina MUC5AC en sus CC, y por tanto propusieron que una cantidad reducida de MUC5AC en la lágrima era uno de los mecanismos causantes de la inestabilidad de la película lagrimal en el síndrome de Sjögren. El C2 estudia las mucinas, su secreción y regulación (Fig. 4).

El grupo 3 (C3) contiene 109 publicaciones y 321 citas. Murube y Rivas²² lo lideran con su publicación en *European Journal of Ophthalmology*. Estos autores analizaron la transición celular con citología de impresión

Tabla 6. Las 10 revistas con mayor número de publicaciones

Revista	Total publicaciones	Factor de impacto (2019)	Cálculo de cuartiles	Indicador SJR (2020)	Citaciones documento (2 años)	Total citas (2019)	Índice H	País
<i>Investigative Ophthalmology Visual Science</i>	82	3.47	1T	1.93	4045	8469	218	Estados Unidos
<i>Cornea</i>	36	2.21	2T	1.27	1942	2121	117	Estados Unidos
<i>Experimental Eye Research</i>	24	3.01	1T	1.22	3161	2740	125	Estados Unidos
<i>Current Eye Research</i>	22	1.75	3T	0.84	2146	1438	81	Reino Unido
<i>Scientific Reports</i>	20	3.99	1T	1.24	4.13	282,734	213	Reino Unido
<i>Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics</i>	19	1.96	3T	0.727	2132	583	61	Estados Unidos
<i>Ocular Surface</i>	19	12.3	1T	3.50	3815	1932	65	Estados Unidos
<i>Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	13	2.39	2T	-	-	-	-	Estados Unidos
<i>PLoS One</i>	13	2.74	2T	0.99	3041	185,483	332	Estados Unidos
<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	11	4.56	1T	1.45	5542	77,153	162	Suiza

Tabla 7. Características de las palabras clave más empleadas

Grupo	Color	Principales palabras clave	Tema	%
1	Rojo	Citología de impresión, conjuntiva, película lagrimal, enfermedad de la superficie ocular, cloruro de benzalconio	Influencia del ojo seco en la conjuntiva	8.3
2	Verde	Queratoconjuntivitis <i>sicca</i> , enfermedad del ojo seco, enfermedad, metaplasia escamosa, eficacia	Patogénesis de la queratoconjuntivitis <i>sicca</i>	7.4
3	Azul	Expresión, superficie ocular, inflamación, estrés desecante, interferón gamma	Eficacia del interferón en la superficie ocular	6.8
4	Amarillo	Mucinas, secreción, conejo, células calciformes, células	Regulación y secreción de mucinas	6.3
5	Violeta	Prevalencia, corneal, estrés oxidativo, modelo, superficie	Estado de la superficie ocular	3.4

en casos de metaplasia escamosa, para encontrar una correlación entre los grados clínicos de la gravedad de esta y el ojo seco en los epitelios conjuntival y corneal. Concluyen que mediante el análisis morfológico y morfométrico de la superficie ocular en casos de enfermedad del ojo seco se puede elaborar un sistema nuevo de

clasificación que contiene un nivel normal y cinco niveles de metaplasia escamosa. Esta clasificación está basada en una disminución significativa del número de CC con tinción de Schiff de ácido peryódico-hematoxilina menos positivo, un aumento en el tamaño de las células no secretoras, una separación celular más marcada, una

Tabla 8. Revistas que publicaron los 20 artículos más citados en esta red

Autores	Referencia	Revista	Año	Puntuación de las citaciones	Índice de citaciones
Lemp et al.	14	<i>Ocular Surface</i>	2007	116	8.28
Argüeso et al.	15	<i>Investigative Ophthalmology Visual Science</i>	2002	80	4.21
Kunert et al.	16	<i>Archives of Ophthalmology</i>	2002	75	3.95
De Paiva et al.	17	<i>Investigative Ophthalmology Visual Science</i>	2007	73	5.21
Danjo et al.	18	<i>Investigative Ophthalmology Visual Science</i>	1999	55	2.5
Ralph	19	<i>Investigative Ophthalmology & Visual Science</i>	1975	54	4.16
Dursun et al.	20	<i>Investigative Ophthalmology Visual Science</i>	2002	54	1.17
Pflugfelder et al.	21	<i>Current Eye Research</i>	1999	49	2.22
Murube y Rivas	22	<i>European Journal of Ophthalmology</i>	2003	46	2.55
Pflugfelder et al.	23	<i>Cornea</i>	2008	42	3.23
Zhang et al.	24	<i>Investigative Ophthalmology Visual Science</i>	2011	40	4.00
Jumblatt y Jumblatt	25	<i>Experimental Eye Research</i>	1998	34	1.47
Bron et al.	26	<i>Ocular Surface</i>	2017	33	8.25
Marko et al.	27	<i>American Journal of Pathology</i>	2013	31	3.87
Strong et al	28	<i>Cornea</i>	2005	30	1.87
De Paiva et al.	29	<i>Mucosal Immunology</i>	2011	30	3.00
Pflugfelder et al.	30	<i>Investigative Ophthalmology Visual Science</i>	2015	30	5.00
Zhao et al.	31	<i>Cornea</i>	2001	29	1.45
Xiong et al.	32	<i>Investigative Ophthalmology Visual Science</i>	2008	28	2.15
Baudouin et al.	33	<i>Progress in Retinal and Eye Research</i>	2010	28	2.54

Tabla 9. Información de las redes de citación de los tres grupos principales

Grupo	N.º publicaciones	N.º enlaces de citaciones	N.º citaciones Mediana (rango)	N.º publicaciones con ≥ 4 citaciones	N.º publicaciones entre las 10 publicaciones más citadas
1	242	1341	2 (0-16)	97	49
2	120	504	2 (0-80)	52	29
3	109	321	2.5 (0-46)	44	19

Discusión

Este estudio proporciona información sobre el agrupamiento de publicaciones basado en la red de citaciones. Permite explorar los resultados de las publicaciones más importantes en la literatura sobre CC y ojo seco, y cómo se ha ido avanzando en la investigación en este campo. La red comienza en 1975 con la primera referencia registrada por Ralph¹⁹, que inicia el camino a sus sucesores

en la red de citaciones. El mayor número de citaciones por publicación se encuentra entre esta fecha y el año 2007, cuando Lemp et al.¹⁴ publicaron y consiguieron el mayor número de citaciones en la red. De hecho, 2007 es una fecha muy relevante en la red, siendo que anterior a esta se encuentra el mayor número de citaciones, y posteriormente hasta 2021 el mayor número de citaciones. Todos los grupos publican más de la mitad de su

investigaciones de estos cuatro autores, así como las 30 publicaciones más citadas, reafirman la importancia y la relevancia de los autores con mayor número de publicaciones en la red, siendo o no las que obtuvieron mayor número de citaciones.

Las revistas con más publicaciones en la red son *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *Cornea* y *Experimental Eye Research*. Ninguna de las tres ofrece duda alguna, ya que son revistas de referencia en la investigación ocular.

Cuando analizamos las 20 publicaciones más citadas encontramos que el tema de mayor interés es la etiología del ojo seco y cómo influye en la conjuntiva. Destacan aquí dos publicaciones principales. Por un lado, De Paiva et al.¹⁷ investigaron el papel del interferón gamma (IFN- γ) en la patogenia de la metaplasia escamosa conjuntival en ojo seco y concluyeron que la respuesta del epitelio conjuntival en el ojo seco grave está asociada con el grado de infiltración de células T CD4+ y el nivel de producción de IFN- γ . Los datos sugieren que el IFN- γ tiene un papel fundamental en la metaplasia escamosa conjuntival y brindan información sobre la patogenia inmunitaria de la queratoconjuntivitis *sicca*. Y por otro lado, el estudio de Pflugfelder et al.²¹ que demostró que el equilibrio de citocinas en la lágrima y el epitelio conjuntival está alterado en los pacientes con síndrome de Sjögren, y concluyó que a medida que disminuye la concentración de factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés EGF, *epidermal growth factor*) en la lágrima y aumentan los niveles de citocinas inflamatorias en el epitelio conjuntival se agrava la queratoconjuntivitis *sicca*. Ambos estudios aportan nuevos conocimientos que dan lugar al desarrollo de nuevas terapias.

La investigación sobre la secreción y la regulación de mucina ha mostrado un creciente interés en los últimos 10 años, incrementándose el número de publicaciones en un 58.8%. Cabe destacar la publicación de Kinoshita et al.³⁴, quienes investigaron la eficacia dosis-respuesta de la suspensión oftálmica de rebamipida al 1% y al 2% comparada con placebo en pacientes con enfermedad del ojo seco. Se obtuvo que la rebamipida es efectiva para el tratamiento de los signos objetivos y los síntomas subjetivos, y bien tolerada tras 4 semanas de administración, siendo que la solución al 2% puede ser más efectiva que la del 1% en algunos casos.

Acerca del tratamiento de la superficie ocular, destacan dos estudios. En el de Albietz y Bruce³⁵, que analizaron el efecto de tratamientos tópicos sobre la conjuntiva en pacientes con enfermedad del ojo seco, encontraron que la inflamación conjuntival y la reducción de la densidad de CC en el ojo seco se exacerban con el uso de

agentes tópicos conservados, y que no mejoran significativamente solo con el empleo de suplementos de lágrimas artificiales sin conservantes. Concluyeron que las estrategias terapéuticas para el ojo seco deben tener como objetivo aumentar la densidad de CC y controlar la inflamación de la superficie ocular. En el estudio de Guzey et al.³⁶ se encontró que el suplemento de lágrimas tópicas es insuficiente para paliar los signos y síntomas de ojo seco grave, y que en los puntos lagrimales que aún no están cerrados por el proceso de cicatrización tracomatosa puede ser de ayuda la oclusión de los canaliculos para prevenir el drenaje de lágrima natural y artificial. Esta oclusión canalicular mejora los signos objetivos y los síntomas subjetivos, y puede disminuir significativamente la dependencia de los suplementos de lágrimas en pacientes seleccionados.

En nuestra opinión, el núcleo de publicaciones más grande implica que hay un enfoque razonable en este campo de investigación, y el núcleo de publicaciones más pequeño indica un núcleo sólido con amplio consenso, como no podía ser de otra manera debido a la complejidad de la enfermedad del ojo seco. La evolución de la investigación en CC y ojo seco ha incluido desde el estudio de las CC y su densidad hasta la formulación de lágrimas artificiales y conservantes, pasando por la clasificación de criterios diagnósticos de la enfermedad del ojo seco, el conocimiento inmunopatológico de la superficie ocular y la comprensión del papel de las mucinas, así como el reflejo neural de las acciones de la CC y su influencia en la película lagrimal. En ambos núcleos encontramos representadas las investigaciones que han ayudado a impulsar dicha evolución, siendo el objetivo común de todas ellas ampliar el conocimiento sobre las CC para mejorar los tratamientos de la enfermedad del ojo seco.

En cuanto a la pérdida de CC, el DEWS II continúa manteniendo como muy relevantes el estudio de Ralph¹⁹ y los de otros autores citados en el estudio. La pérdida de CC sigue siendo una característica de todos los tipos de enfermedad del ojo seco, ya que los niveles reducidos de mucinas alteran la expresión de glucocálix en las lágrimas. Esta expresión de glucocálix es probablemente una de las causas de la tinción de la superficie ocular. La falta de hidratación de la superficie ocular conduce a una ruptura temprana de la película lagrimal que hace aumentar la hiperosmolaridad lagrimal, estableciéndose así el mecanismo que perpetúa la enfermedad del ojo seco. El DEWS II reporta que la estimulación de nervios simpáticos o parasimpáticos puede inducir la liberación de mucina por parte de las CC. Las CC también participan

en tareas de defensa e inflamación en la superficie ocular, que todavía requieren más estudio.

Conclusión

La CC y la enfermedad del ojo seco son tema de estudio clave para los investigadores. Existen numerosas publicaciones y vínculos de conexión entre ellas. Nuestro estudio destaca la evolución temporal, los principales autores, sus publicaciones y el volumen de citas, contribuyendo al desarrollo científico de este campo. Los estudios sobre las CC han evolucionado considerablemente en los últimos años. Las técnicas más avanzadas de inmunofluorescencia para muestras de impresión conjuntival, los procedimientos de microscopía confocal y los estudios de histoquímica y ARNm ampliarán el conocimiento sobre las CC en el futuro. Los próximos años prometen ser notables para la investigación científica de la enfermedad del ojo seco.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Pflugfelder SC, Corrales RM, Paiva CS. T helper cytokines in dry eye disease. *Exp Eye Res.* 2013;117:118-25.
- Contreras-Ruiz L, Masli S. Immunomodulatory cross-talk between conjunctival goblet cells and dendritic cells. *PLoS One.* 2015;10:e0120284.
- Diebold Y, Rios JD, Hodges RR, Rawe I, Dartt DA. Presence of nerves and their receptors in mouse and human conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2270-82.
- Nelson JD, Craig JP, Akpek E, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, et al. TFOS DEWS II introduction. *Ocul Surf.* 2017;15:269-75.
- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CH, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf.* 2017;15:276-83.
- Leydesdorff L. Can scientific journals be classified in terms of aggregated journal-journal citation relations using the journal citation reports? *J Am Soc Inf Sci Tec.* 2006;57:601-13.

- González CM. Análisis de citación y de redes sociales para el estudio del uso de revistas en centros de investigación: 2009;38:46-55.
- Van Eck NJ, Waltman L. CitNetExplorer: a new software tool for analyzing and visualizing citation network. *Journal of Informetrics* 2014;8(4).
- CitNetExplorer@: Analyzing citation patterns in scientific literature. 2019. (Consultado el 08-02-2019.) Disponible en: <http://www.citnetexplorer.nl>.
- Van Eck NJ, Waltman L. Citation-based clustering of publications using CitNetExplorer and VOSviewer. *Scientometrics.* 2017;111:1053-70.
- Chen C. CiteSpace II: detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature. *J Am Soc Inf Sci Technol.* 2006;3:359-77.
- De Solla Price DJ. Little science, big science. New York: Columbia University Press; 1963.
- Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:16569-72.
- Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf.* 2007;5:75-92.
- Argüeso P, Balam M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1004-11.
- Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:330-7.
- De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, Rahman HT, Chang VY, Farley WJ, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2553-60.
- Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, George M, Tsumura T, Abelson MB, et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2602-9.
- Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol.* 1975;14:299-302.
- Dursun D, Wang M, Monroy D, Li DQ, Lokeshwar BL, Stern ME, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:632-8.
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res.* 1999;19:201-11.
- Murube J, Rivas L. Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity. *Eur J Ophthalmol.* 2003;13:115-27.
- Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea.* 2008;27:64-9.
- Zhang X, Chen W, De Paiva CS, Corrales RM, Volpe EA, McClellan AJ, et al. Interferon-γ exacerbates dry eye-induced apoptosis in conjunctiva through dual apoptotic pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:6279-85.
- Jumblatt JE, Jumblatt MM. Regulation of ocular mucin secretion by P2Y2 nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva. *Exp Eye Res.* 1998;67:341-6.
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2007;15:438-510.
- Marko CK, Menon BB, Chen G, Whitsett JA, Clevers H, Gipson IK, et al. Spdef null mice lack conjunctival goblet cells and provide a model of dry eye. *Am J Pathol.* 2013;183:35-48.
- Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea.* 2005;24:80-5.
- De Paiva CS, Rance JK, McClellan AJ, Shanmugam KP, Pangelinan SB, Volpe EA, et al. Homeostatic control of conjunctival mucosal goblet cells by NKT-derived IL-13. *Mucosal Immunol.* 2011;4:397-408.
- Pflugfelder SC, De Paiva CS, Moore QL, Volpe EA, Li DQ, Gumus K, et al. Aqueous tear deficiency increases conjunctival interferon-γ (IFN-γ) expression and goblet cell loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:7545-50.
- Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea.* 2001;20:873-7.
- Xiong C, Chen D, Liu J, Liu B, Li N, Zhou Y, et al. A rabbit dry eye model induced by topical medication of a preservative benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:1850-6.
- Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly H, Baudouin FB. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:312-34.
- Kinoshita S, Awamura S, Oshiden K, Nakamichi N, Suzuki H, Yokoi N. Rebamipide Ophthalmic Suspension Phase II Study Group. Rebamipide (OPC-12759) in the treatment of dry eye: a randomized, double-masked, multicenter, placebo-controlled phase II study. *Ophthalmology.* 2012;119:2471-8.
- Albietz JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res.* 2001;22:8-18.
- Guzey M, Ozardali I, Kilic A, Basar E, Dogan Z, Satıcı A, et al. The treatment of severe trachomatous dry eye with canalicular silicone plugs. *Eye (Lond).* 2001;15:297-303.